Déterminants de la Vaccination HPV à la Réunion.

Une enquête auprès des professionnels de santé et des mères.

THESE

pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine,

Spécialité Gynécologie Obstétrique.

soutenue publiquement le 18 octobre 2017 par

Bruneteaux Alexandra

Née le 03/09/1986

A Longjumeau (91)

Directeur de thèse : Pr M. Boukerrou (PU-PH)

Rapporteur de thèse: Dr P. Chabanier (PH)

Jury :

Monsieur le Professeur D. Dallay	Président
Monsieur le Professeur J.L Brun	Juge
Monsieur le Professeur P. Von Theobald	Juge
Monsieur le Docteur L.Chevalier .	Juge
Monsieur le Professeur M. Boukerrou	Juge
Monsieur le Docteur P.Chabanier	Juge

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Remerciements

Je remercie premièrement le Pr Boukerrou, pour avoir accepté de diriger mon travail, pour votre enseignement de qualité tant sur le plan pratique, théorique que humain mais aussi pour les journées au bloc en musique, les danses et les soirées karaoké. Vous êtes à mes yeux un grand Professeur.

Je remercie aussi particulièrement le Dr Chabanier, merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci pour la confiance que tu m'accorde. J'apprécie tant ton humilité et ton écoute. Tu es un exemple pour moi.

J'adresse également mes remerciements aux autres membres du jury.

Au Pr Dallay, merci de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Au Pr Peter Von Theobald, je vous suis très reconnaissance d'accepter de vous joindre à ce jury, et ce, malgré l'heure tardive. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

Au Pr J.L. Brun, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Votre culture médicale m'a toujours impressionnée. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A tous les chefs de cliniques, assistants et PH qui m'auront permis d'acquérir les compétences indispensables à l'exercice de la Gynécologie Obstétrique, de prendre confiance en moi et de me sentir aujourd'hui prête à devenir médecin.

A Hélène, merci pour tout ce que tu m'as appris. Tu seras toujours un exemple, la reine de l'Obstétrique, un idéal à atteindre. Tu me manques

A ma Princesse, du plus profond de mon cœur, merci. Sans toi, ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour ton soutien inconditionnel, ta patience, ton écoute, ton amour. Je t'aime

A mes enfants, mon petit Pierrot pour les heures à jouer seul dans ta chambre, mon Milou chou, pour t'être gentiment occupé de lui. A Marius, tu me manques mon grand.

A Adrien, malgré tout…pour les années où tu auras été à mes côtés.

A ma maman, pour ton amour, pour les heures passées à t'occuper de mes enfants, les allers retours à la Ciotat, à la Gare, à l'Aéroport, pour toutes les soirées un peu trop arrosées où on s'est bien marrées, pour ta générosité sans limite.

A mon Papa. J'aurais tant voulu que tu sois là aujourd'hui, comme bien d'autres jours d'ailleurs. Tu me manque et tu me manqueras toujours. J'espère être à l'image de ce que tu espérais de moi.

A Mes loulouttes, Oliv, Laura et Elo !!! Pour avoir joué avec mes enfants quand je travaillais, pour être toujours là quand ça ne va pas, pour les fous rires (spéciale dédicace au sanglier…), pour toutes les soirées passées ensembles à se marrer, pour la despé, le muscat, la vodka, le mojito, et bien d'autres encore. Je suis fière de chacune d'entre vous, fière et heureuse d'être votre soeurette.

A mon petit fréro, même si on a jamais été très proche, je sais que tu es une bonne personne et j'espère qu'un jour tu trouveras ta voie. Je suis heureuse de prêter serment le jour de ton anniversaire !

A ma Nonna, pour tous les weekends passés chez toi à travailler, pour tes délicieux petits plats préparés avec amour, pour tous les matins ou tu t'es occupée des enfants pour me laisser dormir, pour ta douceur et ta gentillesse .

A Pépé et Mémé, pour le bonheur de redevenir enfant quand je suis chez vous, pour les crêpes, le lit toujours prêt et douillet, les grasses mat, les soirées à discuter autour d'une tisane, tous les trains où vous m'aurez amené, et même celui que j'aurais loupé, pour l'impression de dernière minute de mon mémoire et de ma thèses.

A mes tontons, j'adore les soirées passés avec vous, dommage qu'on ne se voit pas plus souvent !

A tata Sabrina et tonton Claude pour votre amour

A Margaux et Julie, pour les heures passées à la BU, les ronéos, les soirées, les vacances en Italie, les cours de pool dance, les défis sur la plage, le tutu rose et mon beau stripteaseur !

A Anaïs et Marion G. pour les heures à parler bébés, allaitement, couche lavable et portage et pour les litres de roïbos absorbés…

A Marion C. pour tout le soutien que tu m'as apporté ; pour tes conseils toujours avisés, pour ta constance et ta raison dont je devrais parfois m'inspirer !

A Antoine, pour ta légèreté, pour ton sourire et ta douceur, pour tes câlins.

A Mes Co internes qui m'auront soutenu ce semestre, particulièrement merci à Anne So pour les heures passées sur le planning et à Mathilde pour les levers aux aurores pour faire les sorties de chir. Merci à Clémence, Maeva, Tanjona , Anne li, Hélène, Lauriane, Marius, Thomas, David pour s'est moments partagés dans notre bureau, petits instants d'évasion alors que je passais mes journées devant l'ordi !

A mes co-internes d'avant, que j'ai hâte de retrouver ! A Anne, ma chérie ! Tu as beau être encore un bébé tu es un exemple de sérieux et d'excellence. A Marine B., vivement ton retour pour qu'on aille boire un coup! A Anne-Laure pour ta bonne humeur, ta volonté de transmettre, tes cafés du matin. A Camille, même si t'as l'air de bouder,…A Charlotte, Julie, Marine, Marie Charlotte pour les soirées tapas et découverte de Jacquie et Michel…

A l'ONAC pour votre soutien financier

Et à ceux que j'oublie… Merci

PLAN

Introduction

1er partie : Etat des connaissances

I)Epidémiologie : 9

1)Dans le monde

2)En France

II) L'infection à HPV 11

3)Mode de contamination

4) L'infection persistante

5)Infection HPV et continuum lésionnel cervical

6)Infection HPV et cancer du col

7)Infection HPV et autres cancers

8)Infection HPV et condylomes

III) Conisation et ses conséquences 16

IV) Les moyens de prévention 17

1)Prévention secondaire 17

2)Prévention primaire 18

2.1)Efficacité des vaccins

2.1.1 : Etudes Future et Patricia

2.1.2 : Efficacité sur les lésions condylomateuses

2.1.3 : Efficacité sur les néoplasies intra-épithéliales

2.1.4 : Immunité de groupe

2.1.5 : Gardasil 9

2.2)Recommandations vaccinales en France

2.3)Couverture vaccinale HPV en France

2.4)Sécurité du vaccin HPV et controverse

2.4.1) Les adjuvants : aluminium et myofascite à macrophage

Toxicité de l'aluminium

Myofasciite à macrophages

2.4.2)Vaccination HPV et maladies auto immunes

Les polémiques

Sécurité vaccinale des vaccins HPV

2 ème partie : Résultats de l'Etude

I) Etat des connaissances et opinion des professionnels de santé à la Réunion. **32**

1) Méthodologie 32

2) A propos des connaissances des professionnels de santé. 33

2.1)A propos des connaissances sur l'HPV

2.2) A propos des connaissances sur la vaccination HPV

2.3)A propos des connaissances sur les conséquences de l'infection HPV.

2.4) A propos des connaissances sur le dépistage par FCV

2.5) Proposition de la vaccination selon score de connaissance.

3) A propos de la défiance vaccinale 40

3.1) Opinion sur la vaccination

3.2) Crainte des effets secondaires

3.3) Défiance des adjuvants

3.4) Impact des polémiques

3.5) Efficacité à long terme.

3.6)A propos de l'influence des laboratoires

3.7) Crainte d'une baisse d'observance du dépistage.

4) Acceptabilité de la vaccination par les patientes 50

5)Pistes d'améliorations 53

II) Etat des connaissances et opinion des mères à la Réunion 54

1) Méthodologie

2) Analyse de la population

3) Connaissance et point de vue des mères sur la vaccination

3.1) Opinions sur la vaccination

3.2) Vaccination des filles

3.3) Avis des filles dans la prise de décision

3.4) Perception des mères de l'intérêt de la vaccination HPV

3.5) Impact du niveau de connaissance sur l'opinion et la décision des mères

III) Discussion 63

1) Cohérence interne :

2) Etats des lieux de la vaccination HPV à la Réunion.

3) Pistes d'amélioration de la couverture vaccinale

3.1) Justification de l'intérêt de la vaccination

3.2) Réduction de la défiance vaccinale

3.3) Propositions d'actions d'améliorations

IV) Conclusion 71

Résumé

Annexes

Bibliographie

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer en termes de fréquence chez la femme dans le monde.

Dans les pays développés, son incidence a chuté grâce à l'instauration d'une politique de prévention secondaire représentée par le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses.

Néanmoins, il touche encore 3000 femmes et reste responsable de 1000 décès par an en France.

Ce cancer est lié dans la majorité des cas à une infection persistante par Papillomavirus humains (HPV). Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente et le préservatif n'offre qu'une protection partielle.

Outre le cancer du col, les HPV sont responsables de lésions cervicales dysplasiques dont les traitements d'exérèse peuvent avoir des conséquences obstétricales parfois lourdes et entraver la surveillance.

Ils sont également en cause dans d'autres cancer tels que les cancers du vagin, de la vulve, de l'anus, ou encore des cancers oro-pharyngés. Cependant, 80% des cancers HPV induit sont des cancers du col, ce pourquoi la vaccination est d'avantage dirigé vers la prévention des lésions cervicales.

Enfin, les génotypes non oncogènes peuvent être à l'origine de lésions condylomateuses bénignes. Bien que sans risque d'évolution néoplasique, elles peuvent avoir un retentissement psychologique important.

Pourtant, Il existe un moyen de prévention primaire par vaccination contre les HPV.

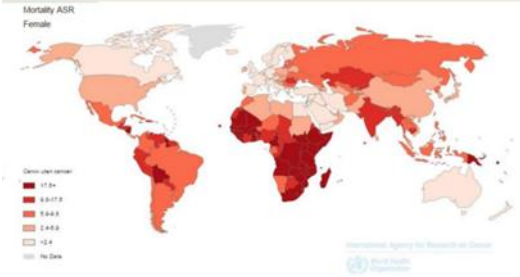
La vaccination est proposée en France depuis 2007 mais la couverture vaccinale (CV) reste médiocre, entre 20 et 30%. A la Réunion, elle serait même plus basse autour de 9%.

L'objectif de cette étude est de faire un point de l'état des connaissances sur la vaccination HPV et d'étudier les facteurs limitant la vaccination HPV à la Réunion afin de proposer des pistes d'amélioration. Il s'agit d'une enquête d'opinion auprès des professionnels de santé à la Réunion et des mères de jeunes filles en âge d'être vaccinée contre l'HPV.

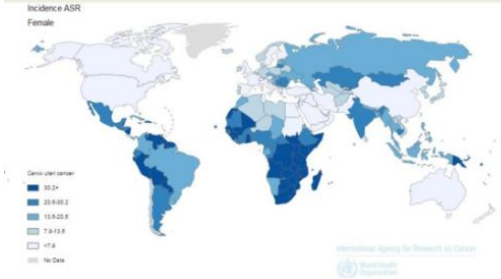
1er partie : Etat des connaissances

I)Epidémiologie :

Mortalité mondiale par cancer du col en 2012



Incidence Mondiale du cancer du col en 2012



1)Dans le monde [1]

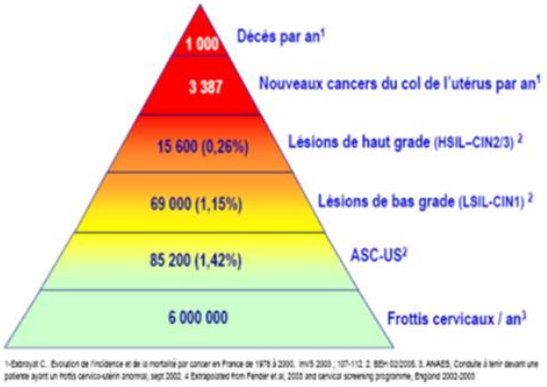
À l'échelle mondiale, le cancer du col est le cancer le plus fréquent chez la femme dans 45 pays, et il tue plus de femmes que toutes les autres formes de cancer dans 55 pays.

En 2012, 528 000 nouveaux cas de cancer du col ont été diagnostiqués et 266 000 femmes en sont décédées. 90 % d'entre elles vivant dans des pays à revenu faible ou moyen, près de 9 décès sur 10, soit au total 231 000 décès, sont survenus chez des femmes vivant dans des pays à revenu faible ou moyen. En revanche, 35 000 femmes, (soit 1 sur 10) vivaient et sont décédées dans des pays à revenu élevé. [1]

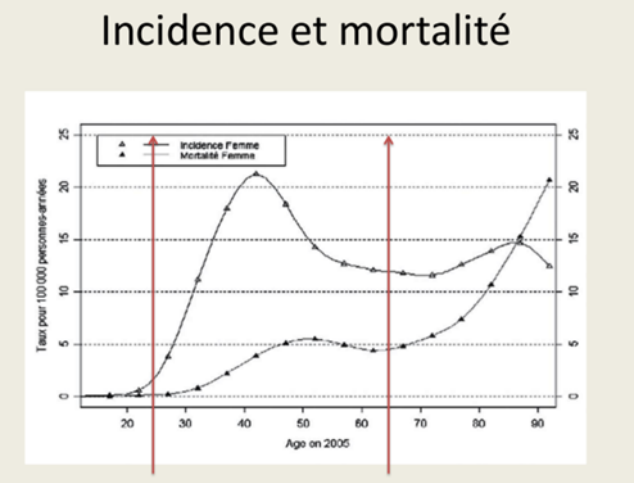
La majorité de ces décès pourraient être évités si l'accès à des programmes complets de lutte contre le cancer du col était universel et si, dans ces programmes, l'ensemble des jeunes filles bénéficiaient d'une vaccination contre le HPV et l'ensemble des femmes à risque bénéficiaient d'un dépistage et d'un traitement des lésions précancéreuses.

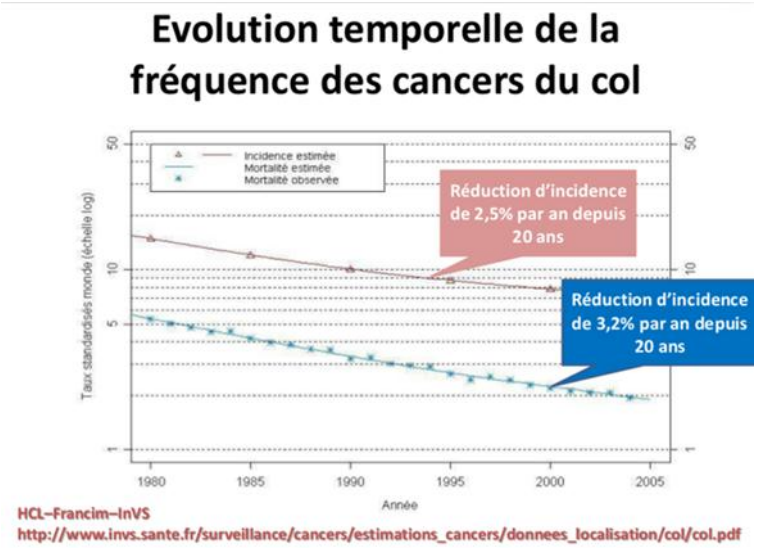
2)En France

Le cancer du col de l'utérus occupe en France la 11e place des cancers en termes d'incidence avec une projection pour l'année 2015 d'environ 2 800 nouveaux cas diagnostiqués et 1100 décès [2] La probabilité d'avoir un cancer pour une femme en France est de 1.2 % et il est responsable de 3% des décès féminins.



Le pic d'incidence se situe autour de 45 ans mais il faut noter que 30 % des cancers du col apparaissent après 60 ans. La survie des personnes pour lesquelles le diagnostic a été posé entre 1989 et 2004 est de 66% cinq ans après le diagnostic et de 59% dix ans après le diagnostic. Elle varie selon l'âge au diagnostic, passant de 76% dix ans après le diagnostic chez les femmes de moins de 45 ans à 23% pour celles de 75 ans et plus. Pour ces dernières, la mortalité la plus élevée survient immédiatement après le diagnostic [3].





L'incidence du CCU ne cesse de diminuer depuis 1980. Le taux d'incidence standardisé a baissé en France de 2,5% par an entre 1980 et 2012 (de 15,0 cas pour 100 000 personnes-années (PA) en 1980 à 6,7 en 2012). Cette baisse est cependant moindre depuis 2000. Elle n'était plus que de 1,3% par an entre 2000 et 2012 [4].

La mortalité du CCU diminue aussi régulièrement depuis 1980. Le taux de mortalité standardisé a baissé de 3,2% par an entre 1980 et 2012 (de 5,0 cas pour 100 000 PA en 1980 à 1,8 en 2012). Cette baisse est cependant moindre depuis 2000. Elle n'était plus que de 2,0% par an entre 2000 et 2012 [4].

Le taux d'incidence standardisé du cancer du col est plus important à la Réunion, 10.5(2011) contre 6.7 en en métropole ce qui le place à la 3ème place des cancers chez la femme (11ème en métropole). L'incidence est actuellement en baisse (-4.4%/an) [5]

La vaccination HPV aurait également un impact sur les cancers de l'anus, oro-pharyngé, de la vulve et du vagin.

Leur incidence est plus rare et moins bien connue en France. Le nombre de cas annuel de cancers de l'anus, estimé à partir des données de certains registres, est d'environ 1 100 cas (800 cas pour les femmes et 300 cas pour les hommes) (source INCa).

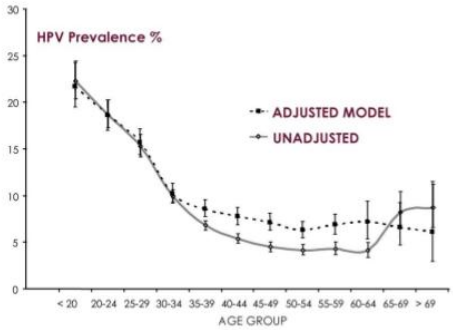
Concernant les condylomes, la prévalence est d'environ 1 % de la population sexuellement active avec un caractère récidivant pour 30 % des patients [6]

II)L'infection à HPV

1) Mode de contamination

L'infection génitale par un HPV est l'infection sexuellement transmissible virale la plus fréquente en population générale et survient surtout avant 30 ans, même si les infections plus tardives ne sont pas rares.

Un pic d'incidence est observé vers 25ans (25%) puis une diminution après 30 ans (10%). Au total, le risque cumulé d'infection par HPV au cours de la vie d'une femme est estimé autour de 80%.



L'infection par HPV est la plupart du temps asymptomatique et disparaît spontanément en un à deux ans sans provoquer de lésions [7].

Elle a lieu le plus souvent dans l'année suivant les premiers rapports sexuels. Le tableau ci-contre expose les résultats d'une métanalyse portant sur 78 études analysant le portage d'HPV chez les patientes avec une cytologie normale selon l'âge [8].

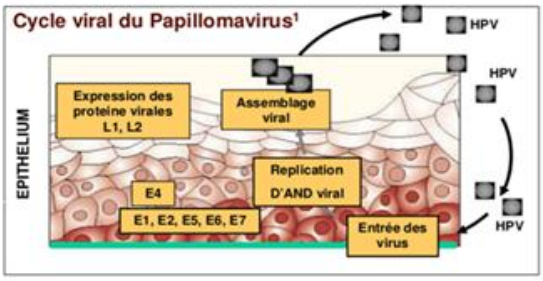
Une autre étude portant sur 1075 étudiantes entre 15 et 19 ans à Birmingham avec au départ un FCV normal et HPV négatif retrouvait une incidence cumulée d'infection HPV de 44% à 3ans et de 10.6% concernant l'HPV 16 [9].

La contamination est sexuelle mais ne nécessite pas toujours une pénétration, un simple contact peau à peau ou muqueuse à muqueuse peut être suffisant. Le préservatif n'offre donc pas une protection complète. Par ailleurs, la contamination par le linge ou des objets souillés est possible [10].

L'infection peut être par un seul ou plusieurs types d'HPV.

L'acquisition du virus se fait au niveau des cellules basales de l'épithélium malpighien, au niveau de la zone de transformation. En effet, cette zone fragile est le siège de microlésions permettant la pénétration du virus au niveau des cellules germinales. Il va intégrer son génome à celui de l'hôte afin de le répliquer dans les couches profondes de l'épithélium, basales et parabasale. Puis l'assemblage interviendra dans les couches plus superficielles avec relargages de nouveaux virions lors de la desquamation, permettant de débuter un nouveau cycle de réinfestation. L'infection se traduit à l'examen anatomopathologie par la présence de Koïlocytes lié à l'effet cytopathogène de la réplication virale.

Cycle du Papillomavirus[1]



Au niveau de l'épithélium glandulaire, il n'y a pas de réplication virale possible. C'est la loi du tout ou rien. Si le génome viral n'est pas intégré au génome de l'hôte, le virus est éliminé. Dans le cas contraire, l'évolution se fait vers un adénocarcinome. A noter que les cancers épidermoïdes du col sont 5 fois plus fréquents que les adénocarcinomes.

2) L'infection persistante

Chez la majorité des femmes, le virus est éliminé par mise en jeu du système immunitaire.

Le délai moyen que met l'organisme pour éliminer spontanément le virus est de 8 à 13 mois. Après contamination, la clairance est de 70% à 1an, 70 à 80% à 2ans, > à 90% à 3ans. L'infection est donc persistante (de durée supérieure à 18mois) chez 20% des patientes exposées. A noter, la guérison est plus rapide chez l'adolescente [11, 12, 13].

Il existe des facteurs de risque d'infection persistante à HPV et d'évolution vers des lésions dysplasiques voir cancéreuses :

- activité sexuelle : âge des premiers rapports RR2.4 si avant 17 ans
  nombre de partenaires
- Tabagisme : diminution des cellules de Langherhans
- Contraception orale : action sur E6 et E7
  Biais comportementaux
  Risque accru pour les adénocarcinomes in situ
- Rôle de l'alimentation est accessoire
- déficits immunitaires : notamment, infection par le VIH
- facteurs essentiels : absence de dépistage
- type d'HPV : plus important pour les HVP à haut risque

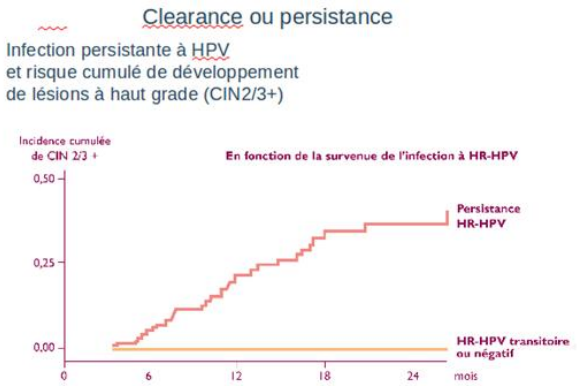
Potentiel oncogénique	Catégorie IARC	Types d'HPV
Haut risque	1	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque « probable »	2A	68, 73
Haut risque « possible »	2B	26,53,66,34,67,70,82,69, 85,97
Bas risque	3	6,11, 40,42,43,44,54,61, 70,72, 74,81….

Adapté de Doorbar J et al, 2012. 12

À ce jour, une vingtaine d'HPV ont été identifiés comme étant à l'origine du CCU. Les génotypes HPV 16 et 18 sont ceux les plus fréquemment associés aux cancers, en cause dans 50 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade2 et 70% des cancers du col de l'utérus [7, 14 ; 15].

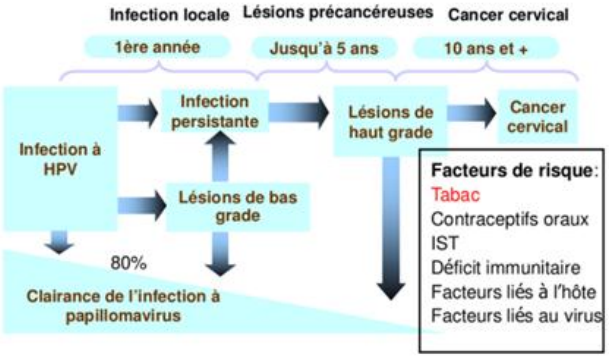
3)Infection HPV et continuum lésionnel cervical

La persistance de l'infection par des HPV à haut risque oncogène peut entraîner la formation de lésions précancéreuses dans un délai d'environ 5 ans. Ces lésions précancéreuses peuvent régresser ou progresser vers un CCU dans un délai de 5 à 20 ans [7].



Les HPV 16 et 18 sont responsables, en Europe, de 19 % des frottis ASCUS, de 24 % des lésions intra-épithéliales de bas grade, de 57 % des lésions intra-épithéliales de haut grade et de 73 % des cancers du col utérin (environ 75 % en France) [15]. Les HPV 16 et 18 sont retrouvés dans 67 % des cas de CIN2 et 3, seuls ou en co-infection.

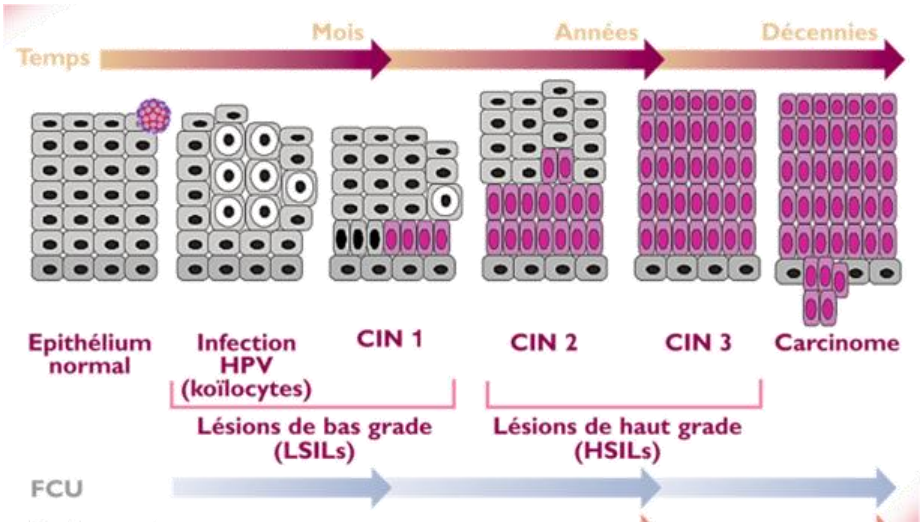
Le développement d'un cancer invasif du col se déroule plusieurs années et est précédé de lésions dysplasiques. Les lésions cervicales précancéreuses correspondent à des modifications des cellules de l'épithélium du col de l'utérus appelées néoplasies intraépithéliales (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN). Il en existe trois grades selon le degré de désorganisation de l'épithélium, les CIN3 étant les plus sévères (toute l'épaisseur de l'épithélium est désorganisée).



L'infection HPV persistante est le facteur nécessaire. Les lésions initialement de bas grade pourront évoluer vers des lésions de haut grade puis vers une néoplasie. A chaque étape, une clairance du virus peut aboutir à une régression puis une disparition des lésions. Néanmoins, celle-ci s'observe plus fréquemment pour les lésions de bas grade que pour les lésions de haut grade.

Les lésions de bas grade correspondent aux CIN1 et seraient plus des marqueurs de l'infection par HPV. Seul 15 à 20 % évoluent vers un haut grade.

Les lésions de haut grade correspondent au CIN2 et au CIN3. A noter que les CIN 3 correspondent à la présence de cellules dysplasiques sur toute la hauteur de l'épithélium et sont donc sont un équivalent de carcinome in situ.



4) L'infection HPV et le cancer du col :

Le CCU est le premier cancer à être reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant attribuable, dans près de 100% des cas, à une infection virale par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV).

Le terme « cancer du col de l'utérus », utilisé dans l'évaluation du dépistage, les estimations de l'incidence et de la mortalité, les projections et les études de survie brute et nette, correspond uniquement aux carcinomes du col de l'utérus.

Ce sont des tumeurs d'origine épithéliale parmi lesquelles on distingue les carcinomes épidermoïdes, qui sont les plus fréquents (autour de 80%), et les adénocarcinomes, plus rares (entre 10 et 20%) et moins accessibles au dépistage. Les tumeurs cervicales non épithéliales (sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires), beaucoup plus rares, ne sont pas incluses.

Circonstances diagnostiques :

Parfois lors du dépistage systématique, au stade asymptomatique, micro-invasif ou invasif occulte sur frottis et /ou de colposcopie anormale.

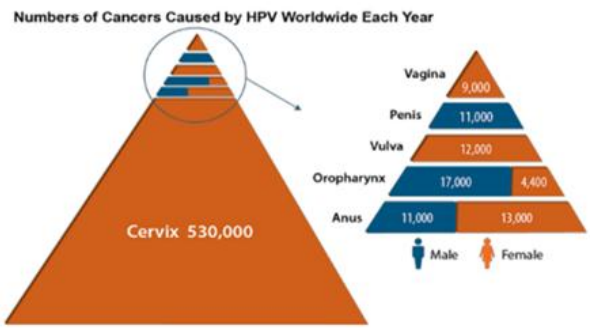
Il peut être découvert de manière fortuite au cours d'un examen gynécologique.

Parfois, dans les formes plus évoluées, il peut être découvert lors d'un examen pour métrorragie spontanées, provoquées ou pour leucorrhées.

Les formes évoluées heureusement devenues exceptionnelles peuvent se révéler par des douleurs à type de névralgie crurale ou obturatrice, un syndrome infectieux, des œdèmes des membres inférieurs, des symptômes vésicaux (cystite, hématurie, pollakiurie), ou rectaux (ténesmes, épreintes ou faux besoins) ou parfois même, devant des métastases à distance symptomatiques.

Le traitement dépend du stade FIGO et ne sera pas détaillé ici.

5)Infection HPV et autres cancers :



Les HPV sont également responsables d'autres cancers : 88 % des cancers de l'anus, 70 % des cancers du vagin, 50 % des cancers du pénis, 43 % des cancers de la vulve et selon les régions géographiques entre 13 % et 56 % des cancers de l'oropharynx. Au total, 2,5 % de tous les cancers diagnostiqués dans les pays européens seraient dus aux HPV [16]. Les HPV 16 et 18 sont détectés dans environ 80 % des cancers anaux et 80-90 % des cancers de l'anus HPV-positifs [17]

6)Infection HPV et condylomes :

Par ailleurs, les HPV à bas risque sont responsables de lésions bénignes, macroscopiques, les condylomes, dont la localisation peut être vulvaire, anale, vaginale ou cervicale.

Ces lésions sont induites en particulier par les types 6 et 11, responsables de plus de 90 % d'entre eux.

Il s'agit de lésions exophytiques dont les plus classiques sont représentées par les condylomes acuminés ou « crêtes de coq ». Leur localisation, souvent multiple, impose un examen soigneux vulvaire, vaginale anal et cervical. Ils sont liés aux génotypes 6 et 11 d'HPV

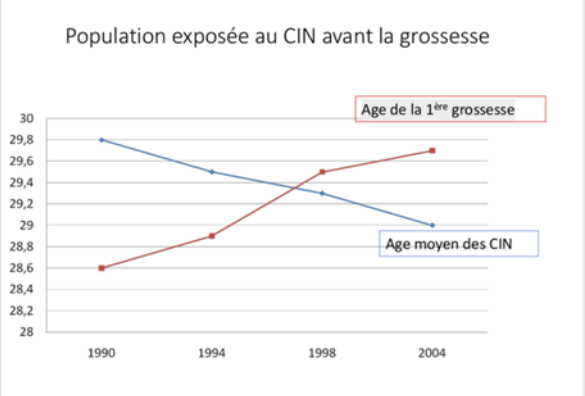
dans 70 à 90% des cas. Ils peuvent être associés à des lésions dysplasiques cervicales à rechercher systématiquement.

Leur traitement peut se faire par immunomodulateur type Aldara, laser ou plus rarement chirurgie.

Bien que bénignes, ces lésions ont souvent un retentissement psychologique important. Des formes extensives de traitement difficile existent particulièrement chez les patients immunodéprimés notamment porteurs du VIH.

III)Conisation et ses conséquences

En France, 31 000 lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus sont dépistées chaque année et peuvent faire l'objet de gestes chirurgicaux. Ces complications touchent des patientes en âges de procréer



Les séquelles prouvées de la conisation sont multiples avec notamment des complications obstétricales : augmentation du risque d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes, de petit poids de naissance et du risque de césarienne par dystocie cervicale. Le risque relatif selon une métanalyse parue dans *Lancet* serait de 2.5%, 95%[IC 1.80-3.72] pour les accouchements prématurés, 2.53 [IC 1.19-5.36] pour les petits poids de naissance (<2500g) et 3.7 [IC 1.07-9.40] pour les naissances par césarienne en cas de conisation au bistouri froid. Dans le cas des conisation à l'anse large, emportant la zone de transformation, il serait de 1.70 [IC 1.24-2.35] pour les accouchements prématurés, 1.82 [IC 1.09-3.06] pour les petits poids de naissance et 2.69[IC 1.62-4.46] pour les ruptures prématurées des membranes.[18/19] . Les fausses couches du premier trimestre et la fertilité ne seraient pas affectées selon une métanalyse de 2014 mais les fausses couches du second trimestre seraient plus fréquentes [20].

Par ailleurs, les sténoses cervicales sont un réel problème pour la surveillance après traitement et nécessite des traitements spécifiques.

IV)Les moyens de prévention :

1)Prévention secondaire :

L'histoire clinique du cancer du col s'étendant sur plusieurs années, cette pathologie est accessible au dépistage qui permet notamment de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter avant la transformation maligne.

Entre les années 1990 à 2010, le dépistage organisé du CCU n'existait que sous la forme d'initiatives locales selon différentes modalités.

Depuis 2010, 13 départements ont expérimenté une organisation selon un cahier des charges commun, dont la Réunion. Cette même année, la Haute Autorité de santé recommandait d'organiser le dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau national.

En 2014, le nouveau Plan cancer 2014-2019 a inscrit dans ses actions l'accès pour chaque femme au dépistage du CCU via un programme national de dépistage organisé , prévu normalement pour 2018. Il prévoit également des mesures pour améliorer le taux de couverture par les vaccins anti-HPV.

Le FCU est recommandé chez toutes les femmes de 25 à 65 ans (sauf celles ayant subi une hystérectomie totale et celles n'ayant jamais eu de rapport sexuel), tous les trois ans, après deux frottis négatifs (i.e. normaux) réalisés à un an d'intervalle.

Tout FCU positif (i.e. anormal) doit être suivi d'investigations diagnostiques complémentaires [21].

Le dépistage du CCU est universellement jugé comme un moyen de prévention efficace.

Sa sensibilité n'est néanmoins pas parfaite. Dans une méta-analyse publiée en 2006 [22], il a été montré que la sensibilité du frottis conventionnel pour la détection d'une lésion précancéreuse ou d'un cancer n'est que de 53 % [IC95% :48,6-57,4]. Cette sensibilité varie de 18,6 à 76,7 % selon les études analysées dans cet article.

Ainsi, dans une méta-analyse récente réalisée à partir de 42 études, il est montré que 29,3 % [IC95 % 21,2-40,4] des femmes ayant un cancer avaient un frottis « normal » dans les un à six ans précédent [23] Il était de 32 % dans une étude française réalisée en 2006 et portant sur 524 cancers du col [24].

Ce dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) doit être également effectué chez les femmes vaccinées qui ne sont pas protégées contre l'infection par des génotypes viraux non contenus dans le vaccin Gardasil et Cervarix et responsables de 50% des lésions précancéreuses et de 30% des cancers invasifs.

Gardasil® 9 (9vHPV) aurait une couverture plus étendue autour de 90% pour les cancer et 70% pour les lésions de haut grade, mais non complète également. Par ailleurs, l'efficacité à long terme des vaccins n'est pas encore connue.

Données clés (situation en France en 2010)

- 3 000 nouveaux cas de cancer invasif du col de l'utérus et 1 000 décès chaque année
- 17,5 millions de femmes de 25 à 65 ans concernées par ce dépistage
- Plus de 6 millions de frottis cervico-utérins (FCU) réalisés chaque année
- Des coûts médicaux directs de dépistage et de prise en charge du cancer du col de l'utérus de 332 millions d'euros dont 225 millions d'euros pris en charge par l'assurance maladie obligatoire
- Une couverture sous-optimale avec plus de 50 % des femmes pas ou trop peu souvent dépistées, et environ 40 % des femmes dépistées trop fréquemment. Seulement 10 % des femmes bénéficient d'un dépistage dans l'intervalle recommandé.

2)Prévention primaire :

La prévention repose sur la vaccination, qui vise à éviter l'infection par les génotypes d'HPV à haut risque les plus fréquents.

Les vaccins anti-HPV sont des virus like-particle, dépourvus d'ADN viral obtenus à partir de protéines de capside L1.

2.1) Efficacité des vaccins :

2.1.1 : Etudes Future et Patricia

La vaccination prophylactique par Gardasil® et Cervarix® permet de protéger contre l'infection par les HPV 16 et 18 et de diminuer le risque de développement de lésions précancéreuses et cancéreuses liées à ces deux virus.

Gardasil offre également une protection contre les génotypes 6 et 11 responsable de lésions condylomateuses.

L'efficacité a été évaluée sur différent continents (Asie, Europe, Amérique latine, Amérique du Nord) et sur des populations de femmes âgées en moyenne de 20 ans, et qui n'étaient pas toutes séronégatives vis-à-vis des 4 types d'HPV contenus dans le vaccin. Ainsi, dans les études sur Gardasil® (phases II et III) 27 % des femmes avaient déjà rencontré un HPV de

types 6, 11, 16 ou 18 (25 % en Europe) avant l'inclusion dans l'une des études. Comme l'attestent les résultats des études Future I et Future II, l'efficacité de Gardasil® est maximale (proche de 100 %) dans une population jeune et sans contact préalable avec l'un des types d'HPV contenus dans le vaccin [25].

Cette vaccination n'a pas d'effet thérapeutique ni sur les lésions, ni chez les porteuses saines des virus contenus dans le vaccin (femmes séropositives et PCR +), ni sur celles qui viennent de rencontrer le virus au moment de la vaccination (femmes séronégatives et PCR +) d'où l'intérêt d'une vaccination chez les femmes (ou les hommes à risque) jeunes avant les premiers rapports sexuels idéalement ou au début de leur vie sexuelle.

Le même type de résultats est retrouvé sur une population naïve avec le vaccin Cervarix® dans l'étude Patricia (portant sur 18644 patientes âgées de 15 à 25 ans) avec 100 % de bons résultats sur les lésions de CIN2+ pour celles liées avec certitude aux HPV 16 & 18 et 96,1 % pour les lésions de CIN 1+ liées à HPV 16 ou 18 [26].

D'autres études sont venues compléter les études Future (Gardasil) et Patricia (Cervarix) évaluant l'efficacité à plus long terme, et sont encourageantes.

Les résultats cliniques à 44 mois avec Gardasil®

Per protocole	Gardasil®	Placebo	efficacité % (IC à 95%)
CIN1+ (HPV 6, 11,16 & 18)	9/7864	225/7865	95 % (92 –98)
CIN2+ (HPV 6, 11,16 & 18)	2/7864	170/7865	98 % (93 –100)
CIN3+ (HPV 6, 11,16 & 18)	2/7864	66/7865	97 % (89 –99)
AIS (HPV 6, 11,16 & 18)	0/7864	7/7865	100 % (31 –100)

Ferris et al, et al. CID. 13th International Congress on Infectious Diseases Kuala Lumpur, 19-22 June 2008

Etude HPV-001/007 : après 6,4 ans de suivi étude de phase 2

Paramètres HPV 16/18	CERVARIX®	Contrôle	Efficacité vaccinale	
	N = 393	N = 383	%	IC 95%
Infection incidente	2	47	97	87-100
Infection persistante[1] 12 Mois	0	19	100	80,5 -100
CIN1+	0	15	100	73 -100
CIN2+ [2]	0	9	100	51 -100

1 RCP Cervarix
2 Wheeler-CM; : 26 TH annual meeting of the european society for paediatric infectious diseases; 13 -17 May 2008; Graz, Austria.

Les HPV 16 et 18 étant retrouvés dans environ 50 % des lésions intra-cervicales de haut grade et 70 % des cancer du col [7], et la vaccination ayant une efficacité proche de 100%, on peut s'attendre à une diminution de l'incidence de l'ordre de 50 % pour les lésions de haut grade et de 70 % pour les cancer du col, chez les patientes vaccinées. La prévention secondaire reste donc essentielle.

2.1.2 : Efficacité sur les lésions condylomateuses

L'efficacité sur les condylomes a été étudiée en Australie.

Une baisse significative de 59 % du nombre de diagnostics de condylomes génitaux dans huit dispensaires spécialisés dans les infections sexuellement transmissibles (IST) a été observée, chez les jeunes femmes éligibles à la vaccination HPV, résidant en Australie après le début des vaccinations. Cette même étude montre une diminution significative de l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes hétérosexuels (non vaccinés), observation très en faveur d'une induction par une couverture vaccinale élevée d'une immunité de groupe responsable d'une protection indirecte chez l'homme [27].

Une autre étude renforce cette observation et montre la quasi-disparition des condylomes chez les jeunes femmes et hommes âgés de moins de 21 ans, dans un dispensaire, quatre années après le début du programme vaccinal en Australie [28].

2.1.3 : Efficacité sur les néoplasies intra-épithéliales

Une hypothèse utilisée par les mouvements anti vaccinaux doutant de l'efficacité du vaccin est la multiplication des autres génotypes d'HPV à haut risque, qui prendraient la place des HPV 16 et 18, auquel cas on n'observerait pas la diminution attendue de l'incidence du cancer du col chez les patientes vaccinées.

L'histoire naturelle entre l'infection par HPV et la survenue d'un cancer (du col ou d'un autre organe) étant longue, on peut pour l'instant étudier la survenue des lésions pré cancéreuses, dans des pays ou la couverture vaccinale est élevée.

Une équipe australienne a publié en juin 2011 les premiers résultats d'une étude comparant l'incidence des anomalies du col de l'utérus détectées avant et après le début du programme de vaccination HPV démarré dans les écoles de l'état de Victoria en avril 2007 auprès des jeunes filles de 12-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 18 ans en 2007-2008 [29].

Le principal résultat est une diminution de l'incidence des lésions de haut grade chez les jeunes filles de moins de 18 ans entre les deux périodes, l'incidence étant passée de 0,80 % à 0,42 %. Cette baisse a débuté juste après le début des vaccinations. Chez les femmes âgées

de 18-20 ans, la réduction n'était pas significative entre les deux périodes mais semblait s'amorcer 1,5 an après le début des vaccinations. Chez les femmes plus âgées (21-25, 26-30 et >=31 ans), c'est une augmentation faible mais significative, qui est observée. Il n'a par contre pas été observé de diminution d'incidence des lésions de bas grade chez les jeunes filles âgées de moins de 18 ans ou âgées de 18 à 20 ans.

En 2014, une équipe Ecossaise a démontré une réduction significative des CIN1 (CIN 1; RR 0.71, 95% CI 0.58 to 0.87; P¼0.0008) des CIN 2 (RR 0.5, 95% CI 0.4 to 0.63; P 0.0001) et des CIN 3 (RR 0.45, 95% CI 0.35 to 0.58; P 0.0001) chez les patientes vaccinées ayant reçu les 3 doses de vaccins, par rapport aux patientes non vaccinées. Cette étude a été conduite en Ecosse ou le taux de vaccination est autour de 80% et ou la surveillance par FCV débute à 20ans et a lieu tous les 3 ans [30].

2.1.4) Immunité de groupe :

Quelques études portant sur la prévalence de l'infection HPV ou celle des condylomes montrent un effet indirect de la vaccination.

Une méta analyse de 2015 montre une réduction significative des condylomes ano-génitaux chez les hommes (0.66 [IC 0.47-0.91] et chez les femmes de 20 à 39 ans (0.68 [IC 95% 0.51-0.89] [31]suggérant une immunité de groupe.

En Australie, Tabrizi montre une diminution du risque d'infection par les HPV vaccinaux chez les femmes non vaccinées (par rapport aux femmes en période pré vaccinale) après l'introduction de la vaccination, suggérant une immunité de groupe (OR 0,42 ; IC95% 0,19-0,93), et ceci avec un taux de couverture vaccinale auto-déclaré à trois doses de 70,6 % [32]

En Angleterre, dans l'étude de Mesher et al. [33] la prévalence HPV 16/18 chez les 19-21 ans consultant dans des centres de dépistage des infections sexuellement transmissibles, était plus faible en période post-vaccinale qu'en 2008 et ce même chez les jeunes filles trop âgées pour avoir été ciblées par le rattrapage des 13-17 ans depuis 2008, suggérant également une immunité de groupe.

L'immunité de groupe est d'autant plus marquée et rapidement visible que les niveaux de couverture vaccinale atteints sont élevés (i.e. 70 à 80 % en Australie, Danemark ou Royaume-Uni).

2.1.5) GARDASIL 9®

Un nouveau vaccin, GARDASIL 9® (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu le 10 juin 2015 une Autorisation de mise sur le marché européenne selon un schéma à 3 doses chez les personnes à partir de l'âge de 9 ans et le 4 avril 2016, l'administration d'un schéma à 2 doses chez les filles et garçons âgés de 9 à 14 ans.

Le vaccin GARDASIL 9® contient cinq génotypes d'HPV à haut risque (31, 33, 45, 52, 58) additionnels par rapport au vaccin GARDASIL® (6,11,16,18), le CERVARIX® contenant les génotypes à haut risque 16 et 18 (Tableau 1).

Tableau 1 : Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins papillomavirus

	GARDASIL®	GARDASIL 9®	CERVARIX®
Quantité de protéine L1 par dose de 0,5 ml pour chaque génotype	type 6 : 20 µg type 11 : 40 µg type 16 : 40 µg type 18 : 20 µg	type 6 : 30 µg type 11 : 40 µg type 16 : 60 µg type 18 : 40 µg type 31 : 20 µg type 33 : 20 µg type 45 : 20 µg type 52 : 20 µg Type 58 : 20 µg	type 16 : 20 µg type 18 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium : 225 µg	Hydroxyphosphate d'aluminium : 500 µg	AS04 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al3+ au total) et de 3-0-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

Dans le mode, selon les estimations, les HPV 31,33,45,52 et 58, génotypes additionnels compris dans le vaccin GARDASIL 9®, sont retrouvés au niveau du col de l'utérus, d'environ 30 % à 40 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade et 15 % à 20 % des cancers du col, 18 % des cancers du vagin, 10 % à 14 % des cancers de la vulve, 9 % des cancers du pénis et 4 % à 11 % des cancers anaux, seuls ou en co-infection par les HPV 16 et ou 18 [14,14,34].

En France, la distribution des génotypes d'HPV dans le col de l'utérus a été évaluée à partir de l'analyse de plus de 6 000 échantillons de frottis cervico-utérins collectés en 2012 dans le cadre d'expérimentations de dépistage organisé du cancer du col mises en place dans plusieurs régions et analysés au Centre National de référence (CNR) des HPV [35].

Les HPV16, 18 étaient détectés dans 17,1 % des ASC-US, 24,1 % des LSILs et 56 % des HSILs. Au moins un des génotypes additionnels présents dans le vaccin GARDASIL 9® était détecté dans 4 % des frottis normaux, 22 % à 27 % des LSILs et 33 % des HSILs.

En France, dans les cancers anaux, les HPV 16 et 18 ont été détectés dans 78 % des cas. La présence d'au moins un des génotypes additionnels présents dans le vaccin GARDASIL 9® (HPV 31, 33, 45, 52, 58) a été évalué à environ 7 % [23].

Au total, selon des variations des régions du monde, les 9 génotypes d'HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 inclus dans le vaccin GARDASIL 9®(9vHPV) sont responsables de 90 % des cancers du col de l'utérus, 80 % des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, 70 % des cancers du vagin, 40 % des cancers de la vulve, 85 % des cancers de l'anus et 60 % des cancers du pénis. Un tableau de distribution des génotypes selon le type de cancer est disponible en annexe.

Une étude de non infériorité par rapport au GARDASIL ®(qHPV) est parue dans Lancet. Elle a été réalisée sur 14 215 femmes de 16 à 26 ans ayant reçu soit 9vHPV (n=7106) soit qHPV (n=7109) et suivies pendant 6 ans [37]. Les résultats dans la population per protocole ont montré une incidence des néoplasie cervicale de haut grade, des lésions vulvaires et vaginales liées au HPV 31, 33, 35 52 et 58 de 0.5 cas pour 10000 par an dans le groupe 9vHPV contre 19 pour 10000 personne par an dans le groupe qHPV ce qui représente une efficacité de 97.4%. Les résultats à 43 mois sont présentés ci-dessous.

Table 20. Summary of Efficacy Against HPV 31/33/45/52/58-Related Persistent Infection, Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease – median follow-up of 43 months post dose 3 (Per-Protocol Efficacy Analysis Population)

Disease Endpoint	Gardasil 9 N=7099		qHPV Vaccine N=7105		%Efficacy** (95% CI)
	n	Number of cases*	n	Number of cases*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer[α]	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS[α]	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months[§]	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months[¶]	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap[≠] Abnormality	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related cervical definitive therapy procedures[†]	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

2.2) Recommandations vaccinales en France :

En France, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée :

• Depuis 2007, initialement chez les jeunes filles et les jeunes femmes de 14 ans avec un rattrapage chez celles de 15 à 23 ans révolus avec le vaccin HPV 6,11,16,18 (GARDASIL®).

Depuis 2010, choix possible entre le vaccin HPV 16,18 (CERVARIX®) et le vaccin GARDASIL®.

• A partir de 2012, l'âge de la vaccination a été révisé avec la vaccination des jeunes filles de 11 à 14 ans et le rattrapage chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus. Cette modification permet de l'intégrer au rendez-vous vaccinal dTPca chez les 11-13 ans [38,39].

• Depuis 2012, chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques non ciblées par les recommandations en population générale avec des schémas vaccinaux particuliers : garçons et filles de 11à 14 ans infectés par le VIH, garçons et jeunes filles de 9 à 19 ans, transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation, les jeunes filles de 9 à 19 ans en post greffe de cellules souches hématopoïétiques [40].

• Depuis 2016, chez les hommes ayant des relations sexuelles, jusqu'à l'âge de 26 ans [41].

- Et Gardasil 9, recommandé dès qu'il sera disponible sur le marché français.

Le tableau disponible en annexe 2 reprend les recommandations vaccinales françaises, en intégrant notamment le Gardasil 9.

2.3) Couverture vaccinale HPV en France

La couverture vaccinale en France est très faible. Fin 2015, seulement 14 % des jeunes filles âgées de 16 ans avaient reçu un schéma vaccinal complet.

Année de naissance	**1993**	**1994**	**1995**	**1996**	**1997**	**1998**	**1999**	**2000**
Année des 15 ans	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**
Couverture 1 dose à 15 ans	22	31,4	31,3	31	22,5	20,2	19,2	20,4
Année des 16 ans	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	
Couverture 3 doses à 16 ans	22,2	28,4	27,1	24,3	18,6	16,3	13,7	-

Source : EGB, mise à jour au 31/12/15

Faute de données sur la CV du HPV à la Réunion, le suivi des tendances se fait par l'évolution des remboursements par l'assurance maladie des vaccins contre le HPV. En 2013, année où les recommandations vaccinales ont évolué avec l'abaissement de l'âge de la vaccination, un pic de remboursement a été observé à la Réunion avec près de 5000 vaccins remboursés. Depuis 2014, année où la vaccination HPV a été modifiée avec un schéma à 2 doses au lieu de 3 doses chez les jeunes filles de 11 à 14 ans, le nombre annuel de vaccins remboursés a diminué et est inférieur à 3000 en 2015. Cela représente 9,8% des filles réunionnaises de 11 à 14 ans. La diminution des remboursements de vaccins anti-HPV depuis 2014 pourrait s'expliquer par l'allègement du schéma vaccinal à deux doses mais pourrait également être dû à une baisse de la couverture vaccinale chez les jeunes filles [42]

2.4)Sécurité du vaccin HPV et controverse

2.4.1 : Les lobby anti-vaccinaux

La controverse sur l'hépatite B fournit aux ligues anti-vaccinales ainsi qu'aux organisations qui représentent les médecines alternatives un excellent argument pour montrer les failles de la médecine moderne. Il s'agit pour elles de montrer les conflits qui opposent les médecins, ce qui leur permet de soutenir l'idée que la science ne sait pas tout et qu'il peut exister plusieurs vérités. Elles entretiennent souvent certaines théories du complot, qui consistent à incriminer le système de santé, l'Etat français, certains scientifiques ou les laboratoires : ceux-ci, souvent intimement liés, auraient volontairement manipulé l'opinion publique, à des fins économiques par exemple. C'est ce que montre cet article d'Alternative Santé : « Hépatite B, le rapport que l'on nous cache », qui explique que les autorités cacheraient certains résultats d'études médicales dans l'objectif économique de protéger le « lobby des laboratoires ». Il existerait donc une manipulation des patients, « basée sur la peur, la culpabilité et la coercition », ainsi qu'un « vaste entreprise de désinformation » [43].

2.4.1)Les adjuvants : aluminium et myofascite à macrophage :

Toxicité de l'aluminium :

La sécurité sanitaire des adjuvants vaccinaux est un thème récurrent de polémique pour diverses associations anti vaccins, et de patients. Ces polémiques sont régulièrement reprises dans les médias écrits et télévisuels, ainsi que sur les réseaux sociaux.

En France l'hydroxyde d'aluminium est largement utilisé comme adjuvant dans bon nombre de vaccins. En effet, il permet, comme d'autres adjuvants vaccinaux, une forte amélioration du titre d'anticorps lors de l'administration concomitante avec l'antigène spécifique de l'agent pathogène.

Il est accusé d'être responsable de la myofasciite à macrophages et d'être associé à des troubles neurologiques dégénératifs et des maladies auto immunes.

L'aluminium est un produit neurotoxique lors d'une exposition aigue importante, ou en cas de consommation ou d'exposition chronique à des doses élevés.

Il a été démontré que l'accumulation d'aluminium dans l'organisme humain et notamment dans la substance grise cérébrale, peut générer des effets neurologiques de type encéphalopathie dans des circonstances d'exposition particulières qui permettaient l'accumulation de fortes quantités d'aluminium ou le contact direct avec le liquide céphalo-rachidien. C'est le cas notamment des patients insuffisants rénaux dialysés. En population générale, aucune publication n'a signalé de cas d'encéphalopathie liés à l'ingestion d'aluminium, y compris lors de traitements oraux par anti-acides contenant de l'aluminium ou lors de circonstances accidentelles [44]

Les différents travaux sur le devenir de l'aluminium inoculé ont permis aux autorités sanitaires de fixer la dose d'aluminium maximale à 0,85mg par dose de vaccin (les doses maximales pour les vaccins commercialisés en France sont de 0,5mg/dose) [45].

La dose hebdomadaire tolérable liée à l'alimentation fixée par l'OMS en 2006, pour éviter une neurotoxicité, est de 1mg/kg/semaine [46].

Myofasciite à macrophages

La myofasciite à macrophages est une entité histologique non discutable pour laquelle l'association avec l'aluminium utilisé comme adjuvant dans les vaccins est reconnue. Ce fait était d'ailleurs connu depuis 1982 [3]. Elle se caractérise par une lésion inflammatoire localisée au seul point d'injection, où sont retrouvés des cristaux d'aluminium, en particulier dans les macrophages de la lésion. La lésion n'est pas présente à distance du point d'injection ou dans d'autres tissus [47].

La question est celle de l'interprétation de cette lésion et son association ou non à des symptômes systémiques.

Le tableau clinique initial des sujets avec une biopsie musculaire positive variait selon les études. Pour les cas décrits par le GERMADD, la fatigue était présente chez une immense majorité des sujets (>90%). Les autres symptômes de ce tableau étaient moins représentés : les myalgies diffuses étaient des symptômes inauguraux chez 2/3 des patients et

apparaissaient pour 80 à 90% au cours de la pathologie. Les arthralgies étaient également un symptôme fréquent mais comme pour les myalgies sans caractère systématique. On pouvait aussi retrouver de la fièvre, une toux ou encore une dyspnée.

Il faut noter que les données sur cette pathologie et son lien avec la vaccination sont issus des travaux d'une seule équipe française qui publie sur ce sujet depuis 1998, alors que l'aluminium est utilisé dans la plupart des vaccins inactivés ou sous unitaires au niveau mondial depuis plus de quatre-vingt ans. Seules trois autres équipes étrangères ont publié sur le sujet.

L'OMS ne reliait en aucun cas l'aluminium au syndrome décrit que ce soit dans son rapport initial ou dans celui de 2002, après une analyse approfondie des cas en collaboration avec le GERMADD et AFFSAPS [48,49].

En 2004, l'AFFSAPS concluait également à l'absence de relation entre le syndrome et la lésion histologique [50]. Cette lésion était décrite comme un tatouage vaccinal en 2003 par l'Académie Nationale de Médecine [51].

En octobre 2010, le Professeur R. Gherardi, ayant participé aux études du GERMADD, a été reçu à l'Afssaps pour présenter les résultats d'études expérimentales supplémentaires mises en œuvre depuis 2008 [52]. Au regard de ces résultats expérimentaux, il évoque un mécanisme de type « cheval de Troie » permettant la translocation cérébrale de particules injectées par voie IM via les macrophages. La question sous-jacente est le risque d'une neurotoxicité si elles s'accumulent. Le HCSP identifie de nombreux biais dans son étude et conclu dans son rapport Aluminium et Vaccin de juillet 2013 que le lien entre la vaccination et la présence dans les muscles de granulomes contenant de l'aluminium est reconnu mais qu'aucune étude dans la littérature ne permet d'affirmer le lien de causalité entre les signes cliniques rapportés et la présence de granulomes contenant de l'aluminium. Il recommande la poursuite de l'utilisation de ces vaccins. Il estime que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques.

Pourtant, le sujet n'est pas clôt pour autant. Le professeur Gherardi continue d'étudier sur le risque de l'aluminium, et selon un article parût dans « La croix » en juillet 2017, une avocate

demande au ministère de la santé le retrait des adjuvants à base d'aluminium des vaccins, tout en menaçant de porter l'affaire en justice [53]

2.4.2)Vaccination HPV et maladies auto immunes :

Les polémiques :

- 2007 décès en Allemagne et en Autriche de 2 jeunes femmes de 18 et 19 ans moins d'un mois après avoir été vaccinées par le Gardasil. Le Haut conseil de la santé publique rend son Avis en 2008 :

  –absence de lien de causalité entre la vaccination et les décès

  –maintien des recommandations en vigueur concernant la vaccination en France

- 2013 :Océane Bourguignon a développé des troubles neurologiques dans les suites de deux injections de Gardasil. Les experts de la commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (CRCI) de Bordeaux ont conclu à "une sclérose en plaques" et fait le "lien entre les deux injections de Gardasil et la survenue" de la maladie de l'adolescente. Elle a donc porté plainte contre le laboratoire Sanofi pasteur, défendu par l'avocat Me Jean-Christophe Coubris, rendu célèbre par l'affaire du médiator. L'affaire a été médiatisée en novembre 2013


Le Gardasil, vaccin en accusation

SANTÉ Pour la première fois en France, une plainte a été déposée vendredi contre le Gardasil. Prescrit à un tiers des adolescentes, comme le premier « vaccin anticancer ».

« Je me bats plus jeunes »

SANTE PLAINTE CONTRE UN VACCIN

- 2014 : 32 nouvelles plaintes enregistrées contre Sanofi Pasteur MSD et l'ANSM.

Ces polémiques sont à l'origine de la peur de la survenue de maladie auto-immune suite à l'injection du vaccin HPV. Comme pour le vaccin contre l'hépatite B, il est réalisé au moment

de l'adolescence. A cet âge, les maladies auto-immunes sont plus fréquentes par rapport à l'enfance ou sont réalisée la majorité des vaccinations. La possibilité d'un stimulus non spécifique a été invoquée (Cf ci-dessous).

2.4.3) Sécurité vaccinale des vaccins HPV

Plus de 170 millions de doses de vaccin anti-HPV ont été délivrées dans le monde dont plus de 6 millions en France et à ce jour, aucun lien de causalité n'a été établi entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladie auto-immune (MAI).

En juillet 2014 l'ANSM a entrepris avec l'Assurance Maladie une étude spécifique sur l'incidence des MAI dans la population vaccinée par HPV.

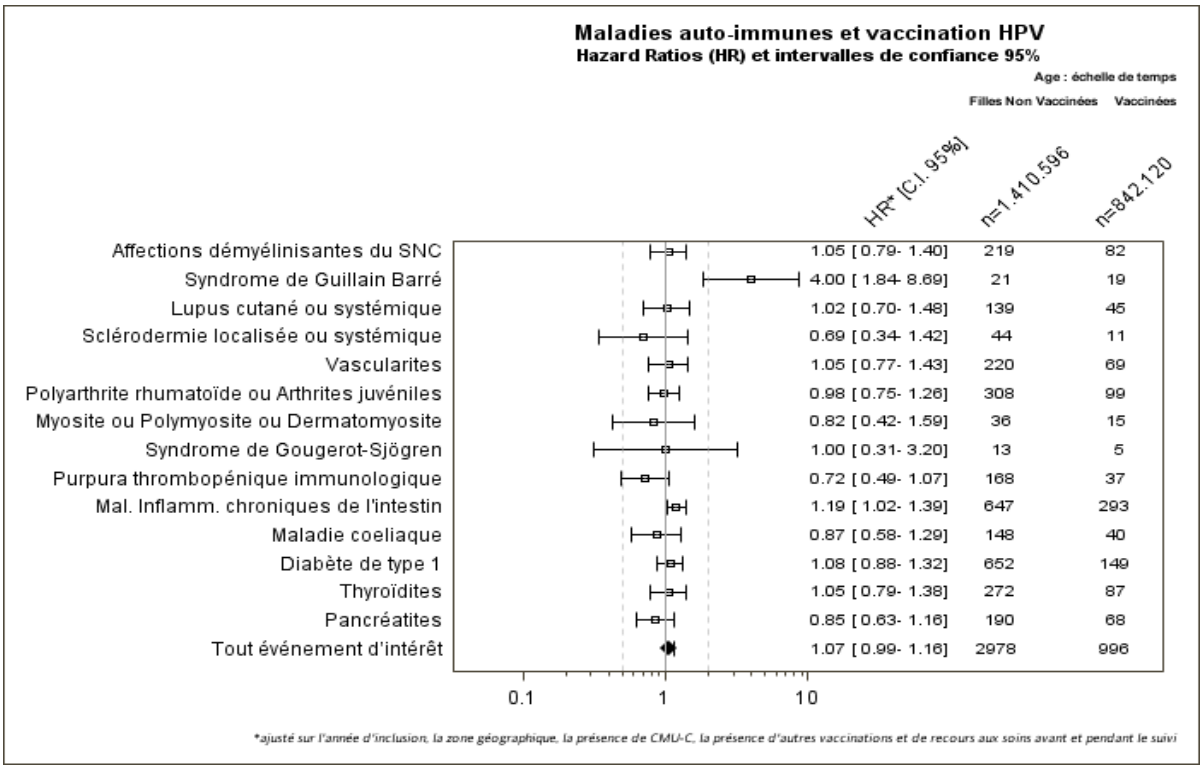
L'étude a porté sur les jeunes filles affiliées au Régime Général de la Sécurité Sociale âgées de 13 à 16 ans révolus entre janvier 2008 et décembre 2012, soit plus de 2,2 millions parmi lesquelles environ 840 000 avaient été vaccinées contre les infections à HPV (par Gardasil ou Cervarix) et 1,4 million n'avaient pas été vaccinées.

Les analyses ont comparé la fréquence de survenue de maladies auto-immunes entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été , en s'intéressant à 14 types de pathologies : affections démyélinisantes du système nerveux central incluant la sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, lupus, sclérodermies, vascularites, polyarthrite rhumatoïde / arthrites juvéniles, myosites, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type 1, thyroïdites et pancréatites.

Les résultats de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie montrent que la vaccination par HPV n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale [54].

Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV apparaît toutefois probable. Ce syndrome est déjà identifié dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit. De surcroît, ses conséquences sont

limitées (1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées) compte tenu de la rareté de la maladie, les deux institutions estiment que les résultats de cette étude ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque pour les vaccins concernés [54].



2ème partie : Etude

L'objectif de cette étude est d'identifier les déterminants de la vaccination à la Réunion afin de proposer des pistes pour l'amélioration de la couverture vaccinale.

Il s'agit d'une enquête d'opinion d'une part auprès des professionnels de santé susceptibles de proposer la vaccination et d'autre part, des mères de patientes en âge d'être vaccinée.

Deux questionnaires ont donc été établit à destination de chaque population étudiée.

Nous n'avons aucun conflit d'intérêt à déclarer.

I) Etat des connaissances et opinion des professionnels de santé à la Réunion.

1)Méthodologie

Cette partie de l'étude avait pour objectif d'évaluer l'état des connaissances des professionnels de santé susceptibles de pratiquer la vaccination HPV et d'identifier les freins potentiels à sa réalisation.

Le questionnaire a été envoyé par mail aux médecins traitants de la Réunion ainsi qu'aux sages-femmes et aux gynécologues libéraux via le listing disponible au sein de Repère, le réseau périnatal de la Réunion. Il a été relancé à deux reprises.

Il s'agissait d'un questionnaire en ligne (google form), les réponses sont automatiquement retranscrites sur une feuille type excel, limitant les risques d'erreur de saisie.

Au total, 125 personnes ont répondu, 77 médecins traitants, 36 sages-femmes et seulement 10 gynécologues en libéral. Deux personnes n'ont pas précisé leur profession dont une n'a pas répondu aux questions portant sur les connaissances.

Les réponses sont analysées dans leur globalité et pour certaines questions, par profession. Toutefois, l'effectif de gynécologues étant faible, les statistiques ne sont pas réalisées pour cette catégorie.

2) A propos des connaissances des professionnels de santé.

Au total, 11 questions évaluaient les connaissances des professionnels de santé. 124 personnes ont répondu à ces questions, dont une n'a pas précisé sa profession.

2.1)A propos des connaissances sur l'HPV

41% des participants connaissent le risque pour une femme d'avoir une infection à HPV dans sa vie, qui se situe autour de 80%.

En revanche, 30% sous-estiment ce risque et 20% des praticiens déclarent ne pas connaître la réponse.

Si on analyse par catégories, les résultats étaient corrects chez 51% des médecins traitants, 22% des sages-femmes. Le risque était sous-estimé pour 4 gynécologues, 16 médecins (21%), 16 sages-femmes (45%).

64% des participants savent que les HPV 16 et 18 sont en cause dans environ 70% des cancers du col. Pour 16% des participants, ils ne sont en cause que dans un cas sur deux, ces professionnels sous estiment donc l'impact potentiel de la vaccination ciblant les HPV 16 et 18.

Tableau 1 : connaissance sur l'HPV

	R	Totalité 124	Médecins traitants 77	Sages-femmes 36	Gynécologues : 10
Au cours de sa vie, le risque pour une femme d'être contaminée par un virus HPV est de :	20% 50% **80%** 100% NSP :	19 (16%) 17(14%) **51(41%)** 11(9%) 25(20%)	7 (9%) 9 (12%) **39 (51%)** 8 (10%) 14 (18%)	10 (28%) 6 (17%) **8 (22%)** 1 11 (32%)	2 2 **4** 2 0
Les infections à HPV 16 et 18 sont, selon vous, responsables de : (% des cancers du col)	50% **70%** 100% NSP	16 (13%) **80(64%)** 18 (15%) 10 (8%)	12 (16%) **46 (60%)** 13 (17%) 6 (8%)	4 (11%) **25 (69%)** 3 4 (11%)	0 **8 (80%)** 2 0

R : réponse

2.2)A propos des connaissances sur la vaccination HPV

L'efficacité du vaccin, mesurée par le taux de ré-infestation à HPV cible (16 et 18) chez les patientes vaccinées, qui comme nous l'avons vu, est proche de 100%, est connue de seulement 40% des participants (43% pour les médecins traitants (MT), 36% chez les sages-femmes (SF)). Par ailleurs, 31% des professionnels, sous estiment l'efficacité du vaccin sur les HPV cibles. A noter qu'une proportion importante des professionnels (28%) ignore l'efficacité des vaccins sur les HPV cibles.

La diminution prévisible d'incidence des cancers du col après vaccination HPV est estimée à 70%. Cette donnée est connue de 46% des professionnels. 24% déclarent ignorer la réponse et 14% sous estiment la diminution prévisible.

Nous pouvons remarquer que les recommandations vaccinales sont globalement bien connues, avec 83% de réponses justes, 90% chez les médecins traitant, et 72% chez les sages-femmes.

Enfin, la dernière question sur le vaccin abordait sa possible co-administration avec le vaccin DTcoq polio. Au total, 66% des participants savent qu'il peut être co-administré et ce taux passe à 88% chez les médecins traitants. En revanche, les sages-femmes sont moins informées à ce sujet puisque seul 39% d'entre elles ont bien répondu à cette question et 44% déclare ne pas le savoir. Ceci n'est pas très étonnant dans la mesure où elles sont moins amenées à prescrire le DTCoq polio par rapport aux médecins traitants.

Tableau 2 : Connaissances sur la vaccination HPV

	R	Totalité 124	Médecin traitants : 77	Sages-femmes : 36	Gynécologues 10
Chez les patientes vaccinées, l'efficacité du vaccin HPV, mesurée par le taux de ré-infestation à HPV cible (16 et 18), est proche de :	**100%**	**50 (40%)**	**33 (43%)**	**13 (36%)**	**4 (40%)**
	70%	25 (20%)	15 (19%)	5 (14%)	3 (30%)
	50%	3 (2%)	1	2 (5%)	0
	20%	11(9%)	5 (6%)	5 (14%)	1
	NSP	35 (28%)	23 (30%)	11 (31%)	1
Chez les patientes vaccinées, la diminution prévisible de l'incidence du cancer du col :	100%	19(15%)	9 (12%)	8 (22%)	2
	70%	**57 (46%)**	**34 (44%)**	**15 (42%)**	**7 (70%)**
	50%	13 (10%)	1	5 (14%)	0
	10%	5 (4%)	2	2	1
	NSP	30 (24%)	19 (25%)	11 (30%)	0
Selon les recommandations françaises, la vaccination HPV doit être réalisée	18ans	0	0	0	0
	1ereannée	7	2	7	0
	14ans	11	6	3	2
	11-14ans	**104 (83%)**	**69 (90%)**	26 (72%)	**8(80%)**
	NSP	0	0	0	0
Pensez-vous qu'il puisse être co-administré avec le vaccin DTCoq Polio ?	**Oui**	**82 (66%)**	67 (87%)	11 (39%)	**4**
	Non	10 (8%)	3 (4%)	3	1
	NSP	32(26%)	7 (9%)	16 (44%)	5

2.3) A propos des connaissances sur les conséquences de l'infection HPV.

Ensuite, nous avons cherché à savoir si les professionnels avaient conscience des bénéfices offerts par la protection vaccinale. Nous avons donc soulevé le sujet des risques liés au traitement des lésions cervicales et celui de la gravité du cancer du col.

Seul 19% des participants connaissent le taux de mortalité du cancer du col, 17% chez les médecins traitants, 25% chez les sages-femmes. De manière étonnante, seuls 4 gynécologues ont donnés la bonne réponse, 4 ont sous-estimé la gravité et 2 ne connaissaient pas la réponse. De manière globale, 47% des professionnels sous-estiment la gravité du cancer du col.

Ensuite, nous avons cherché à savoir si les professionnels avaient connaissance des complications attendues des conisations. En effet, l'apport de la vaccination n'est pas seulement une diminution de l'incidence des cancers mais aussi des complications obstétricales chez des patientes encore susceptibles d'avoir des enfants.

35% des participants se déclaraient certains de l'existence de complications obstétricales suite à la conisation. Les réponses étaient similaires chez les sages-femmes et les médecins traitants pour cette question.
37% pensent que les complications sont rares. Leur réponse est discutable dans la mesure où l'impact obstétrical des conisations de très petite taille, guidée par la colposcopie, seraient moindre, ce qui pourrait leur donner raison dans cette catégorie de patiente.
Seuls 4 % de la totalité des professionnels ne pensent pas que les conisations puissent avoir un retentissement obstétricale et aucun chez les sages-femmes.

Concernant la connaissance du type de complications attendues, 52% savent qu'il s'agit de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré. Seul un gynécologue ignorait la bonne réponse.

Tableau 3 : Risques liés à l'HPV

	R	Totalité 124	Médecin traitants : 77	Sages-femmes : 36	Gynécologues 10
La mortalité globale, en cas de cancer du col, est proche de :	90%	2 (2%)	0	2	0
	60%	**24 (19%)**	**13 (17%)**	**7 (25%)**	**4**
	30%	44 (35%)	26 (34%)	15(50%)	2
	10%	15 (12%)	10 (13%)	3	2
	NSP	39 (31%)	28 (36%)	9	2
Pensez-vous que les conisations, réalisées pour lésions intra-épithéliales , puissent être à l'origine de complications obstétricales ?	**C**	**43 (35%)**	**26 (34%)**	**14(39%)**	**3**
	P	29 (24%)	18 (24%)	9 (25%)	2
	R	46 (37%)	28 (37%)	13 (36%)	4
	N	5 (4%)	4 (5%)	0	1
Quelles sont selon vous les complications obstétricales attendues de la conisation ?	PE	0	0	0	0
	RPM	**65 (52%)**	**38 (49%)**	**17 (47%)**	**9**
	FCS	37 (30%)	21 (27%)	16 (44%)	0
	NSP	22 (18%)	18 (24%)	3	1

C : Oui, certainement, P : Oui, probablement, R : Oui, rarement ; N : Non. PE : pré-éclampsie ; RPM : rupture prématuré des membranes et accouchement prématuré, FCS : fausse couche spontanée

2.4) A propos des connaissances sur le dépistage par FCV

Enfin, la partie sur les connaissances s'achève par deux questions sur le dépistage par FCV

Au total ; 74 % des participants connaissent les recommandations actuelles du dépistage par FCV, sans franche différence entre les médecins traitants et les sages-femmes.
24% pensent que le dépistage débute à 18ans, dont 3 gynécologues sur les 10 ayant répondu.

La seconde question évaluait les connaissances sur la protection offerte par un dépistage régulier par FCV, posant la question de sa sensibilité.
Seul 20% des professionnels ayant participés savent que chez les patientes ayant un cancer du col, 20 à 30% d'entre elles avaient un FCV normal de moins de 3 ans. 48% surestiment l'efficacité du FCV, notamment sa valeur prédictive négative.

Tableau 4 : Dépistage par FCV

	R	Totalité 124	Médecins traitant 77	Sages-femmes 36	Gynécologues :10
Pensez-vous que le dépistage par FCV doit être réalisé :	1 2 3 **4** NSP	1 30 (24%) 1 **92 (74%)** 0	1 20 (26%) 0 **56 (73%)** 0	0 7 (21%) 1 **28 (78%)** 0	0 3 0 **7** 0
Parmi les patientes atteintes d'un cancer du col, quelle est la proportion qui avait un FCV normal de moins de trois ans ?	R 2-3% **20-30%** NSP	18 (15%) 41 (33%) **25 (20%)** 40 (32%)	9 (12%) 27 (35%) **15 (19%)** 26 (34)	8 (22%) 10 (28%) **7 (19%)** 11 (31%)	1 4 **2** 3

2.5) Recommandation de la vaccination

31% des participants disent recommander la vaccination HPV au moins régulièrement et 28% disent ne la recommander que rarement ou jamais.

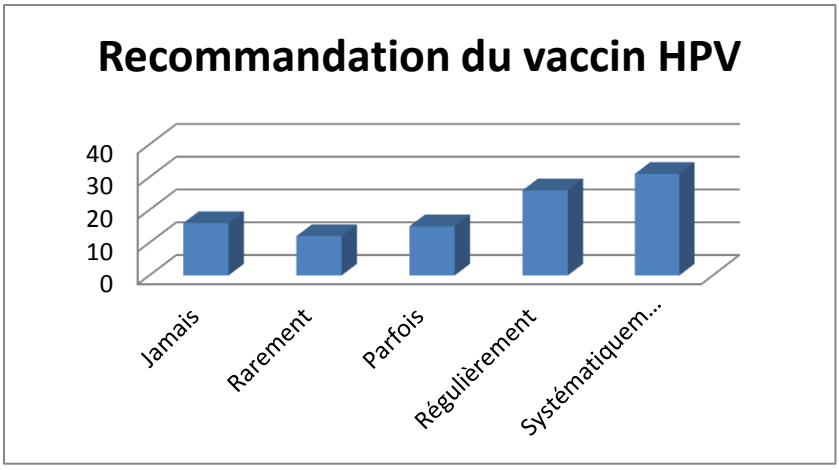


Tableau 5 : recommandation vaccin HPV aux patientes cibles

Recommandation vaccin HPV	Totalité (125)	MT (77)	SF (36)	Gynécologues (10)
Jamais	20 (16%)	7 (9%)	16 (36%)	0
Rarement	15 (12%)	10 (13%)	5 (13%)	0
Parfois	18 (15%)	11 ‘14%)	4 (13%)	1
Régulièrement	33 (26%)	21 (27%)	9 (25%)	3
Systématiquement	39 (31%)	28 (36%)	5 (13%)	6

Nous avons ensuite décidé d’établir un score dont le but est de savoir si les professionnels qui ont de bonnes connaissances sur l’infection HPV et ces conséquences proposent d’avantage la vaccination.

Le but est de savoir si la sous-estimation des risques liés à l’HPV et/ou le peu de confiance dans la vaccination peut être une cause de faible proposition du vaccin aux patientes. Ainsi, certaines réponses pouvaient apporter un point même si elles étaient inexactes, sous condition d’être dans le sens d’une augmentation des risques liés à HPV ou d’une augmentation de l’efficacité du vaccin par rapport à la réalité, selon l’opinion du participant.

Le mode de calcul de ce score se trouve en annexe 4.

Les scores de 0 à 3 étaient jugés faibles et ceux de 4 à 6 étaient jugés élevés. Les scores ≤2 étaient considérés très faibles.

On s'est intéressé ici exclusivement aux médecins traitants et gynécologues. En effet, même si l'activité de prévention et de suivi gynécologique des sages-femmes se développe actuellement, elle n'est pas toujours systématique.

Sur les 87 médecins, 35 ont eu un score jugé élevé, 52 un score jugé faible dont 20 ont eu un score très faible.

Parmi les médecins ayant eu un score élevé, 57% disent proposer la vaccination systématiquement, 29% la propose souvent, soit au total, 86% qui propose souvent ou systématiquement contre seulement 54% dans le groupe avec un score faible et même 28 % dans le groupe avec un score très faible.

Dans le groupe ayant eu un score élevé, ils sont 5% à proposer la vaccination rarement ou jamais contre 28% dans le groupe ayant un score faible et 38% dans le groupe ayant un score très faible.

Aucun participant dans le groupe avec un score élevé dit ne jamais proposer la vaccination alors qu'ils sont respectivement 13 et 19% dans les groupes à score faible et très faible.

Tableau 5 : Proposition de la vaccination par les médecins ayant un score de connaissance élevé

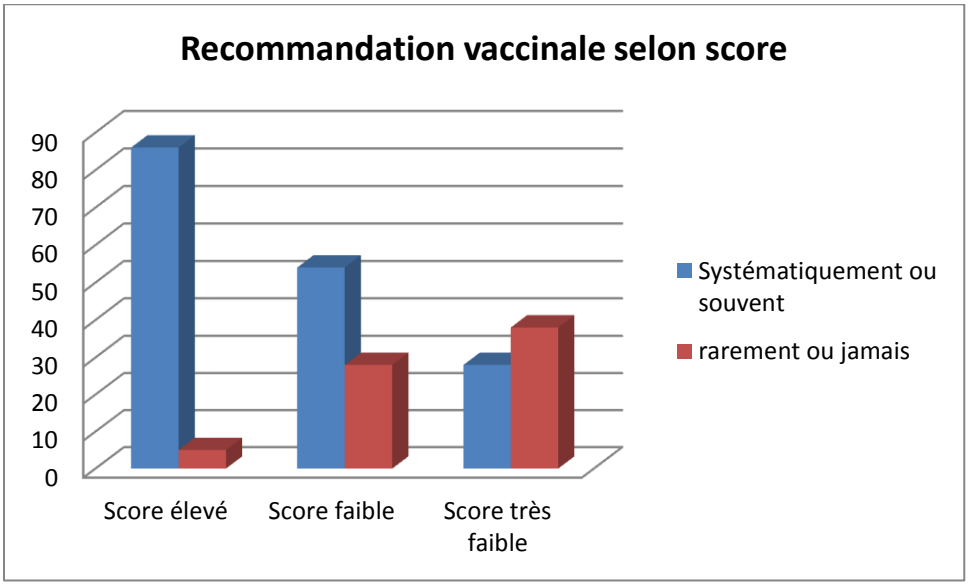
	Totalité 35	Médecins traitants 31	gynécologue
Systématiquement >90%	20 (57%)	17 (55%)	3
Souvent 50-90%	10 (29%)	9 (29%)	1
Parfois 10-50%	3 (9%)	3 (10%)	0
Rarement 1 à 10%	2 (5%)	2 (6%)	0
Jamais	0	0	0

Tableau 6 : Proposition de la vaccination par les médecins ayant un score de connaissance faible

	Totalité 52	Médecins traitants 46	Gynécologues 4
Systématiquement >90 %	14 (27%)	11 (24%)	3
Souvent 50-90%	14 (27%)	12 (26%)	2
Parfois 10-50%	9 (17%)	8 (17%)	1
Rarement 1-10%	8 (15%)	8 (17%)	0
Jamais	7 (13%)	7 (15%)	0

Si on s'intéresse au groupe avec un score très faible, on remarque que 38% des praticiens proposent rarement ou jamais la vaccination HPV.

Le diagramme ci-dessous présente les recommandations vaccinales de l'HPV en fonction du score obtenu.



3)A propos de la défiance vaccinale

A l'aide des questions suivantes, nous avons cherché à déterminer le degré de méfiance vis-à-vis de la vaccination en générale, et de la vaccination HPV en particulier. Nous avons par ailleurs tenté d'identifier les facteurs qui pourraient être à l'origine de cette défiance.

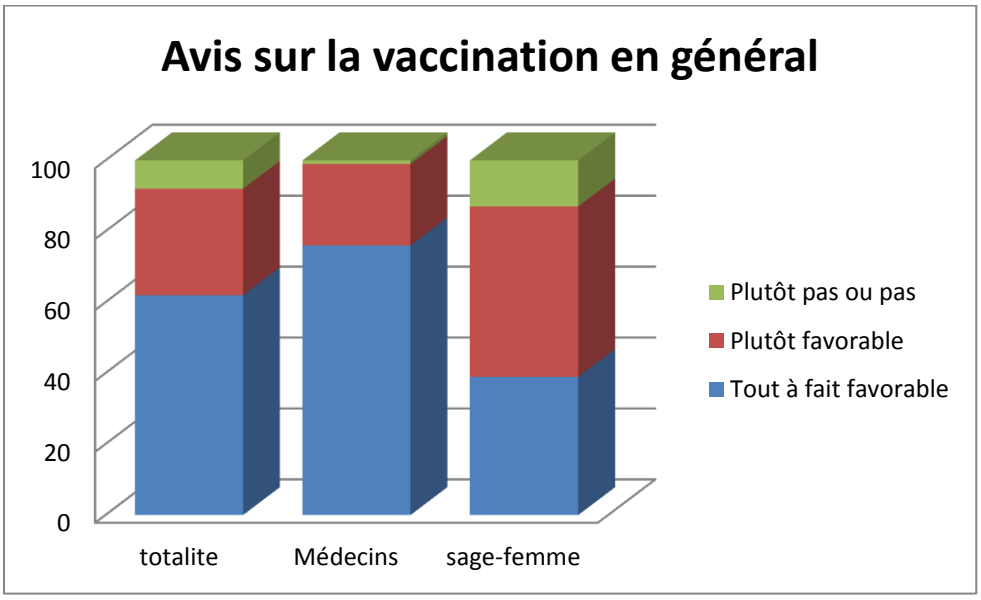
Dans cette partie, médecins traitants et gynécologues ont été analysés dans le même groupe, celui des médecins.

3.1) Opinion sur la vaccination

92% des participants se disaient favorables à la vaccination en générale (62% tout à fait favorables et 30% plutôt favorable).

Cette tendance étaient plus marquée chez les médecins (traitants et gynécologues) avec 99% d'avis favorables (tout à fait favorables (76%) ; plutôt favorables (23%)) que chez les sages-femmes qui étaient 87% à être globalement favorables (39% tout à fait favorables et 48 % plutôt favorables)

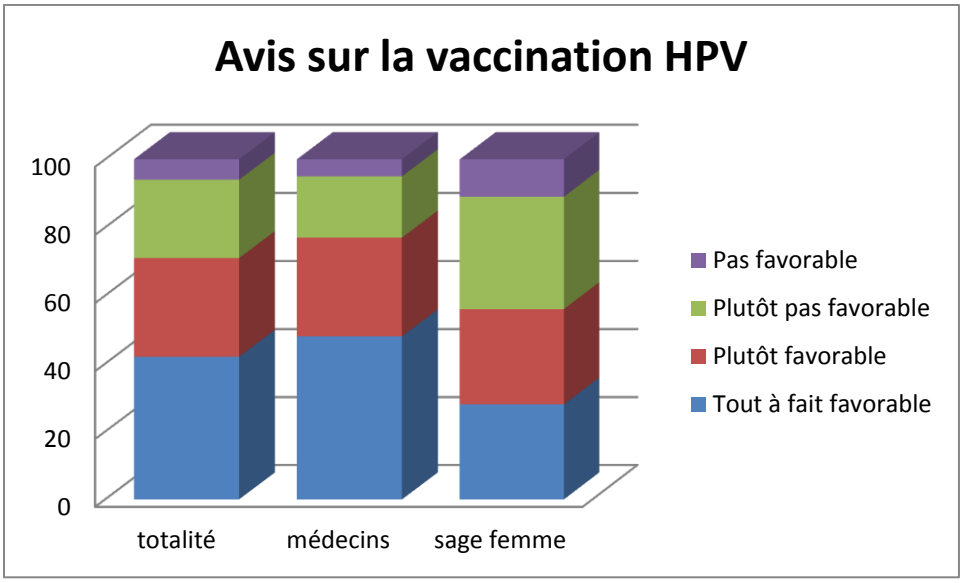
8 participants, 3 médecins et 5 sages-femmes (14% des sages-femmes ayant participé) se déclarent plutôt pas ou pas en faveur de la vaccination.



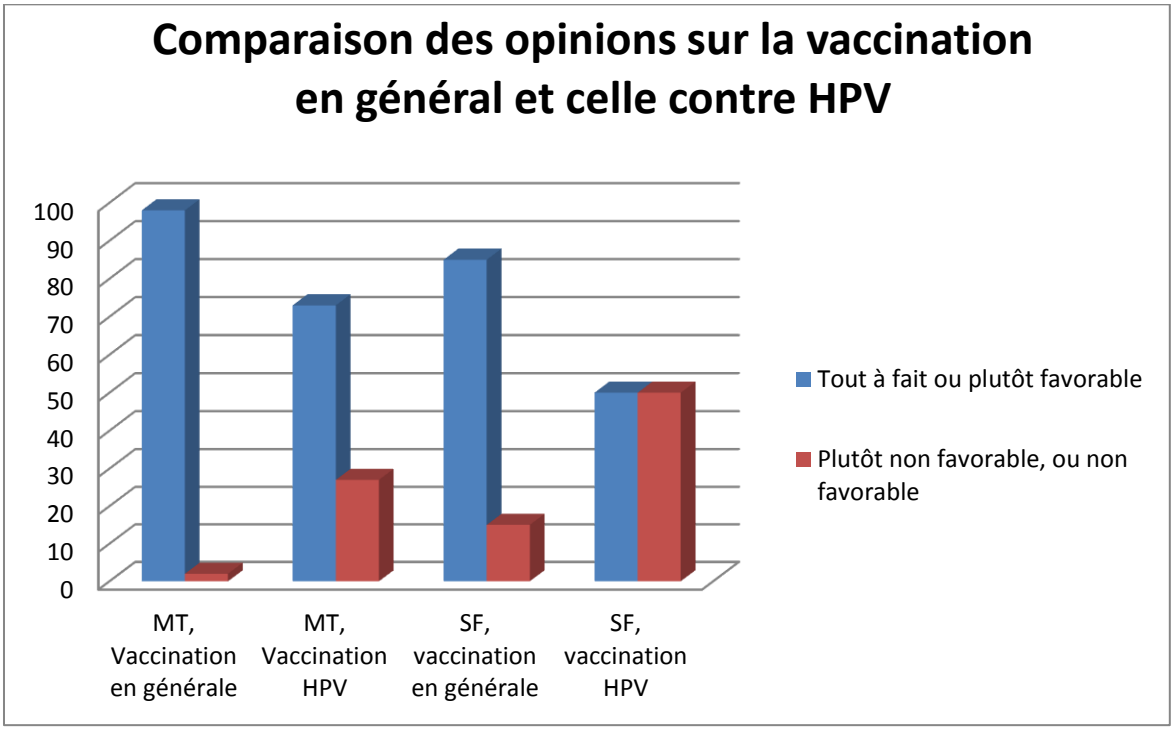
Il semble donc exister une défiance vaccinale pour la vaccination en générale chez les sages-femmes, qui paraît en revanche marginale chez les médecins ayant participé à l'étude.

Concernant, la vaccination contre HPV, les scores étaient moins bons avec 71% d'avis globalement favorables (42% d'avis tout à fait favorables et 29% d'avis plutôt favorable).

Encore une fois, les sages-femmes sont moins enclines à vacciner avec 56% d'avis favorables (28 % tout à fait favorables, 28% plutôt favorables) contre 77% pour les médecins traitants (48% tout à fait favorables ; 29% plutôt favorables).



On remarque donc, dans la population étudiée, une défiance vaccinale assez spécifique envers la vaccination HPV, particulièrement marqué chez les sage femmes puisque la moitié d'entres elles se disent plutôt pas ou pas favorable à la vaccination HPV.

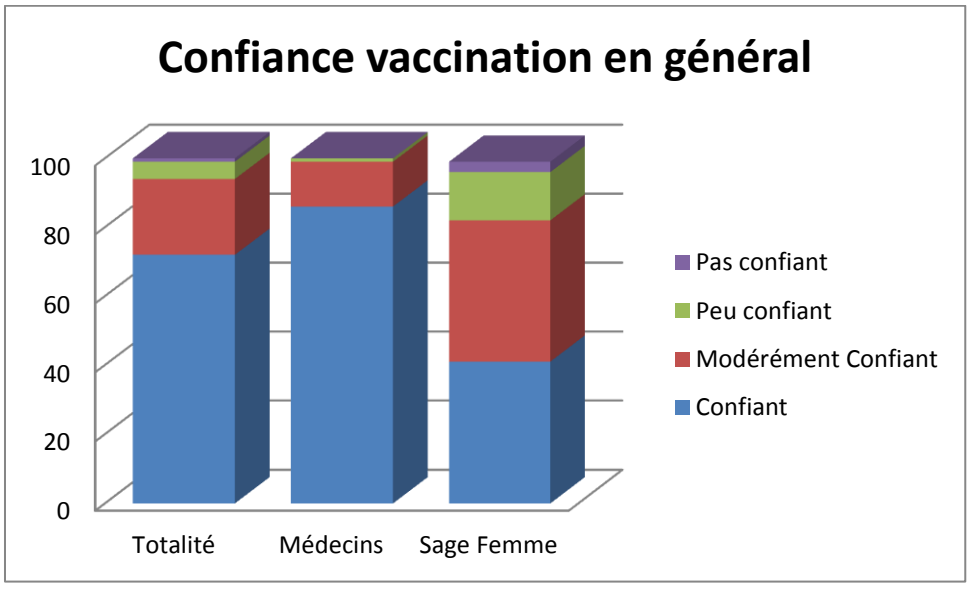


3.2) Crainte des effets secondaires

Nous nous sommes ensuite intéressés à la peur de survenue d'effets secondaires lors de la prescription des vaccins HPV. Nous avons d'abord tenté de savoir si cette peur existe lors de la prescription d'autres vaccins.

Au sujet de la prescription de la vaccination en général, 72% des participants s'estimaient confiant, 22% modérément confiant, 6% sont peu ou pas confiants.

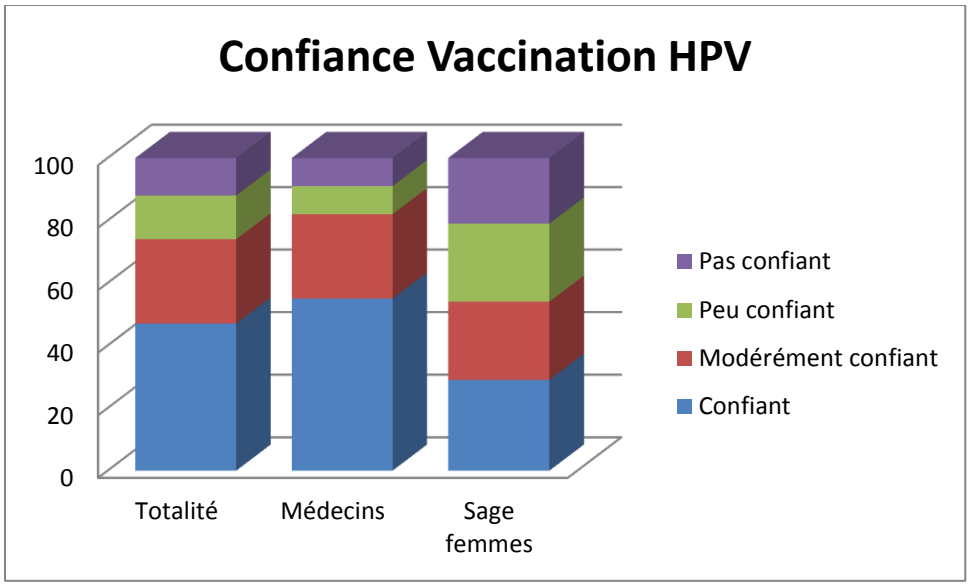
Les sages-femmes étaient plus inquiètes que les médecins (traitants et gynécologues) avec respectivement 41% contre 86% de participants confiants, 41% contre 13% de modérément confiants, 17% contre 1% de peu ou pas confiant.



La même question a été posée au sujet de la vaccination HPV et nous avons constaté que les craintes sont plus importantes pour ce vaccin.

En effet, seul 47% se disent confiants, 27% modérément confiants, 26% sont peu ou pas confiants.

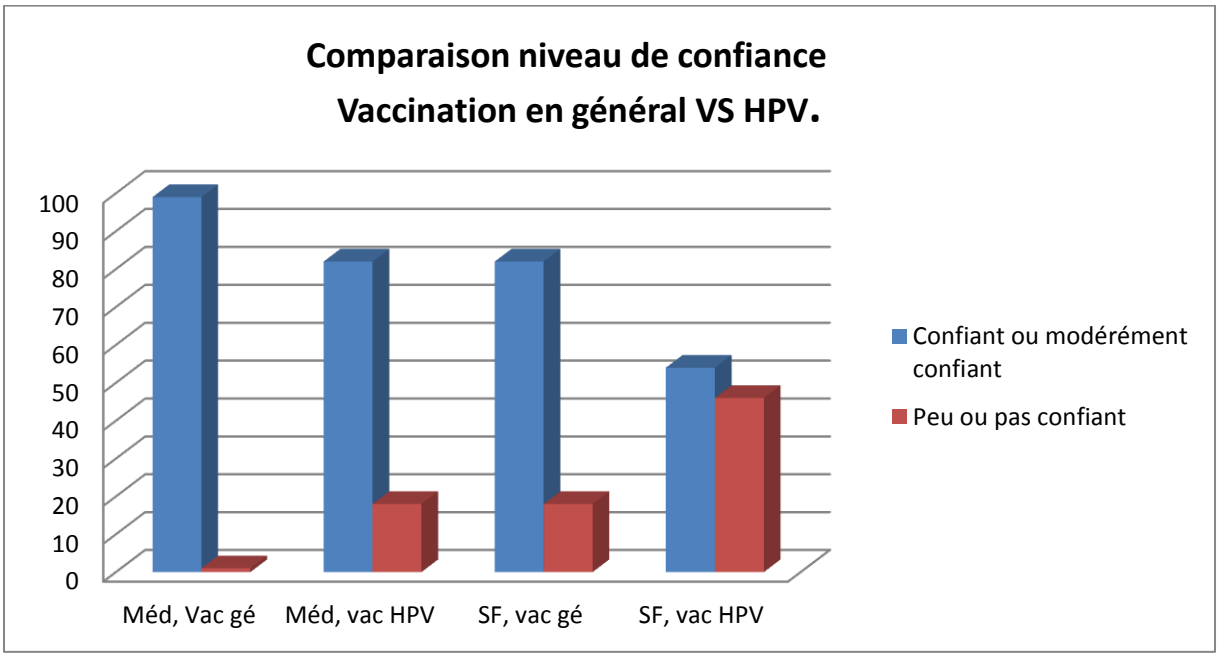
Encore une fois, les sages-femmes sont moins sereines que les médecins (traitants et gynécologues) avec respectivement 29% de confiants contre 55%, 25% de modérément confiants contre 27%, 25% de peu confiants contre 9% et 21% de pas confiants contre 9% chez les médecins.



Le tableau 7 : Niveaux de confiance, vaccination en général et vaccination HPV.

	Totalité 125		MT 77		Sage femmes 36		Gynécologues 10	
Vaccination	**Gé**	HPV	**Gé**	HPV	**Gé**	HPV	**Gé**	HPV
Confiant	**89** **71%**	59 47%	**65** **84%**	39 51%	**17** **47%**	13 36%	**7**	7
Modérément Confiant	**30** **24%**	33 26%	**11** **14%**	23 30%	**14** **39%**	8 22%	**3**	0
Peu confiant	**5** **4%**	19 16%	**1** **1%**	8 10%	**4** **11%**	9 25%	**0**	3
Pas confiant	**1** **1%**	14 (11%)	**0**	7 9%	**1** **3%**	6 17%	**0**	0

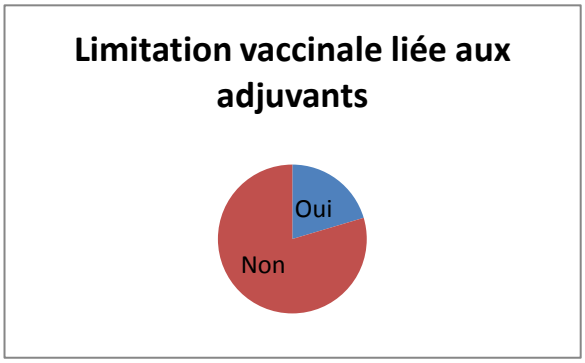
Le diagramme suivant présente les niveaux de confiance pour les vaccins en général et pour le vaccin HPV, chez les médecins (traitants et gynécologues) et chez les sage femmes.



3.3) Défiance envers les adjuvants vaccinaux

Nous avons tenté d'évaluer si la crainte d'effets secondaires lié à la présence d'adjuvant vaccinaux, notamment l'aluminium, pouvait être une cause de défiance vaccinale.

8% des participants se disent tout à fait d'accord avec le fait que les adjuvants représentent un danger et 12% pensent qu'ils représentent un danger au point de limiter lors prescription aux seuls vaccins jugés essentiels, soit 20% des praticiens pour qui la présence d'adjuvant peut être une cause de limitation de prescription vaccinale.



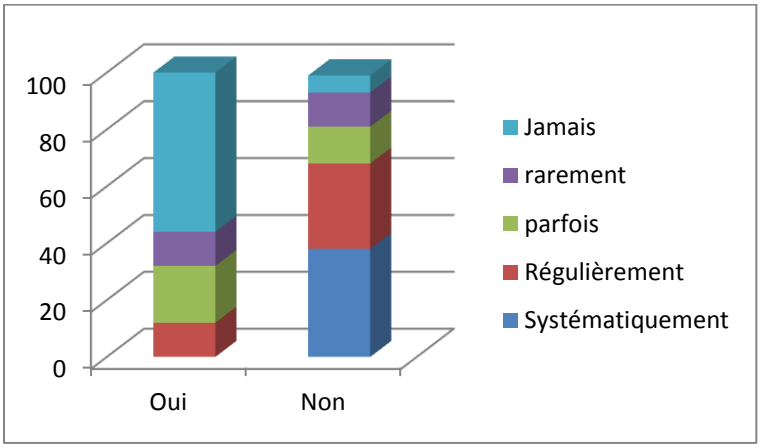
Pour près de la moitié des participants (46%), il existe probablement un danger mais le bénéfice est supérieur au risque, pour 16% il existe peut-être un danger mais ils ne s'en inquiètent pas et enfin, seul 15% des participants pensent que les adjuvants vaccinaux sont sans danger et que leur innocuité est prouvée.

Tableau 8 : Danger des adjuvants vaccinaux

Tout à fait	**10 (8%)**
Probablement et ça limite votre prescription aux vaccins essentiels	15 (12%)
Probablement mais le bénéfice est supérieur au risque	58 (46%)
Peut-être mais ça ne vous inquiète pas	20 (16%)
Non, leur innocuité est prouvée	19 (15%)
Autre	3 (2%)

Nous avons étudié la fréquence de proposition de la vaccination HPV en fonction de leur crainte ou non d'un danger lié aux adjuvants vaccinaux. Nous observons, comme présenté dans le diagramme ci-dessous, que les professionnels craignant l'usage des adjuvants prescrivent moins la vaccination HPV.

Diagramme : Fréquence de proposition de la vaccination selon la crainte ou non d'un danger lié à l'usage des adjuvants vaccinaux.



Oui : réponses « tout à fait » ou « probablement et ça limite ma prescription aux vaccins essentiels » à la question sur les dangers des adjuvants. Non : Réponses « Probablement mais le bénéfice est supérieur au risque » ou « Peut-être mais ça ne vous inquiète pas »ou « non » à la question sur les dangers des adjuvants

3.4) Impact des polémiques

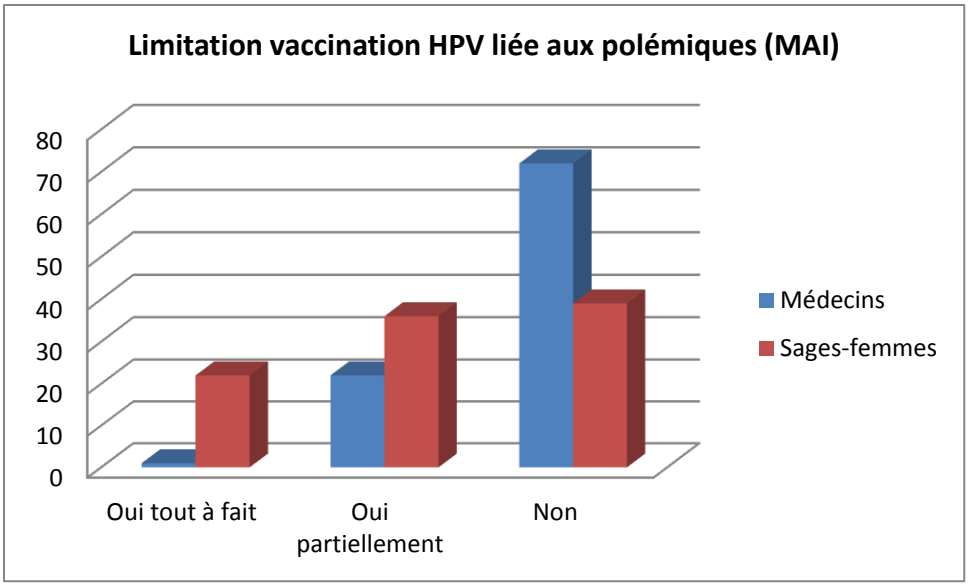
Nous avons ensuite cherché à savoir si la crainte de survenue de maladie auto-immune était un facteur de limitation de prescription. Comme nous l'avons vu, des maladies auto-immunes peuvent survenir au décours d'une vaccination. Celles-ci joueraient le rôle de stimulus non spécifique du système immunitaire mais il n'existe pas d'avantage de cas dans les groupes de patientes vaccinées par rapport aux patients non vaccinées, sauf pour d'exceptionnel cas de syndrome de Guillain Barré, la plupart du temps résolutif sans séquelle [54]

34% des professionnels ont déclaré être partiellement ou tout à fait d'accord avec le fait que les polémiques à l'introduction du vaccin de l'HPV sont un frein à leur prescription. 72% ont déclarés que ce n'est pas le cas, que ça soit parce qu'ils estiment que le rapport bénéfice risque reste en faveur de la vaccination (18%), parce qu'ils pensent qu'il n'existe pas de lien statistique démontré (en dehors du syndrome de Guillain Barré, 18%) ou pour ces deux raisons (26%).

Tableau 9: Limitation de la prescription du vaccin HPV lié aux polémiques sur les maladies auto-immunes

Oui, tout à fait	**9 (7%)**
Oui, partiellement	34 (27%)
NON vous pensez qu'il n'existe pas de lien statistique démontré (en dehors de rare Guillain barré)	22 (18%)
Non, vous estimez le rapport bénéfice risque en faveur de la vaccination	22 (18%)
Les deux réponses précédentes	33 (26%)
Autres	5 (4%)

Cette crainte de la survenue de maladies auto-immunes liées à la vaccination est d'avantage présente chez les sages-femmes ayant participé par rapport aux médecins (gynécologues et MT) comme le présente le diagramme ci-dessous.



MAI : maladie auto-immunes

3.5) Efficacité à long terme

On s'est ensuite demandé si l'absence de données sur l'efficacité à long terme pouvant être un facteur limitant la prescription.

60% des participants se disent tout à fait ou plutôt d'accord avec l'idée que la généralisation de la vaccination devrait se faire après l'obtention de d'avantage de recul sur l'efficacité des vaccins HPV.

Tableau 10 ci-contre : Nécessité de plus de recul avant la généralisation de la vaccination HPV.

Oui tout à fait	**38 (30%)**
Plutôt d'accord	37 (30%)
Plutôt pas d'accord	14 (11%)
Pas d'accord	31 (25%)
Autres (commentaires)	5 (4%)

La possibilité de commentaire était laissée à ceux qui répondaient *« autres ».*

5 commentaires ont été laissés, un médecin évoquait la question des rappels qui n'est pas élucidée aujourd'hui. En effet, l'immunité à très long terme n'est pas encore prouvée La surveillance du taux d'anticorps résiduel devrait répondre à cette question dans les années à venir.

Deux médecins, soulignaient l'absence de diminution prouvée de la mortalité. En revanche, un médecin exposait le cas de l'Australie pour justifier d'un recul suffisant. Un médecin indiquait la nécessité de suivi de la survenue des syndromes de Guillain Barré.

3.6) A propos de l'influence des laboratoires.

73% des participants pensent que les laboratoires pharmaceutiques ont pu avoir un impact sur les recommandations vaccinales en France.

Tableau 11(à droite) : Perception de l'impact des laboratoires pharmaceutiques sur les recommandations vaccinales.

Non	**2 (1%)**
Plutôt non	20 (16%)
Plutôt oui	56 (45%)
Tout à fait	47 (38%)

Non	**18 (14%)**
Cas isolés	19 (15%)
Parfois	41 (33%)
Tout à fait	37 (30%)
Ne sait pas	10 (8%)

Ils sont 30 % à penser qu'il est tout à fait vrai qu'il puisse y avoir des conflits d'intérêts entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires à l'origine de dissimulation des effets secondaires des vaccins.

Tableau 12 (à gauche) : Possibilité d'une dissimulation des effets secondaires des vaccins par conflits d'intérêt.

Le coût est également jugé excessif par 2 % des participants.

Il est de 122,10 euros par injection par gardasil et 110,34 euros par injection pour cervarix.

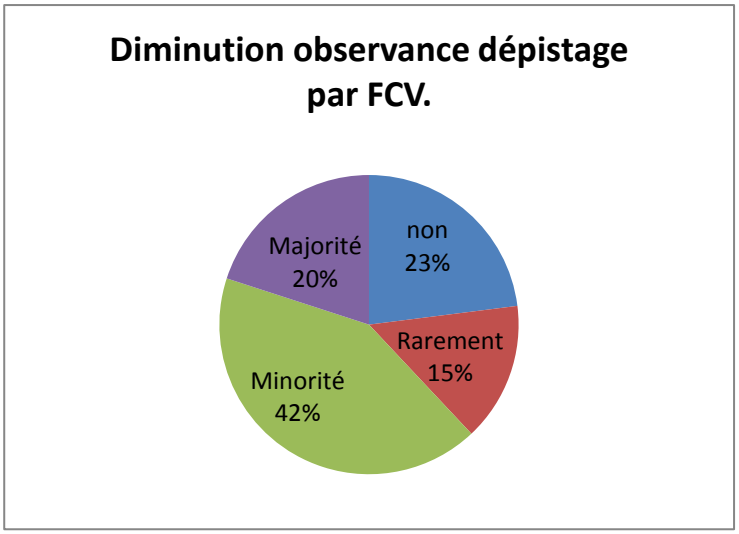
Tableau 13 ci-contre : Coût trop élevé des vaccins HPV

Non	**18 (15%)**
Plutôt non	41 (33%)
Plutôt oui	36 (29%)
Tout à fait	29 (33%)

3.7) Crainte d'une baisse d'observance du dépistage.

La protection offerte par le vaccin n'était pas totale, le suivi par FCV reste essentiel. 20 % des praticiens redoutent une baisse d'observance chez une majorité de patiente et 42 % chez une minorité de patiente.

Le tableau 14 exposant les résultats est disponible en annexe 3.



4) Acceptabilité de la vaccination par les patientes

Parmi ceux ayant répondu, 8% des professionnels disent avoir très souvent ou fréquemment des refus pour la vaccination en général alors qu'ils sont 43% à donner cette réponse pour la vaccination HPV. A l'inverse, 88% disent avoir peu souvent ou rarement des refus pour la vaccination en général contre 34% pour la vaccination HPV.

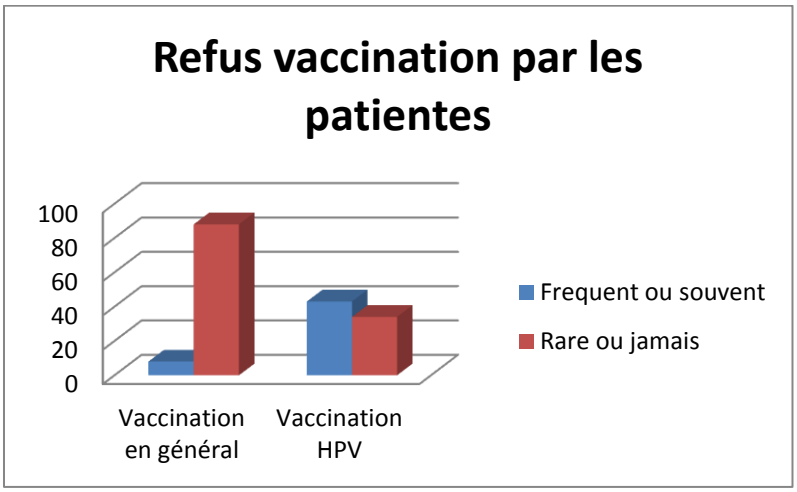
16 personnes n'ont pas répondu à la question sur la vaccination en général (4 médecins, 8 sages-femmes et 4 gynécologues)

Pour la vaccination HPV, 13 personnes n'ont pas répondu.

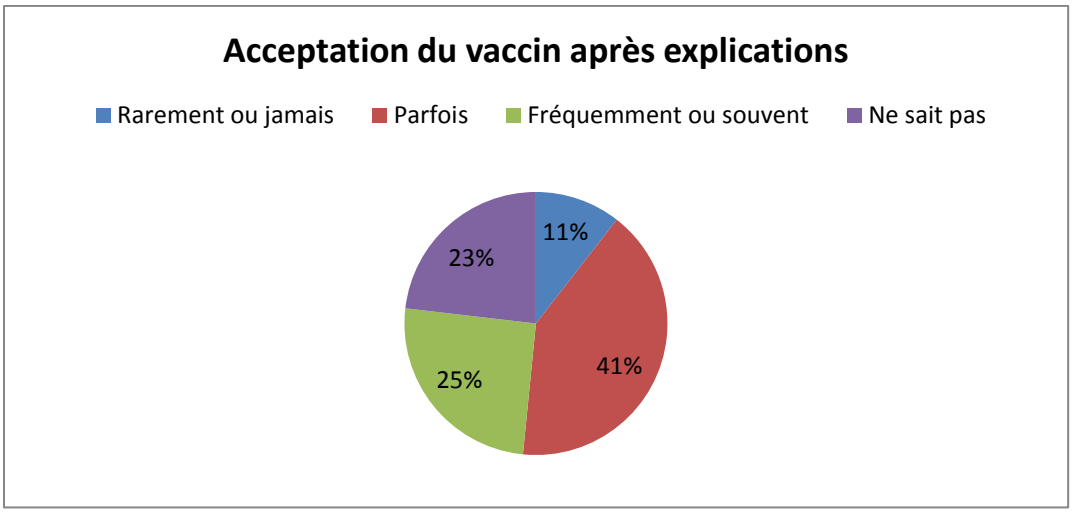
Un médecin a souligné le fait qu'étant lui-même contre la vaccination HPV, il ne la proposait pas et ne pouvait donc pas y répondre. C'est probablement le cas d'au moins une partie des participants qui n'ont pas répondu.

Tableau 15 : Refus de la vaccination par les patientes

	Vaccination en général	Vaccination HPV
Très souvent	0	13 (12%)
Fréquemment	9 (8%)	35 (31%)
La moitié	4 (4%)	26 (23%)
Peu souvent	39 (36%)	26 (23%)
Rarement	25 (52%)	12 (11%)
Pas répondu	16	13



Après explication sur les bénéfices risques, 25 % des professionnels disent arriver fréquemment ou souvent à faire changer les patientes d'avis, 41% disent y arriver parfois. Seuls 11% disent y arriver rarement. 23% répondent qu'ils ne savent pas, probablement parce qu'ils n'essaient pas de convaincre les patientes, soit par manque de temps, soit parce qu'ils ont eux-mêmes un avis défavorable sur la vaccination HPV.



9% des praticiens pensent que les adjuvants sont une cause de refus la vaccination, 55% d'entre eux pensent que c'est le cas pour certaines patientes et 25% pour une minorité de patientes.

Tableau 16 : Refus vaccination HPV lié aux adjuvants.

Non	10 ((8%)
Minorité	31 (25%)
Pour certains	69 (55%)
Tout à fait	11 (9%)
Ne sait pas	4 (3%)

57% des praticiens pensent que les polémiques sur la vaccination en générale sont une cause de refus de la vaccination HPV(souvent ou fréquemment).

64% pensent que les polémiques spécifiques sur la vaccination HPV sont une cause de refus de la vaccination HPV par les patientes (souvent ou fréquemment).

Ces polémiques font souvent le lien entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes.

Tableau 17 : Refus de la vaccination HPV lié aux polémiques

	Polémiques sur la vaccination en générale	Polémiques spécifiques sur vaccination HPV
Jamais	0	2 (2%)
Rarement	6 (5%)	6 (5%)
Parfois	47 (38%)	36 (29%)
Souvent	44 (35%)	43 (34%)
Fréquemment	28 (22%)	38 (30%)

Pas d'accord	**55 (44%)**
Assez d'accord	47 (38%)
Tout à fait d'accord	11 (8%)
Ne sait pas	12 (10%)

Le fait que cette vaccination fasse référence à l'activité sexuelle peut-être une limite à son acceptation pour 46 % des professionnels (38% assez d'accord, 8 % tout à fait d'accord)

Tableau 17 ci-contre: Référence à l'activité sexuelle, limite à l'acceptabilité.

Enfin, 83% des praticiens pensent que les patientes se tournant vers les médecines alternatives sont plus réticentes envers les vaccinations. (Tableau 18, annexe 3)

5) Pistes d'améliorations

74% des participants se disent suffisamment informés (22% tout à fait, 52% plutôt oui).

Néanmoins, 82% seraient demandeurs d'outils de communication à destination des patientes

Le manque de temps en consultation participe à la faible couverture vaccinale HPV pour 42% d'entre eux et une consultation dédiée améliorerait la couverture vaccinale pour 61% des praticiens. Le fait de coupler la vaccination HPV avec le rappel DTCoq polio en abaissant l'âge de la vaccination devrait améliorer la couverture vaccinale pour 67 % d'entre eux.

Pour cette partie, les différents tableaux de réponses (19-23) sont disponibles en annexe 3.

II) Etat des connaissances et opinion des mères à la Réunion

1)Méthodologie

La deuxième partie de ce travail consistait à recueillir l'avis des mères de filles en âge d'être vaccinées.

Un questionnaire a été distribué aux filles de 4ème et 3ème de trois collèges de la ville de St Pierre, à destination de leur mère. 200 questionnaires ont été déposés dans un des collèges, 180 dans un autre et 120 dans le troisième soit 500 questionnaires distribués.

Finalement, un des directeurs ayant initialement accepté de participé à l'enquête a changé d'avis et seuls deux collèges ont participé, avec 320 questionnaires qui ont effectivement pu être distribués aux élèves.

2) Analyse de la population

85 questionnaires ont pu être récupérés.

L'âge moyen des mères ayant répondu au questionnaire était de 42 ans, et l'âge moyen des filles scolarisés dans l'établissement était de 13 ans. 24 mères avaient au moins une autre fille soit 28%.

22% des mères avaient un niveau collège, 27% un niveau lycée et 51% un niveau études supérieures.

36% étaient sans profession, 64% travaillaient, dont 11% dans le domaine médical.

11 patientes soit 13% avaient un antécédent d'infection ou de pathologie liée à l'HPV. Aucune n'a eu un antécédent personnel de cancer du col.

Les patientes ayant eu un antécédent de pathologie cervicale surveillée et/ou traitée (laser ou conisation) sont au nombre de 10. On remarque que ces patientes n'ont pas toujours conscience de l'association de leur pathologie à l'infection HPV puisque 6 (60%) d'entre elles ne déclarent pas d'antécédent d'infection à HPV.

20% des patientes déclarent un antécédent lié à l'HPV chez un proche, 14% un cancer du col chez un proche.

Tableau 24 : Caractéristiques de la population

Age moyen	**42ans**
Age moyen fille	13ans
Au moins deux filles	24 (28%)
Niveau scolaire	
• **Collège**	19 (22%)
• **Lycée**	23 (27%)
• **Etudes supérieures**	43 (51%)
Profession	
• **Sans**	31 (36%)
• **Salarié (HM)**	26 (31%)
• **Indépendant (HM)**	5 (6%)
• **Fonctionnaire (HM)**	12 (14%)
• **Cadre (HM)**	2 (2%)
• **Domaine médical**	9 (11%)
Antécédent personnel lié à HPV	11 (13%)
• **Infection HPV**	5
• **Pathologie cervicale surveillée**	4
• **Traitement laser/conisation**	8
• **Cancer du col**	0
Antécédent chez des proches, lié à l'HPV	17 (20%)
• **Infection HPV**	5
• **Pathologie cervicale surveillée**	4
• **Traitement laser/conisation**	7
• **Cancer du col**	12 (14%)

HM : Hors profession médicale

3) Connaissance et point de vue des mères sur la vaccination

3.1)Opinions sur la vaccination

Les avis sur la vaccination en général étaient globalement favorables (plutôt favorable et tout à fait favorable) dans 73% des cas

Parmi celles ayant répondu « ca dépend » 7 mères ont laissé un commentaire, dont 5 disaient être favorables aux vaccins obligatoires, 1 à ceux préconisés par son médecin traitant et une mère répondait « la grippe ».

Les avis sur la vaccination HPV étaient plus mitigés avec seulement 35% d'avis globalement favorable (12% d'avis tout à fait favorables et 23% d'avis favorables). 26% des mères n'étaient pas favorables.

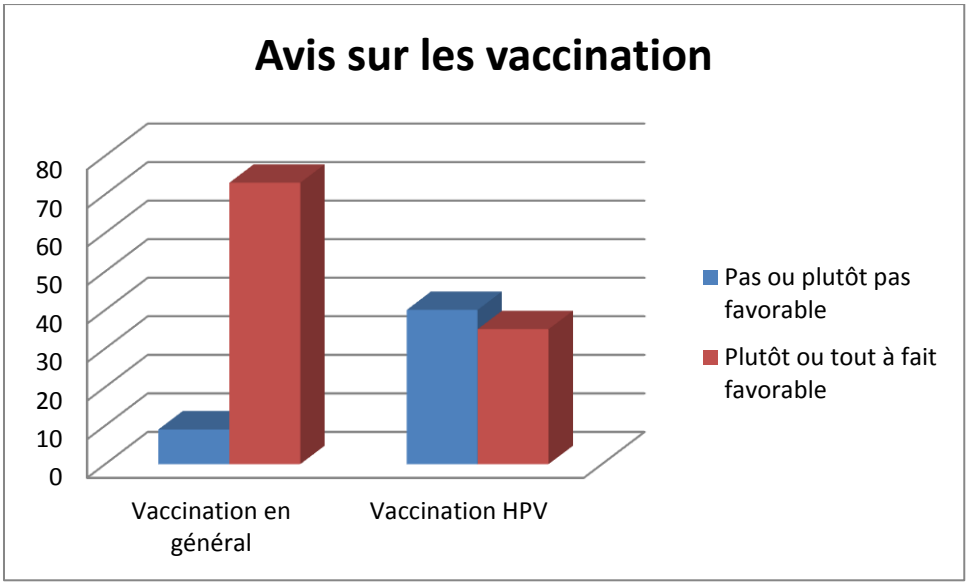
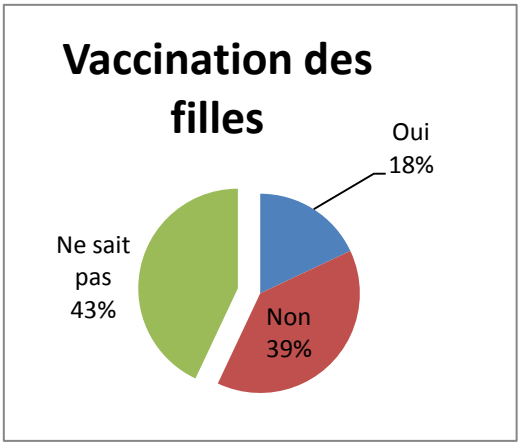


Tableau 25 : Avis des mères sur la vaccination

	Vaccination Générale	Vaccination HPV
NSP	4 (5%)	21 (25%)
Pas favorable	5 (6%)	22 (26%)
Plutôt pas favorable	3 (3%)	12 (14%)
Plutôt favorable	39 (46%)	20 (23%)
Tout à fait favorable	23 (27%)	10 (12%)
Ca dépend	11 (13%)	-

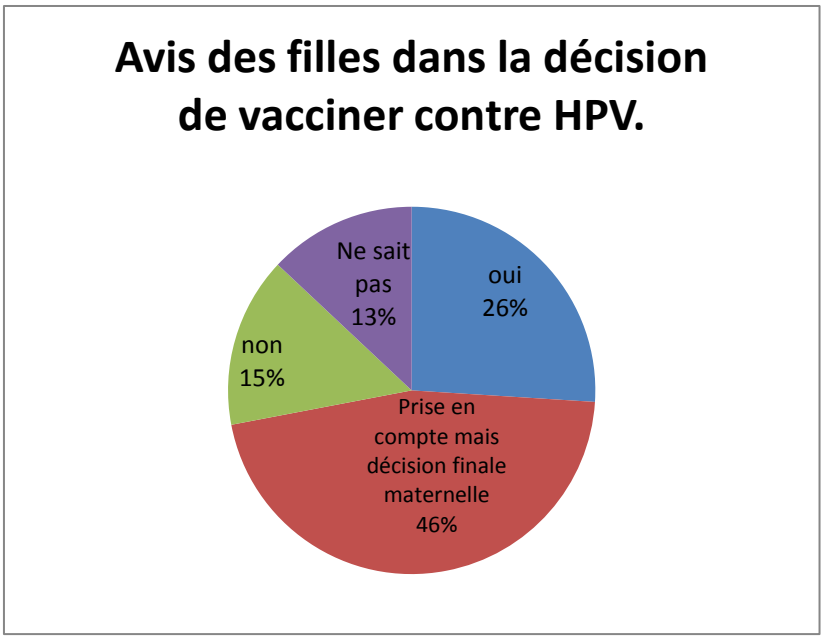
3.2)Vaccination des filles

Les mères ont déclaré que leurs filles étaient ou seraient vaccinées dans seulement 18% des cas et 39% ont déclaré que leur fille ne sera pas vaccinée. 43 % des patientes n'ont pas encore pris de décision.



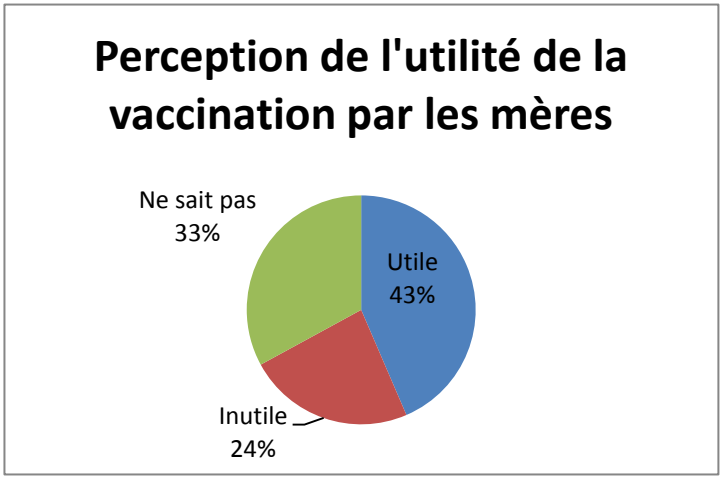
3.3) Avis des filles dans la prise de décision

Nous avons demandé aux mères la place de l'avis de leur fille dans leur décision de la faire ou non vacciné. En effet, cette question a pour but d'évaluer l'impact d'une potentielle campagne d'information des filles, finalement les premières concernées, sur la couverture vaccinale.



26% des mères déclarent qu'elles suivront l'avis de leur fille et 46% qu'elles le prendront en compte même si ce sont elles qui prendront la décision finale.

3.4) Perception des mères de l'intérêt de la vaccination HPV



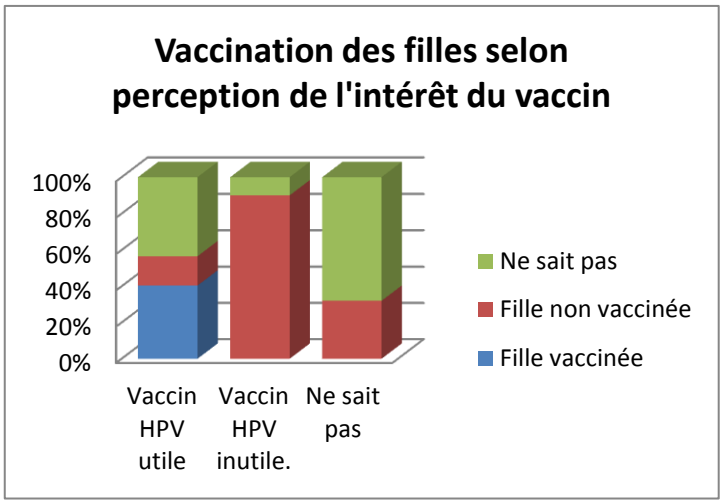
La vaccination HPV est jugé utile par 44% des mères, inutiles pour 23% des mères.

33% des mères ont déclaré ne pas savoir si ce vaccin est utile ou non.

Cette question comportait une partie commentaire libre. 12 mères ont laissé des commentaires, uniquement des mères le jugeant inutile ou n'ayant pas d'avis. Parmi elles, 6 remettait en cause son efficacité, en parlant notamment de la nécessité de continuer le suivi par FCV ou en exprimant le fait qu'elle-même n'ont pas été vaccinée et n'ont pas eu de

soucis pour autant. 7 d'entre elles abordaient la question de la sécurité du vaccin, ces commentaires seront vu dans la partie appropriée. Une disait ne plus savoir qui écouter tant les avis qu'elle peut entendre diffèrent.

Par ailleurs, d'une manière assez logique, on observe que les mères jugeant le vaccin utile, sont d'avantage à avoir ou à vouloir vacciner leur fille. En effet, elles sont plus de 40% dans le groupe jugeant le vaccin utile et aucune dans les groupes jugeant le vaccin inutile. Il est important de remarquer que dans le groupe ne sachant pas se prononcer sur l'utilité du vaccin, aucune mère n'a vacciné ou ne compte vacciner sa fille, et que 63% des mères sont hésitantes.



3.5)Impact du niveau de connaissance sur l'opinion et la décision des mères.

Un score de connaissance des mères a été établi selon le tableau 24 en annexe 5

La réponse correcte à la question de la transmission pendant les rapports sexuels attribuait 2 points. En revanche, une réponse fausse donnait un score nul d'emblée aux deux autres questions sur la transmission, qui reposaient sur la connaissance du caractère sexuellement transmissible de l'infection HPV. Ces deux questions n'étaient que sur 1 point chacune

La moyenne était à 2.23 sur 6. Chez les mères jugeant la vaccination utile, elle était à 2,9 alors qu'elle était à 1,6 chez les patientes jugeant la vaccination inutile, ce qui amène à penser que les mères qui ont acquis des connaissances sur l'HPV ont d'avantage conscience de l'intérêt de la vaccination.

Nous avons cherché à confirmer cette hypothèse. Nous avons repartis les mères en deux groupes selon leur score. Le score était jugé faible entre 0 et 3 points et bon entre 4 et 6 points.

D'une part, nous nous sommes demandé si l'opinion des mères était plus souvent favorable si elles avaient un niveau de connaissance jugé élevé sur l'infection par HPV.

Les résultats selon le score sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25 : Opinion sur la vaccination selon score de connaissance

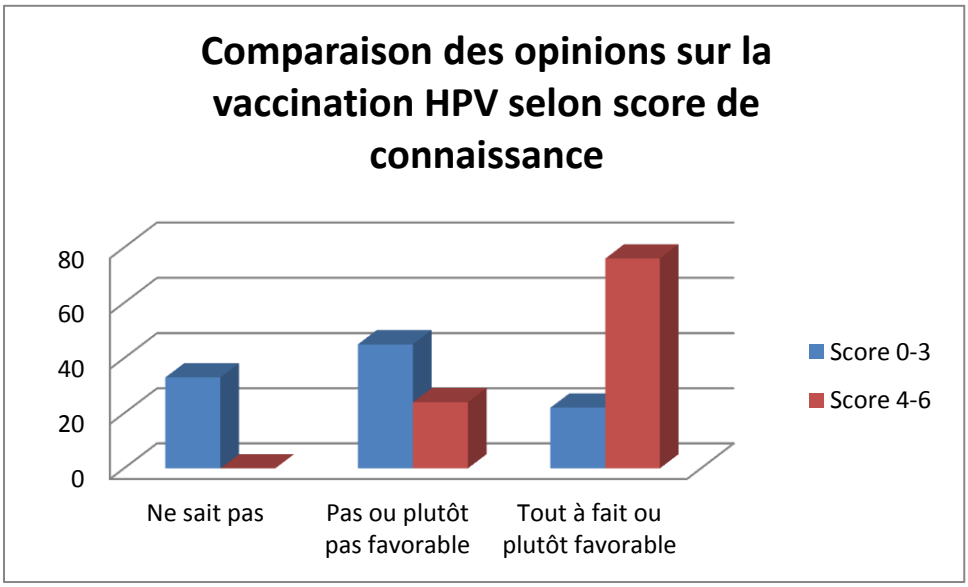
Score	0-3 : 64	4-6 : 21
NSP	21 (33%)	0
Pas favorable	21 (33%)	1 (5%)
Plutôt pas favorable	8 (12%)	4 (19%)
Plutôt favorable	10 (16%)	10 (47%)
Tout à fait favorable	4 (6%)	6 (29%)

NSP : Ne sait pas

64 personnes ont un score jugé faible et 21 un score jugé bon.

Parmi les patientes ayant un score faible, 45 % sont globalement pas favorable et 24% globalement favorables. L'opinion sur la vaccination HPV chez les mères ayant un bon score de connaissance est meilleure. 76 % sont globalement favorables et 19% globalement pas favorables dont une seule se déclare non favorable.

Le graphique ci-dessous expose les différences d'opinion selon le score de connaissance



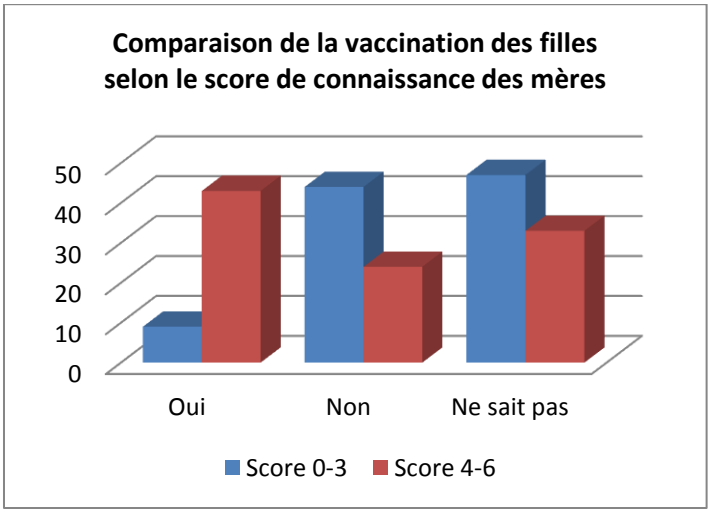
D'autre part, nous avons analysé le taux de vaccination, effective ou prévue, des filles selon ce même score de connaissance des mères.

Tableau 26 : Vaccination des filles selon score de connaissance de leur mère.

Score	0-3 (64)	4-6 (21)
Oui	6 (9%)	9 (43%)
Non	28 (44%)	5 (24%)
NSP	30 (47%)	7 (33%)

On remarque que les filles sont d'avantage vaccinées dans le groupe des mères ayant obtenu un bon score, par rapport à celles ayant obtenu un score faible.

Les résultats sont repris dans le diagramme ci-dessous.



Au total, Ces données évoquent une probable participation d'un manque de connaissance sur la responsabilité de l'HPV dans le cancer du col et sur son mode de transmission, dans la faiblesse de la couverture vaccinale, à la Réunion.

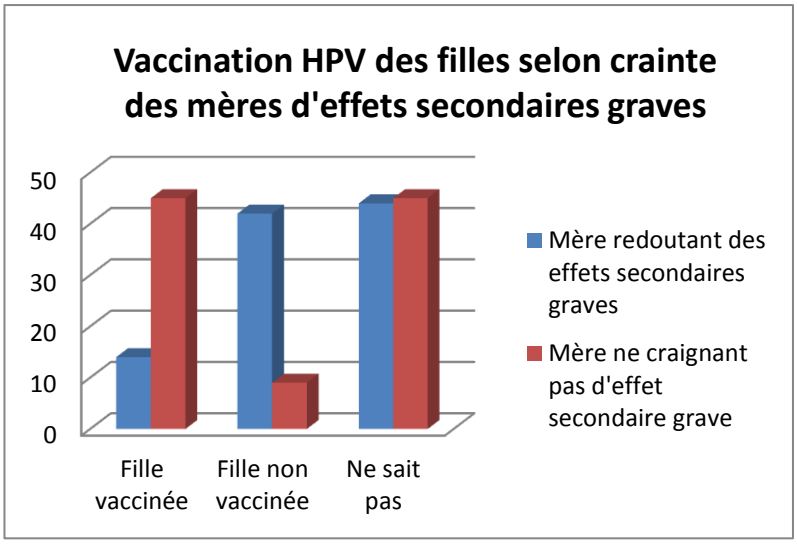
4) Défiance vaccinale

65% des patientes pensent que la vaccination contre l'HPV peut avoir des effets secondaires graves. Parmi elles, seul 14% vaccinent leur fille.

Seul 13% pensent que le vaccin est sans risque et parmi elles, 45 % vaccinent leur fille.

Tableau 27 : Effets secondaires graves selon les mères

Tout à fait	**19 (22%)**
Plutôt oui	36 (43%)
Plutôt non	7 (8%)
Non	4 (5%)
Ne sait pas	19 (22%)



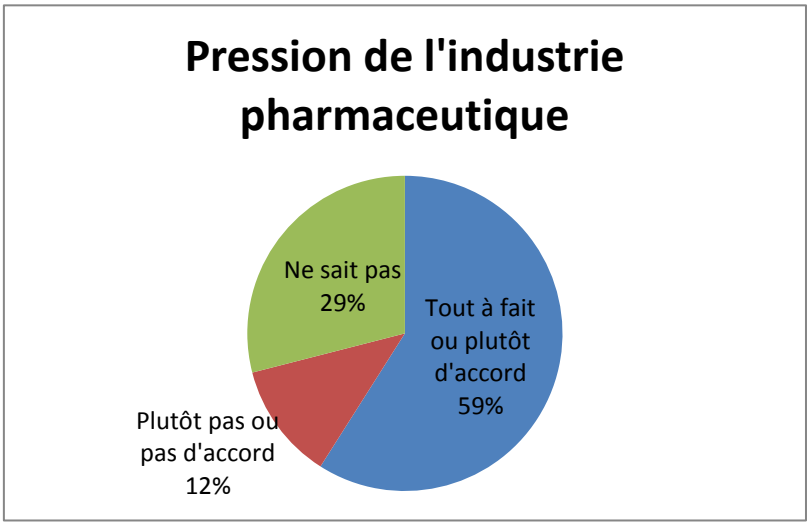
Les adjuvants vaccinaux sont redoutés au point de refuser certaines vaccinations chez 27% des mères. Seuls 10 % des mères les estiment sans danger.

Tableau 28 : Défiance envers les adjuvants vaccinaux

Non	**9 (10,5%)**
Oui mais sans remettre en cause la vaccination	44 (52%)
Oui au point de refuser des vaccinations	23 (27%)
Ne sait pas	9 (10,5%)

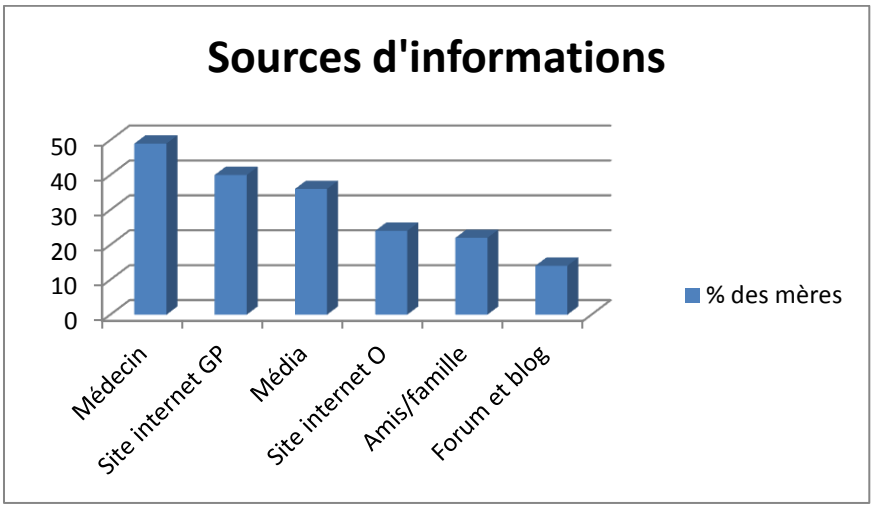
Enfin, 59% des mères pensent que l'industrie pharmaceutique peut faire pression sur les pouvoirs publics afin de vendre des vaccins (33% tout à fait d'accord, 26% plutôt d'accord).

Seul 12% des patientes ne sont pas d'accord avec cette affirmation.



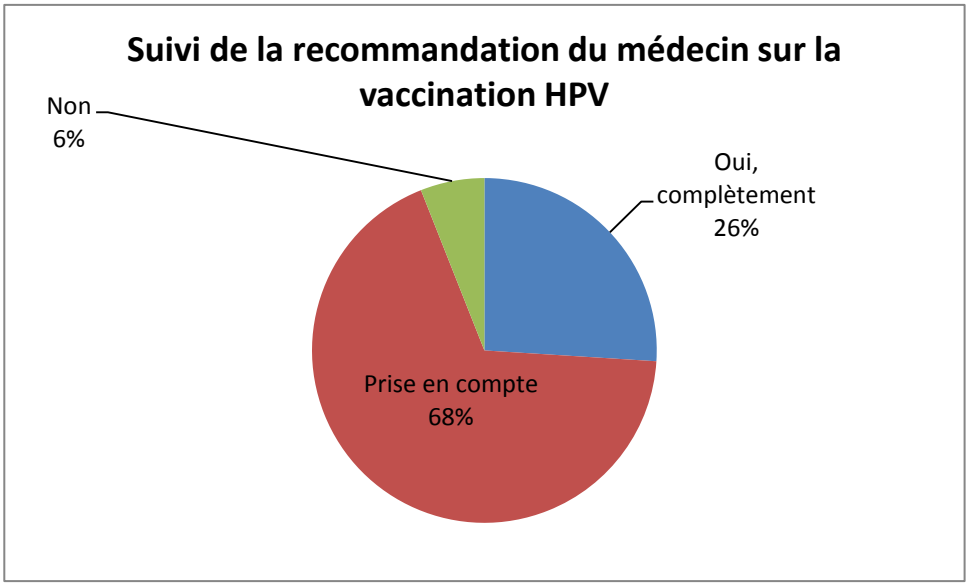
5) Source d'information des mères

La principale source d'information déclarée par les mères est leur médecin traitant ou gynécologues, pour 49% d'entre elles, viennent ensuite les sites internet grand public (GP), les médias, les sites internet officiels (O), la famille ou les amis et les forums.



6) Place du médecin traitant dans la prise de décision.

Pour ce qui est de la recommandation de la vaccination HPV, 26% des patientes disent suivre le conseil de leur médecin traitant et 68 % le prennent en compte mais recherchent d'autres sources d'information pour prendre leur décision.



Seules 31% des patientes disent que leur médecin leur a recommandé la vaccination, 58% disent qu'il n'a pas abordé le sujet. 2% des patientes se sont vu déconseiller le vaccin par leur médecin.

III): Discussion

1) Cohérence interne :

Le principal biais de cette étude est un biais de sélection.

En effet, les professionnels ayant répondu au questionnaire ne sont pas nécessairement représentatifs de la population des praticiens à la Réunion. L'effectif était finalement assez faible, notamment en ce qui concerne les sages-femmes pour lesquelles les conclusions doivent être prudentes.

En ce qui concerne les mères, de la même manière, l'échantillon était relativement faible et basé sur le volontariat. Il est possible que les plus défavorisées d'entre elles n'aient pas pu répondre en raison de difficulté liées à la lecture. En effet, d'après l'enquête INSEE/Information Vie Quotidienne menée à La Réunion en 2011, 116 000 personnes sont concernées par le phénomène de l'illettrisme, soit 22,6 % des 16-65 ans ayant été scolarisés à La Réunion, c'est 3 fois plus qu'en France métropolitaine (7,4). Il en ressort également qu'un jeune sur sept se trouve en situation d'illettrisme. L'échantillon de mères ayant répondu paraît issu d'un meilleur niveau socio-économique que la moyenne à la Réunion car seul 64% des mères déclarent avoir un emploi alors que d'après l'INSEE, le taux d'emploi chez les femmes à la Réunion est autour de 40%. [55]
Par ailleurs, le contexte politique actuel a pu influencer les réponses pendant la période de recrutement. En effet, la ministre de la santé, Agnès Buzyn, a pour projet de rendre obligatoire 11 vaccin dès 2018 (poliomyélite, tétanos, diphtérie rougeole, oreillons, rubéole, infections à pneumocoque, à méningocoques C, à Hib et enfin hépatite B). Cette annonce, vivement critiquée par les mouvements anti-vaccinaux, fait débat actuellement. D'ailleurs, plusieurs mères ont signalées être opposées à la vaccination obligatoire dans les zones de commentaire libre du questionnaire.

2)Etats des lieux de la vaccination HPV à la Réunion.

92 % des praticiens se déclarent favorables à la vaccination en général. Cette tendance était plus marquée chez les médecins avec 99% d'avis favorables que chez les sages-femmes qui étaient 87% à être globalement favorables. Il semble donc exister une défiance vaccinale pour la vaccination en générale chez les sages-femmes, qui paraît en revanche marginale chez les médecins ayant participé à l'étude.

Concernant, la vaccination contre HPV, les scores étaient moins bons avec 71 % d'avis favorables. Encore une fois, les sages-femmes sont moins enclines à vacciner avec 56% d'avis favorables contre 77% pour les médecins traitants. La différence observée peut s'expliquer par la formation des sages-femmes d'avantage axée sur le suivi de grossesse. Il serait intéressant de voir si des différences existent entre celles ayant le DU de Contraception et prévention en gynécologie et celles ne l'ayant pas. Néanmoins, compte tenu du faible nombre de sages-femmes ayant participé, la différence observée peut être liée à un simple biais de sélection.

Concernant les mères interrogées, les avis sur la vaccination en général étaient globalement favorables dans seulement 73% des cas. Les avis sur la vaccination HPV étaient plus mitigés avec seulement 35% d'avis globalement favorable.

Les mères ont déclaré que leurs filles étaient ou seraient vaccinées dans seulement 18% des cas et 39% ont déclaré que leur fille ne sera pas vaccinée. 43 % des patientes n'ont pas encore pris de décision et on peut penser qu'après une information complète, ces patientes seraient susceptibles de faire vacciner leur fille.

Nous pouvons remarquer que les recommandations vaccinales sont globalement bien connues, avec 83% de réponses justes, 90% chez les médecins traitant, et 72% chez les sages-femmes.

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement par de la vaccination HPV, notre étude à souligner le fait qu'une proportion non négligeable de professionnels de santé (24%) n'ont pas connaissance des nouvelles recommandations du FCV à débuter à 25 ans et non plus 18. Ce point est important à corriger pour éviter le suivi et le traitement inutile de lésions intraépithéliales cervicales.

3) Pistes d'amélioration de la couverture vaccinale

3.1) Justification de l'intérêt de la vaccination

Nous avons pu mettre en évidence le fait que les connaissances sur l'infection à HPV sont imparfaites chez les praticiens.

Une partie d'entre eux sous estiment ou ignorent les risques d'infection à HPV (30%),les risques liés à la conisation (41%) , la gravité du cancer du col (78%), ou encore l'efficacité du vaccin (32%).

Par ailleurs, la sensibilité du dépistage par FCV est surestimée par 48%. Le fait qu'il existe un moyen de dépistage des lésions pré cancéreuse du cancer du col est un argument fréquemment utilisé par les mouvements anti-vaccinaux. Or, il est important que les professionnels aient à l'esprit le fait qu'il ne permet pas une protection totale, même lorsqu'il est bien conduit.

Un autre argument utilisé par les mouvements anti-vaccinaux est la crainte d'une diminution de l'observance au dépistage par FCV chez les patientes vaccinées qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des cas de cancers du col, dans la mesure où la protection offerte par le vaccin n'est que partielle. 20% des participants pensent en effet que ce sera le cas chez une majorité de patientes. Or, comme nous l'avons vu, le dépistage est déjà loin d'être optimal puisque 50% des patientes ont un suivi insuffisant (données HAS). Le dépistage reste recommandé et l'hypothèse d'une possible diminution d'observance ne devrait pas remettre en cause d'utilité de la vaccination. Par ailleurs, l'arrivée du nouveau

Gardasil étendu à 9 génotypes devrait fournir une protection plus étendue, couvrant jusqu'à 90% des cancers du col.

Nous avons pu montrer, grâce au score évaluant les connaissances, que les praticiens bien informés étaient plus à même de proposer la vaccination par rapport à ceux qui sous-estiment les risques de l'infection HPV et de l'efficacité vaccinale (86% contre 54%).

Une formation des praticiens, rappelant les points développés ci-dessus, serait donc un probable facteur d'amélioration de la couverture vaccinale. D'une part, elle devrait favoriser l'adhésion des professionnels à la vaccination HPV et donc leur recommandation aux patientes.

D'autre part, nous avons vu que 26% des mères disent suivre le conseil de leur médecin en terme de vaccination et 68% le prennent en compte. Il est donc essentiel que le médecin soit convaincu de l'utilité de ce vaccin et soit capable d'exposer les arguments aux patientes et à leur mère.

Du côté des mères, seuls 43% d'entre elles perçoivent la vaccination HPV comme utile et parmi elles, 40% ont (ou vont) vacciné leur fille alors qu'aucune mère ne l'a fait parmi celles la jugeant inutile. Les mères ayant un bon niveau de connaissance sont d'avantages à être favorables à la vaccination HPV (76 % contre 45%) et leur fille sont d'avantage vaccinée (43% contre 9%). Ces données sont en faveur d'une participation du manque d'information des mères concernant l'intérêt du vaccin, dans la faible couverture vaccinale.
Ce point est souligné par le Pr. Pierre BEGUE, membre de l'Académie de médecine qui écrit en 2012 que « la société occidentale remet en question la justification de certains vaccins de routine, n'en percevant plus le bénéfice pour les maladies disparues. Toutes les enquêtes concluent au manque d'information des parents d'enfants non ou mal vaccinés » [56].

3.2) Réduction la défiance vaccinale

De nombreux arguments sont utilisés par les mouvements anti-vaccinaux, dont certains dépassent le champ de la vaccination HPV voire même de la vaccination tout court.
Des crises sanitaires (sang contaminé, affaire du Mediator, levothyrox.) ainsi que des crises concernant directement la vaccination (notamment la gestion imparfaite d'un lien hypothétique entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques) ont provoqué une relative perte de confiance dans l'industrie du médicament, les autorités de santé et la profession médicale.

De plus, les médecins sont parfois eux-mêmes sensibles à des arguments hostiles à certaines vaccinations. Sur le plan national, on peut citer le Pr Joyeux, radié de l'Ordre des Médecins en décembre 2016 (en cours d'appel). Dans notre département, l'Union régionale des Médecins Libéraux de la Réunion a diffusé une note d'information (annexe 6) sur la vaccination HPV mettant en question son efficacité à distance, ses effets secondaire à long terme et surtout, présentant le dépistage par FCV comme un moyen « de guérir le cancer du col avant même qu'il ne se manifeste ».
Par ailleurs, le site internet de l'association Med Océan, Association indépendante de formation médicale continue et de développement de la qualité, de l'évaluation et de la recherche en santé de l'Océan Indien, regroupe de nombreux articles et vidéos contre la vaccination HPV. Plusieurs arguments sont évoqués sur ce site et par les divers mouvements anti-vaccinaux contre la vaccination HPV.

- Les adjuvants vaccinaux sont une cause de limitation de prescription chez 20% des praticiens. 46 % les considèrent dangereux sans pour autant limiter leur prescription. 27% des mères disent limité les vaccinations en raison des dangers des adjuvants et seuls 10 % des mères les estiment sans danger. Pourtant, l'aluminium est utilisé dans les vaccins obligatoires depuis des dizaines d'années. Concernant la myofasciite à macrophages, L'AFSSAPS et l'HCSP ont conclu à l'absence de lien de causalité entre la lésion histologique et le syndrome décrit. L'HCSP affirme dans son rapport de 2013 [57] que « les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des

vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques » La diffusion de cette information devrait pouvoir rassurer une partie des praticiens et du grand public, même si des études sont toujours en cours par le Professeur Gherardi [58].

- La crainte de survenue d'effets indésirables graves tel que des maladies auto-immunes est un frein à la prescription de la vaccination HPV pour 34% des professionnels. 65% des mères pensent qu'elle peut avoir des effets secondaires et parmi elles, seul 14% vaccinent leur fille alors que celles qui pensent que le vaccin est sans risque les vaccinent dans 45% des cas. Les résultats de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie montrent que la vaccination par HPV n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale [54]. Une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV apparaît toutefois probable. De surcroît, ses conséquences sont limitées (1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées). On peut penser qu'une information éclairée des médecins et des patientes sur ce point permettrait d'améliorer la couverture vaccinale.

- L'efficacité du vaccin est également remise en cause. En effet, du fait de l'histoire naturelle longue entre l'infection HPV et la survenue du cancer du col, les réels effets de la vaccination ne seront mesurables que des années après. ***Néanmoins les résultats de l'étude écossaise montrant une réduction significative des lésions intraépithéliales, chez les patientes vaccinées, en population générale, sont encourageants[30]***

- La question de l'efficacité à long terme est également soulevée. Effectivement, nous avons observé que 60% des participants sont d'accord avec l'idée que la généralisation de la vaccination devrait se faire après l'obtention de d'avantage de recul sur l'efficacité des vaccins HPV. Effectivement, la question de la nécessité d'un rappel n'est pas encore résolue mais le suivi à long terme du taux d'anticorps résiduel chez les patientes suivie dans les études permettra d'y répondre et il sera toujours temps de proposer un rappel si nécessaire.

- 73% des praticiens pensent que les laboratoires pharmaceutiques ont pu avoir un impact sur les recommandations vaccinales en France et 30% qu'il puisse y avoir une dissimulation des effets secondaires par conflit d'intérêt. 59% des mères pensent que les laboratoires pharmaceutiques pensent faire pression sur l'état par intérêt financier. La question de la confiance dépasse probablement le champ de la vaccination et de la médecine avec les différents scandales politiques médiatisés. Sur le plan de la santé, une voie d'amélioration de la confiance pourra être obtenue par l'accès libre aux données. La transparence implique aussi la diffusion des informations scientifiques sur la vaccination (bénéfices, risques...), même lorsque celles-ci sont sujettes à controverse. La décision récente de l'European Medicine Agency de diffuser dans le public les données des essais cliniques transmises par les industries du médicament constituent une avancée très significative dans cette direction. Par ailleurs, les conflits d'intérêt des experts ou intervenants devraient systématiquement être déclarés.

3.3) Proposition d'actions d'améliorations

En premier lieu, il est nécessaire d'apporter aux professionnels de santé concernés par la vaccination une information éclairée sur les différents points que nous avons soulevés.

En effet, une étude menée auprès des médecins généralistes confirme qu'ils recommandent plus souvent les vaccins s'ils se sentent à l'aise pour expliquer les bénéfices et les risques aux patients et s'ils ont confiance dans les sources officielles d'information et moins souvent s'ils ont la perception d'effets indésirables fréquents ou qu'ils doutent de l'utilité du vaccin [59,60]

Une lettre d'information pourrait être diffusée à l'ensemble des professionnels. Des conférences pourraient être proposées, néanmoins, 74% des participants se disent suffisamment informés et il n'est pas sure qu'ils souhaitent y participer.

Le rapport de la concertation citoyenne sur la vaccination [61] insiste également sur la nécessité de renforcer le temps d'enseignement sur la vaccination au cours de la formation

initiale des étudiants en médecine, en pharmacie, les étudiants sages-femmes et les étudiants infirmiers ainsi qu'au sein des programmes de formation continue.

Il est nécessaire que les praticiens puissent prendre le temps d'expliquer aux patientes et à leur mère l'intérêt de la vaccination et qu'ils puissent les rassurer sur les risques. En effet, les médecins représentent pour les mères ayant participées la première source d'information. Le manque de temps en consultation pourrait être contourné par la mise en place d'une consultation dédiée. Cependant, pour une partie de la population Réunionnaise, l'éloignement du cabinet médical lié à la géographie locale et/ou l'absence de véhicule limite les consultations. Le fait de coupler la vaccination HPV avec le rappel DTCoq polio en abaissant l'âge de la vaccination pourrait permettre d'améliorer la couverture vaccinale, il est donc nécessaire que les praticiens aient bien conscience de la possibilité de les réaliser le même jour or seuls 66% des participants le savent.

Par ailleurs, la complexité du parcours de vaccination qui implique une ordonnance médicale, un achat en pharmacie puis une vaccination médicale peut favoriser une certaine inertie à l'égard de la vaccination et décourager les familles. La mise à disposition de vaccin directement au cabinet médical serait un point à étudier.

En deuxième lieu, il est nécessaire de fournir une information aux patientes et à leur mère. Des brochures d'explications et/ou affiches devraient être présentes chez les médecins traitants, gynécologues et sages-femmes. En effet, 82% des praticiens seraient demandeurs d'outils de communication à destination des patientes.

Même si le médecin reste à la Réunion la première source information pour les mères interrogées, il existe une part grandissante d'autres sources d'influence dans le choix des décisions de santé (Internet, réseaux sociaux…).

L'insuffisance de réactivité, l'inadéquation des réponses et le faible engagement des pouvoirs publics ont laissé ces dernières années le champ libre à la propagande anti-vaccinale sur internet, avec des sites au nom parfois trompeurs tel que infosvaccins.fr.

En 2016 Vaccinationinfoservice.fr, un site d'information institutionnel à l'usage du grand public a été créé. Il a pour vocation de devenir un site unique référent, regroupant l'ensemble des informations et savoirs sur la vaccination et doté d'un espace participatif, soit mis en place par les pouvoirs publics. Il peut être recommandé aux patientes qui souhaitent obtenir des informations.

L'information devrait aussi être dispensée à l'intention des patientes. En effet, 72% des mères disent qu'elles tiendront compte de l'avis de leur fille ou le suivront. L'école a deux missions complémentaires en termes de santé publique: le suivi de santé des élèves et l'éducation à la santé. Il serait donc logique que les jeunes filles y reçoivent une information sur la vaccination HPV.

IV) CONCLUSION :

Les réticences à la vaccination HPV à la Réunion semblent venir à la fois des parents et des praticiens. Le défaut d'information et la défiance vaccinale envers la vaccination HPV sont des facteurs qui participent à la faible couverture vaccinale. Une sensibilisation des professionnels de santé, des patientes et de leur famille, au sujet de l'infection à HPV et de ses conséquences, une politique de transparence vis-à-vis des effets secondaires, assortis à une facilitation du parcourt de vaccination seraient des pistes d'amélioration.

RESUME

INTRODUCTION :

Le cancer du col touche chaque année 3000 femmes en France et cause 1000 décès par an. La vaccination HPV est disponible depuis en France depuis 2007. La couverture vaccinale à la Réunion est médiocre, autour de 9% des patientes cibles.

METHODE :

Il s'agit d'une enquête d'opinion auprès des professionnels de santé et des mères de patientes en âge d'être vaccinée, à la Réunion . Un questionnaire en ligne a été adressé aux professionnels de santé par mail à l'aide du listing du réseau périnatal de la Réunion. 500 questionnaires ont été déposés à destination des mères de filles scolarisées en $4^{ème}$ et $3^{ème}$ de 3 collèges.

RESULTATS :

125 professionnels de santé et 85 mères ont participés. On retrouve 71 % d'avis favorables à la vaccination HPV chez les professionnels de santé et 35% chez les mères. Certains praticiens sous estiment ou ignorent les risques d'infection à HPV (30%), les risques liés à la conisation (41%), la gravité du cancer du col (78%), ou encore l'efficacité du vaccin (32%).Le faible niveau de connaissance est un facteur limitant la vaccination dans les deux groupes. La crainte des effets des adjuvants vaccinaux ou des effets indésirables type maladies auto-immunes sont des facteurs limitants à la vaccination pour les mères (respectivement 27% et 65%d'entre elles) et les praticiens (20% et 34%). Les conflits d'intérêt entre les laboratoires et les autorités de santé sont suspectés par 73% des praticiens et 59% des mères.

CONCLUSION :

Les réticences à la vaccination HPV à la Réunion semblent à la fois venir des parents et des praticiens. La diffusion des données actuelles de la science sur l'intérêt, l'efficacité et l'innocuité de la vaccination pourrait améliorer la couverture vaccinale contre HPV.

Annexe 1 :Prévalence des génotype d'HPV selon les différents cancers

	Génotypes HPV 16 et/ou 18 (%)*	Génotypes HPV 31/33/ 45/52/58 (%)*	Génotypes HPV 6/11/ 16/18/31/33 45/52/58 (%)*	Répartition Géographique	Référence
Cancer du col de l'utérus (95% d'infection unique)	71%	18%	90%	Données mondiales	13
	76%	ND	ND	Données européennes	14
	66%	15%	81%	Données USA	24
Lésions Malpighiennes intra-épithéliales de haut grade **(40% d'infections multiples)**	ND	ND	60à 94%	Données Monde	13
	61%	ND	ND	Données Européennes	14
	56%	33%	81%	Données France	23
Cancer du vagin	55-60%	ND	ND	Données monde	17
	55%	18%	ND	Données USA	24
Cancer de la vulve	40%	ND	ND	Données Monde	17
	49¨%	14%	ND	Données USA	2
Cancer de l'anus	70-80%	6%	75-80%	Données Monde	17
	80%(même réparation hommes/femmes)	3.8% chez les hommes, 10.8%chez les femmes	ND	Données USA	24
	78%	7%	80%	Données France	26
Cancer du pénis	48%	9%	ND	Données USA	24
Cancer de l'oropharynx	51% (femmes) 64% (hommes)	9.5% (femmes) 4%(hommes)	ND	Données USA	24

Annexe 2 : recommandations vaccinales en France

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la Recommandation	Remarque
Jeunes filles immunocompétentes non vaccinées antérieurement contre les infections à HPV*	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® : - 11-14 ans : 2 doses - 15-19 ans (rattrapage) : 3 doses	Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18, 31, 33, 45 52, 58 Réduction de 90% des cancers du col de l'utérus Réduction de 60 à 90% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus) Réduction de l'incidence des frottis anormaux (au moins 30%)	Non infériorité de GARDASIL 9® comparé à GARDASIL® en termes d'immunogénicité et de protection des infections et des lésions dues aux génotypes 6,11, 16 et 18 Efficacité de GARDASIL 9® (réduction des infections persistances et des lésions) vis-à-vis des génotypes additionnels (31,33, 45, 52, 58) par rapport à GARDASIL®	L'efficacité du GARDASIL 9® : évaluée de manière indirecte, par rapport à GARDASIL® et non directement contre placebo ou contre CERVARIX® Observation : il ne serait pas éthique d'évaluer l'efficacité de GARDASIL 9® contre placebo car les vaccins GARDASIL® et CERVARIX® ont montré une efficacité
Jeunes filles immunocompétentes vaccinées avec un schéma incomplet (GARDASIL ou CERVARIX®) contre les infections à HPV*	Poursuivre la vaccination avec le vaccin utilisé lors de l'initiation de la vaccination HPV	Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18 Réduction de 70% des cancers du col de l'utérus Réduction de 50-60% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus)	Absence d'études sur l'interchangeabilité des vaccins CERVARIX®, GARDASIL®, GARDASIL 9®	
Jeunes filles vaccinées avec un schéma complet (GARDASIL® ou CERVARIX®) contre les infections à HPV*	Pas de schéma de rattrapage avec GARDASIL 9®	Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18		
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	- Initier la vaccination avec GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 26 ans	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes acuminés liés aux génotypes 6,11,31,33,45,52 et 58 Réduction de 85% des cancers anaux	Non infériorité des données d'immunogénicité pour les 9 génotypes chez les garçons (9-15 ans) et les jeunes hommes de 16-26 ans comparés aux jeunes femmes de 16-26 ans	Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL® Pas de données d'efficacité clinique
VIH Jeunes filles non vaccinées antérieurement contre les infections à HPV*	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® chez les jeunes filles de 11 à 19 ans, non antérieurement vaccinées avec GARDASIL® ou CERVARIX® , selon un schéma à 3 doses	Prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et des cancers du col de l'utérus* liées aux génotypes 16,18,31,33,45,52,58	Epidémiologie des HPV additionnels chez les femmes infectées par le VIH	Pas d'études d'efficacité et d'immunogénicité conduites avec GARDASIL 9®

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la Recommandation	Remarque
Garçons non vaccinés antérieurement contre les infections à HPV	Initier la vaccination avec GARDASIL 9®, chez les garçons à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à 3 doses	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes	Risque 60 fois supérieur à celui d'une population non infectée par le VIH Prévention des condylomes	Pas d'études d'efficacité et d'immunogénicité conduites avec GARDASIL 9® Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL®
Patients en attente de transplantation ou transplantés d'organe solide Jeunes filles non antérieurement vaccinées contre les infections HPV*	Initier la vaccination avec le GARDASIL 9® chez les jeunes filles de 9 à 19 ans selon un schéma à 3 doses. Vaccin à administrer au moment du bilan post-greffe ou en post-greffe	Prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et des cancers du col de l'utérus* liées aux génotypes 16,18,31,33,45,52,58	Incidence globale des infections à HPV : 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes	Pas d'études d'efficacité et d'immunogénicité conduites avec GARDASIL 9®
Garçons	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses chez les garçons à partir de 9 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus Vaccin à administrer au moment du bilan post-greffe ou en postgreffe	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes		Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL®
Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques Jeunes filles non vaccinées antérieurement contre les infections à HPV*	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® chez les jeunes filles de 9 à 19 ans selon un schéma à 4 doses (6,7,8 mois post-greffe et rappel à 18 mois)	Prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et des cancers du col de l'utérus* liées aux génotypes 16,18,31,33,45,52,58		Pas de donnée d'efficacité ou d'immunogénicité vis-à-vis de vaccination par CERVARIX® , GARDASIL® ou GARDASIL 9®

Annexe 3 : Questionnaire professionnels de santé.

Déterminants de la vaccination HPV à La Réunion

Dans le cadre de ma thèse pour valider mon DES de gynécologie obstétrique, j'ai choisi de me pencher sur la vaccination HPV. En effet, le cancer du col est le premier cancer reconnu par l'OMS comme étant lié dans 100% des cas à une infection. Il touche chaque année 3000 femmes en France et est responsable de 1000 décès.
Par ailleurs, les infections par HPV sont responsables des lésions cervicales nécessitant des suivis pouvant être long et angoissant pour les patientes. Les traitements d'exérèse peuvent avoir des conséquences obstétricales, parfois lourdes, chez des femmes fréquemment en âge de procréer.
D'autres cancers sont également liés à l' HPV dont l'incidence pourrait être réduite par la vaccination tel que les cancers de la vulve, du vagin, de l'anus et les cancers oro-pharyngé.
Enfin, le Gardasil offre également une protection contre les condylomes qui peuvent avoir un retentissement psychologique important et dont les récidives peuvent rendre le traitement difficile.
La prévention primaire des lésions cervicales est possible par la vaccination ciblant les papillomavirus (vaccination HPV). Celle-ci est proposée en France depuis 2007. Néanmoins, la couverture vaccinale reste inférieure à 20%.
Ce questionnaire est anonyme. L''objet de cette étude est de recueillir l'opinion des médecins traitants, des sages-femmes, sur le vaccin HPV et sur les facteurs pouvant expliquer la mauvaise couverture vaccinale, en particulier à La Réunion. Je vous remercie d'avance de votre participation.

1. Etes-vous :
Une seule réponse possible.
□ médecin
□ sage-femme
□ gynécologue

2. Au cours de sa vie, le risque pour une femme d'être contaminée par un virus HPV est de : *(Une seule réponse possible.)*
□ 20%
□ 50%
□ 80%
□ 100%
□ Ne sait pas

3. Les infections à HPV 16 et 18 sont, selon vous, responsables de : (*Une seule réponse possible)*
□ 100% des cancers du col de l'utérus
□ 70% des cancers du col de l'utérus
□ La moitié des cancer du col de l'utérus
□ Ne sait pas

4. Chez les patientes vaccinées, l'efficacité du vaccin HPV, mesurée par le taux de réinfestation à HPV cible (16 et 18), est proche de : (*Une seule réponse possible.)*
□ 20 %
□ 50%
□ 70%
□ 100%
□ Ne sait pas

5. Chez les patientes vaccinées, la diminution prévisible de l'incidence du cancer du col est proche de : (*Une seule réponse possible)*
□ 10%
□ 50%
□ 70%
□ 100%
□ Ne sait pas

6. La mortalité globale, en cas de cancer du col, est proche de : (*Une seule réponse possible.)*
□ 90%
□ 60%
□ 30%
□ 10%
□ Ne sait pas

7. Pensez-vous que les conisations, réalisées pour lésions intra-épithéliales , puissent être à l'origine de complications obstétricales ? (*Une seule réponse possible.)*
□ Oui certainement
□ Oui probablement
□ Oui mais rarement
□ Non

8. Quelles sont selon vous les complications obstétricales attendues de la conisation ? (*Une seule réponse possible.)*
□ pré-éclampsie
□ Rupture prématurée des membranes et accouchement prématuré
□ Fausse couche précoce
□ Ne sait pas

9. Selon les recommandations françaises, la vaccination HPV doit être réalisée ? (*Une seule réponse possible)*
□ A 18ans
□ Dans la première année de vie sexuelle
□ A 14 ans et en rattrapage de 15 à 23 ans
□Entre 11 et 14 ans et en rattrapage de 15 à 19 ans
□Ne sait pas

10. Pensez-vous qu'il puisse être co-administré avec le vaccin DTCoq Polio ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui
□Non
□Ne sait pas

11. Pensez-vous que le dépistage par FCV doit être réalisé : (*Une seule réponse possible.)*
□Tous les ans de 18 à 65 ans
□Tous les 3 ans de 18 à 65 ans après 2 FCV normaux à un an d'intervalle
□Tous les ans de 25 à 65 ans
□Tous les 3 ans de 25 à 65 ans, après 2 FCV normaux à un an d'intervalle
□Ne sait pas

12. Parmi les patientes atteintes d'un cancer du col, quelle est la proportion qui avait un FCV normal de moins de trois ans ?(*Une seule réponse possible)*
□Aucune ou exceptionnellement
□2 à 3%
□20 à 30%
□Ne sait pas

13. Vous déclarez-vous spontanément favorable à la vaccination en général ? (*Une seule réponse possible.)*

□oui, tout à fait

□Plutôt oui

□Plutôt non
□non

14. Vous déclarez-vous spontanément favorable à la vaccination contre l'HPV ? (*Une seule réponse possible.)*
□oui tout à fait
□Plutôt oui
□plutôt non
□non

15. Vous estimez-vous confiant lors de la prescription de la vaccination en général ? (*Une seule réponse possible)*
□Confiant
□Modérément confiant
□Peu confiant
□Pas confiant

16. Vous estimez-vous confiant lors de la prescription de la vaccination HPV ? (*Une seule réponse possible.)*
□Confiant
□Modérément confiant
□Peu confiant
□Pas confiant

17. La présence d'adjuvant tel que l'aluminium dans les vaccins et en particulier dans le vaccin HPV présente-t-il un danger selon vous ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui tout à fait d'accord
□Oui probablement mais le bénéfice est supérieur au risque
□Oui probablement et cela limite votre recommandation aux vaccins obligatoires ou essentiels
□Peut être mais cela ne vous inquiète pas
□Non, leur innocuité est prouvée
□Autre

18. Les polémiques lors de l'introduction de la vaccination HPV, avec notamment des cas de SEP ou de maladies auto immunes, sont-elles un frein à votre prescription (sans prendre en compte l'avis du patient) ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui tout à fait
□Partiellement oui
□Non, vous estimez le rapport bénéfice risque en faveur de la vaccination
□Non vous pensez qu'il n'existe pas de lien statistique démontré (en dehors de rare Guillain barré)
□Les deux dernières réponses
□Autres

19. Pensez-vous qu'il serait justifié d'avoir plus de recul sur l'efficacité à long terme du vaccin HPV avant de généraliser sa prescription ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui tout à fait d'accord
□Plutôt d'accord
□Plutôt pas d'accord
□Pas d'accord
□Autre :

20. Pensez-vous que les laboratoires pharmaceutiques aient pu avoir un impact sur les recommandations vaccinales en France ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui tout à fait d'accord
□Plutôt oui
□Plutôt non
□Non

21. Pensez-vous qu'il puisse y avoir des conflits d'intérêts entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires à l'origine de dissimulation des effets secondaires des vaccins ? (*Une seule réponse possible.)*

□Oui tout à fait
□Oui parfois
□Oui mais dans des cas isolés
□Non
□Ne sait pas

22. Pensez-vous que le coût de la vaccination HPV est trop élevé d'autant plus que la surveillance par FCV doit être poursuivie ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui tout à fait d'accord
□Plutôt oui
□Plutôt non
□Non

23. Pensez-vous que les patientes vaccinées risquent d'être moins observantes vis à vis du dépistage par FCV ? (*Une seule réponse possible)*
□Oui, chez une majorité de patiente
□Oui, chez une minorité de patiente
□Rarement
□Non

24. Pensez-vous que le fait que cette vaccination fasse référence à l'activité sexuelle soit une limite à sa prescription et /ou à son acceptation ? (*Une seule réponse possible.)*
□Tout à fait d'accord
□Assez d'accord
□Pas d'accord
□Ne sait pas

25. Pensez-vous que la présence d'adjuvants et notamment d'aluminium soit une cause de réticences de la part des patientes et/ou de leurs parents à La Réunion ? (*Une seule réponse possible.)*
□Tout à fait
□Probablement pour certains
□Pour une minorité
□Non
□Ne sait pas

26. Pensez-vous que les polémiques sur la vaccination en générale, notamment celle de l'hépatite B, soient une cause de refus de la vaccination HPV par les patientes et /ou leur famille ? (*Une seule réponse possible.)*
□Oui très fréquemment
□Souvent
□Parfois
□Rarement
□Jamais

27. Pensez-vous que les polémiques autour de la vaccination HPV soient une cause de refus du vaccin HPV ? (*Une seule réponse possible.)*
□Fréquemment
□Souvent
□Parfois
□Rarement
□Jamais

28. Recommandez-vous ce vaccin :(*Une seule réponse possible.)*
□De façon systématique ou presque >90%
□De façon régulière 50/90% des patientes cibles
□Parfois 10 à 50% des patientes cibles
□Rarement <10 %
□Jamais

29. Lorsque vous proposez la vaccination en générale, avez-vous souvent des refus ?
(Une seule réponse possible.)
□Très souvent
□Fréquemment
□Une fois sur deux environ
□Peu souvent
□Rarement
□Question non adaptée (gynécologue)

30. Lorsque vous proposez la vaccination HPV, avez-vous souvent des refus ? (*Une seule réponse possible.)*
□Très souvent
□Fréquemment
□Une fois sur deux environ
□Peu souvent
□Rarement

31. Après explication sur les bénéfices risques, parvenez-vous à faire accepter la vaccination contre HPV ? (*Une seule réponse possible.)*
□Fréquemment
□Souvent
□Parfois
□Rarement
□Jamais
□Ne sait pas

32. Constatez-vous des différences dans l'acceptabilité du vaccin HPV entre la population réunionnaise et les expatriés métropolitains (ou "zoreils") ? (*Une seule réponse possible.)*
□Non
□Oui, il y a plus de refus dans la population "zoreil"
□Oui, il y a plus de refus dans la population réunionnaise
□Pas d'avis

33. Pensez -vous que les patients se tournant vers les médecines alternatives soient plus réticents vis à vis des vaccinations ?(*Une seule réponse possible).*
□Oui, tout à fait
□Plutôt oui
□Plutôt non
□Non
□Pas d'avis

34. Vous estimez-vous suffisamment informé concernant la vaccination HPV, ses intérêts, ses risques, ses modalités ?(*Une seule réponse possible.)*
□Oui, tout à fait
□Plutôt Oui
□Plutot non
□Non

35. Seriez-vous demandeur d'outils de communication et d'information à destination de vos patientes ?(*Une seule réponse possible.)*
□Oui
□Pourquoi pas
□Non

36. Pensez-vous que le manque de temps en consultation participe à la faible couverture vaccinale HPV ?(*Une seule réponse possible.)*

□Tout à fait d'accord
□Plutôt d'accord
□Pas d'accord
□Ne sait pas

37. Pensez-vous qu'une consultation dédiée améliorerait le taux de couverture vaccinale ?
(Une seule réponse possible.)
□Oui, tout à fait
□Plutôt Oui
□Plutôt non
□Non
□Ne sait pas

38. Pensez-vous que le fait de coupler la vaccination HPV avec le rappel DTCoq polio améliorerait la couverture vaccinale ?(*Une seule réponse possible.)*
□Oui tout à fait
□Oui probablement
□Non
□Ne sait pas

Annexe 2 : Calcul du score de connaissance des professionnels.

Au cours de sa vie, le risque pour une femme d'être contaminée par un virus HPV est de :
Un point si réponse 80% ou 100%

Les infections à HPV 16 et 18 sont, selon vous, responsables de :
Un point si la réponse est 70 ou 100%

Chez les patientes vaccinées, l'efficacité du vaccin HPV, mesurée par le taux de réinfestation à HPV cible (16 et 18), est proche de :
Un point si la réponse est 100%

Chez les patientes vaccinées, la diminution prévisible de l'incidence du cancer du col :
Un point si la réponse est 70 ou 100%.

La mortalité globale, en cas de cancer du col, est proche de :
Un point si la réponse est 20 à 30%

Pensez-vous que les conisations, réalisées pour lésions intra-épithéliales, puissent être à l'origine de complications obstétricales ?
Un point si la réponse est Oui certainement

Annexe 3 : Tableaux

Tableau 14 : Baisse observance redoutée du dépistage par FCV, après vaccination HPV.

Non	**28 (23%)**
Rarement	19 (15%)
Minorité	53 (42%)
Majorité	25 (20%)

Tableau 18 : Refus des vaccinations chez les patientes se tournant vers les médecines alternatives

Non	**3 (2,5%)**
Plutôt non	3 (2,5%)
Plutôt Oui	46 (37%)
Tout à fait	58 (46%)
Ne sait pas	15 (12%)

Tableau 19 : Information suffisante des professionnels de santé

Non	**10 (8%)**
Plutôt non	23 (18%)
Plutôt oui	65 (52%)
Tout à fait	27 (22%)

Tableau 20 : Professionnels demandeurs d'outils de communication à destination des patientes

Non	**22 (18%)**
Oui	56 (45%)
Pourquoi pas	47 (37%)

Tableau 21: Manque de temps en consultation en cause dans la faible CV HPV

Ne sait pas	**9 (7%)**
Pas d'accord	64 (51%)
Plutôt oui	45 (36%)
Tout à fait d'accord	7 (6%)

Tableau 22: intérêt d'une consultation dédiée

Ne sait pas	**13 (11%)**
Non	14 (14%)
Plutôt non	19 (15%)
Plutôt oui	50(40%)
Tout à fait	26 (21%)

Tableau 23 : amélioration de la CV par association avec le rappel DTCoq polio.

Ne sait pas	**20 (16%)**
Non	21 (17%)
Oui probablement	52 (41%)
Tout à fait	32 (26%)

Annexe 4

Questionnaire Anonyme destiné aux mères sur la vaccination HPV (Human Papilloma Virus), en prévention du cancer du col de l'utérus.

Quel âge avez-vous ? ……

Quel âge a votre (vos) filles(s)
……

Quel est votre niveau d'étude ?
- Collège ☐
- lycée ☐
- Etudes supérieures ☐ , bac + …...

Quelle est votre profession ?
- Sans ☐
- Fonctionnaire, hors du domaine médical ☐
- Salarié, hors domaine médical ☐
- Indépendant, hors domaine médical ☐
- Cadre, hors domaine médical ☐
- Domaine médical ☐

Avez-vous été atteint de :
- Une infection par le virus HPV :
  OUI ☐ NON ☐
- Une pathologie cervicale liée à l'HPV nécessitant une surveillance :
  OUI ☐ NON ☐
- Une Pathologie cervicale bénigne ayant nécessité un traitement par laser et/ou conisation ? :
  OUI ☐ NON ☐
- Un cancer du col de l'utérus :
  OUI ☐ NON ☐

Connaissez-vous quelqu'un, dans votre entourage proche, famille ou amis, qui a été atteint de :

- Une infection par le virus HPV :

OUI ☐ NON ☐

- Une pathologie cervicale liée à l'HPV nécessitant une surveillance :

OUI ☐ NON ☐

- Une Pathologie cervicale bénigne ayant nécessité un traitement par laser et/ou conisation ? :

OUI ☐ NON ☐

- Un cancer du col de l'utérus :

OUI ☐ NON ☐

Selon-vous, le virus HPV est-il responsable :

- De la totalité des cancers du col de l'utérus ☐
- De 80 % des cancers du col de l'utérus ☐
- De 50 % des cancers du col de l'utérus ☐
- De 30 % des cancers du col de l'utérus ☐
- De 10% des cancers du col de l'utérus ☐
- Ne sait pas ☐

Pensez-vous que le virus HPV se transmet :

- Lors des rapport sexuels :

vrai ☐ Faux ☐ Ne sait pas ☐

- Uniquement en cas de partenaires multiples :

vrai ☐ Faux ☐ Ne sait pas ☐

- Les préservatifs protègent efficacement :

vrai ☐ Faux ☐ Ne sait pas ☐

Concernant la vaccination HPV, vous estimez-vous :

- Tout à fait favorable ☐
- Plutôt favorable ☐
- Plutôt pas favorable ☐
- Pas favorable ☐
- Pas d'avis ☐

Votre (vos) filles, sont-elles ou seront-elles vaccinées contre l'HPV?

- Oui ☐
- Non ☐
- Ne sait pas encore ☐

Avez-vous, ou allez-vous, recueillir leur avis avant de les faire vacciner contre l'HPV ?

- Oui et vous le respecterez ☐
- Oui mais c'est vous qui prendrez la décision finale ☐
- Non ☐
- Ne sait pas ☐

Concernant la vaccination en générale, vous estimez vous :

- Tout à fait favorable ☐
- Plutôt favorable ☐
- Plutôt pas favorable ☐
- Pas favorable ☐
- Pas d'avis ☐
- Ca dépend des vaccins ☐ Voulez-vous préciser ? ……..

……
….

Pensez-vous que le Vaccin contre HPV soit utile ?

- Oui ☐
- Non☐
- Pas d'avis☐

Si non, pourquoi ?

……
……

Pensez-vous qu'il puisse avoir des effets secondaires graves ?

- Tout a fait d'accord ☐
- Plutôt d'accord ☐
- Plutôt pas d'accord ☐
- Pas d'accord ☐
- Pas d'avis ☐

Voulez-vous préciser ?……

……
……...

Avez-vous peur des effets des adjuvants vaccinaux ?

- Oui, au point de refuser des vaccinations ☐
- Oui mais sans remettre en cause la vaccination ☐
- Non ☐
- Pas d'avis ☐

Vos connaissances sur l'HPV reposent sur (réponses multiples possibles) :

- Les médias (TV, radio) ☐
- Les sites internet dits « grands public » (doctissimo…) ☐
- Les sites internet officiels (gouvernement) ☐
- Les forums et blog ☐
- Les amis ou la famille ☐
- Votre médecin traitant ou gynécologue ☐
- Autre ☐ Précisez : ……

Pensez-vous que l'industrie pharmaceutique puisse faire pression sur les pouvoirs publics afin de vendre des vaccins?

- Tout à fait d'accord ☐
- plutôt d'accord ☐
- Plutôt pas d'accord ☐
- Non ☐
- Pas d'avis ☐

Dans quelle mesure le conseil donné par votre médecin traitant ou votre gynécologue concernant la vaccination HPV influence t-il votre décision ?

- Vous suivez son conseil ☐
- Vous en tenez compte dans votre décision mais vous chercher des informations complémentaires (amis, famille, média, internet) ☐
- Vous n'en tenez pas compte ☐ Pourquoi ?

……..
……..

Votre médecin traitant vous a-t-il déjà proposé la vaccination HPV pour votre fille ?

- Oui il me l'a conseillée ☐
- Oui mais sans vraiment me la conseiller ☐
- Oui mais il me l'a déconseillé ☐
- Non ☐

Avez-vous des remarques ou commentaires ?

……
……
……
……
……

Merci de votre participation

Annexe 5 : score de connaissance des mères

Tableau 26 : Score de connaissance des mères

Points rapportés	2	1	0
Selon-vous, le virus HPV est-il responsable : (% des cancers du col de l'utérus)	100%	80%	autres
Pensez-vous que le virus HPV se transmet : • **lors des rapports sexuels**	Vrai	_	Faux ou NSP Si réponse fausse à cette question, 0 aux 2 questions suivantes
• **Uniquement en cas de partenaires multiples :**	_	Faux	Vrai ou NSP
• **Les préservatifs protègent efficacement :**	_	Faux	Vrai ou NSP

Annexe 6 : Affiche Vaccination HPV de l'URMLR



Bibliographie

1 La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles – 2ème éd. [Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2 Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 Rapport technique. Nov 2015

3 Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9®

4 Woronoff AS, Trétarre B, Guizard AV, Arveux P. Col de l'utérus. In: Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.

5 ARS Situation sanitaireRéunion et MayotteJanvier 2017

6 CNGOF Volume 2007 publié le 12.12.2007 Condylomes génitaux C. QUÉREUX, J.-P. BORY, O. GRAESSLIN *(Reims)

7 Centre national de référence des Papillomavirus humains (CNR HPV), Institut Pasteur. http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/info-hpvntre national de référence des Papillomavirus humains (CNR HPV), Institut Pasteur.

8 Epidemiology and transmission dynamics ofgenital HPV infectionAnn N. Burchell a,∗, Rachel L. Winer b, and co.

9 Lancet. 2001 Jun 9;357(9271):1831-6. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Woodman CB1, Collins S

10 Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection,external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis.Sex Transm Dis 2002;29(11):725–35.

11 N Engl J Med. 1998 Feb 12;338(7):423-8.Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women.Ho GY1, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD.

12 J Infect Dis. 2004 Dec 15;190(12):2077-87. Epub 2004 Nov 22.Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results.

13 J Infect Dis. 1999 Nov;180(5):1415-23.Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer.Franco EL1, Villa LL

14 . Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjosé S. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. Infect Agent Cancer. 2012 Dec 29;7(1):38. doi: 10.1186/1750-9378-7-38.

15 De Vuyst H, Clifford GM, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. Eur J Cancer. 2009 Oct;45(15):2632-9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.019.

16 Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.

Global burden of human papillomavirus and related diseases.Forman D1, de Martel C

17 De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int J Cancer. 2009; 124(7):1626–36. Epub 2008/12/31.doi: 10.1002/ijc.24116 PMI. J Natl Cancer Inst.D: 19115209.

18.Lancet. 2006 Feb 11;367(9509):489-98. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.Kyrgiou M1, Koliopoulos G.

19.Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysisBMJ 2008; 337 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.a1284 (Published 18 September 2008)

20.BMJ. 2014 Oct 28;349:g6192. doi: 10.1136/bmj.g6192.Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis.Kyrgiou M1, Mitra A2, Arbyn M3, Stasinou SM4, Martin-Hirsch P5, Bennett P2, Paraskevaidis E6.

21 Garnier A, Brindel P. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer ; 2013. 8 p. http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/735-prevention-et-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus

22 Cuzick J et al. Overwiew of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006 ; 119 :1095-101.

[23] Spence AR et al. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Prev Med. 2007 Aug-Sep; 45(2-3): 93-106.

[24] Boulanger JC et al. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in2006. Gynecol Obstet Fertil. 2007; 35: 764-71..

[25]. N Engl J Med. 2007 May 10;356(19):1915-27. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. FUTURE II Study Group.Koutsky LA et al

[26] Lancet. 2009 Jul 25;374(9686):301-14.. Epub 2009 Jul 6 Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Paavonen J and al.

[27] Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis 2011; 11(1): 39-44.

[28] Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect 2011.

[29] Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377(9783): 2085-92.

[30] Br J Cancer. 2014 Oct 28;111(9):1824-30. doi: 10.1038/bjc.2014.479. Epub 2014 Sep 2. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland.

[31] Lancet Infect Dis. 2015 May;15(5):565-80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4. Epub 2015 Mar 3.Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis.

[32] Lancet Infect Dis. 2014 Oct;14(10):958-66. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2. Epub 2014 Aug 5.Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study.

[33] Vaccine. 2013 Dec 17;32(1):26-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.085. Epub 2013 Nov 6. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England.

[34] Saraiya M, Unger ER. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines 2015 Apr 29;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086.

[35] Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, et Favre M. Human Papillomavirus Types Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France. PLOS One.2013 ; Vol. 8(11): e79372.

[36] Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EdiTh V Study. In J Cancer. 2011; 129:433-439.

[37] Lancet. 2017 Sep 5. pii: S0140-6736(17)31821-4. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial.

[38] : Haut Conseil de santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles, 28/02/2012
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302

[39] Ministère des affaires sociales et de la santé. Calendriervaccinal 2016:
http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf

[40] Haut Conseil de santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou asplèniques. Rapport Décembre 2014 (2e édition).
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504

[41] Haut Conseil de santé publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes, 19/02/2016
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553

[42] Bulletin de veille sanitaire n32 nov 2016 la couverture vaccinale à la reunion sante publique France cire ocean indien

[43] http://www.infovaccin.fr/presentation-de-la-ligue.html

[44] G InVS, Afssa, and Afssaps, Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. Eaux, aliments, produits de santé. 2003, Institut de veille sanitaire, Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : Saint-Maurice. p. 192.

[45] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, et al. Macrophagicmyofasciitis lesions assessnlong-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001;124: 1821-1831.

[46]. 67th report of the joint FAO/WHO expert Committee on food additive. Evaluationof certain food additives and contaminants.WHO Technical Report Series 940(Rome 2006) 2012 [consulté le 18/08/2014].Disponible :http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/reports/trs940.pdf

[47] Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Aluminium-containing vaccines andmacrophagicmyofasciitis.WHO, Weekly Epidemiological Record 2004; 79: 13-24.

[48] WHO Vaccine safety advisory commitee.Macrophagicmyofasciitis andaluminium containing vaccines.WklyEpidemiol Rec, 1999, 74, 337-340.

[49]. WHO Vaccine safety advisory commitee.Aluminium containing vaccines andmacrophagicmyofasciitis.WklyEpidemiol. Rec., 2002, 77, 389-394.

[50]. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).Synthèse des débats de la séance extraordinaire du Conseil scientifique de l'Afssapsdu 5 mai 2004.

[51]. Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. Bull AcadNtle.Med. 2003; 187: 1511-22.

[52] Afssaps. Myofasciite à macrophages, vaccin, aluminium. in Groupe ad hoc du 13 octobre 2010. 2010. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-denis

[53] http://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/Vaccins-aluminium-Conseil-dEtat-pourrait-etre-saisi-2017-08-09-1200868728

[54] Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologiqueRapport final2 septembre 2015

[55] Source : Insee, RP2014 exploitation principale, géographie au 01/01/2016

[56] X Bégué, P., L'origine du refus des vaccinations. Science & pseudo-sciences, 2012. SPS n°302.].

[57]HSCP Aluminium et vaccins. Rapport 07/2013.
http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369

[58] http://tempsreel.nouvelobs.com/sante/20170924.OBS5079/vaccins-nous-ne-savons-pas-grand-chose-sur-les-effets-de-l-aluminium.html

[59]. Verger P, Fressard L, Collange F, et al. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. EBioMedicine 2015;2:891-897.

[60]. Kerneis A, Jacquet C, Bannay A. on behalf of the EDUVAC Study Group. Vaccine education of medical students : a nationwide cross-sectionnal survey. JPM – Section Topics 27

[61] RAPPORT SUR LA VACCINATION Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination 30 novembre 2016