

Année 2015

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

TAWIL Sophie
Née le 4 janvier 1986, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 15 octobre 2015

**Les freins à la vaccination contre les papillomavirus :
enquête chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans**

Président de thèse : **Professeur LUTON Dominique**

Directrice de thèse : **Docteur BOURGUIGNON Véronique**

DES de médecine générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Luton. Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect.

A Mesdames les membres du jury : Pr Aumont et Pr Brun-Vézinet. Merci d'avoir accepté de juger mon travail et soyez assurées de ma sincère reconnaissance.

Au Dr Bourguignon. Merci pour ton implication et ton accompagnement dans ce travail et pour m'avoir tant appris avec patience et dévouement. Merci également pour la confiance que tu me témoignes.

Aux Dr Azoulay, Dr Boccara, Dr Martin, Dr Mouriès, Dr Riera-Ponge, Dr Samama et Dr Sauvage-Rigal. Merci d'avoir participé à ce projet qui n'aurait pas pu se faire sans votre investissement.

Au Dr Picard. Merci pour votre aide précieuse dans l'analyse statistique de ce travail.

A Amandine, Camille, Claire, Laurène, Noémie et Victoire. Merci d'avoir fait de ces longues années des moments inoubliables.

A Aurélie, Eléonor, Eva, Marie, Noémie, Roxane, Sarah, Sophie et Térésa. Merci pour ces nombreuses années d'amitié, si chère à mon cœur.

A mes parents. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté. Ce sont vos encouragements et votre soutien qui m'ont permis d'avancer. Je vous dédie cette thèse en espérant qu'elle sera à la hauteur des précédentes générations de Dr Tawil.

A Pauline. Merci d'être celle sans qui je ne serai pas la même. Je t'aime fort.

A Julien. Merci pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien et d'avoir su me donner confiance dans cette dernière ligne droite.

A Paul, ma plus belle réussite.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CIN	Néoplasie cervicale intra-épithéliale
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CPRD	Clinical practice research datalink
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
FCV	Frottis cervico-vaginal
HCSP	Haut conseil de santé publique
HPV	Papillomavirus humains
IARC	International agency for research on cancer
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INVS	Institut national de veille sanitaire
IST	Infection sexuellement transmissible
PGR	Plan de gestion des risques
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
VaIN	Néoplasie vaginale intra-épithéliale
VIN	Néoplasie vulvaire intra-épithéliale
VLP	Virus like particle = pseudo-particule virale

Table des matières

INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES.....	9
I. Les papillomavirus	9
A. Propriétés générales.....	9
a. Structure.....	9
b. Classification.....	10
c. Cycle de réplication virale	12
d. Oncogénèse virale.....	14
e. Pathogénicité	15
B. L'infection génitale par papillomavirus humains	18
a. Transmission.....	18
b. Prévalence	19
c. Facteurs de risque	22
d. Evolution.....	23
e. Réponse immunitaire.....	24
II. La vaccination anti papillomavirus.....	27
A. Mécanisme d'action	27
B. Vaccins disponibles.....	27
a. Composition	28
b. Indications et recommandations françaises.....	29
c. Posologie	29
d. Interactions avec d'autres médicaments	30
e. Coût	30
C. Efficacité	31
D. Immunogénicité.....	36
E. Protection croisée	39
F. Tolérance et effets secondaires.....	40
a. Avant l'obtention de l'AMM.....	40
b. Après l'obtention de l'AMM	42
G. Impact de la vaccination	47
a. Modélisation de l'impact épidémiologique et socio-économique.....	47
b. Impact réel	49
c. Couverture vaccinale.....	50
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE	53
I. Matériel et méthode	53
A. Contexte et objectifs	53
B. Description de l'étude.....	53
a. Sélection de la population.....	53
b. Elaboration du questionnaire.....	54
c. Déroulement de l'étude.....	54
d. Recrutement des médecins.....	55
e. Recueil et analyses statistiques des données	55

II. Résultats	55
A. Participation.....	55
B. Caractéristiques de la population	55
C. Réponses aux questionnaires	56
a. Statut vaccinal de l'enfant.....	56
b. Connaissances des parents et identification des sources de renseignement	57
c. Intention vaccinale et motifs de refus	59
d. Place du médecin traitant et autres sources d'information.....	60
e. Evaluation de la confiance donnée par les parents aux autorités de santé.....	62
f. Avis du médecin.....	62
D. Analyse statistique des facteurs pouvant être liés à l'intention vaccinale.....	62
III. Discussion	64
A. Discussion de la méthodologie	64
B. Discussion des résultats.....	66
CONCLUSION	72
ANNEXES	74
BIBLIOGRAPHIE	77
RESUME	82

Liste des figures et tableaux

- Figure 1 : modèle de la capside virale d'un papillomavirus
- Figure 2 : Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16
- Figure 3 : Classification des HPV selon leur tropisme
- Figure 4 : Classification des HPV à tropisme ano-génital selon leur potentiel oncogène
- Figure 5 : Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien
- Figure 6 : Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus
- Figure 7 : Risque cumulatif d'infection à HPV chez la jeune fille (15-19 ans) depuis le 1^e rapport sexuel
- Figure 8 : Prévalence spécifique par classe d'âge de l'ADN des HPV à haut risque oncogène chez 3700 femmes à leur entrée dans un programme de dépistage, et incidences spécifiques par classe d'âge du cancer du col de l'utérus, aux Pays-Bas
- Figure 9 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus
- Figure 10 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN
- Figure 11 : Mise en place schématique des réponses immunitaires anti HPV au cours d'une infection
- Figure 12 : Les deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché
- Figure 13 : Suivi de l'immunogénicité de Cervarix®
- Figure 14 : Couverture vaccinale HPV (3 doses)
- Figure 15 : Couverture vaccinale HPV (1 dose) en fonction de l'âge et des cohortes de naissance
- Figure 16 : Sources d'information en matière de vaccination anti HPV
- Figure 17 : Motifs de refus de la vaccination anti HPV
- Figure 18 : Importance de l'avis du médecin traitant
- Figure 19 : La place des autres avis
- Figure 20 : Confiance dans les recommandations des autorités de santé
- Tableau 1 : Principales caractéristiques des 2 vaccins anti HPV
- Tableau 2 : Effets indésirables de Gardasil® répertoriés par ordre de fréquence
- Tableau 3 : Effets indésirables de Cervarix® répertoriés par ordre de fréquence
- Tableau 4 : Caractéristiques de la population
- Tableau 5 : Statut vaccinal des enfants
- Tableau 6 : connaissances de la population en matière d'infection à HPV
- Tableau 7 : Facteurs d'acceptabilité
- Tableau 8 : calcul du RR de chacun des facteurs associés à l'intention vaccinale

Introduction

Le cancer du col de l'utérus fait plus d'un quart de million de victimes par an à l'échelle mondiale et ce majoritairement dans les pays en développement où les ressources sont faibles.

En France on dénombre chaque année environ 3000 nouveaux cas, 1000 décès et un diagnostic de néoplasie cervicale de haut grade ou de cancer est posé chez 30 000 femmes.

Or la plupart de ces décès pourraient être évités puisque nous disposons d'un test cytologique, le frottis cervico-vaginal (FCV), permettant de dépister les lésions précancéreuses.

L'introduction du FCV a permis de diminuer considérablement l'incidence du cancer du col de l'utérus passant de 22/100 000 en 1975 à 8/100 000 en 2000.

Cependant depuis les années 2000, les chiffres stagnent et on constate qu'une proportion importante de femme échappe à ce dépistage. Sur la période allant de 2007 à 2009, le taux global de couverture des femmes de 25-65 ans par le FCV a été estimé à 58,5%.

C'est dans ce contexte qu'en 2007, s'appuyant sur le rôle étiologique démontré de l'infection par certains papillomavirus humains (HPV) dans la carcinogenèse du col, que la vaccination anti HPV est recommandée en France.

Alors que la couverture vaccinale de certains pays européens atteint les 70 à 80% (Danemark, Portugal, Royaume-Uni) celle de la France reste très insuffisante avec 20% des jeunes filles de 16 ans ayant reçu un schéma complet. Par ailleurs une diminution régulière de cette couverture est observée depuis 2010 marquant ainsi un infléchissement de l'adhésion à cette vaccination.

Parce que la vaccination anti HPV est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans, le consentement parental est nécessaire. Ainsi l'acceptation par les parents est un déterminant majeur du succès de cette vaccination.

Devant ces constats nous avons réalisé une étude ayant pour but d'identifier les freins à la vaccination anti HPV chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans, d'évaluer son taux d'acceptabilité et de déterminer les facteurs liés à cette acceptabilité.

Première partie : état des connaissances

I. Les papillomavirus

A. Propriétés générales

a. Structure

Les papillomavirus sont des virus appartenant à la famille des Papillomaviridae. Ils sont de petite taille (52 à 55nm de diamètre) et non enveloppés, donc très résistants aux conditions environnementales.

Ils sont composés d'une capsidie formée de 72 capsomères et d'un génome fait d'un double brin d'ADN circulaire d'environ 8000 paires de base dont un seul brin est codant.

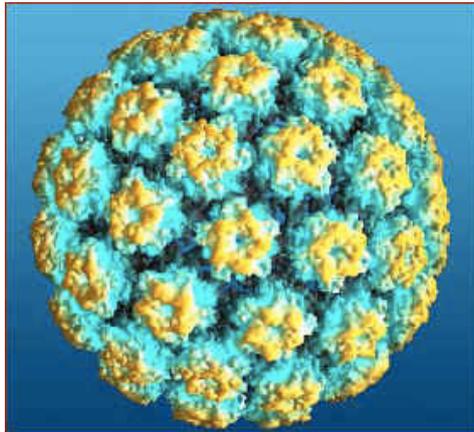


Figure 1 : Modèle de la capsidie virale d'un papillomavirus (1)

Au sein de cet ADN, on distingue 3 régions génomiques :

- La région tardive L (Late) qui code pour les deux protéines de structure (L1 et L2) qui composent la capsidie.
- La région précoce E (Early), subdivisée en plusieurs régions (E1 à E7), qui code pour des protéines non structurales nécessaires à la réplication de l'ADN viral et à l'assemblage de nouvelles particules virales au sein des cellules infectées.

- La région LCR (Long Control Region) non codante qui contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale.

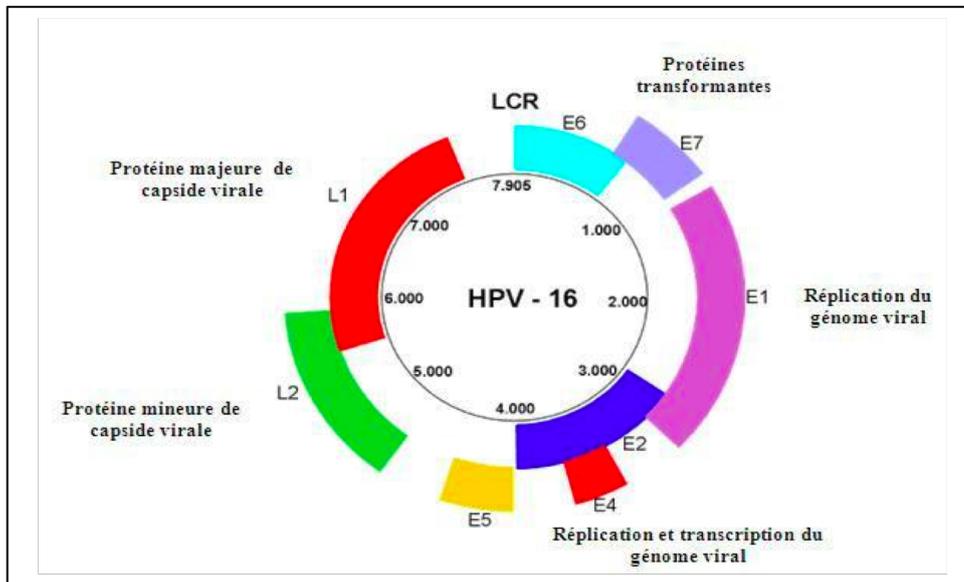


Figure 2 : Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16 (2)

Les papillomavirus peuvent infecter l'espèce humaine comme de nombreux autres espèces de mammifères et d'oiseaux. Ils sont spécifiques d'espèce c'est-à-dire que chaque espèce est contaminée par des papillomavirus différents, qui lui sont spécifiques. Il n'existe pas d'infection croisée entre espèces.

Les papillomavirus sont épithéliotropes, c'est-à-dire qu'ils infectent les épithéliums cutanés et muqueux. Ils ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens pluristratifiés comme la peau et les muqueuses génitale ou buccale qui sont en différenciation constante. La caractéristique principale des papillomavirus étant de favoriser la prolifération des cellules qu'ils infectent, ils peuvent être responsables de tumeurs, bénigne ou maligne.

b. Classification

A l'heure actuelle plus de 200 génotypes de papillomavirus ont été identifiés, parmi lesquels 118 totalement séquencés dont 96 HPV (3).

- Classification basée sur la séquence génomique

La comparaison des séquences nucléotidiques du gène de la protéine L1 des différents types d'HPV est la base de la classification en genres, espèces, types et variants. Une différence de plus de 10% dans la séquence permet de différencier un nouveau génotype d'HPV. Une différence comprise entre 2 et 10% définit l'appartenance à un sous type et une différence de moins de 2% définit un variant.

- Classification basée sur leur tropisme

On distingue les HPV à tropisme cutané de ceux à tropisme muqueux. Cependant il existe certains types d'HPV qui peuvent appartenir aux 2 catégories.

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Figure 3 : Classification des HPV selon leur tropisme (4)

- Classification basée sur leur pouvoir oncogène

Parmi les HPV à tropisme muqueux il a été identifié une trentaine de génotypes infectant préférentiellement la sphère ano-génitale. La classification de ces HPV selon leur pouvoir oncogène est basée sur le risque de cancer du col de l'utérus qui leur est associé. On distingue ainsi les HPV à haut risque oncogène, impliqués dans les lésions de haut grade et les cancers invasifs, des HPV à bas risque que l'on retrouve dans les lésions bénignes ne présentant pas de risque d'évolution maligne.

Haut risque oncogène	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Faible risque oncogène	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Figure 4 : Classification des HPV à tropisme ano-génital selon leur potentiel oncogène (5)

En ce qui concerne les HPV à tropisme cutané il n'existe pas à l'heure actuelle de classification selon leur pouvoir oncogène.

c. Le cycle de réplication virale (6)

A la faveur d'une microlésion, les virus infectent les cellules souches basales de l'épithélium qui ont pour rôle de se différencier afin de fournir des cellules épithéliales kératinisées qui migrent vers la surface.

Le cycle de réplication virale s'effectue en parallèle de la différenciation des cellules souches de l'épithélium infecté.

- Entrée cellulaire

Les HPV se fixent sur des récepteurs cellulaires situés sur la membrane des cellules souches puis l'entrée dans la cellule se fait par endocytose. L'ADN viral est libéré de sa capsidie et transporté au niveau du noyau via le réseau protéique du cytosquelette où il est maintenu sous la forme d'épisome (ADN circulaire extra chromosomique).

- Réplication de l'ADN viral

Le cycle viral comporte 2 phases distinctes.

La première, non productive, est observée dans la couche basale de l'épithélium. On assiste à une amplification du génome viral sous sa forme épisomale. Cette amplification est limitée afin d'obtenir 50 à 100 copies par cellule. Cette étape est sous le contrôle des protéines précoces régulatrices E1 et E2. Il s'agit de la phase d'établissement. Cette étape du cycle est dite non productive car il n'y a pas de production de virion.

La seconde phase, étroitement liée au processus de différenciation des cellules épithéliales, se déroule dans les couches superficielles de l'épithélium. Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés dans les cellules infectées: une intensification de l'amplification du génome viral et la transcription des gènes tardifs dans le cytoplasme. Ainsi l'expression des protéines L1 et L2 dans les couches superficielles de l'épithélium permet l'encapsidation du génome au niveau du noyau et la production de nouveaux virions. Les virions infectieux sont ensuite libérés dans le milieu extérieur avec les cellules desquamantes. Cette étape du cycle est dite productive puisque les virions sont formés. Ces virions poursuivent leur propagation au sein de l'épithélium infecté et/ou sont transmis à un autre individu par contact direct.

Le cycle viral est étroitement dépendant du cycle cellulaire. Pour maintenir les cellules en cycle les protéines régulatrices E6 et E7 sont exprimées dans les couches supra basales à un faible taux.

Dans un certain nombre de cas le virus peut rester à l'état latent dans les cellules basales de l'épithélium. Les protéines tardives ne sont alors pas exprimées et il n'y a pas de production de virion. Ces infections latentes asymptomatiques ne conduisent à aucune anomalie. Cependant il s'agit d'un réservoir viral à partir duquel le cycle de réplication peut se relancer suite à des facteurs endogènes ou exogènes et être à l'origine de lésion.

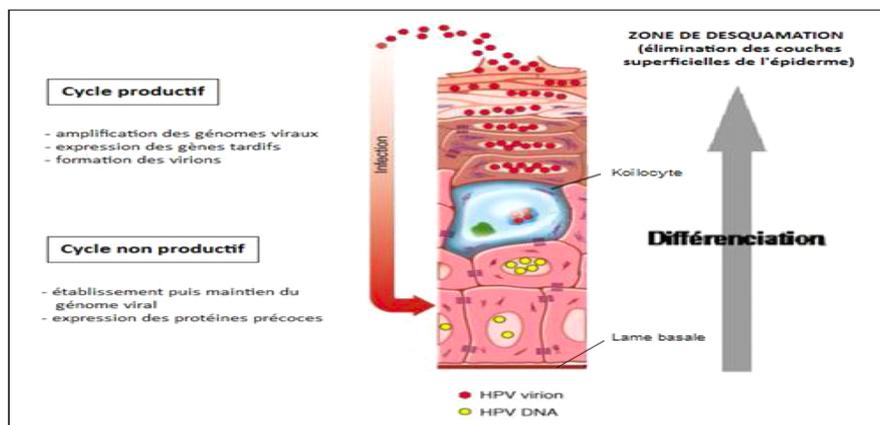


Figure 5 : Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien (7)

d. Oncogenèse virale

Le mécanisme d'oncogenèse des HPV est lié à une perturbation de la prolifération cellulaire. Il s'agit de l'intégration du génome de l'HPV dans celui de la cellule hôte. C'est un événement qui n'apparaît que tardivement lors d'une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène.

Après un certain nombre d'années d'évolution, le génome de l'HPV passe de la forme épisomale à la forme linéaire afin de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Lors de cette intégration on assiste d'une part à l'inactivation de la protéine E2, répresseur transcriptionnel des protéines E6 et E7, et d'autre part à l'expression continue et concomitante des protéines E6 et E7 à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées. Cela est expliqué par une forte affinité entre les protéines E6 et E7 et les protéines suppresseurs de tumeurs p105Rb-hypophosphorylée et p53.

Ainsi l'action combinée des oncoprotéines virales E6 et E7 conduit à une prolifération cellulaire non contrôlée. Cette prolifération s'accompagne de l'accumulation d'anomalies génétiques qui conduisent à l'immortalisation puis à la transformation de la cellule en cellule maligne.

On rencontre ce phénomène dans la plupart des cancers invasifs et des lésions de haut grade liées aux HPV.

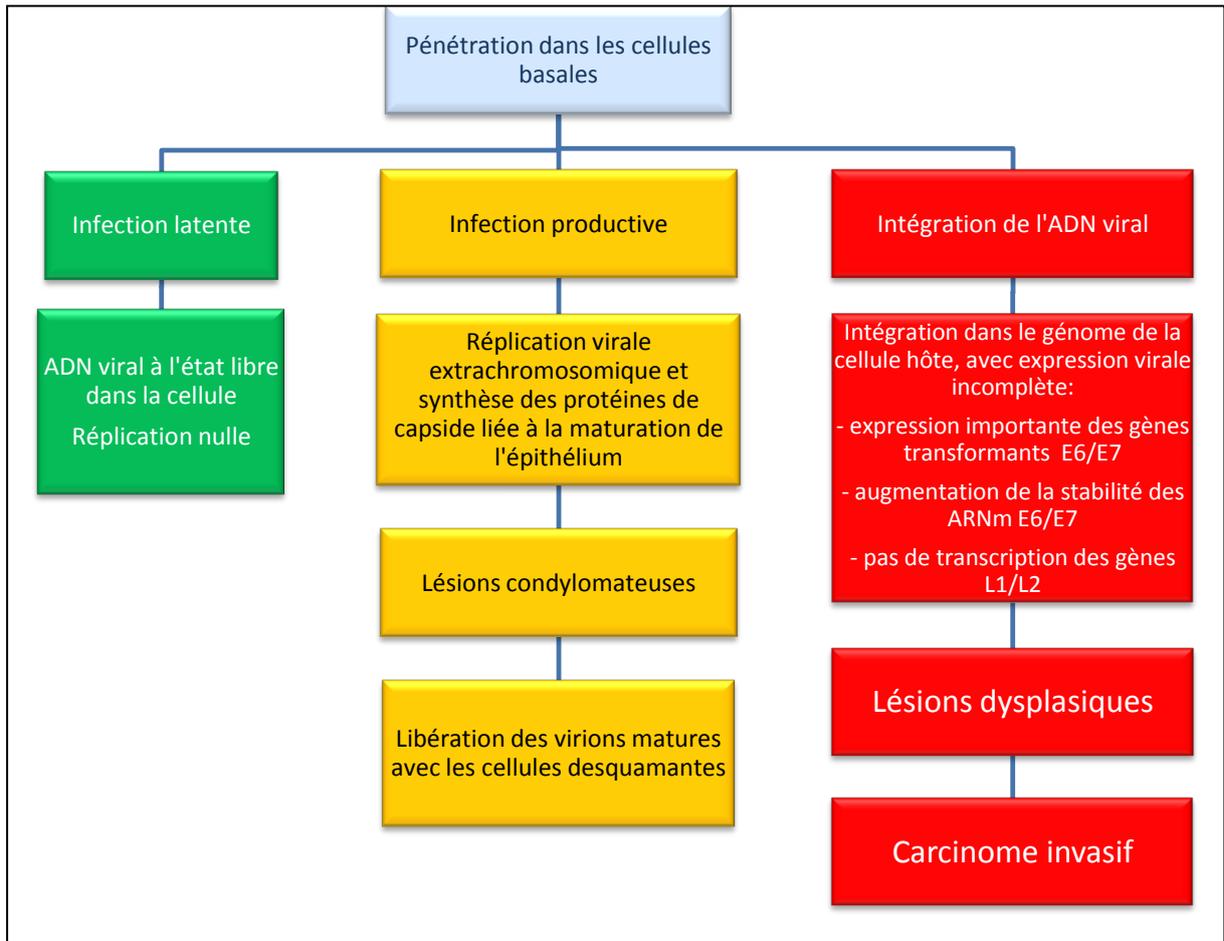


Figure 6 : Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus (8)

e. Pathogénicité

Les lésions induites par les HPV sont multiples et dépendent à la fois de l'épithélium cible et du génotype d'HPV impliqué.

• Les lésions cutanées

Les lésions cutanées liées à HPV sont essentiellement représentées par les verrues cutanées et l'épidermodysplasie verruciforme.

Les verrues cutanées sont des lésions tumorales bénignes très contagieuses et fréquentes (7 à 10% de la population), rencontrées essentiellement chez les enfants scolarisés et les jeunes adultes. Elles se développent principalement au niveau des extrémités et du visage.

La transmission peut se faire par auto inoculation, par contact direct avec une peau infectée

ou par contact indirect (vêtement ou sol souillé).

L'évolution naturelle peut être favorable puisque 60% des verrues cutanées guérissent spontanément en 2 ans. Les HPV les plus fréquemment impliqués sont les génotypes 1, 2, 3, 4 et 10. Les verrues cutanées ne favorisent pas la survenue de cancer cutané.

L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie génétique rare caractérisée par une infection cutanée chronique disséminée à HPV. Il s'agit d'une infection à HPV 5 et 8 dans 80% des cas. Ces HPV ont un potentiel oncogène si bien que les patients peuvent développer de multiples carcinomes épidermoïdes au niveau des zones photo exposées dès l'âge de 30-40 ans (9).

- Les lésions des muqueuses ano-génitales

Les condylomes acuminés ou verrues génitales

Il s'agit de lésions bénignes apparaissant sur les organes génitaux externes (vulve, lèvres, pénis, périnée), le vagin, le col de l'utérus ou la région péri anale.

Ils sont dus à une infection à HPV à tropisme muqueux de bas risque oncogène, HPV 6 et 11 dans 90% des cas (10).

La transmission se fait par contact direct, essentiellement par voie sexuelle (très rarement lors d'une transmission néonatale).

La prévalence est d'environ 1% de la population sexuellement active (11).

La durée d'incubation des condylomes acuminés est en moyenne de 3 mois mais peut parfois atteindre plusieurs années.

L'évolution spontanée ou sous traitement se fait le plus souvent vers la régression. Le risque évolutif des condylomes acuminés vers un carcinome épidermoïde est très faible (12).

Les néoplasies intra épithéliales

Suite à une infection par des HPV à tropisme muqueux, principalement de haut risque oncogène, des néoplasies intra-épithéliales peuvent se développer au niveau du col de

l'utérus (CIN), du vagin (VaIN), de la vulve (VIN), du pénis ou du canal anal.

Les néoplasies intra-épithéliales ou lésions précancéreuses sont des lésions caractérisées par un trouble de la croissance et de la différenciation de l'épithélium. Par définition la lésion est strictement intra-épithéliale et ne franchit pas la membrane basale. Ces lésions peuvent exister sous des formes plus ou moins graves et sont ainsi classées en 3 grades selon le degré de désorganisation de l'épithélium.

Au niveau du col de l'utérus, on distingue les lésions de bas grade (CIN I) et les lésions de haut grade (CIN 2 et 3).

Les cancers causés par les HPV à haut risque à tropisme muqueux

Une proportion importante de certains cancers est liée à une infection par des HPV à haut risque oncogène (13,14).

- Cancer du col de l'utérus : 99,7%

L'HPV 16 est très largement le génotype le plus fréquent dans les cancers invasifs du col de l'utérus avec une prévalence de 73%, suivi des HPV 18 (19%), 31 (7%) et 33 (4%).

Les génotypes 16 et 18 causent environ 70% des cancers du col de l'utérus

- Cancer de l'anus : 90%

Plus de 90% des cancers de l'anus sont attribuables aux HPV 16 et 18.

- Cancer de la vulve et du vagin : 40 à 60%

80% des cancers de la vulve et du vagin sont attribuables aux HPV 16 et 18.

- Cancer du pénis : 40%

60% des cancers du pénis sont attribuables aux HPV 16 et 18.

Les HPV ont également été mis en évidence dans des muqueuses extra génitales comme la cavité buccale, l'oropharynx et le larynx où ils sont également impliqués dans 10 à 30% des cancers. Plus de 90% de ces cancers sont liés aux HPV 16 et 18.

B. L'infection génitale à HPV

a. Transmission

L'infection à HPV est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) qui concerne la population générale, aux côtés des infections à Chlamydia Trachomatis et de l'herpès génital. Elle est également la première des IST virales (12).

La transmission se fait essentiellement par contact direct entre muqueuses génitales. Tout acte sexuel avec ou sans pénétration (doigt-vulve, pénis-vulve) est associé à un risque d'infection par l'HPV (15). Ainsi les adolescents qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements ou des préliminaires, même sans rapport sexuel avec pénétration, sont à risque (16).

Une étude canadienne de 2006 a permis d'estimer la probabilité de transmission des HPV lors d'une pénétration sexuelle à 40% en moyenne en cas de portage de l'un des partenaires (17). Ce chiffre, beaucoup plus élevé que pour les autres IST virales (VIH, herpès génital), se rapproche de la probabilité de transmission des IST bactériennes : Chlamydia Trachomatis 20%, gonocoque 50%, syphilis 60%.

Les HPV sont donc des virus hautement transmissibles. On estime que 70% des hommes et des femmes sexuellement actifs contracteront une infection à HPV au moins une fois au cours de leur vie (18).

S'il contribue en partie à réduire le risque de transmission, le pouvoir protecteur du préservatif reste controversé, le virus pouvant se situer au niveau de zones génitales non couvertes. Néanmoins selon une étude publiée en 2006, son utilisation systématique lors des rapports sexuels avec pénétration réduirait de 70% l'incidence de l'infection (19).

D'autres modes de contamination ont été décrits et peuvent, de façon plus anecdotique, être responsables d'infection génitale : contamination périnatale, auto inoculation, objets souillés.

Les HPV sont des virus non enveloppés donc très résistants aux conditions environnementales. Ils peuvent survivre dans le milieu extérieur et donc être transmis par

des mains ou des objets souillés.

Par auto inoculation les HPV peuvent se propager à un épithélium voisin.

La transmission materno-fœtale verticale lors de l'accouchement est possible. L'exemple majeur est la papillomatose juvénile du tractus respiratoire qui touche des enfants de moins de 5 ans. Il s'agit d'une transmission des HPV 6 ou 11 lors de l'accouchement par une mère porteuse de condylomes acuminés génitaux lors du passage de la filière génitale.

b. Prévalence

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, les infections par HPV touchent 660 millions de personnes dans le monde et le nombre de nouvelles infections génitales chez la femme est estimée à 30 millions par an (2).

- Disparité de la prévalence selon les pays

L'étude épidémiologique menée par l'International Agency for Research on Cancer (IARC) sur plus de 1500 femmes issues de 111 pays montre que, tous âges confondus, la prévalence mondiale des infections génitales à HPV (tous types confondus) est de 10,5%. Cette étude fait également état d'une large variabilité de cette prévalence entre les pays étudiés allant de 1,4% en Espagne à 25,6% au Niger (20).

La prévalence, tous âges et tous types d'HPV confondus, est estimée à 25,6% en Afrique, à 8,7% en Asie, à 14,3% en Amérique du Sud et à 5,2% en Europe.

- Disparité de la prévalence selon l'âge des patientes

La transmission des HPV se fait dès les premiers rapports sexuels au cours de l'adolescence. Le risque de primo-infection à HPV chez les jeunes filles de 15 à 19 ans est de 60% dans les 5 ans suivant le 1^{er} rapport sexuel.

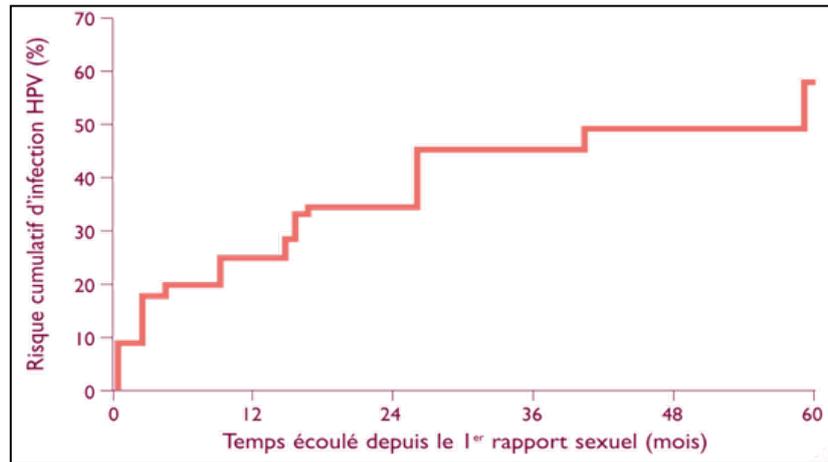


Figure 7 : Risque cumulatif d'infection à HPV chez la jeune fille (15-19 ans) depuis le 1^e rapport sexuel (21)

On observe une augmentation très rapide du taux de prévalence au cours des premières années d'activité sexuelle jusqu'à obtention d'un pic dans la tranche d'âge 20-25 ans suivi d'une lente diminution.

Cette diminution est expliquée à la fois par l'acquisition d'une immunité aux différents types d'HPV et par la diminution du nombre de partenaires sexuels avec l'âge.

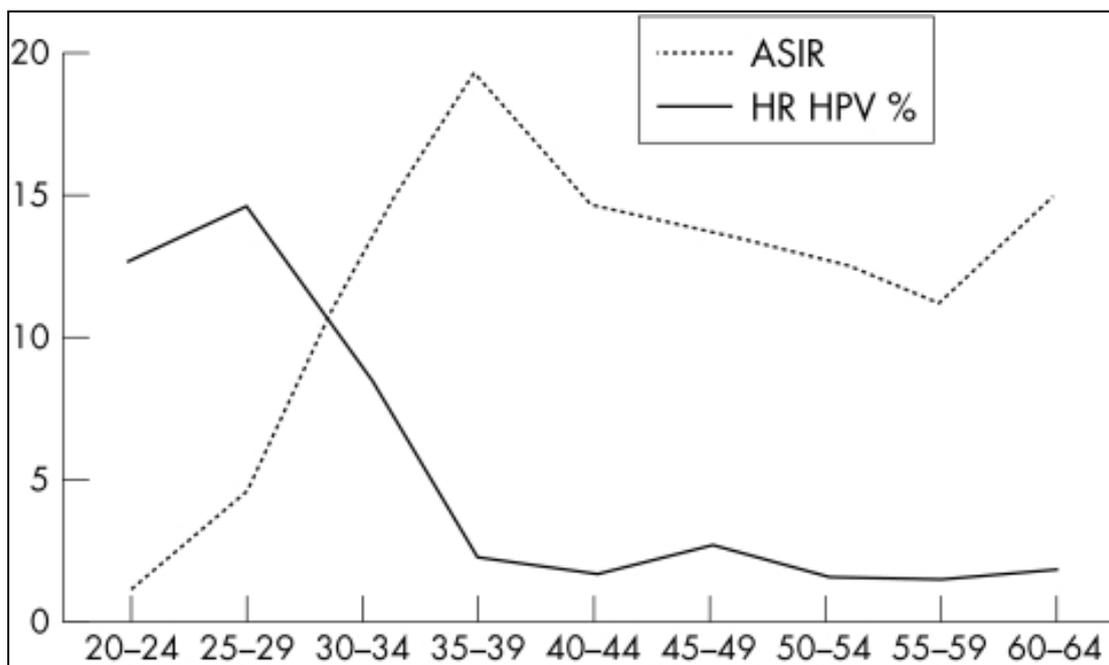


Figure 8 : Prévalence spécifique par classe d'âge de l'ADN des HPV à haut risque oncogène chez 3700 femmes à leur entrée dans un programme de dépistage, et incidences spécifiques par classe d'âge du cancer du col de l'utérus, aux Pays-Bas (22)

Un deuxième pic de prévalence, plus petit, est également observé vers 45-50 ans. Sa signification n'est pas claire : s'agit-il de nouvelles infections à HPV acquise avec de nouveaux partenaires sexuels et/ou de réactivation d'infection latente ? Toutefois ce deuxième pic d'infection à HPV explique la recrudescence des dysplasies observées chez les patientes de 55-60 ans.

- Disparité de la prévalence selon le type d'HPV

Parmi les infections à HPV, il semblerait que la prévalence soit plus élevée pour les HPV à haut risque oncogène que pour les HPV à bas risque.

En effet d'après la même étude menée par l'IARC la prévalence mondiale des infections à HPV à haut risque est de 7,6% versus 2,9% pour celle des HPV à bas risque.

Parmi les femmes HPV positives recensées 66,8% étaient infectées par un HPV à haut risque et 27,7% par un HPV à bas risque.

Parmi les femmes infectées par un HPV à haut risque, respectivement 19,7%, 7,6%, 7,5% et 7,2 étaient infectées par les génotypes 16, 58, 31 et 18.

- Distribution des génotypes d'HPV en France (23)

En France, des données métropolitaines ont été recueillies, portant sur des centaines de prélèvements provenant de cancers invasifs du col de l'utérus et de l'anus, des lésions de bas grade et haut grade du col de l'utérus et de condylomes acuminés.

Les HPV 16 et 18 sont respectivement retrouvés dans 73% et 19% des cancers invasifs du col de l'utérus suivis des HPV 31 (7%) et 33 (4%).

L'HPV 16 est retrouvé dans 62% des lésions de haut grade du col de l'utérus suivi des HPV 31 (12%) et 52 (9%).

Les HPV 16 et 66 sont respectivement retrouvés dans 21% et 25% des lésions de bas grade du col de l'utérus suivis des HPV 53 (18%) et 51 (17%).

Les HPV 6 et 11 sont respectivement retrouvés dans 68% et 16% des condylomes acuminés

suis de l'HPV 51 (8%).

Enfin les HPV 16 et 18 sont retrouvés dans 75% et 6% des cancers invasifs de l'anus suivis des HPV 52 (5,2%) et 33 (4,9%)

c. Facteurs de risque de l'infection à HPV

De nombreuses études ont permis l'identification des principaux facteurs favorisant la transmission d'une infection à HPV.

On retrouve principalement la précocité des premiers rapports sexuels, la multiplicité des partenaires sexuels et le faible intervalle entre 2 partenaires sexuels (24).

Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col de l'utérus deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport sexuel a lieu après 20 ans. Cette relation entre précocité des rapports sexuels et risque de cancer du col de l'utérus reflète une grande sensibilité du col de l'utérus durant l'adolescence.

De même, le risque de développer un cancer du col de l'utérus est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant eu dix partenaires sexuels différents, comparativement à celles n'ayant eu qu'un seul partenaire (25).

La présence d'une autre IST et la consommation de tabac sont également considérées comme des facteurs de risque en diminuant la protection immunitaire contre la pénétration des HPV et/ou en fragilisant les épithéliums (15).

Le rôle de la circoncision reste débattu. Plusieurs études indiquent qu'elle diminue le risque de transmission des HPV et semble réduire le risque de cancer du col de l'utérus chez la partenaire sexuelle (26,27).

Cependant certains pays où la circoncision est une pratique universelle sont parmi les pays comptant de très fortes incidences de cancer du col de l'utérus.

d. Evolution de l'infection génitale à HPV

Les infections à HPV peuvent évoluer selon 2 modes : la clairance ou la persistance.

Après une primo-infection en règle générale inapparente, la très grande majorité des infections régresse spontanément : il s'agit de la clairance virale. En effet en moyenne 70% des infections à HPV disparaissent spontanément en 12 mois et 90% en 24 mois (12).

Les infections à HPV à bas risque sont éliminées plus facilement que celles à HPV à haut risque. On estime que la clairance des HPV à bas risque est de l'ordre de 3 à 6 mois tandis que celle des HPV à haut risque est de l'ordre de 12 à 16 mois (6).

La mise en place d'une réponse immunitaire efficace joue un rôle important dans la clairance virale.

A contrario, dans un faible pourcentage de cas, le virus peut se maintenir : il s'agit de la persistance virale.

La persistance peut être totalement asymptomatique avec un virus à l'état latent, être à l'origine de lésions bénignes à l'occasion d'une infection productive ou être à l'origine de lésions potentiellement malignes en cas d'intégration du génome à la cellule hôte.

Seule la persistance d'une infection à HPV à haut risque expose aux risques de néoplasie intra épithéliale de haut grade et de cancer.

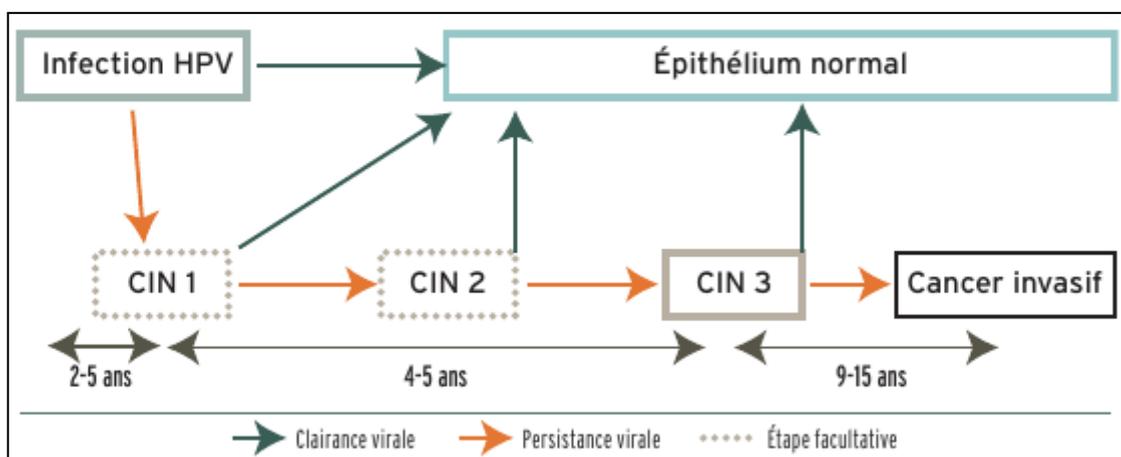


Figure 9 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (28)

Toute néoplasie intra-épithéliale a elle-même une probabilité de régresser spontanément via le même phénomène de clairance virale à chaque étape de son évolution, ainsi qu'une probabilité de persister ou de progresser vers un stade plus avancé. Dans le cas de l'atteinte du col de l'utérus, on retrouve les probabilités suivantes pour chacune des lésions précancéreuses :

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 %

Figure 10 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (29)

D'une femme à l'autre le risque de voir persister une infection à HPV varie. Plusieurs facteurs favorisant la persistance de l'infection à HPV ont été identifiés (28) :

- Facteurs liés à l'HPV : génotype du virus (HPV 16 et 18), charge virale élevée, infection simultanée par plusieurs HPV oncogènes, infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype.
- Facteurs liés à l'hôte : déficit immunitaire constitutionnel, facteurs génétiques en rapport avec le complexe majeur d'histocompatibilité, parité élevée du fait de modifications hormonales.
- Facteurs environnementaux : déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation), tabagisme, contraception orale > 5 ans

e. Réponse immunitaire à l'infection par HPV

La régression spontanée d'une forte proportion des infections par HPV laisse sous entendre une réponse immunitaire. Cette réponse est de 2 types : une réponse humorale et une réponse cellulaire.

- La réponse humorale

La réponse humorale est basée sur la production d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales de la capsid (essentiellement L1). Ces anticorps, principalement de type IgG, ont pour mission de bloquer la pénétration des virus dans l'épithélium cible. Ce sont les lymphocytes B qui sont responsables de la production de ces anticorps.

Après une infection par HPV, on détecte des anticorps à la fois dans le sérum et dans les sécrétions cervicales (via un mécanisme de transsudation).

L'apparition des anticorps anti-capsid viraux est lente, retardée et leur pic d'intensité est faible du fait de l'absence de virémie.

En effet ils n'apparaissent en général que 18 mois après la détection de l'ADN viral avec un taux de séroconversion proche de 60% (30,31).

Les anticorps disparaissent avec le temps mais peuvent persister plus de 10 à 20 ans à faible taux (32).

Ainsi cette réponse immunitaire humorale naturelle ne joue aucune rôle dans le contrôle des infections déjà établies ou l'évolution des lésions et a peu d'impact sur la réinfection ultérieure par le même virus.

- La réponse cellulaire

La réponse cellulaire est basée sur une action contre les protéines précoces. Elle s'oppose à l'extension des lésions existantes et à leur transformation.

Les cellules de Langerhans de l'épithélium infecté internalisent le virus pour le transporter au ganglion de drainage où l'antigène viral est présenté, via des cellules présentatrices d'antigène, aux lymphocytes T (CD4 et CD8). Les lymphocytes T ainsi stimulés migrent vers l'épithélium infecté afin de détruire les kératinocytes infectés selon 2 modalités :

- soit par mise en place précoce d'une réponse immune auxiliaire grâce aux lymphocytes CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance virale. Ces lymphocytes sont dirigés contre les protéines précoces E2 et E6.

- Soit par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes CD8 qui éliminent les cellules infectées. Ces lymphocytes sont dirigés contre les protéines précoces E6 et E7.

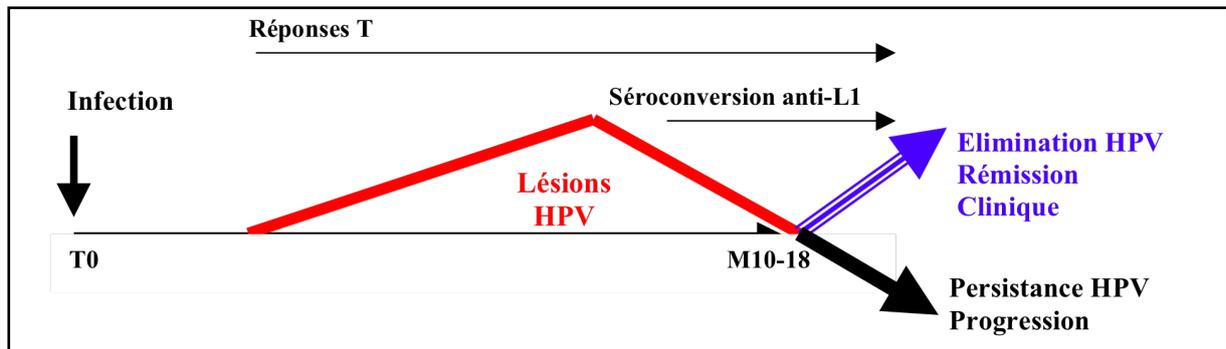


Figure 11 : Mise en place schématique des réponses immunitaires anti HPV au cours d'une infection (12)

- Echappement à la réponse immunitaire

La persistance d'une infection à HPV ou la récurrence d'infection de même type à l'origine du développement de lésions précancéreuses est le témoin d'un échappement du système immunitaire face aux HPV, échappement qui est propre à chaque individu.

L'échappement est plus marqué dans le cas des infections à HPV oncogènes.

Plusieurs mécanismes d'échappement semblent impliqués (12) :

- La faible production virale, l'infection à HPV étant essentiellement productive dans le cadre des condylomes acuminés.
- L'absence de lyse cellulaire qui s'accompagne d'une absence de réaction inflammatoire et de cytokines pro inflammatoires locales contribuant à un défaut d'activation lymphocytaire.
- Un défaut d'initiation de la réponse immunitaire via un déficit en cellule de Langerhans.
- La modification des niveaux d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité.

Ainsi la réponse immunitaire naturelle, bien qu'elle soit imparfaite, permet dans la plupart des cas la guérison spontanée. Cependant dans certains cas, notamment les infections à HPV oncogènes, un ensemble de mécanisme limite cette réponse immunitaire, favorisant alors la persistance et la progression des lésions induites.

II. La vaccination anti HPV

A. Mécanisme d'action du vaccin

Dans le cas de la vaccination anti HPV on parle de vaccin prophylactique, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un vaccin indiqué dans la prévention primaire des infections à HPV.

Les vaccins prophylactiques anti HPV reposent sur la découverte dans les années 90 des propriétés d'auto assemblage en pseudo-particule virale de la protéine majeure de la capsid des virus HPV (protéine L1).

La protéine L1 a la capacité spontanée de s'auto-agencer pour former une enveloppe sphérique semblable au virus que l'on appelle pseudo-particule virale (VLP).

Les VLP possèdent une morphologie quasiment identique à celle du virus et trompent le système immunitaire qui induit alors la production d'un fort taux d'anticorps neutralisants spécifiques.

Les VLP sont produites par génie génétique in vitro, en introduisant le gène L1 dans différentes cellules eucaryotes (cellule d'insecte, levure).

Les anticorps sériques produits en réponse à l'injection des VLP sont dirigés contre la protéine L1 du virus. Ils sont ensuite transsudés du sérum vers la muqueuse cervicale où ils pourront neutraliser les virions avant leur entrée dans les cellules basales de l'épithélium en se fixant à la protéine L1 de la capsid virale. Ce processus prévient l'acquisition d'une infection à HPV.

Ces pseudo-particules n'ont ni pouvoir infectieux ni pouvoir oncogène.

B. Vaccins disponibles

Se basant sur le principe de fabrication par VLP deux vaccins anti-HPV ont été développés : Gardasil® et Cervarix®.



Figure 12 : Les deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché

Gardasil® est un vaccin quadrivalent développé par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD qui a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en septembre 2006 et est commercialisé en France depuis novembre 2006.

Cervarix® est un vaccin bivalent développé par le laboratoire GlaxoSmithKline, il a obtenu son AMM européenne en septembre 2007 et est commercialisé en France depuis mars 2008. Ces deux vaccins s'administrent par voie intramusculaire.

a. Composition :

Ces deux vaccins diffèrent par leur composition en substance active et en adjuvant.

	Gardasil®	Cervarix®
Teneur en VLPI par dose	Type 6 : 20 µg Type 11 : 40 µg Type 16 : 40 µg Type 18 : 20 µg	- - Type 16 : 20 µg Type 18 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	AS04 associant un sel d'hydroxyde d'aluminium et un composant immunogène MPL

Tableau 1 : Principales caractéristiques des 2 vaccins anti HPV (33)

b. Indications et recommandations françaises :

Gardasil® est indiqué à partir de l'âge de 9 ans dans la prévention des lésions génitales précancéreuses de haut grade du col de l'utérus (CIN 2, CIN 3), de la vulve (VIN 2, VIN 3) et du vagin (VaIN 2, VaIN 3), dans la prévention du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales (condylomes acuminés) dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 (34).

Cervarix® est indiqué à partir de l'âge de 9 ans dans la prévention des lésions génitales précancéreuses de haut grade du col de l'utérus (CIN 2, CIN 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV 16 et 18 (35).

Conformément à l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 28 septembre 2012 la vaccination contre les infections à HPV est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus (36).

c. Posologie

Dans le cas de l'utilisation de Gardasil® il est recommandé que les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus soient vaccinées selon le schéma à 2 doses espacées de 6 mois et les jeunes filles âgées de 14 à 19 ans révolus selon le schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Pour les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose devra être administrée (37).

Dans le cas de l'utilisation de Cervarix® il est recommandé que les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus soient vaccinées selon le schéma à 2 doses espacées de 6 mois et les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus selon le schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus ayant déjà initié et ayant déjà reçu 2 doses dans un délai inférieur à 5 mois, une troisième dose devra être administrée 5 mois après la deuxième dose (38).

d. Interactions avec d'autres médicaments (33)

• Interactions avec d'autres vaccins

D'après l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 la co-administration (en des sites d'injection différents) est possible pour Gardasil® et Cervarix® avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T), coquelucheux acellulaire (ca) et poliomyélitique (P) et un vaccin hépatite B sans interférence cliniquement significative avec la réponse immunitaire vis-à-vis de chaque vaccin.

Une tendance à une plus faible moyenne géométrique des titres en anticorps anti HPV a été observée dans le groupe recevant l'administration concomitante du vaccin combiné dTcaP sans que la signification clinique de cette observation ne soit connue.

De même les moyennes géométriques des titres en anticorps anti HBs étaient inférieures lors de la co-administration mais la signification clinique n'est pas connue.

Cervarix® peut être administré de façon concomitante à un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B sans interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chaque vaccin.

• Interactions avec des hormones contraceptives

Il n'a pas été démontré que la contraception hormonale a un impact sur l'efficacité de Gardasil® ou Cervarix®

e. Coût (33)

Les deux vaccins sont remboursés à 65% par l'Assurance Maladie dans le cadre de leurs indications, le reste étant à la charge du patient ou de sa mutuelle.

Une dose de Gardasil® coûte 123,44€ et une dose de Cervarix® coûte 109,60€.

C. Efficacité d'après les études cliniques

Compte tenu de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et de son évolution lente, les lésions génitales précancéreuses ont été utilisées comme marqueur de substitution dans les études d'efficacité.

a. Efficacité de Gardasil® (34,39)

L'efficacité préventive de Gardasil® a été évaluée au cours de 4 études cliniques internationales, contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phase II (études 005 et 007) et III (études 013 ou FUTURE I et 015 ou FUTURE II) incluant au total 20 541 femmes âgées de 16 à 26 ans.

L'objectif était l'évaluation du vaccin (en 3 doses à 0, 2 mois et 6 mois) sur la prévention des dysplasies du col, de la vulve et du vagin et des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et/ou 18.

Les études ont inclus des femmes sans sélection préalable, infectées ou non par un ou plusieurs types d'HPV ciblés par le vaccin, et n'ayant pas d'antécédent de dysplasie du col. A l'inclusion un FCV, une recherche du génome viral d'HPV et une sérologie ont été réalisés.

Une analyse combinée des résultats de l'efficacité vaccinale des 4 études a été planifiée afin d'évaluer l'efficacité préventive du vaccin sur la réduction du risque de survenue :

- des dysplasies du col (CIN 2, CIN 3, adénocarcinome in situ) dus aux HPV 16 ou 18 (critère principal)
- des dysplasies de la vulve (VIN 2 et VIN 3) dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 (critère secondaire)
- des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 (critère secondaire)

L'évaluation de l'efficacité s'est faite sur différentes populations :

- *Population per protocole* : population non infectée à l'inclusion par un ou plusieurs types d'HPV ciblés par le vaccin et pendant les 7 mois suivants la première injection et ayant reçue les 3 doses. Cette population est le reflet de la population cible.

- *Population en intention de traiter* : population ayant reçue au moins 1 injection quel que soit son statut HPV initial. Cette population est le reflet de la population générale.

Une analyse intermédiaire a été réalisée sur ces populations après un suivi moyen de 2 ans.

Dans la population per protocole l'efficacité vaccinale intermédiaire a été de :

- 100% (IC à 95% : 92,9-100) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18
- 100% (IC à 95% : 41,4-100) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 98,9% (IC à 95% : 93,7-100) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18

Dans la population en intention de traiter l'efficacité vaccinale intermédiaire a été de :

- 39% (IC à 95% : 23,3-51,7) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18
- 68,1% (IC à 95% : 22,7-88,5) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 68,5% (IC à 95% : 57,5-77) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18

En terme d'efficacité vaccinale les résultats de la population en intention de traiter sont inférieurs à ceux obtenus dans la population per protocole.

Dans un second temps une analyse finale a été réalisée sur ces mêmes populations après un suivi moyen de 3,6 ans.

Le critère principal est resté le même, il a été rajouté aux critères secondaires celui de la réduction du risque de dysplasies vaginales (VaIN 2 et VaIN 3) associées aux HPV 6, 11, 16 et 18.

Dans la population per protocole l'efficacité vaccinale en fin d'étude a été de :

- 98,2% (IC à 95% : 93,5-99,8) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18
- 100% (IC à 95% : 67,2-100) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 99,0% (IC à 95% : 96,2-99,9) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 100% (IC à 95% : 55,4-100) sur la prévention des dysplasies vaginales associées aux HPV 6, 11, 16 et 18

Dans la population en intention de traiter l'efficacité vaccinale en fin d'étude a été de :

- 51,8% (IC à 95% : 41,1-60,7) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18
- 73,3% (IC à 95% : 40,3-89,4) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 80,3% (IC à 95% : 73,9-85,3) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 85,7% (IC à 95% : 37,6-98,4) sur la prévention des dysplasies vaginales associées aux HPV 6, 11, 16 et 18

En conclusion :

- L'efficacité vaccinale de Gardasil® en prévention des dysplasies du col associées aux HPV 16 et /ou HPV 18 évaluée versus placebo lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans a été confirmée et maintenue dans l'analyse finale après un suivi médian de 3,6 ans dans toutes les populations analysées.
- L'efficacité vaccinale de Gardasil® en prévention des dysplasies vulvaires associées aux HPV 6, 11, 16, 18 à 2 ans a été confirmée en fin d'étude dans les différentes populations analysées.

- L'efficacité vaccinale de Gardasil® en prévention des condylomes acuminés associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 évaluée à 2 ans a été confirmée en fin d'étude dans les différentes populations analysées.
- L'efficacité vaccinale de Gardasil® en prévention des dysplasies vaginales associées aux HPV 6, 11, 16, 18 a été démontrée en fin d'étude.
- Aucune efficacité thérapeutique du vaccin n'est attendue.

b. Efficacité de Cervarix® (35,40)

L'efficacité préventive de Cervarix® a été évaluée au cours d'une étude internationale de phase III (étude HPV 008 ou PATRICIA) menée en double aveugle, contrôlée (contre un vaccin anti hépatite A jouant le rôle de placebo) incluant au total 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'objectif de l'étude était l'évaluation du vaccin (en 3 doses à 0, 1 mois et 6 mois) sur la prévention des dysplasies du col CIN2+ (c'est-à-dire les CIN 2, CIN 3 ou les adénocarcinomes in situ) dus aux HPV 16 et/ou 18.

L'étude a inclus des femmes sans sélection préalable, infectées ou non par HPV et ayant un FCV normal ou de bas grade. A l'inclusion un FCV, une recherche du génome viral d'HPV et une sérologie ont été réalisés.

Une analyse intermédiaire, après suivi moyen de 15 mois après la 1^{ère} dose, a été réalisée sur une population de femmes qui à l'inclusion n'avait pas d'infection en cours (non porteuse d'anticorps anti HPV ou d'ADN HPV 16 et/ou 18), avait un FCV normal ou de bas grade et avait reçue au moins 1 dose de vaccin ou de placebo.

Le critère principal d'efficacité était la réduction par rapport au placebo du risque de survenue des lésions CIN 2+ dues aux HPV 16 et/ou 18 chez des femmes HPV ADN négatif et séronégatives vis à vis des HPV 16 et/ou 18.

L'efficacité vaccinale préventive intermédiaire a été de :

- 90,4% (IC à 97,9% : 53,4-99,3 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et/ou 18
- 93,3% (IC à 97,9% : 47,0-99,9 ; $p = 0,0005$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16
- 83,3% (IC 97,9% de -73,8 – 99,9 ; $p = 0,125$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 18

Ainsi l'efficacité vaccinale préventive a été constatée dans le cadre des lésions CIN 2+ associées aux HPV de type 16 et/ou 18 et de type 16 mais pas dans celui des lésions CIN 2+ associées aux HPV de type 18.

Plusieurs des lésions CIN 2+ contenaient de multiples types d'oncogènes (notamment des HPV autres que ceux présents dans le vaccin). Une analyse complémentaire a donc été réalisée pour déterminer l'efficacité du vaccin contre les lésions exclusivement dues aux HPV 16 et/ou 18.

Ainsi l'analyse a exclu trois cas de CIN 2+ qui n'ont pas été considérés comme étant dus à une infection par des HPV 16 et/ou 18 acquises au cours de l'étude.

Cette nouvelle analyse montre une efficacité vaccinale préventive de :

- 100% (IC à 95% : 74,2-100 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et/ou 18
- 100% (IC à 95% : 64,5-100 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16
- 100% (IC 95% de -49,5-100 ; $p = 0,0625$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 18

Dans un second temps l'efficacité vaccinale de Cervarix® a été évaluée dans une analyse finale menée après un délai moyen de 40 mois après la 3^{ème} dose (35) (41).

Cette analyse finale a été réalisée sur une population per protocole, c'est-à-dire les femmes ayant un test ADN HPV 16/18 négatif et une sérologie négative à l'inclusion, un test ADN HPV 16/18 négatif à 6 mois, un FCV normal ou de bas grade et ayant reçu 3 doses de vaccin.

L'efficacité vaccinale préventive dans l'analyse finale a été de :

- 92,9% (IC à 95% : 79,9-98,3 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et/ou 18
- 95,7% (IC à 95% : 82,9-99,6 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16
- 86,7% (IC à 95% : 39,7-98,7 ; $p = 0,0013$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 18

Ainsi cette analyse finale démontre l'efficacité vaccinale préventive de Cervarix® dans la prévention des lésions CIN 2+ associées individuellement à HPV 16 et 18.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude comparant l'efficacité de Gardasil® et de Cervarix®.

D. Immunogénicité

L'immunogénicité est définie comme la capacité d'un antigène à provoquer une réponse immunitaire spécifique.

Il existe une forte corrélation entre le niveau des anticorps dans le sang et celui dans les sécrétions cervico-vaginale, c'est pourquoi l'immunogénicité vaccinale est évaluée sur la base des taux d'immunoglobulines G sériques (42).

Le taux minimal d'anticorps protecteurs n'ayant pas été défini pour les vaccins anti HPV le vaccin est considéré comme immunogène sur sa capacité à induire des taux d'anticorps supérieurs ou égaux à ceux obtenus lors de l'infection naturelle.

a. Immunogénicité de Gardasil® (39)

L'immunogénicité de Gardasil® a été évalué chez 8915 femmes âgées de 18 à 26 ans et chez 3400 filles et garçons âgés de 9 à 15 ans.

Au total, selon une analyse combinée réalisée chez l'ensemble des sujets ayant reçu Gardasil®, respectivement 99,8%, 99,8%, 99,8% et 99,5% des sujets ont développé des anticorps anti HPV 6, 11, 16 et 18 mois après la 3^{ème} dose de vaccin.

Après vaccination par Gardasil® les anticorps atteignent un pic au 7^{ème} mois après la première dose, puis décroissent rapidement pour atteindre un plateau au 24^{ème} mois, dont le taux est supérieur à celui de l'immunité naturelle.

L'immunogénicité de Gardasil® chez les filles et garçons âgés de 9 à 15 ans a été comparée à celle des femmes âgées de 16 à 26 ans (protocole 016). Il a été montré que la moyenne géométrique des titres d'anticorps anti HPV 6,11, 16 et 18 observée au cours du 7^{ème} mois chez les garçons et les filles de 9 à 15 ans n'était pas inférieure à celle observée chez les femmes de 16 à 26 ans, chez lesquelles l'efficacité a été établie.

Ainsi cette réponse immunitaire a permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 9 à 15 ans les données d'efficacité vaccinale de Gardasil® observés chez les femmes adultes.

De plus cette même étude a comparé l'immunogénicité de Gardasil® chez des filles de 9-15 ans à celle des femmes de 16-26 ans. Il a été montré que l'immunogénicité était liée à l'âge. En effet les taux d'anticorps au 7^{ème} mois post-vaccination étaient significativement plus élevés chez les sujets de moins de 12 ans. Ainsi la réponse vaccinale est d'autant meilleure que la vaccination est initiée plus tôt.

Les données de l'étude de phase II nommée 007 sur le suivi à 5 ans, ont montré que le plateau d'anticorps atteint à 24 mois restait stable jusqu'au 60^{ème} mois au moins pour les 4 HPV chez les femmes âgées de 16 à 23 ans.

b. Immunogénicité de Cervarix® (40) (35)

L'immunogénicité de Cervarix® a été évaluée dans deux études cliniques de phase II (études 001/007) suivies d'une étude de phase III (étude HPV 023) chez des femmes de 15 à 25 ans.

99,9% des sujets ont eu une séroconversion 1 mois après la 3^{ème} dose de vaccin à la fois pour l'HPV de type 16 et 18.

Dans ces études, les courbes des moyennes géométriques des titres d'anticorps induits par la vaccination montraient un pic au 7^{ème} mois et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du 18^{ème} mois jusqu'au 101^{ème} mois, date de fin du suivi.

A la fin du suivi (suivi médian de 7,9 ans après la 1^{ère} dose de vaccin) 100% des femmes (IC 95% 95,8-100) sont restées séropositives vis-à-vis des HPV 16 et 18 et les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et 18 étaient respectivement 13 et 11 fois plus élevées que celles observées à la suite d'une infection naturelle.

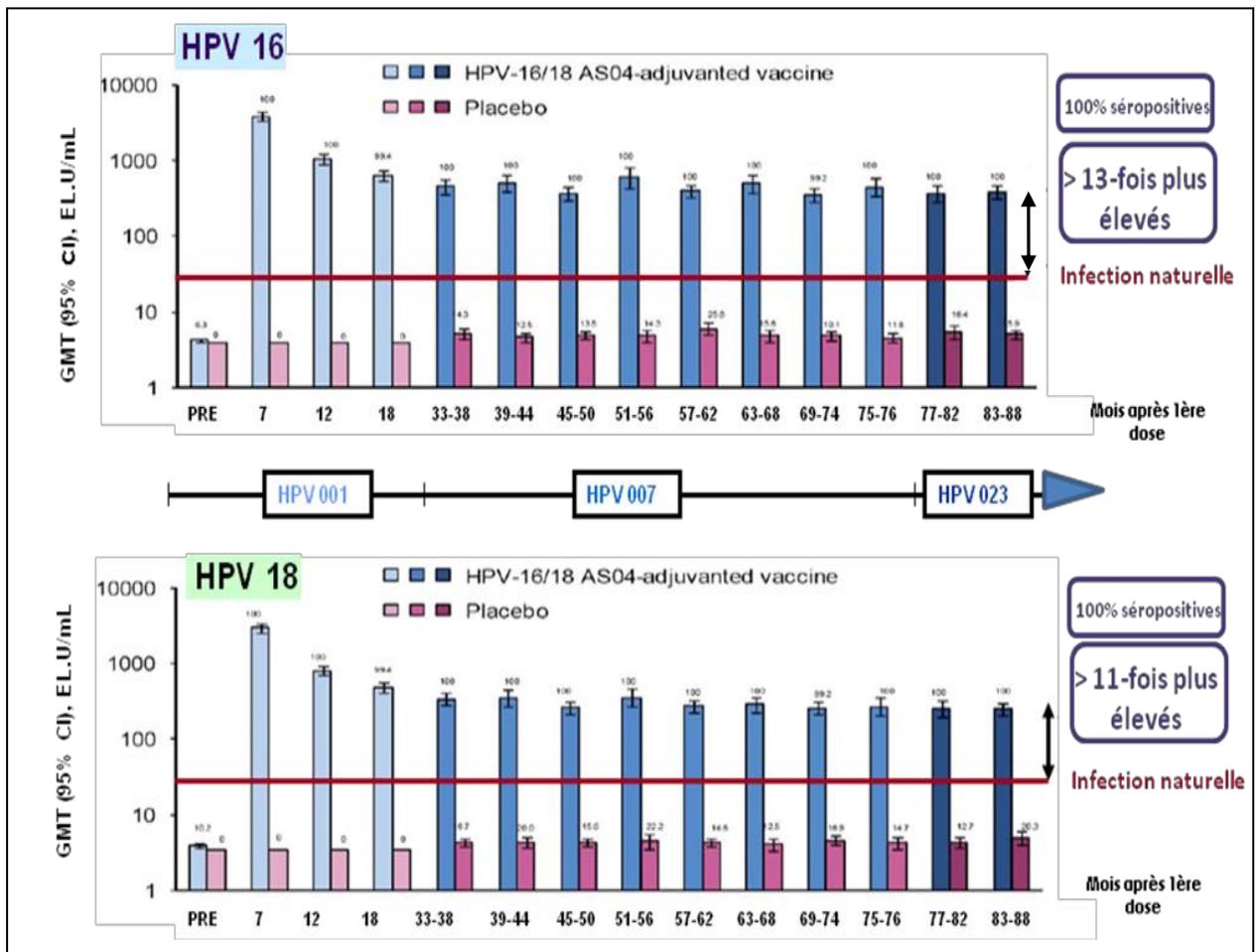


Figure 13 : Suivi de l'immunogénicité de Cervarix® (43)

Dans deux études cliniques de phase III (études HPV 012 et 013), les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et 18 étaient au moins 2 fois plus élevées chez les adolescentes de 10-14 ans que chez les femmes de 15-25 ans.

Ainsi cette réponse immunitaire a permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 10 à 14 ans les données d'efficacité vaccinale de Cervarix® observées chez les femmes adultes.

Enfin l'étude HPV-010 a comparé l'immunogénicité de Cervarix® à celle de Gardasil®. Dans la population étudiée de 18 à 26 ans les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et 18 induites par Cervarix® étaient respectivement 3,7 et 7,3 fois plus élevées que celles induites par Gardasil®.

Néanmoins il n'est pas possible actuellement d'affirmer qu'un titre d'anticorps plus élevé soit corrélé à une plus longue durée de protection.

E. Protection croisée

La protection croisée est définie comme une protection supplémentaire apportée par un vaccin contre des types viraux non directement ciblés par celui-ci.

Au sein des nombreux types d'HPV, il en existe qui sont phylogénétiquement proches :

- les HPV 31, 33, 35, 52 et 58 sont proches de l'HPV 16
- les HPV 39, 45, 59 et 68 sont proches de l'HPV 18

Que ce soit dans le cas du vaccin Gardasil® ou Cervarix®, l'hypothèse d'une protection croisée a été évoquée.

L'efficacité de Gardasil® en terme de protection croisée a été évaluée pour 10 types d'HPV oncogènes non vaccinaux structurellement apparentés aux HPV 16 et 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). L'analyse combinée finale de 2 études de phase III (études 013 et 015) a montré, après un suivi médian de 3,6 ans, une efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions CIN 2, CIN 3 et adénocarcinome in situ liées à l'HPV 31 (réduction

du risque de 55,6% avec IC 95% 26,0-74,1) (34,44).

L'efficacité de Cervarix® en terme de protection croisée a été évaluée pour 12 types d'HPV oncogènes non vaccinaux (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). L'étude HPV-008 a montré une efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions CIN 2+ liées à HPV 31 (réduction du risque de 92,0% avec IC 95% 66-99,2) et dans la prévention des infections persistantes à 6 mois liées aux HPV 31, 33 et 45 (43,44).

Dans une méta-analyse de 2012, l'efficacité de Cervarix® était plus élevée que celle de Gardasil® contre les infections persistantes à HPV 31 (77,1 % [IC 95%: 67,2 à 84,4] pour le vaccin bivalent versus 46,2 % [15,3 à 66,4] pour le vaccin quadrivalent, p=0,003) et HPV 45 (79,0 % [61,3 à 89,4] versus 7,8 % [-67,0 à 49,3], p=0,0003) et contre les lésions CIN2+ liées aux HPV 33 (82,3 % [53,4 à 94,7] versus 24,0 % [-71,2 à 67,2], p=0,02) et HPV 45 (100 % [41,7 à 100] versus -51,9 % [-1717,8 à 82,6], p=0,04) (45).

F. Tolérance et effets indésirables

a. Effets indésirables avant mise sur le marché

- Tolérance de Gardasil® issue des essais cliniques (12) (33)

Le profil de sécurité d'emploi de Gardasil® a été évalué sur un total de plus de 11.000 sujets âgés de 9 à 26 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les réactions au site d'injection et les céphalées avec respectivement 77,1% et 16,6% des sujets vaccinés.

Les effets indésirables liés au vaccin sont répertoriés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fièvre Erythème/douleur/gonflement au point d'injection
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Saignement/prurit au point d'injection
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	/
Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Urticaire
Très rare ($< 1/10\ 000$)	Bronchospasme

Tableau 2 : Effets indésirables de Gardasil® répertoriés par ordre de fréquence

L'analyse de l'ensemble de ces données a montré un profil de tolérance satisfaisant avec une prédominance des réactions locales au site d'injection et des cas de fièvres transitoires par rapport au groupe placebo.

Aucun risque important n'a été identifié durant la phase de développement clinique.

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte cependant 3819 femmes, dont 1894 vaccinées par Gardasil®, ont déclaré une grossesse durant le programme de développement clinique. Aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'analyse de ces données. Cependant les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil® durant la grossesse. La vaccination doit être reportée après le terme de la grossesse. Suite aux résultats d'une étude sur 995 mères allaitantes, Gardasil® peut être administré chez des femmes qui allaitent.

- Tolérance de Cervarix® issue des essais cliniques (33)

Le profil de sécurité d'emploi de Cervarix® a été évalué sur un total de plus de 16.000 sujets âgés de 10 à 72 ans. L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection, survenue après l'administration de 78% des doses.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalée Myalgie Fatigue Réaction au site d'injection (douleur, rougeur, gonflement)
Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)	Troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale) Fièvre Prurit, éruption cutanée, urticaire Arthralgies
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)	Infection des voies respiratoires supérieures Sensation vertigineuse Autre réaction au site d'injection (induration, paresthésie locale)

Tableau 3 : Effets indésirables de Cervarix® répertoriés par ordre de fréquence

Les réactions locales, les myalgies et les arthralgies ont été observées plus fréquemment dans le groupe Cervarix® que dans le groupe placebo.

Aucun risque important n'a été identifié durant la phase de développement clinique.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez la femme enceinte cependant 10.476 femmes, dont 5387 vaccinées par Cervarix®, ont déclaré une grossesse durant le programme de développement clinique. De manière générale, les proportions des issues des grossesses ont été comparables que ce soit dans le groupe Cervarix® ou placebo. Néanmoins ces données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Cervarix® durant la grossesse.

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration de Cervarix® chez leurs mères n'a pas été évalué dans des études cliniques. Cervarix® ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

b. Effets indésirables après mise sur le marché

Bien qu'aucun risque important n'ait été identifié durant la phase de développement clinique de Gardasil®, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a mis en place, en complément du plan de gestion des risques (PGR) européen, un PGR national afin de détecter et d'étudier tout signalement d'effet indésirable nouveau dans les conditions réelles

d'utilisation du vaccin.

- PGR de Gardasil®

Les mesures européennes mises en place dans le cadre du PGR sont (46) :

- Un programme de suivi de la sécurité d'emploi chez les femmes vaccinées après mise sur le marché évaluant les effets indésirables à court terme (résultats finaux obtenus en décembre 2010)
- Des études cas-témoins menées en France afin d'évaluer une éventuelle association entre Gardasil® et diverses pathologies auto-immunes (résultats finaux obtenus en février 2012)
- Des registres de suivi des grossesses mis en place aux États-Unis, au Canada et en France (résultats intermédiaires à 5 ans obtenus en mai 2011)
- Des études "Impact du vaccin en population", conduite en Norvège, en Suède, au Danemark et en Islande, dont un des objectifs consiste à décrire le profil de sécurité d'emploi en cas d'exposition pendant la grossesse (résultats intermédiaires à 5 ans obtenus en décembre 2012)
- Des études d'extension d'essais cliniques, afin d'évaluer la sécurité à long terme des sujets ayant reçu Gardasil®

Les mesures nationales mises en place dans le cadre du PGR sont (46) :

- Une surveillance nationale renforcée des effets indésirables assurée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux
- Un suivi du registre national des grossesses pour le Gardasil®, confié au CRPV de Lyon
- La participation d'un « Groupe national référent » mis en place par l'ANSM, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes
- Une étude préliminaire de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes sur les données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

rendue possible grâce à la contribution de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)

- La réalisation en 2014 d'une étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes en collaboration avec la CNAMTS

A ce jour plus de 127 millions de doses ont été délivrées dans le monde, dont environ 5,5 millions en France.

D'après le troisième bilan du PGR européen et national, publié en juillet 2011 et le bilan de suivi de pharmacovigilance, publié en avril 2014, les principales données de pharmacovigilance concernant Gardasil® depuis sa commercialisation sont :

- A la fin septembre 2013, 2092 notifications ont été recueillies et analysées. 76% d'entre elles concernent des effets indésirables connus non graves (fièvre, douleur au point d'injection, syncope vaso-vagale). Le taux de notification est estimé à 39,9 cas pour 100.000 doses et à 9,6 cas graves pour 100.000 doses (47)

- Les manifestations auto-immunes recueillies (démýélinisations aiguës centrales, arthrite, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant et thrombopénies) restent faibles et leur nombre (127 cas notifiés en France) inférieur à celui attendu dans la population générale sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles. Pour consolider ces données l'ANSM a lancé avec la CNAMTS et sur la base des données du SNIIRAM une étude de pharmaco-épidémiologie qui a pour objectif d'évaluer et de compléter les données sur le risque de survenue de maladies auto-immunes chez les femmes vaccinées.

- Aucun signal particulier n'a été identifié parmi les cas d'exposition à Gardasil® durant la grossesse.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, le rapport bénéfice/risque du vaccin Gardasil® reste favorable.

- Plan de gestion des risques de Cervarix®

Les mesures européennes mises en place dans le cadre du PGR sont (48) :

- Une étude observationnelle de cohorte (EPI-HPV-015) aux Etats-Unis dont l'objectif était d'étudier la survenue de maladies auto-immunes chez 140 000 jeunes femmes âgées de 9 à 25 ans après vaccination ou non par Cervarix® (étude arrêtée du fait de difficultés d'inclusion)
- Une étude observationnelle de cohorte (EPI-HPV-040) afin de comparer le risque de maladies auto-immunes chez des adolescentes et jeunes femmes âgées de 9 à 25 ans vaccinées ou non par Cervarix® au Royaume-Uni à partir des données de la base Clinical Practice Research Datalink (CPRD)
- Une étude observationnelle de cohorte (EPI-HPV-020) menée aux Etats-Unis et au Canada, afin d'évaluer le risque de fausse couche dans les 19 premières semaines de grossesse chez les jeunes filles âgées de 15 à 25 ans dont la date de vaccination est proche de la date de conception (étude arrêtée du fait de difficultés d'inclusion)
- Une étude observationnelle de cohorte (EPI-HPV-018) menée au Royaume-Uni à partir des données de la base CPRD, afin d'évaluer le risque de fausse couche dans les 23 premières semaines de grossesse chez les jeunes filles âgées de 15 à 25 ans dont la date de vaccination est proche de la date de conception
- La mise en place d'un registre des grossesses aux Etats-Unis et au Royaume Uni, afin de mieux décrire et d'analyser le profil de sécurité d'emploi du vaccin chez les femmes exposées à Cervarix® dans les 60 jours précédant la conception et à tout moment de la grossesse (registre en cours).
- Une étude de phase III/IV (HPV-040) en Finlande dont l'objectif est le suivi des éventuelles maladies auto-immunes jusqu'à l'âge de 18-19 ans (résultats intermédiaires obtenus en octobre 2012)

- Plusieurs essais cliniques avec pour objectifs respectifs d'étudier la coadministration avec d'autres vaccins, l'efficacité à long terme, le suivi de la prévalence des différents types d'HPV oncogènes, la sécurité et l'immunogénicité chez la femme séropositive au VIH, la sécurité et l'immunogénicité chez l'homme.

Les mesures nationales mises en place dans le cadre du PGR sont (48) :

- Une surveillance nationale renforcée des effets indésirables assurée par le CRPV de Bordeaux
- Un suivi du registre national des grossesses pour le Cervarix[®], confié au CRPV de Lyon
- La participation d'un « Groupe national référent » mis en place par l'ANSM, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes
- La réalisation d'une étude pharmaco épidémiologique, en collaboration avec la CNAMTS, visant à évaluer l'association entre vaccination anti-HPV et la survenue de maladies auto-immunes et d'autres événements d'intérêt (étude en cours)

D'après le bilan du PGR européen et national, publié en juillet 2011, et le rapport du CRPV de Bordeaux sur le suivi national des effets indésirables, publié en décembre 2011, les principales données de pharmacovigilance concernant Cervarix[®] depuis sa commercialisation sont :

- A la fin août 2011, 25 notifications ont été recueillies et analysées. Plus de 70% d'entre elles concernaient des effets indésirables connus bénins et transitoires avec une prédominance pour la douleur au site d'injection, les myalgies, les adénopathies et les syncopes
- Parmi les 25 cas, trois correspondant à des maladies auto-immunes ont été notifiés : 2 cas de purpura thrombopénique idiopathique et un cas de lupus érythémateux disséminé. L'analyse de ces cas n'a pas permis d'établir de lien de causalité entre la vaccination et ces maladies. Cependant la commission nationale de pharmacovigilance a proposé le maintien

d'un suivi renforcé ciblé sur les manifestations auto-immunes et la poursuite des études de pharmaco-épidémiologie.

- Un unique cas d'exposition à une vaccination par Cervarix® durant la grossesse a été signalé sans survenue d'événement indésirable.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, le rapport bénéfice/risque du vaccin Cervarix® reste favorable.

G. Impact de la vaccination

a. Modélisation de l'impact épidémiologique et médico-économique de la vaccination (49)

Mandaté par le Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France et le Comité Technique des Vaccinations, le Centre de Recherches Economiques, Sociologiques et de Gestion et l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) ont publié en mars 2007, une modélisation de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal.

Quatre stratégies ont été évaluées dans ce rapport :

- Le dépistage individuel seul,
- Le dépistage individuel associé à la vaccination,
- Le dépistage organisé au niveau national sur le modèle alsacien (convocation des femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas fait de FCV depuis 3 ans),
- Le dépistage organisé associé à la vaccination,

La stratégie de vaccination seule n'a pas été envisagée car la vaccination anti HPV ne protège pas contre l'ensemble des génotypes HPV oncogènes.

Concernant la vaccination, les hypothèses suivantes sont posées : les HPV 16 et 18 sont responsables de 75% des cancers du col, l'efficacité vaccinale contre les HPV vaccinaux est de 95%, il n'y a pas de perte d'immunité au cours du temps avec 3 doses, l'âge de la vaccination est fixée à 14 ans, toutes les femmes reçoivent les 3 doses sans rappel, 3 taux de couverture vaccinale sont envisagés 30%, 60% et 80%.

Les résultats de cette modélisation sont les suivants :

- Dépistage individuel versus dépistage organisé :

Par rapport à la situation actuelle (dépistage individuel), la mise en place d'un dépistage organisé national augmenterait le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées de 21,8% et réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers respectivement de 16,1% et 19,5%.

- Vaccination sans dépistage organisé :

Pour un taux de couverture vaccinale de 30%, la vaccination à 14 ans sans dépistage organisé, aurait un impact épidémiologique limité.

Pour un taux de couverture vaccinale de 80%, la vaccination à 14 ans sans dépistage organisé, aurait un impact important sur le nombre des lésions précancéreuses (- 29,8%) mais son impact sur le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers serait proche de celui du dépistage organisé seul (respectivement - 21,9% et - 16,3%)

- Vaccination associée au dépistage organisé :

La mise en œuvre simultanée de la vaccination, avec un taux de couverture de 80%, et du dépistage organisé permettrait de réduire le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (- 13,4%) et de réduire l'incidence du cancer du col et sa mortalité (respectivement de - 34,3% et - 32,2% par rapport à la situation actuelle). Cette réduction de 34,3% de l'incidence est 2 fois supérieure à celle attendue de la mise en œuvre seule du dépistage organisé.

L'évaluation médico-économique de cette modélisation montre que :

- L'organisation d'un dépistage national présente un rapport coût/efficacité de 22 700€ par année de vie sauvée (soit 11 000€ par année de vie sauvée pour la part de l'assurance maladie)

- La mise en place d'une vaccination avec une couverture vaccinale de 80%, sans organisation du dépistage, présente un rapport coût/efficacité de 45 200€ par année de vie sauvée (soit

28 800€ par année de vie sauvée pour la part de l'assurance maladie)

- La mise en place d'une vaccination avec une couverture vaccinale de 80% associée à un dépistage organisé présente un rapport coût/efficacité de 55 000€ par année de vie sauvée (soit 35 400€ par année de vie sauvée pour la part de l'assurance maladie)

Au total l'analyse coût/efficacité montre que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau national, mais aussi que l'introduction de la vaccination a un impact épidémiologique significatif.

b. Impact de la vaccination sur la population

Comme la plupart des pays industrialisés, la France a introduit la vaccination anti HPV en routine depuis 2007. Après presque 7 ans de recul, qu'en est-il de son impact en conditions réelles d'utilisation ?

Compte tenu de l'histoire naturelle longue du cancer du col, et sur le modèle des essais cliniques de phase III, les données d'impact en conditions réelles d'utilisation utilisent des marqueurs précoces tels que l'infection HPV, les condylomes et les lésions précancéreuses du col de l'utérus.

- Impact de la vaccination sur la prévalence de l'infection HPV

Dans une étude australienne *Tabrizi et al* ont montré une réduction de la prévalence des HPV vaccinaux (6, 11, 16 et 18) de 28,7% à 6,7% ($P < 0,001$) pour des jeunes femmes âgées de 18 à 24 ans quatre ans après l'introduction de la vaccination (50).

Aux Etats-Unis, *Markowitz et al* ont également montré que dans les quatre années suivant l'introduction de la vaccination, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué de 56% (IC 95% 38-69%) parmi les jeunes filles de 14 à 19 ans passant de 11,5 à 5,1% (51).

- Impact sur la prévalence et l'incidence des condylomes

C'est en Australie, où la vaccination a été introduite en 2007, que l'impact post vaccinal sur les condylomes a été le plus étudié. Dans l'étude de *Ali et al* la proportion de condylomes parmi les femmes éligibles au programme vaccinal a diminué entre 2007 et 2011 de 85,3% chez les 15-24 ans ($P < 0,001$) et de 33% chez les 25-34 ans ($P < 0,001$) (52).

Aux Etats-Unis l'étude de *Bauer et al* a montré une baisse significative de 35% ($P < 0,001$) entre 2007 et 2010 de la proportion de diagnostic de condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 21 ans et de 19% ($P < 0,001$) chez les plus de 21 ans (53).

- Impact sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Une analyse réalisée par *Crowe et al*, conduite sur les données des registres du dépistage et de vaccinations du Queensland en Australie pour des jeunes filles éligibles à la vaccination (12-26 ans en 2007) ayant eu un premier FCV entre 2007 et 2011, a montré que l'efficacité vaccinale d'un schéma complet du vaccin quadrivalent était de 46% pour les lésions de haut grade et de 34% pour les autres lésions, tous âges confondus (54).

c. Couverture vaccinale (55)

Entre 2007 et 2012, la vaccination de routine avec trois doses ciblait les jeunes filles âgées de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans. Depuis 2012, elle cible les jeunes filles entre 11 et 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, suivant l'avis du HCSP du 28 septembre 2012. Depuis 2014, suivant les avis du 20 février 2014 (Cervarix®) et du 28 mars 2014 (Gardasil®) du HCSP, le schéma à deux doses est recommandé pour les jeunes filles entre 11 et 14 ans, et reste inchangé à trois doses au-delà.

En France le suivi de la couverture vaccinale vis à vis des vaccins anti HPV est réalisée par l'INVS, à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires, chez les jeunes filles éligibles à la vaccination, c'est-à-dire nées depuis 1993 (14 ans en 2007).

Au 31 décembre 2013, la couverture vaccinale pour trois doses était de 38 % à 20 ans

(jeunes filles nées en 1993) avec un plateau atteint vers 17 ans. Cette couverture vaccinale était de 20 % à 16 ans (jeunes filles nées en 1997). A l'âge de 16 ans, les couvertures vaccinales des cohortes de naissance les plus jeunes sont les plus basses avec une couverture vaccinale pour trois doses passant de 27 % en 2011 (jeunes filles nées en 1995) à 20 % en 2013 (jeunes filles nées en 1997).

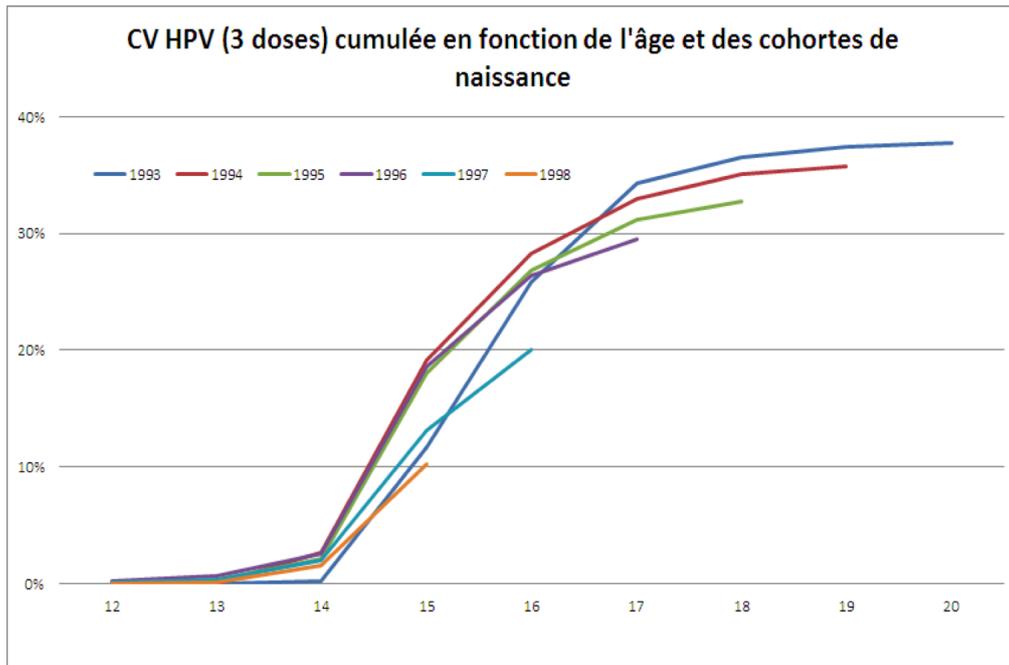


Figure 14 : Couverture vaccinale HPV (3 doses)

Au 31 décembre 2013, la couverture vaccinale pour au moins une dose était de 53 % à 20 ans (jeunes filles nées en 1993) avec un plateau atteint vers 18 ans. Cette couverture vaccinale était de 32% à 16 ans (jeunes filles nées en 1997) et de 18 % à 15 ans (jeunes filles nées en 1998).

A l'âge de 15 ans, les couvertures vaccinales des cohortes de naissance les plus jeunes sont les plus basses avec une couverture vaccinale pour au moins une dose passant de 26 % en 2011 (jeunes filles nées en 1996) à 18 % en 2013 (jeunes filles nées en 1998). La couverture vaccinale pour au moins une dose à 13 et 14 ans au 31 décembre 2013, était respectivement de 2 % et 4 %.

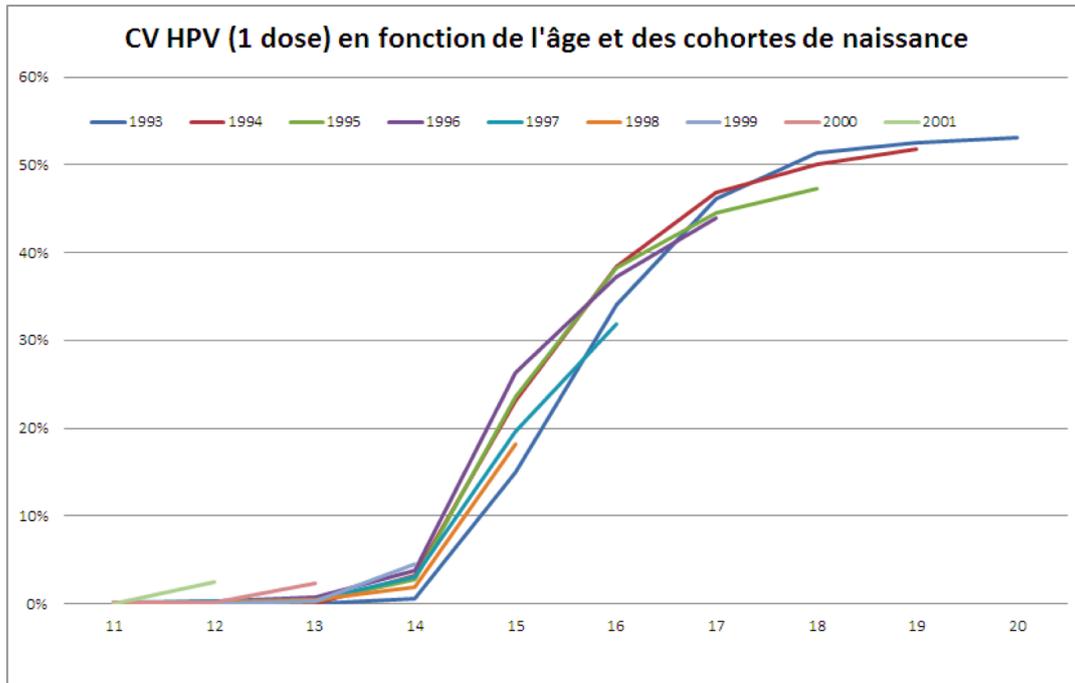


Figure 15 : Couverture vaccinale HPV (1 dose) en fonction de l'âge et des cohortes de naissance

Ces données montrent une très faible couverture vaccinale HPV et une certaine difficulté à compléter le schéma vaccinal, notamment à administrer la troisième dose avec un taux d'abandon entre la 1ère et la 3e dose de 37 % pour les jeunes filles à 16 ans en 2013.

Cette couverture vaccinale basse pourrait ne pas permettre de garantir la mise en place d'une immunité de groupe.

Deuxième partie : l'étude

I. Matériel et méthodes

A. Contexte et objectifs

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, notamment dans les pays à faible développement. Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes dans le monde. Les HPV 16 et 18 sont responsables de 70% de ces cancers. La vaccination anti HPV, associée au dépistage cytologique par FCV, est un moyen de prévention des lésions du col utérin. Cependant avec une couverture vaccinale de l'ordre de 30% cette vaccination reste très insuffisante en France. Du fait de l'âge précoce de la réalisation de ce vaccin, le rôle parental dans la prise de décision est primordial.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les freins à la vaccination anti HPV chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux d'acceptabilité de cette vaccination et de déterminer les facteurs associés à cette acceptabilité.

B. Description de l'étude

Pour répondre aux objectifs précédemment cités nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive transversale sur la base d'un questionnaire.

a. Sélection de la population

Les critères d'inclusion regroupaient les parents, père ou mère, ayant au moins une jeune fille âgée de 11 à 19 ans.

Le calcul du nombre de sujet nécessaire dans l'échantillon a été réalisé préalablement à

l'étude. En se basant sur une prévalence de la vaccination anti HPV de 30% avec une marge d'erreur de 10% il nous fallait 81 questionnaires.

b. Elaboration du questionnaire

Le questionnaire comportait 15 questions fermées à réponse simple ou multiple permettant l'évaluation de différents paramètres :

- Caractéristiques de la population : sexe et âge du parent interrogé, existence d'un suivi gynécologique chez la mère de l'enfant, existence de cas de cancer dans la famille
- Statut vaccinal de l'enfant
- Connaissances des parents : connaissances des HPV et du vaccin anti HPV, identification des sources d'information sur ces sujets
- Intention vaccinale et identification des freins à la vaccination dans le cas d'un refus de vaccination
- Place du médecin traitant et des autres sources d'information
- Confiance donnée par les personnes interrogées aux recommandations des autorités de santé françaises

Le questionnaire a été préalablement testé sur une douzaine de parents ayant des jeunes filles de 11 à 19 ans afin de procéder à quelques améliorations.

La version définitive du questionnaire est située en annexe.

c. Déroulement de l'étude

L'enquête s'est déroulée de juillet à décembre 2014. Le questionnaire était proposé aux parents remplissant les critères d'inclusion et se présentant au cabinet des médecins investigateurs quelque soit leur motif de consultation initial et qu'il soit ou non en présence de leur fille. Les parents remplissaient le questionnaire, en salle d'attente ou durant la consultation.

d. Recrutement des médecins

Nous avons sélectionné des médecins généralistes ou des spécialistes concernés par la vaccination anti HPV installés en région Ile de France. Les médecins ont été contactés par téléphone et pour certains d'entre eux un rendez vous a été fixé afin d'obtenir leur accord pour participer à cette étude.

e. Recueil et analyse statistique des données

Les données ont été collectées et saisies manuellement dans un tableur Microsoft Excel® puis l'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel « biostaTGV », disponible gratuitement sur internet à l'adresse suivante <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>

Les résultats ont été analysés grâce au test de Fisher avec l'intention vaccinale comme variable à expliquer.

II. Résultats

A. Participation

Sur l'ensemble des médecins contactés, 13 ont répondu favorablement dont 10 médecins généralistes, 1 pédiatre, 1 gynécologue et 1 gastro-entérologue. 101 questionnaires ont ainsi pu être collectés.

B. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des parents ayant participé ont été répertoriées dans le tableau 4.

90,1% des parents interrogés étaient des mères, l'âge parental moyen était de 44,8 ans (\pm 2,82).

Le suivi gynécologique des mères était régulier (\geq 1 consultation / an) dans 78,2% des cas et 59,4% des parents interrogés évoquaient des antécédents familiaux de cancer.

Caractéristiques	n (%), moy (\pm écart type)
Sexe	
Père	10 (9,9%)
Mère	91 (90,1%)
Âge parental moyen	44,8 ans (\pm 2,82)
Suivi gynécologique régulier de la mère	79 (78,2%)
Oui	22 (21,8%)
Non	
ATCD familial de cancer	
Oui	60 (59,4%)
Non	41 (40,6%)

Tableau 4 : Caractéristiques de la population

C. Réponses aux questionnaires

a. Statut vaccinal de l'enfant

Ces données sont regroupées dans le tableau 5.

Les vaccins obligatoires (DTP) étaient à jour dans 98% des cas. 57,4% des parents interrogés ont fait vacciner leur fille contre l'hépatite B, 53,5% contre le pneumocoque et 47,5% contre le méningocoque.

Respectivement 2%, 6,9%, 11,9% et 8,9% des parents ne connaissaient pas le statut vaccinal de leur enfant pour le DTP, l'hépatite B, le pneumocoque et le méningocoque.

DTP à jour	
Oui	99 (98%)
Non	0
Nsp	2 (2%)
Hépatite B	
Oui	58 (57,4%)
Non	36 (35,7%)
Nsp	7 (6,9%)
Pneumocoque	
Oui	54 (53,5%)
Non	35 (34,6%)
Nsp	12 (11,9%)
Méningocoque	
Oui	48 (47,5%)
Non	44 (43,6%)
Nsp	9 (8,9%)

Tableau 5 : Statut vaccinal des enfants

b. Evaluation des connaissances des parents et identification des sources d'information

84 des 101 parents interrogés (soit 83,2%) ont déclaré avoir déjà entendu parler des HPV.

Ainsi l'analyse des questions évaluant les connaissances des parents n'a porté que sur ces 84 questionnaires.

82,1% des parents ont déclarés que les HPV peuvent se transmettre par les jeux amoureux (avec ou sans rapport sexuel) et 83,3% d'entre eux pensent qu'une infection à HPV peut provoquer le cancer du col utérin et qu'il s'agit d'une maladie grave.

Transmission des HPV par les jeux amoureux ?	
Oui	69 (82,1%)
Non	15 (17,9%)
Lien entre HPV et cancer du col utérin ?	
Oui	70 (83,3%)
Non	14 (16,7%)
L'infection HPV est elle une maladie grave ?	
Oui	70 (83,3%)
Non	14 (16,7%)

Tableau 6 : connaissances de la population en matière d'infection à HPV

89,9% des parents interrogés avaient déjà entendu parler de la vaccination anti HPV. Pour 2 questionnaires la réponse à cette question était manquante, l'analyse porte donc sur les 99 réponses effectives.

Dans les cas où le vaccin était connu du parent interrogé, les sources d'information le plus souvent citées étaient le médecin (médecin traitant, gynécologue, pédiatre) (32%), les médias télévisuels (23%) et les journaux (18%). On retrouve également la famille et les amis dans 12% des cas, l'affiche dans un cabinet médical dans 6% des cas et internet dans 5% des cas.

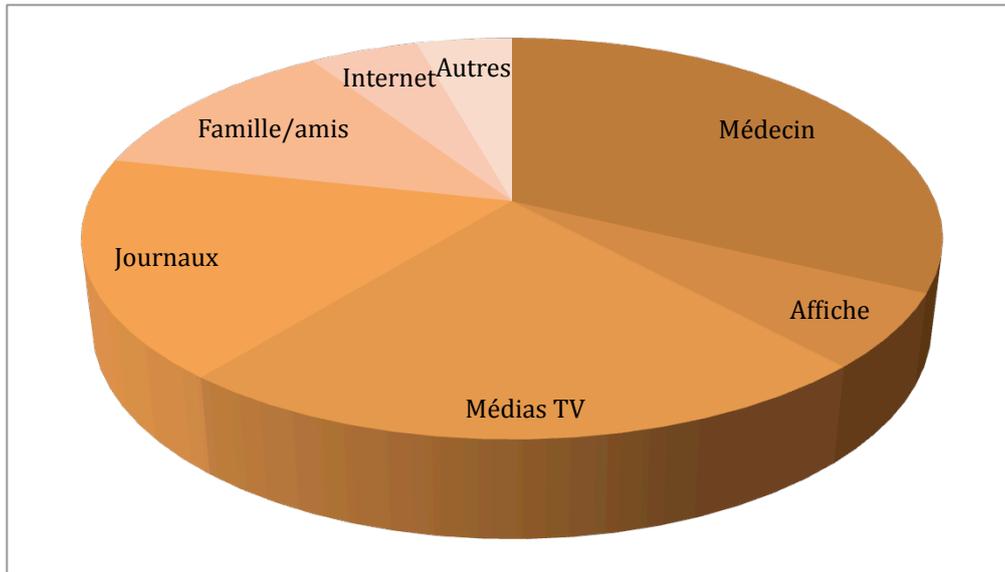


Figure 16 : Sources d'information en matière de vaccination anti HPV

Parmi les autres sources d'information les parents interrogés ont cités les collègues, les amies de leur fille, l'école et la mairie.

c. Intention vaccinale et motifs de refus

Pour 4 questionnaires la réponse à cette question est manquante, l'analyse a donc porté sur les 97 réponses effectives.

61% des parents interrogés ont déclaré ne pas souhaiter faire vacciner leur fille contre les HPV.

Les motifs de refus évoqués sont regroupés dans la figure 17.

Les 3 motifs les plus souvent cités ont été la crainte des effets secondaires (29,6%), la crainte du manque de recul (25,7%) et la suspicion d'un intérêt potentiel de l'industrie pharmaceutique (14,5%).

On retrouve ensuite le doute sur l'efficacité du vaccin (8,6%), la peur d'encourager une activité sexuelle précoce (6,6%), le calendrier vaccinal trop chargé (4,6%), le peu de risque pour son enfant d'être infecté (3,9%), la caractère non grave de cette infection (2%), les convictions religieuses ou philosophiques (0,6%) et le prix (0,6%).

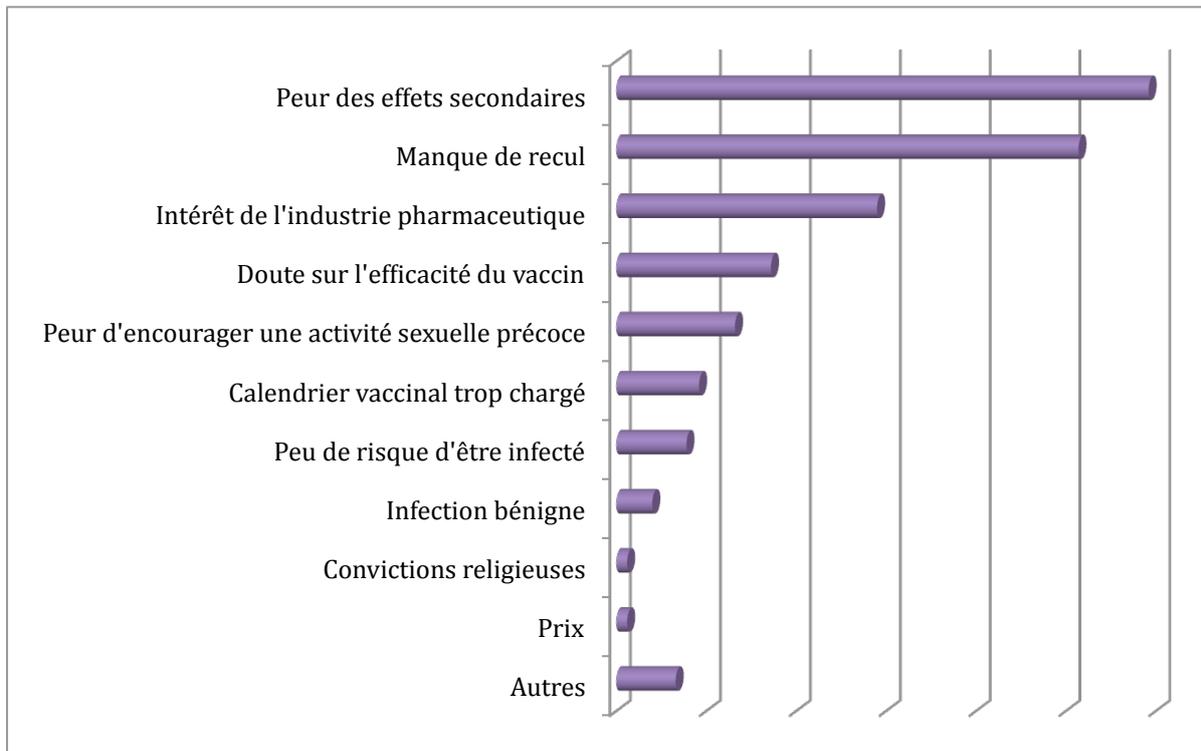


Figure 17 : Motifs de refus de la vaccination anti HPV

Parmi les autres motifs de refus on citera que « le vaccin sélectionne les microbes les plus forts », que « le vaccin ne protège pas contre tous les HPV » et que « le vaccin ne protégeant pas du SIDA le port du préservatif est de toute façon obligatoire »

d. Place du médecin traitant et des autres sources d'information

Pour 2 questionnaires la réponse à cette question était manquante, l'analyse porte donc sur les 99 réponses effectives.

Parmi ces 99 réponses, 83% des parents pensent que l'avis du médecin de leur fille est important dans la prise de décision de la vacciner ou non contre les HPV.

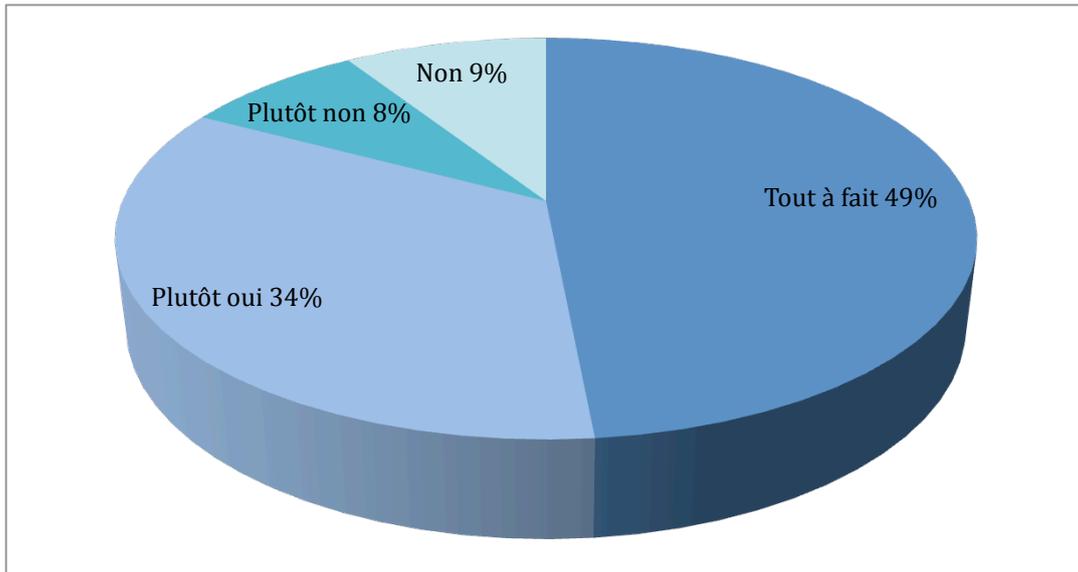


Figure 18 : Importance de l'avis du médecin traitant

Parmi les autres avis qui comptent, les parents interrogés ont cités la famille (28,8%), les autres médecins (22%), les amis (16,7%), internet (9,9%), les journaux (9%) et les médias télévisuels (7,6%)

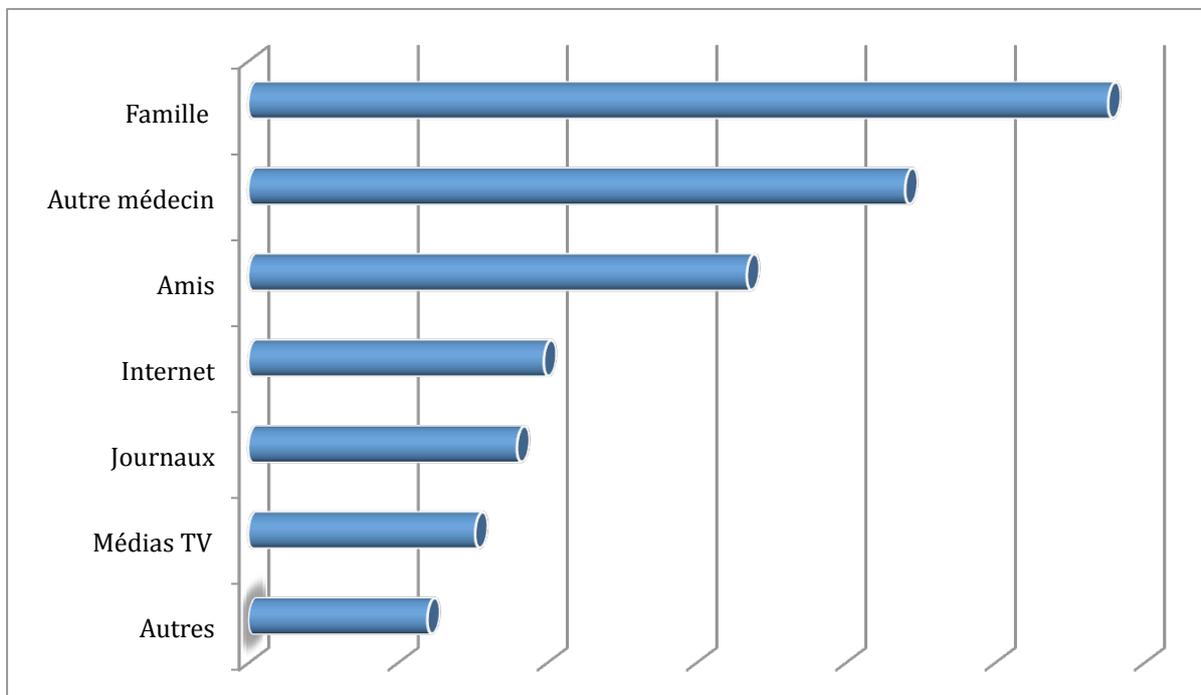


Figure 19 : La place des autres avis

Parmi les autres avis qui comptent les parents ont cité les articles scientifiques, les collègues,

l'enfant concerné par la vaccination, l'autre parent et l'ostéopathe.

e. Evaluation de la confiance donnée par les parents aux autorités de santé

La réponse à cette question est manquante pour un questionnaire, l'analyse portera donc sur les 100 réponses effectives.

A la question « diriez-vous que vous faites confiance aux recommandations des autorités de santé françaises ? » 42% des participants ont répondu par la négative.

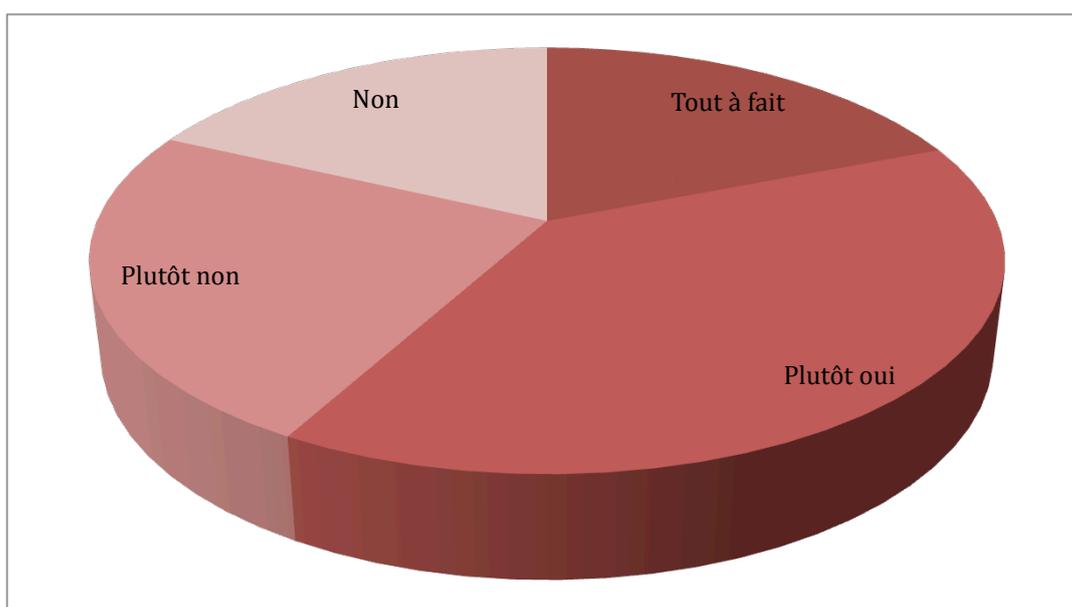


Figure 20 : Confiance dans les recommandations des autorités de santé

f. Position du médecin vis à vis de la vaccination anti HPV

Les médecins participants à cette étude ont également été interrogés sur leur position vis à vis du vaccin anti HPV.

Parmi les 13 médecins, 10 se sont déclarés « très favorable » à la vaccination, 2 « plutôt favorable » et 1 « plutôt pas favorable ».

D. Analyse statistique des facteurs pouvant être liés à l'intention vaccinale

En s'inspirant des données de la littérature 16 facteurs d'acceptabilité ont été recherchés.

Facteurs étudiés	p
Mère interrogée	0,183
Suivi gynécologique régulier	0,620
ATCD familial de cancer	1
Avoir vacciné sa fille contre l'hépatite B	0,0001 *
Avoir vacciné sa fille contre le pneumocoque	0,007 *
Avoir vacciné sa fille contre le méningocoque	0,005 *
Ne pas connaître les vaccinations de sa fille (≥ 1 réponse « nsp » aux questions sur les vaccinations)	0,606
Connaître les infections à HPV	0,39
Connaître la transmission HPV	0,385
Connaître le lien avec le cancer du col utérin	0,353
Bonne connaissance des infections à HPV (pas d'erreur aux questions sur la transmission et la carcinogenèse de l'infection)	0,215
Maladie grave	1
Connaître le vaccin anti HPV	0,475
Ceux chez qui l'avis du médecin traitant compte	0,001 *
Faire confiance aux autorités de santé française	1,04^{E-6} *
Avis favorable du médecin investigateur	0,143

* $p < 0,05$; facteur lié statistiquement à l'intention vaccinale positive

Tableau 7 : Facteurs d'acceptabilité

Les facteurs statistiquement associés à l'intention vaccinale dans cette étude sont:

- Le fait d'avoir vacciné sa fille contre l'hépatite B
- Le fait d'avoir vacciné sa fille contre le pneumocoque
- Le fait d'avoir vacciné sa fille contre le méningocoque
- Le fait de prendre en compte l'avis du médecin traitant
- Le fait de faire confiance aux autorités de santé françaises

Dans un second temps, afin d'étudier la force de ces associations nous avons calculé le risque relatif (RR), avec son intervalle de confiance (IC), de chacun de ces facteurs.

Facteurs étudiés	RR	IC
Avoir vacciné sa fille contre VHB	3,82	1,64 - 8,90
Avoir vacciné sa fille contre le pneumocoque	2,45	1,19 - 5,03
Avoir vacciné sa fille contre le méningocoque	1,83	1,01 - 3,30
Ceux chez qui l'avis du médecin traitant compte	8,08	1,19 - 54,83
Faire confiance aux autorités de santé françaises	5,04	2,15 - 11,80

Tableau 8 : calcul du RR de chacun des facteurs associés à l'intention vaccinale

Ces résultats montrent qu'il y a :

- 3,82 fois plus de chance qu'un parent vaccine sa fille contre les HPV s'il l'a vaccinée contre le VHB
- 2,45 fois plus de chance qu'un parent vaccine sa fille contre les HPV s'il l'a vaccinée contre le pneumocoque
- 1,83 fois plus de chance qu'un parent vaccine sa fille contre les HPV s'il l'a vaccinée contre le méningocoque
- 8,08 fois plus de chance qu'un parent vaccine sa fille contre les HPV s'il estime que l'avis du médecin traitant de sa fille à propos de cette vaccination est important
- 5,04 fois plus de chance qu'un parent vaccine sa fille contre les HPV s'il fait confiance aux autorités de santé françaises

III. Discussion

A. Discussion sur la méthodologie

L'utilisation d'un questionnaire en cabinet de ville semble avoir été un mode de recueil adapté aux objectifs de notre étude. Le recueil des données n'a pas posé de problème aux médecins investigateurs et les parents concernés ont facilement accepté d'y participer.

Seuls 4 questionnaires (soit 3,9% de la population étudiée) comprenaient quelques questions non traitées, néanmoins tous les questionnaires remis ont été inclus dans l'étude finale.

La multiplicité des médecins investigateurs a été un atout puisqu'il nous a permis de diffuser notre questionnaire à un plus grand nombre de parents et nous a donné accès à des patientèles diversifiées et complémentaires. Les cabinets des investigateurs étaient répartis dans 5 arrondissements parisiens différents et 3 villes de banlieue parisienne. Nous avons à la fois inclus des généralistes et des spécialistes concernés par cette vaccination (pédiatre, gynécologue et gastro-entérologue). Certains des généralistes investigateurs avaient l'habitude de suivre des adolescents et donc d'aborder ce sujet tandis que d'autres moins.

Cependant notre méthodologie comporte des limites.

Notre échantillon n'a inclus que des parents venus en consultation. S'il s'agit de parents ayant l'habitude de consulter, il est possible qu'ils aient déjà bénéficié d'une information sur la vaccination anti HPV. Cela a pu réduire la représentativité de notre échantillon. La participation à l'étude était basée sur le volontariat, il n'y a pas eu de tirage au sort ni de recrutement exhaustif. On peut alors imaginer que les parents ayant refusé d'y répondre se sentaient moins concernés par cette vaccination.

Ces deux éléments impliquent donc un biais de sélection de notre échantillon.

La multiplicité des investigateurs peut constituer un biais de mesure puisque, malgré la standardisation du questionnaire, il n'a pas été proposé de façon similaire à tous les participants. Chez certains investigateurs le questionnaire était proposé en fin de consultation, tandis que chez d'autres il était à disposition en salle d'attente.

Aucune directive n'avait été donnée en cas d'interrogation des parents sur des éléments du questionnaire. Certains investigateurs leur ont répondu tandis que d'autres non, préférant ne pas influencer leurs réponses.

Enfin, on peut imaginer que les parents « issus » des consultations de spécialistes ont une vision différente des maladies liées aux HPV. Par exemple, il est probable que la proportion

de parents ayant eu des lésions du col utérin ou des condylomes soit plus importante dans la patientèle d'un gynécologue ou d'un gastro-entérologue.

B. Discussion sur les principaux résultats

a. Analyse du taux d'acceptabilité de la vaccination anti HPV

L'acceptabilité de la vaccination anti HPV dans notre étude est très faible puisque seulement 39% des parents interrogés accepteraient ou ont déjà accepté de faire vacciner leur fille.

Ce chiffre est beaucoup plus faible que les taux d'acceptabilité retrouvés dans de nombreuses autres études françaises et internationales. En effet, dans les études britanniques de *Brabin et al* et de *Marlow et al* les taux d'acceptabilité étaient respectivement de 81% et 75%, celle de l'étude suédoise de *Dahlstrom et al* est de 63% et enfin celle de l'étude française de *Haesabert et al* est de 58,8% (56-59). De même les études nord américaines retrouvent des taux d'acceptabilité compris entre 66% et 81% (60,61).

Notre faible taux d'acceptabilité peut être expliqué par le petit effectif de notre étude par rapport à ces études de grande ampleur mais pas seulement.

En regardant de plus près certaines de ces études, les taux d'acceptabilité regroupent les propositions de réponse « probablement favorable à la vaccination » et « favorable à la vaccination ». Lorsqu'on observe les chiffres des parents « favorables à la vaccination » le pourcentage est nettement plus faible et se rapproche de celui de notre étude. Par exemple dans l'étude de *Brabin et al*, parmi les 81% des parents acceptant de faire vacciner leur fille contre les HPV, seuls 38% considère cette décision comme définitive.

Ainsi en ne proposant que deux réponses aux parents interrogés dans notre étude (« oui » ou « non ») il est possible que l'on ait influencé leur choix et qu'une partie des parents incertains se soient reportés sur la proposition « non ».

b. Analyse des facteurs de refus de la vaccination anti HPV

La principale limite d'interprétation de cette question est son caractère fermé. Suite à une

analyse de la littérature, nous avons répertorié les dix motifs de refus les plus pertinents. Nous les avons ensuite suggérés aux parents interrogés, les réponses étaient donc orientées. Cependant les parents pouvaient également librement s'exprimer dans la case « autres » si les réponses proposées ne leur convenaient pas.

Les deux principaux freins à la vaccination anti HPV étaient liés au vaccin lui même, la peur des effets indésirables et le manque de recul, et cela est concordant avec la littérature.

La peur des effets secondaires est en tête de liste de la plupart des enquêtes d'acceptabilité. Dans une étude américaine publiée en 2013 on constate même une progression de cette préoccupation puisqu'en 2008 4,5% des parents s'inquiétaient des effets secondaires possibles contre 16,4% en 2010 (62).

Pourtant les vaccins anti HPV font l'objet d'une surveillance rigoureuse qui n'a jusque là révélé aucune manifestation grave.

Comment alors expliquer l'inquiétude grandissante des parents malgré la constatation d'effets secondaires mineurs et des conditions strictes de sécurité ?

« La défiance envers les vaccins est aussi vieille que la vaccination » assure le Pr P. Zylberman, professeur d'Histoire de la santé (63). On peut comprendre que l'introduction volontaire d'un agent infectieux dans le corps d'une personne saine afin de la protéger puisse être source d'inquiétude. Néanmoins cette inquiétude a pris, à la lumière de nombreuses controverses, des proportions inégalées, notamment en France.

Bien qu'elle remonte maintenant à près d'une vingtaine d'année la polémique liée à la vaccination contre l'hépatite B est toujours très présente dans l'esprit des Français. Aucune étude n'a établi de lien de causalité entre cette vaccination et la sclérose en plaques pourtant cette controverse a été largement relayée dans les médias. Elle a abouti à l'arrêt de la politique de vaccination systématique et a jeté le trouble quant à l'innocuité de ce vaccin. A la même époque, outre Manche, c'est le vaccin ROR qui est accusé d'augmenter l'incidence

de l'autisme, là encore sans qu'aucune preuve scientifique n'étaye cette thèse. En 2009, c'est la pandémie de grippe H1N1 et sa campagne de vaccination de masse qui fait l'objet de nombreuses critiques et renforce de manière déterminante la méfiance des Français envers la vaccination. Plus récemment, en 2013, le dépôt de plaintes pénales contre le laboratoire Sanofi Pasteur MSD et l'ANSM pour des symptômes déclarés après une vaccination anti HPV a eu un large écho dans les médias, notamment dans la presse féminine qui est une source d'information pour les mères, souvent en première ligne au moment de choisir.

A la lumière de ces différentes controverses, la peur des effets secondaires est devenue plus forte que celle de développer un cancer du col de l'utérus.

Dans notre étude près d'un parent sur cinq considérait que le caractère récent de ce vaccin était un motif de refus. Il s'agit du deuxième frein le plus fréquemment cité après la peur des effets secondaires.

Dans une enquête réalisée par l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et l'institut BVA en 2004 55% des personnes interrogées approuvent l'idée « qu'il est angoissant de se faire vacciner avec un nouveau vaccin, même s'il a été soigneusement testé » (64).

Les vaccins anti HPV sont en effet les vaccins les plus récemment introduits dans notre calendrier néanmoins cela fera bientôt 10 ans que le 1^{er} vaccin a obtenu son AMM européenne et 8 ans qu'il est recommandé en France, tout comme dans près de 110 pays.

Nous nous sommes posés la question de savoir ce que sous-entendait l'argument du manque de recul. Est-il le reflet d'une inquiétude vis à vis de l'absence de certitude que les parents ressentent quant à l'efficacité du vaccin ? Ou quant à sa tolérance ?

Dans notre étude l'efficacité du vaccin ne semble pas remis en cause puisque seulement 9% de la population l'évoque comme motif de refus. Il est plus probable que le caractère récent du vaccin inquiète les parents par rapport aux potentiels

Il aurait été intéressant pour le déterminer de préciser la proposition du questionnaire pour

savoir quel aspect particulier demandait à leurs yeux plus de recul.

Paradoxalement, ce problème de manque de recul ne semble pas se poser avec les médicaments « conventionnels ». Par exemple, on ne perçoit pas la réticence ou la méfiance des patients à l'instauration d'un traitement par l'un des nouveaux anticoagulants oraux pourtant récemment mis sur le marché et pour lequel nous avons encore moins de recul.

Notre étude confirme la défiance d'une certaine partie de la population envers l'industrie pharmaceutique puisque près de 15% des parents interrogés évoquent l'intérêt potentiel de cette industrie comme frein à la vaccination anti HPV.

Bien que globalement la confiance dans les laboratoires pharmaceutiques soit en hausse (61% versus 55% en 2014), l'accumulation de controverses depuis 2011 a laissé des traces puisque 73% des personnes interrogées les trouvent opaques, 28% honnêtes et 37% éthiques (65). Entre les doutes sur les procédés de fabrication et d'approvisionnement et la peur des adjuvants ce manque de confiance retentit sur le choix des parents.

c. Analyse du rôle du médecin traitant

En dépit de leurs inquiétudes les Français font confiance à leur médecin traitant et notre étude le montre avec 83% de réponse positive et une influence significative sur la décision vaccinale.

Cela nous invite à penser que la proximité est étroitement liée à l'émergence et au développement du sentiment de confiance.

Le médecin traitant est le premier recours médical et un acteur central dans la prévention, notamment la vaccination. Cette confiance est un point clé pour l'application des recommandations vaccinales. Elle doit nous permettre de sensibiliser, d'informer et de répondre aux éventuelles craintes des patients.

Si les médecins généralistes sont globalement favorables à la vaccination, des doutes subsistent à l'égard de l'utilité et de la sécurité des vaccins. Dans une récente enquête, 59%

des médecins interrogés déclarent que les connaissances manquent sur les risques de ce vaccin et 23 % expriment des doutes sur son efficacité (66). Ce scepticisme alimente l'hésitation des médecins à vacciner et contribue au faible niveau de la couverture vaccinale.

e. Analyse de la confiance donnée par les parents aux autorités de santé

Si les Français font confiance à leur médecin traitant et aux professionnels de santé dans leur ensemble, il n'en est pas de même en ce qui concerne les autorités de santé.

Les résultats de notre étude ne font que confirmer le climat de méfiance qui s'est instauré à l'égard des pouvoirs publics, notamment en matière de santé. Et on voit bien que cette absence de confiance influence significativement la décision vaccinale.

L'ébranlement de la confiance n'est pas seulement la conséquence de scandales sanitaires successifs, mais il est également lié à une modification plus profonde de la société et des interactions entre les citoyens et leurs administrations. Longtemps la construction de nos sociétés a été basée sur des figures symboliques, l'Homme politique notamment, digne de confiance par la seule crédibilité qu'induisait son statut. Une société verticale où la communication se faisait du haut vers le bas. A la faveur de désillusions répétées et de désacralisation de ces figures sociétales, ce sentiment de confiance s'est ébranlé.

On peut s'interroger sur l'influence des médias et d'Internet dans le développement de cette méfiance envers les recommandations des autorités de santé, notamment les recommandations vaccinales. A l'heure où les patients s'approprient de plus en plus leur santé et sont en demande d'information, ils se font plus souvent l'écho des dysfonctionnements et des annonces alarmistes que des succès. La diffusion incontrôlable d'informations parfois contradictoires engendre une perte de repères et donc une perte de confiance à l'égard des institutions. Les pouvoirs publics devraient être en mesure de garantir à ses concitoyens une information de qualité, objective, scientifiquement fondée, indépendante, accessible et compréhensible du grand public.

Si nous parvenons à atteindre une couverture vaccinale suffisante la vaccination anti HPV représentera une avancée considérable dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Mais au delà de cette efficacité attendue on est curieux de voir les résultats à venir de la recherche sur les autres effets potentiels des vaccins anti HPV, notamment au niveau des cancers ORL ou anaux.

Conclusion

De part son incidence et sa mortalité, le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique en France comme dans le monde.

Associée au dépistage par FCV, la vaccination anti HPV constitue une arme très efficace pour permettre son éradication. Pourtant elle fait naître de nombreuses interrogations auprès du grand public et ce dans un climat de méfiance globale envers l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics. Actuellement la couverture vaccinale française est largement sous optimale et pourrait ne pas permettre la réduction du nombre de cancers diagnostiqués et de décès qui y sont liés.

La vaccination anti HPV se heurte à de nombreux freins liés aux parents des jeunes filles en âge d'être vaccinées. Notre étude a principalement retrouvé la crainte des effets secondaires, le manque de recul et la suspicion d'un intérêt potentiel de l'industrie pharmaceutique. En tenir compte semble indispensable pour renforcer la confiance des familles et améliorer la couverture vaccinale.

En parallèle nous avons identifié plusieurs facteurs prédictifs d'une bonne acceptabilité : le fait d'avoir vacciné son enfant contre l'hépatite B, le pneumocoque ou le méningocoque, le fait de prendre en compte l'avis du médecin traitant et le fait de faire confiance aux autorités de santé.

C'est principalement sur la relation unique entre le médecin traitant et le patient que se joue la décision de vacciner ou non son enfant, son adhésion est donc primordiale. Néanmoins il est aussi de la responsabilité des autorités de santé d'aider les médecins à soutenir cette vaccination en améliorant sa politique de communication vaccinale auprès du grand public.

Dans la perspective d'atteindre une couverture vaccinale de 60% le plan cancer 2014-2019 préconise de renforcer la communication auprès des jeunes filles et de leurs parents, de mobiliser les professionnels de santé et de diversifier les structures donnant un accès gratuit

à la vaccination. En cas d'échec de cette stratégie et à l'instar des recommandations du HCSP les nouvelles pistes à envisager pourraient être un abaissement de 11 à 9 ans de l'âge de la vaccination et/ou l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire, piste non retenue jusque là par les pouvoirs publics probablement en raison de la vive polémique qui avait entouré la campagne de vaccination contre l'hépatite B au milieu des années 90.

Annexes**Annexe I : questionnaire de l'étude**

Vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes filles de 11 à 19 ans

1. Personne interrogée : Mère Père
2. Votre âge : ans
3. La mère de l'enfant a-t-elle un suivi gynécologique (≥ 1 consultation /an) :
 oui non
4. Y a-t-il des cas de cancers dans votre famille (tous cancers confondus) ?
 oui non
5. Les vaccinations obligatoires de votre fille (diphtérie, tétanos, polio) sont-elles à jour ?
 (*infanrix quinta, tetravac, pentavac, revaxis, boostrix, repevax*)
 oui non nsp
6. Votre fille est-elle vaccinée contre :
- l'hépatite B ? (*infanrix hexa, engerix, genhevac*)
 oui non nsp
 - le pneumocoque ? (*prevenar*)
 oui non nsp
 - la méningite ? (*meningitec, neisvac*)
 oui non nsp
7. Avez vous déjà entendu parler des papillomavirus humains ?
 oui non
8. Pensez vous que les papillomavirus humains puissent être transmis par les jeux amoureux (incluant ou non les rapports sexuels) ?
 oui non nsp
9. Pensez vous qu'une infection à papillomavirus humain puisse provoquer le cancer du col de l'utérus ?
 oui non nsp
10. Pensez vous qu'une infection à papillomavirus humain est une maladie grave ?
 oui non nsp

11. Avez vous entendu parler du vaccin contre les infections à papillomavirus humain (ou contre le cancer du col de l'utérus) ?

oui non

Si oui par quel(s) moyen(s) :

- Médecin traitant/gynécologue/pédiatre
- Affiche dans un cabinet médical
- Médias télévisuels
- Journaux/magazines
- Famille/amis
- Internet
- Autre (merci de préciser) :

12. Avez vous fait ou accepteriez vous de faire vacciner votre fille contre les papillomavirus humains (ou contre le cancer du col de l'utérus) ?

oui non

Si non pourquoi ? (*plusieurs choix possibles*)

- Je pense que le calendrier vaccinal est trop chargé
- Je crains d'encourager une activité sexuelle précoce
- Je pense que ma fille a peu de risque d'avoir cette infection
- Je pense que cette infection n'est pas grave
- Je crains les effets secondaires de ce vaccin
- Je doute de l'efficacité de ce vaccin
- Je crains le manque de recul car ce vaccin est récent
- Je le refuse pour des convictions religieuses ou philosophiques
- Je suspecte un intérêt potentiel des laboratoires pharmaceutiques
- Je refuse car il coûte cher
- Autre (merci de préciser) :

13. Diriez vous que, dans le cas de cette vaccination, l'avis du médecin de votre fille est important :

tout à fait plutôt oui plutôt non non

14. A quel(s) autre(s) avis vous êtes vous référé pour faire votre choix ?

- Autre membre du corps médical
- Membres de la famille
- Amis
- Médias télévisuels
- Journaux/magazines
- Internet
- Autre (merci de préciser) :

15. Diriez vous que vous faites confiance aux recommandations des autorités de santé françaises :

tout à fait plutôt oui plutôt non non

Annexe 2 : fiche investigateur

Vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes filles de 11 à 19 ans

Nom :

Prénom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

Mail :

Quelle est votre position vis à vis de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) :

Très favorable

Plutôt favorable

Plutôt pas favorable

Pas du tout favorable

Bibliographie

1. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J*. 2002 Sep 16;21(18):4754–62.
2. Monsonogo J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer DL. 2006.
3. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17–27.
4. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Rev Francoph Lab*. 2008
5. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1–10.
6. Monsonogo J. *Traité des infections et des pathologies génitales à papillomavirus*. Springer DL. 2007.
7. Aubin F, Mougin C, Prétet J-L. *Papillomavirus humains : biologie et pathologie tumorale*. Editions médicales internationales DL. 2003.
8. Mougin C, Bernard B, Lab M. [Biology of papillomavirus infections. I. General characteristics]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1997 Dec;55(6):555–63.
9. Zambruno G. Epidermodysplasie verruciforme [Internet]. Orphanet; 2010. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=302
10. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod AZ. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. *Rev Francoph Lab*. 2008
11. Quéreux C, Bory J-P, Graesslin O. Condylomes acuminés [Internet]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 2007. Available from: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_027_quereux.pdf
12. Ancelle-Park R, Autran B, Baldauf. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Comité Technique Des Vaccinations/Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France; 2007.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Apr;55(2):74–108.
14. Coursaget P, Touzé A. Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie*. 2006;10(5).
15. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218–26.
16. Moscicki A-B. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2005 Dec;37(6 Suppl):S3–9.
17. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 15;163(6):534–43.

18. Mougín C, Dalstein V. Épidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Bio Trib Mag.* 2004;9(1).
19. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2645–54.
20. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al., IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet Lond Engl.* 2005 Sep 17;366(9490):991–8.
21. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002 Jan;109(1):96–8.
22. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr;55(4):244–65.
23. Jacquard A, Denis F, Prétet J. Épidémiologie des géotypes de papillomavirus (HPV) dans les lésions anogénitales en France. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 2010;13(1).
24. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52–61.
25. Riethmüller D, Schaal JP, Mougín C. [Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2002 Feb;30(2):139–46.
26. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, et al., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1105–12.
27. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006 Oct 15;194(8):1044–57.
28. Dupont N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Institut de Veille Sanitaire; 2008.
29. Ancelle-Park R, Arbyn M, Baldauf J. État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. Institut National du Cancer; 2007.
30. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis.* 1996 Nov;174(5):927–36.
31. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2003 Oct 6;89(7):1248–54.
32. Orozco JJ, Carter JJ, Koutsky LA, Galloway DA. Humoral immune response recognizes

- a complex set of epitopes on human papillomavirus type 6 II capsomers. *J Virol.* 2005 Aug;79(15):9503–14.
33. Dictionnaire Vidal. 91ème édition. Vidal; 2015.
 34. Commission de la transparence : avis du 1er février 2012. Gardasil. Haute Autorité de Santé; 2012.
 35. Commission de la transparence : avis du 1er février 2012. Cervarix. Haute Autorité de Santé; 2012.
 36. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Haut Conseil de la santé publique; 2012 Sep.
 37. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil®. Haut Conseil de la santé publique; 2014 Mar.
 38. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix®. Haut Conseil de la santé publique; 2014 Feb.
 39. Commission de la transparence : avis du 18 avril 2007. Gardasil. Haute Autorité de Santé; 2007.
 40. Commission de la transparence : avis du 5 mars 2008. Cervarix. Haute Autorité de Santé; 2008.
 41. Cervarix vaccin humain papillomavirus [types 16, 18] (recombinant, adjuvé, adsorbé). European Medicines Agency;
 42. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al., HPV Study Group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009 Jan 22;27(4):581–7.
 43. De nouvelles recommandations dans la prévention du cancer du col de l'utérus. GlaxoSmithKline; 2011.
 44. Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans. Haut Conseil de la santé publique; 2010 Dec.
 45. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):781–9.
 46. Gardasil® : Plan de gestion des risques européen et national. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2015 May.
 47. Comité technique de pharmacovigilance. Suivi national Gardasil®, 3ème rapport. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2014 Feb.
 48. Cervarix® : Plan de gestion des risques européen et national. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; 2014 Sep.
 49. 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. Institut de Veille Sanitaire et Centre Recherche et Etudes Politiques Sociales, Santé et Habitat; 2007.

50. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis.* 2012 Dec 1;206(11):1645–51.
51. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis.* 2013 Aug 1;208(3):385–93.
52. Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013;13:140.
53. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health.* 2012 May;102(5):833–5.
54. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458.
55. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Haut Conseil de la santé publique; 2014 Oct.
56. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24(16):3087–94.
57. Marlow LAV, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. *Vaccine.* 2007 Mar 1;25(11):1945–52.
58. Dahlström LA, Tran TN, Lundholm C, Young C, Sundström K, Sparén P. Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12-15 years-a population-based survey in Sweden. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2010 Jan 15;126(2):500–7.
59. Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard A-C, Régnier V, et al. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC Public Health.* 2012;12:1034.
60. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1486–93.
61. Darden PM, Thompson DM, Roberts JR, Hale JJ, Pope C, Naifeh M, et al. Reasons for not vaccinating adolescents: National Immunization Survey of Teens, 2008-2010. *Pediatrics.* 2013 Apr;131(4):645–51.
62. Ogilvie GS, Remple VP, Marra F, McNeil SA, Naus M, Pielak KL, et al. Parental intention to have daughters receive the human papillomavirus vaccine. *CMAJ.* 2007 Dec 4;177(12):1506–12.

63. Pierrefixe S. Vaccins : pourquoi font il peur ? Sci Santé. 2015 Avril;
64. Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2012. Inpes; 2012.
65. Observatoire sociétal du médicament 2015. Ipsos; 2015.
66. Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. DREES

Résumé

Introduction : Environ mille françaises décèdent chaque année du cancer du col de l'utérus. Depuis 2007, la vaccination contre les papillomavirus renforce le dispositif de prévention en s'ajoutant au dépistage par frottis cervico-vaginal. Cette vaccination est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans. Cependant la couverture vaccinale reste très insuffisante et tend à diminuer : en 2013 18% des jeunes filles âgées de 15 ans avaient reçu au moins une dose contre 26% en 2011. L'objectif principal est de déterminer les freins à cette vaccination chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans.

Matériel et méthode : Cette étude a inclus les parents de jeunes filles ayant consulté en ville entre juillet et décembre 2014. Les données ont été recueillies par auto-questionnaire.

Résultats : 101 parents ont été inclus. 83% avaient déjà entendu parlé du vaccin et 61% ne souhaitent pas faire vacciner leur fille. Les principaux motifs de refus étaient : la crainte des effets secondaires, le manque de recul et la suspicion d'un intérêt potentiel de l'industrie pharmaceutique. Les facteurs associés à l'intention de faire vacciner sa fille étaient : le fait de l'avoir vacciné contre l'hépatite B, le pneumocoque ou le méningocoque, le fait de prendre en compte l'avis du médecin traitant et le fait de faire confiance aux autorités de santé.

Conclusion : La vaccination anti papillomavirus est aujourd'hui bien connue du grand public qui reste pourtant très méfiant. La médiatisation d'effets indésirables imputés aux vaccins et la succession des scandales sanitaires a jeté le discrédit sur l'industrie pharmaceutique et sur la capacité de l'Etat à répondre aux problématiques de santé publique. Le médecin traitant, reconnu comme personne de confiance, doit donc jouer un rôle essentiel dans l'acceptation de cette vaccination.

Mots clés : Tumeurs du col de l'utérus – Papillomavirus - Vaccin anti papillomavirus - Acceptabilité - Parents - Médecin générale

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président de thèse
Université
Le Professeur

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI

Date **Professeur D. LUTON**
N° RPPS : 10000571355
Hôpital Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri Huchard
75877 Paris Cedex 18
Tél. : 01 40 25 80 80



14/9/15

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Philippe RUSZNIEWSKI