



HAL
open science

Comment améliorer la couverture vaccinale du papillomavirus humain : propositions des médecins généralistes des Pyrénées-Atlantiques à partir de l'analyse de leur pratique

Mathilde Bruyère

► To cite this version:

Mathilde Bruyère. Comment améliorer la couverture vaccinale du papillomavirus humain : propositions des médecins généralistes des Pyrénées-Atlantiques à partir de l'analyse de leur pratique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02101489

HAL Id: dumas-02101489

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02101489>

Submitted on 16 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Janvier 2019

Par BRUYERE Mathilde
Née le 20 septembre 1989 à Annecy

**Comment améliorer la couverture vaccinale du
papillomavirus humain. Propositions des médecins
généralistes des Pyrénées-Atlantiques à partir de l'analyse de
leur pratique.**

Sous la direction de Madame le Docteur Tania Labes

Président du jury :	Monsieur le Professeur Roger Salamon
Membres du jury :	Monsieur le Professeur Hervé Fleury Monsieur le Professeur Philippe Castera
Rapporteur :	Monsieur le Docteur Christophe Adam

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

À Monsieur le Professeur Roger SALAMON, Professeur des universités, Praticien Hospitalier en Santé Publique, Chef de service en Santé Publique au CHU de Bordeaux, Créateur, directeur puis directeur honoraire de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED) à l'université de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma considération et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Hervé FLEURY, Professeur des universités, Praticien Hospitalier en Virologie et Unité de Surveillance Biologique au CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

À Monsieur le Docteur Christophe ADAM, Maître de Conférences associé au Département de Médecine Générale de l'Université de Bordeaux, Docteur en médecine générale.

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Recevez ici l'expression de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Philippe CASTERA, Professeur Associé au Département de Médecine Générale de l'Université de Bordeaux, Docteur en médecine générale.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma haute considération.

À Madame le Docteur Tania LABES, Praticien Hospitalier en Gynécologie-Obstétrique au Centre Hospitalier de la Côte Basque.

Je te remercie sincèrement d'avoir dirigé ce travail. Merci pour tes conseils et ta disponibilité. Merci pour ta patience et ta bienveillance au cours de mon stage en gynécologie et merci à Me X qui a permis ce travail !

À tous les médecins généralistes qui ont accepté de participer à ce travail de recherche.

Merci à Romain Griffier pour avoir réalisé les statistiques de cette thèse.

À mes maîtres de stages qui m'ont appris mon futur métier et qui m'ont transmis leur passion et leur rigueur.

Aux Dr Katell Andre, Francisco Osorio, Hervé Dutronc, Alain et Philippe Faucié, Elisa Maury, Laurence Ritz et Delphine Demarsy, merci pour la confiance que vous m'avez accordée au cours de ces semestres.

À ma famille,

À mes parents, merci pour votre incroyable soutien depuis le début de ces études de médecine. Vous avez toujours été présents, et encore aujourd'hui même si je suis partie loin. Vos encouragements et la confiance que vous me portez m'ont permis d'aller au bout des ces études. Ma réussite est la votre.

Mam, merci pour tous ces petits plats qui ont accompagné le début de ma vie étudiante et Papa, encore merci pour ton travail de relecture !

À mon frère et à mes sœurs,

Clémence, voici la fin de ces longues études que nous avons vécues ensemble, et tout cela n'aurait pas été possible sans toi ! Merci d'avoir toujours été là ! Maintenant c'est à ton tour...

Quentin, merci de m'avoir supportée (au propre comme au figuré) tout au long de ces études. À tes côtés rien n'est impossible.

Julie, merci pour ton soutien et ton oreille toujours attentive ! Quelle joie depuis que Jules est entré dans nos vies.

À mon parrain, merci pour m'avoir toujours soutenue. Tu as toujours veillé sur moi et je suis très heureuse de t'avoir avec moi pour ce jour si spécial.

À ma grand-mère, merci de croire toujours en moi. Ta force est un exemple. Merci pour tout.

Guillaume, merci pour ton aide précieuse lors de la réalisation du tableau Excel !

À mes amis,

À Christelle, merci pour cette belle amitié qui dure depuis 27 ans maintenant. La distance n'aura jamais été un problème pour nous et je suis très heureuse de partager aujourd'hui ce moment avec toi.

À Manon et Anne, à notre trio au lycée et au fossé... Pour notre amitié infailible malgré la distance kilométrique qui nous sépare. Je suis très fière de partager avec vous ces merveilleux événements que vous vivez en tant que témoin et marraine.

À Pacome, Max et Lucas, les copains de toujours. Du mega jeu au bal 2 vieux sous la pluie en passant par Loctudy... Merci pour votre folie ! Vous êtes des chefs.

Aux lyonnais avec qui tout a commencé,

Fan et Clem, merci d'avoir été là pendant ces sept années, cela n'a pas toujours été facile mais on peut le dire, on s'est quand même bien marré ! Des heures passées au Cha, ces soirées incroyables, les allers-retours à Annecy, nos voyages et notre groupe de sous-colle ! Duga, Jordan, Carlos, Tho, Mich et Elli, aux NS, à Canary la famille et ces vacances qui resteront dans les mémoires.

Aux copains de l'internat,

À la coloc de l'amour, Caro, Elo et Fanney. Trois semestres à se supporter. Le dernier fut le plus dur, merci d'avoir été là pour moi. Avec la fille du CDI, une anémiée, une qui juge et une qui menace avec le doigt, on formait un beau quatuor et on s'est bien marré chez notre ami Benichou ! Merci de ne pas juger.

Au triso, Zuzu et Fanney (encore elle?). Merci pour ces deux années incroyables à Bayonne, au frais dans notre cave vegan où l'avocat était roi. À toutes ces soirées, des fêtes à la foire au jambon, à nos voyages, aux sushis du dimanche soir, à tous ces moments partagés... clairement un trio de choc ! Merci d'avoir supporté ma maladresse et ma lenteur avec le sourire !

À Roro et DD, les belles rencontres de l'internat. Roro, à nos nombreux voyages (déjà) et surtout à celui à venir ! On est quand bien sur la même longueur d'onde.

DD et ton franc parler, ne change rien ! Hâte que tu reviennes dans le Pays basque.

À Thomas Grocq, parce que tu es un bon Thomas Grocq, Thomas Grocq.

À mes affreux Bayonnais, Coco, Flo, Pedro, Ketur, Benou, Adri et JM. Au Katie's, à la pena Coco&Kiki ou au Quik pro, toujours un verre à la main. Merci pour votre bienveillance.

À Cha, à notre aventure biarrote et notre appartement épuré. De belles histoires nous attendent sur la côte ! Merci encore pour ton travail de relecture !

À toutes les rencontres de l'internat, Loulou, Doudou, Alex, Féfé, Oliv, Yas, Marion, Léo, Besthi, JP, Nono, Noopy... et au Péril Gourdin !

*À Laetitia,
et notre dernier projet rêvé ensemble...*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
I. Papillomavirus humain.	11
1. Structure virale.....	12
2. Pouvoir oncogène.....	13
II. Cancer du col de l'utérus.	13
1. Epidémiologie.....	14
2. Histoire naturelle de l'infection à HPV.....	16
a) Transmission virale.	16
b) De l'infection aux lésions cancéreuses.	17
c) Classification des lésions cancéreuses.	18
3. Dépistage du cancer du col de l'utérus.....	20
a) Frottis cervico-utérin.....	21
b) Test HPV.....	21
III. Vaccination contre le papillomavirus.	22
1. Recommandations françaises.....	22
2. Caractéristiques du vaccin.....	23
3. Efficacité du vaccin.	23
a) Vaccin quadrivalent.	23
b) Vaccin bivalent.	24
c) Efficacité en condition réelle.	24
4. Immunogénicité.....	25
5. Immunité croisée.....	25
6. Événements indésirables.....	26
a) Effets secondaires bénins.	26
b) Maladies auto-immunes.	26
7. Focus sur le vaccin nonavalent.....	28
a) Efficacité.....	28
b) Immunogénicité.	28
c) Tolérance.	29
d) Service médical rendu.	29
8. Conséquences indirectes de la vaccination au niveau obstétrical.....	29
9. Vaccination chez les hommes.....	30
10. Recommandations dans les autres pays.....	31
IV. Autres infections liées aux HPV.	32
1. Tumeurs bénignes.....	32
2. Autres néoplasies.....	32
a) Cancer anal.	32
b) Cancer du pénis.....	33
c) Cancer ORL.....	33
d) Cancer du vagin et de la vulve.....	34

3. Infection congénitale.....	34
MATERIELS ET METHODES	35
I. Population à l'étude.	35
II. Échantillonnage.	35
III. Questionnaire.	36
RESULTATS	37
I. Participation à l'étude.	37
II. Résultats généraux.	39
III. Analyse en sous-groupes.....	42
IV. Questions ouvertes.	46
1. Refus des jeunes filles et de leurs parents.....	46
a) Manque d'information.	46
b) Peur des vaccins en général.	47
c) Patientes non concernées.	47
d) Dépistage du CCU suffisant.....	47
e) Douleur et manque de motivation.....	47
2. Comment améliorer la couverture vaccinale.....	48
a) Meilleure information auprès de la population générale.	48
b) Meilleure information des médecins traitants.	48
c) Lutte contre les « anti-vaccins ».	49
d) Nécessité d'études récentes.....	49
e) Pouvoir expliquer la balance bénéfico-risque du vaccin.....	49
f) Information systématique.....	50
g) Déssexualiser la vaccination.	50
h) Vaccination obligatoire.	51
i) Médecine scolaire.	51
j) Envoi d'un courrier au domicile.....	51
k) Baisse du prix du vaccin.	51
l) Vaccin nonavalent	52
DISCUSSION	53
I. Puissance de l'étude.	53
1. Représentativité de la population à l'étude.....	53
2. Participation à l'étude.....	54
a) Biais de période.	54
b) Manque de puissance.	54
2. Le questionnaire.....	55
II. Résultats.....	55
1. Recommandations vaccinales.....	55
2. Les freins à la vaccination.....	56
a) Freins liés aux patientes.	56
• Refus global de la vaccination.	56
• Peur de l'émergence de maladies auto-immunes.	57
• Manque d'information de la population générale.	58

• Patientes et parents non concernés par la vaccination.	58
• Baisse du suivi par FCU des femmes vaccinées.	59
b) Freins liés aux médecins.....	59
• Le sexe masculin.	59
• L'absence de formation continue.	59
• Rôle du médecin généraliste remis en cause.....	60
• Age, lieu et mode d'activité.....	60
c) Freins liés au vaccin.....	60
• Manque de recul, doute sur l'efficacité et peur des effets secondaires.	60
• Peur de l'émergence de nouveaux HPV oncogènes.	61
• Pression de l'industrie pharmaceutique.....	62
• Prix du vaccin.	62
• Douleur et peur de l'injection.	62
3. Comment améliorer la couverture vaccinale?.....	62
a) Abaissement de l'âge vaccinal.	62
b) Vaccin nonavalent.	63
c) Vaccination des garçons.....	64
d) Vaccination obligatoire.....	64
e) Campagne d'information auprès de la population générale.....	65
f) Programme de vaccination scolaire.	66
g) Envoi d'un courrier au domicile.....	66
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	69
ANNEXES	79
SERMENT MEDICAL	97
RESUME	98
ABSTRACT	99

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucleique

AEM : Agence Européenne des Médicaments

AGC : Atypical Glandular Cells

AIS : Adénocarcinome in situ

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMSR : Amélioration du Service Médical Rendu

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ASC-H : Atypical Squamous Celle evocating High grade lesion

ASC-US : Atypical Squamous Cell of Unknown Significance

CCU : Cancer du col utérin

CeGIDD : Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic

CIN : Néoplasie intraépithéliale cervicale

CMU : Couverture Maladie Universelle

CMUc : Couverture Maladie Universelle complémentaire

CNIL : Commission Nationale de l'Information et des Libertés

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CV : Couverture vaccinale

DIU : Diplôme InterUniversitaire

FCU : Frottis cervico-utérin

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPV : Papillomavirus Humain

HPV BR : Papillomavirus humain à bas risque oncogène

HPV HR : Papillomavirus humain à haut risque oncogène

HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

HSIL : High grade Squamous Intraepitheliale Lesion

ID : Immunodéprimé

IFOP : Institut Français d'Opinion Publique

INCa : Institut National du Cancer
IST : Infection sexuellement transmissible
LIEBG : Lésions intraépithéliales de bas grade
LIEHG : Lésions intraépithéliales de haut grade
LISL : Low grade Squamous Intraepitheliale Lesion
MAIs : Maladies Auto-immunes
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MSU : Maitre de Stage Universitaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PCR : Polymérase Chain Reaction
PGR : Plan de Gestion des Risques
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
POTS : Syndrome de Tachycardie Orthostatique Postural
SEP : Sclérose En Plaque
SGB : Syndrome de Guillain-Barré
SMR : Service Médical Rendu
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP : Pseudo-particule Virale

INTRODUCTION

L'infection à papillomavirus humain (HPV) à tropisme muqueux est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde.

Cette infection est responsable en France d'environ 3000 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus, 500 cancers de la vulve, 300 cancers du vagin et 1 100 cancers de l'anus (1). Les HPV sont également impliqués dans certains cancers de la sphère ORL.

On considère que 70 à 80% des femmes sexuellement actives rencontreront au moins une fois le virus au cours de leur vie. La prévalence de l'infection par l'HPV est élevée avant 30 ans puis diminue avec l'âge (2). Les hommes sont aussi atteints par cette infection. L'incidence et la prévalence sont moindres que chez la femme mais ne varient pas avec l'âge (3). Elles sont plus élevées chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

La vaccination contre le papillomavirus est recommandée en France depuis 2007 pour les jeunes filles à partir de 14 ans. Depuis 2012 elle concerne les jeunes filles de 11-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus et les personnes immunodéprimées dès l'âge de 9 ans. La vaccination des HSH est recommandée depuis 2016 (4) (5).

Or, malgré les recommandations de l'HAS et de l'OMS la couverture vaccinale (CV) est faible en France (6) (7). Elle était estimée à 14% des jeunes filles de 16 ans en 2015. C'est le taux le plus bas depuis le début de la vaccination en 2007 (8). On considère qu'une couverture vaccinale de plus de 80% de la population cible associée au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (CCU) pourrait réduire l'incidence du cancer de 34,4% et le taux de mortalité de 32,2% (9). Rappelons que l'un des objectifs du plan cancer 2014-2019 est d'atteindre une couverture vaccinale d'au moins 60%, seuil en dessous duquel l'impact de la vaccination serait moindre que le dépistage organisé seul.

L'objectif principal de l'étude est d'identifier les freins à la vaccination contre le papillomavirus humain afin de comprendre pourquoi la couverture vaccinale est aussi faible en France. Les objectifs secondaires sont d'identifier les axes pouvant améliorer la couverture vaccinale.

I. Papillomavirus humain.

Les papillomavirus font partie de la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus à ADN non enveloppé à tropisme uniquement épithélial, responsable d'infections chez l'homme et chez de nombreux mammifères. Il existe plus de 200 types différents de papillomavirus humains et animaux. Ce sont des virus spécifiques d'espèce. Ils sont classés selon le séquençage de la région codant pour la protéine majeure de la capsid L1. A ce jour, 120 HPV ont été séquencés dans leur intégralité (10).

On distingue, selon leur tropisme, des papillomavirus cutanés et papillomavirus muqueux. Ils sont responsables de tumeurs bénignes (verrues, condylomes) et malignes.

On différencie les HPV à haut risque oncogène (HPV HR) et à bas risque oncogène (HPV BR). Ils sont à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN, découvert en 1920 par Richard Shope chez le lapin (11).

La relation entre le cancer du col de l'utérus et l'infection à HPV a été établie par le Pr Zur Hausen en 1983, travaux pour lesquels il a reçu le prix Nobel de médecine en 2008. Ce lien fut reconnu par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et par la National Institutes of Health (NIH) en 1996.

1. Structure virale.

Les papillomavirus humains ont en commun leur structure virale. Ce sont des virus dépourvus d'enveloppe de 45 à 55 nanomètres de diamètre, possédant une capsid icosaédrique de 72 capsomères constituée de pentons de protéine majeure L1 associée à une protéine mineure plus interne L2 (12). Cette structure leur confère une grande résistance dans le milieu extérieur. Les protéines de la capsid portent des antigènes de groupes et sont les cibles des thérapeutiques vaccinales.



Figure 1: Papillomavirus humain.

Leur génome est un ADN double brin circulant composé d'environ 8000 paires de base codant 8 à 9 protéines selon le génotype. Des histones cellulaires sont associés au génome formant un mini-chromosome.

Le génome viral est constitué d'une région de réplication et d'une région régulatrice nommée LCR codant pour de nombreux facteurs de protéines cellulaires, pour les protéines non structurales « early » ou E et les protéines de la capside « late » ou L.

Ce sont les protéines E qui assurent la régulation de la réplication virale (E1 et E2) et le maintien de l'infection (E5, E6 et E7).

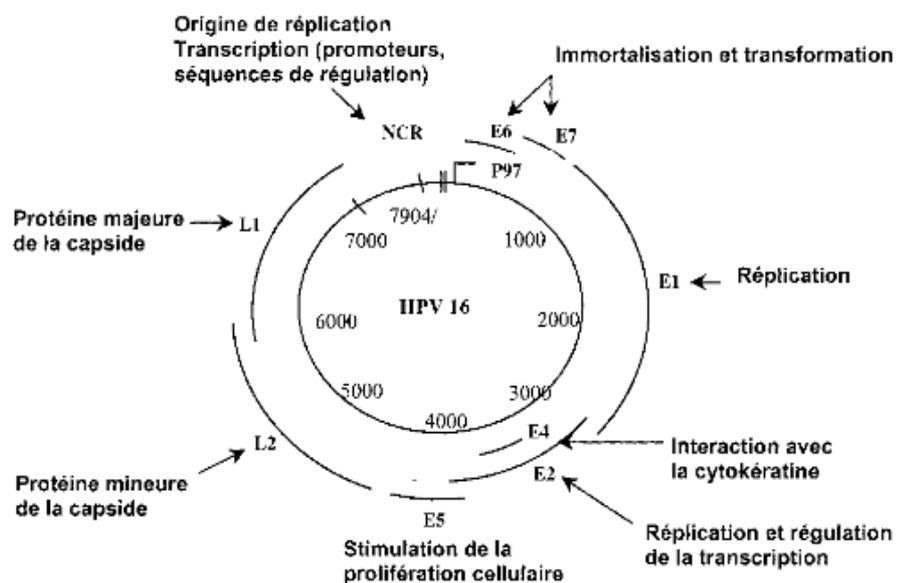


Figure 2 : Génome viral de l'HPV.

2. Pouvoir oncogène.

L'infection à HPV est une condition nécessaire au développement d'un cancer.

L'évolution d'une lésion de bas grade vers une lésion de haut grade correspond à une phase de prolifération cellulaire avec production persistante de protéines E6 et E7. Le pouvoir oncogène des HPV muqueux résulte de ces deux protéines. Elles assurent le maintien de la réplication virale dans les cellules épithéliales et ont la capacité de dégrader les gènes suppresseurs de tumeur p53 et pRb. Elles interagissent également avec de nombreuses protéines qui régulent le cycle cellulaire et la stabilité génétique de la cellule. Elles interfèrent avec le système immunitaire en diminuant la réponse cytotoxique et la réponse

interféron. Les protéines E6 et E7 des HPV à bas risque oncogène n'ont pas cette capacité d'interagir avec les gènes suppresseurs de tumeur.

La protéine E5 joue également un rôle dans la carcinogenèse. Elle permet la prolifération ainsi que la persistance virale en stimulant plusieurs facteurs de transcription et en augmentant la synthèse de E6 et E7 (11).

II. Cancer du col de l'utérus.

1. Epidémiologie.

En France en 2012, le cancer du col l'utérus est au 11ème rang des cancers chez la femme et au 3ème rang chez la femme jeune. Il est responsable de 3028 nouveaux cas par an. L'incidence annuelle standardisée à la population mondiale de 6,7 cas pour 100 000 femmes et de 1102 décès /an avec un pic de mortalité à 50 ans (13).

Il existe des disparités territoriales importantes. Dans les départements d'outre-mer le CCU est l'un des cancers le plus fréquent chez la femme. En Guyane, son incidence est de 30,3 cas de cancers pour 100 000 femmes. Cette différence s'explique pour l'essentiel par une couverture du dépistage du cancer moindre qu'en métropole.

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est au 3e rang des cancers chez la femme et touche principalement les pays en voie de développement. Il est responsable de 250 000 à 300 000 décès et de 500 000 nouveaux cas de cancers par an (14).

En Europe, près de 65 000 femmes sont atteintes et environ 25 000 nouveaux cas sont recensés chaque année avec un taux de mortalité de 4,7%.

Depuis 1980 l'incidence du CCU ne cesse de reculer. Le taux d'incidence a diminué en France de 2,5% par an entre 1980 et 2012. Il est moindre depuis 2000 avec une baisse estimée à 1,3% par an. Le taux de mortalité du CCU a également régressé de 3,2% par an entre 1980 et 2012 avec une diminution moindre depuis 2005 estimée à 2% par an. Cette tendance s'explique par l'existence depuis les années 1960 du dépistage des lésions précancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU).

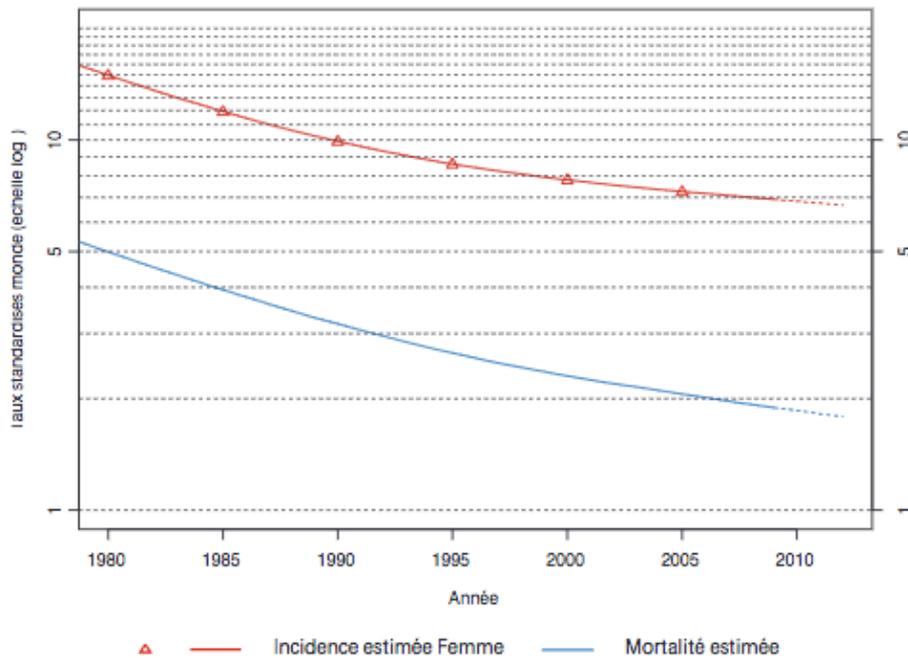


Figure 3 : Cancer du col de l'utérus. Incidence et mortalité en France en 2012, d'après (15).

Le cancer du col de l'utérus reste un cancer de mauvais pronostic en France avec une survie nette (survie théorique où la seule cause de décès serait le cancer étudié) à 5 et 10 ans respectivement de 66% et 59% (15). Elle varie selon l'âge de la patiente au moment du diagnostic, passant de 76% dix ans après le diagnostic chez les femmes de moins de 45 ans à 23% chez les femmes de 75 ans et plus. En revanche, lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade précoce, le taux de survie relative à 5 ans est de 91,5%. Il passe à 57,7% lorsque le cancer est traité à un stade régional et à 17,2% pour un stade métastatique.

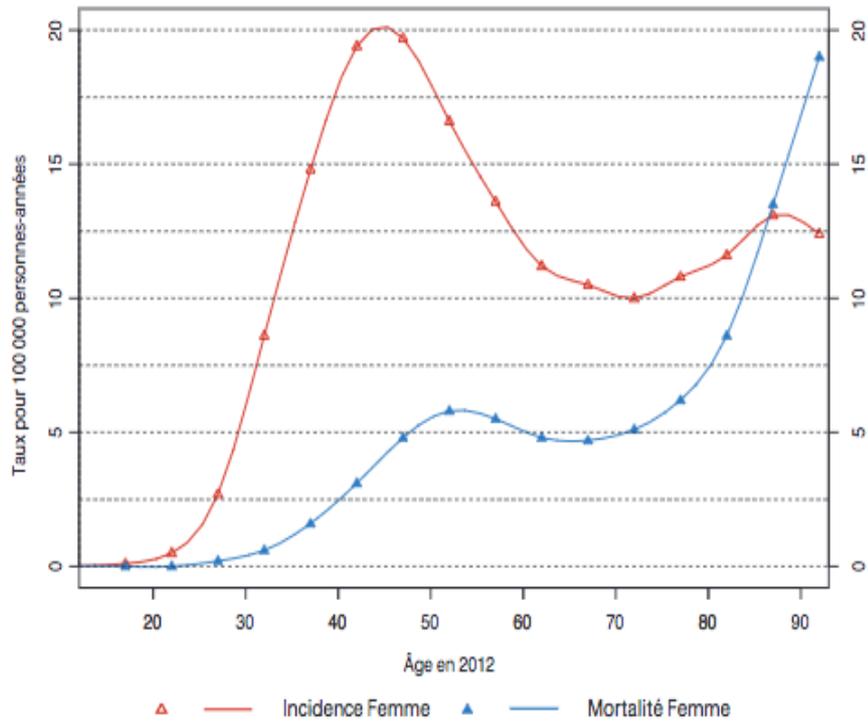


Figure 4 : Cancer du col de l'utérus. Incidence et taux de mortalité par âge en 2012, d'après (15).

Il existe actuellement en France deux axes pour lutter contre le CCU, la prévention primaire avec la vaccination anti-HPV et le dépistage précoce des lésions précancéreuses par le frottis cervico-utérin.

2. Histoire naturelle de l'infection à HPV.

a) Transmission virale.

Le papillomavirus a une capacité de résister au monde extérieur, au froid et à la dessiccation. Sa transmission est directe par contact cutané ou muqueux ou indirecte par les sécrétions génitales, les mains, les surfaces contaminées ou encore le linge souillé. Cette transmission directe et indirecte couplée à une forte charge virale au niveau des voies anogénitales fait de l'infection à papillomavirus humains muqueux l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus répandue dans le monde (11). Une infection est possible même en l'absence d'acte sexuel insertif puisqu'une migration secondaire au niveau du col de l'utérus peut avoir lieu à partir d'une infection externe, expliquant l'efficacité partielle des contraceptifs mécaniques (16).

b) De l'infection aux lésions cancéreuses.

L'infection à papillomavirus humain oncogène est reconnue comme facteur de risque principal du CCU. C'est une condition nécessaire au développement d'un cancer du col utérin, comme en témoigne la présence du génome viral retrouvé dans plus de 96 % des cancers (17). Les carcinomes épidermoïdes représentent 80% des CCU et 20% sont des adénocarcinomes.

En 2014, une vingtaine de HPV HR ont été identifiés comme étant à l'origine du CCU. 90% sont imputables aux HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Les HPV16 et 18 représentent 70% des CCU et l'HPV16 à lui seul plus de 50%. Des co-infections peuvent également exister (18) (19).

Des facteurs favorisant le risque d'infection à HPV ont été décrits, les partenaires multiples, les rapports précoces, un nouveau partenaire et un partenaire sexuel ayant eu de nombreux rapports.

L'épithélium malpighien de la peau et des muqueuses constitue la cible des HPV, le virus infectant les cellules basales de l'épithélium. Au niveau du col de l'utérus, la jonction pavimento-cylindrique de l'exocol-endocol, zone de fragilité, est le site privilégié des lésions à HPV. Dans la grande majorité des cas, l'infection conduit à une clairance virale. 70% des infections virales génitales chez la femme disparaissent à 1 an et 90% à 3 ans (20). La capacité de la réponse immune diminue après 25 ans permettant la persistance de lésions chroniques. Cela concerne 3 à 10% des femmes infectées. L'évolution d'une lésion de bas grade vers une lésion de haut grade puis vers un cancer nécessite la persistance de l'infection virale. C'est un continuum lésionnel expliquant le délai d'environ 5 ans entre une primo-infection et l'apparition d'une lésion précancéreuse. Le cancer invasif nécessite entre 10 à 20 ans pour apparaître.

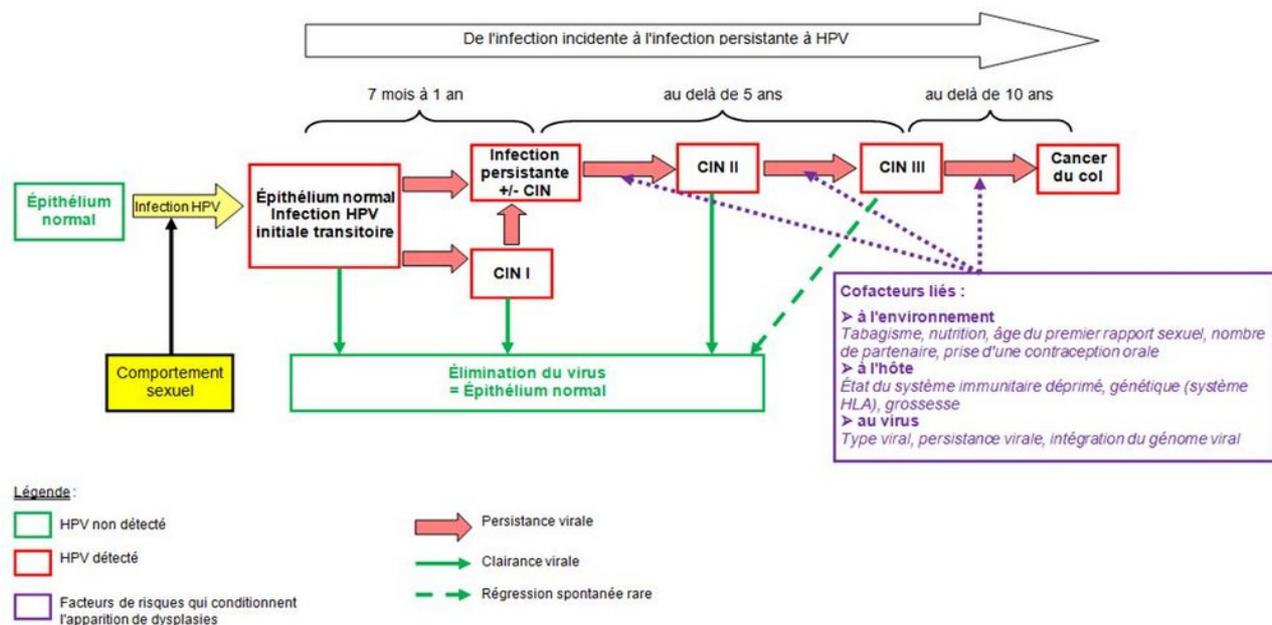


Schéma : S.beaudin , d'après J.Monsonogo

Figure 5 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.

Des cofacteurs exogènes de persistance virale favorisant l'évolution vers un cancer ont été identifiés comme le tabac par son rôle carcinogène et immunosuppresseur, l'immunodépression acquise (traitement immunosuppresseur, transplantation, infection par le VIH), l'imprégnation œstrogénique du col acquise (traitement hormonal supérieur à 5 ans) ou lors de la grossesse et une co-infection avec le virus de l'herpès ou Chlamydia trachomatis (11).

c) Classification des lésions cancéreuses.

On distingue différents types de lésions :

- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) regroupant anciennement les néoplasies intra-épithéliales cervicales de type 1 (CIN1) apparaissent 1 à 5 ans environ après l'infection initiale à HPV.
- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (LIEHG) regroupant anciennement les néoplasies intra-épithéliales cervicales de type 2 et 3 (CIN2 et 3) apparaissent 10 à 20 ans environ après l'infection initiale.
- le cancer du col de l'utérus est dit in situ quand les lésions cancéreuses n'ont pas franchi la membrane basale. Cette définition ne concerne que l'adénocarcinome. Le carcinome épidermoïde in situ n'est plus individualisé de la CIN3.

- le cancer invasif ou infiltrant dès lors que les lésions cancéreuses ont franchi la membrane basale pour infiltrer le chorion.

Les lésions CIN 1 et 2 peuvent régresser spontanément jusqu'au retour à un épithélium normal. A partir du stade 3, la régression est possible mais plus rare constituant un risque élevé de progression vers un cancer invasif (21). En revanche, une fois le stade de cancer atteint les lésions ne peuvent plus régresser.

Classe de CIN	Régression	Persistance	Evolution vers la CIN 3	Evolution vers le cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	1.5%
CIN 3	32%	56%	-	12%

Figure 6 : Probabilité de régression et de persistance des lésions précancéreuses selon leur stade, d'après (22).

Ces lésions (précancéreuses comme cancéreuses) sont majoritairement asymptomatiques mais détectables par examen cytologique. Au stade tardif des signes non spécifiques peuvent apparaître (métrorragie, dyspareunie, saignement après les rapports sexuels, douleur pelvienne).

3. Dépistage du cancer du col de l'utérus.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, mis en place depuis les années 1960, était jusqu'à présent un dépistage individuel recommandé à partir de 25 ans jusqu'à 65 ans tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle (23).

Ce dépistage a permis de réduire de moitié l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus depuis sa mise en place.

En France en 2017, 17 000 000 de femmes étaient concernées avec un taux de participation de 61,2% sur la période 2010-2014 (24). Cette couverture de dépistage insuffisante a conduit les autorités françaises à annoncer la mise en place d'un dépistage organisé du CCU dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019 se basant sur une expérimentation menée sur le territoire français (25). L'objectif du programme national est de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30% à 10 ans en atteignant 80% de taux de couverture de dépistage dans la population cible.

L'expérimentation de dépistage organisé a été menée entre 2010 et 2013 dans treize départements et a montré des résultats encourageants avec un gain de couverture de 13,2 points sur 3 ans attribuable au dépistage organisé (26). L'INCa a conclu, en février 2018, dans son 4ème rapport au Président de la République, à la faisabilité du dépistage organisé du CCU selon les modalités suivantes:

- l'inclusion de l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans ; y compris les femmes enceintes ;
- l'envoi de courriers d'invitation/relance aux femmes ne réalisant pas spontanément le test de dépistage ;
- le suivi de l'ensemble des femmes dont le test de dépistage est positif ;
- le passage au prélèvement en milieu liquide conformément aux bonnes pratiques ;
- des actions spécifiques en direction de populations vulnérables et/ou très éloignées du système de santé (27).

Le 4 mai 2018, un arrêté relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus paraissait au Journal Officiel selon les mêmes modalités. La fréquence du FCU est maintenue tous les 3 ans après 2 résultats de frottis normaux à un an d'intervalle (28).

Le FCU fait l'objet d'une prise en charge intégrale par l'Assurance Maladie sans avance de frais sur présentation du courrier d'invitation du dépistage.

a) Frottis cervico-utérin.

L'analyse cytologique des cellules du col de l'utérus afin de détecter des cellules cancéreuses est le fruit du travail du Dr Papanicolaou. Il décrit la méthode du FCU dès 1943 et lui donne son nom initial: le test de Pap (29). Le FCU consiste à prélever des cellules du col utérin au niveau de la jonction exocol-endocol, condition nécessaire pour l'analyse cytologique. L'examen est dit conventionnel lorsque les cellules sont directement étalées sur une lame ou mises en suspension dans un liquide de conservation pour un frottis dit en phase liquide.

L'analyse cytologique permet d'identifier la présence ou non de cellules anormales. Ces anomalies peuvent se situer au niveau des cellules malpighiennes dénommées ASC-US, ASC-H, LISL, HISL, carcinome selon leur degré de gravité (par ordre croissant) ou au niveau glandulaire (AGC). La conduite ultérieure à tenir (contrôle du FCU, test HPV, colposcopie-biopsie, conisation) dépend de ce résultat. Ces recommandations ont été mises à jour en 2016 (30) (annexe 1).

b) Test HPV.

La recherche du papillomavirus humain par PCR est actuellement utilisée comme complément à la démarche diagnostic en cas de frottis atypique (ASC-US).

En dépistage primaire, il a une meilleure spécificité que le FCU mais une moins bonne sensibilité. Cela entraîne des sur-diagnostic, un plus grand nombre d'orientations inutiles de patientes vers un spécialiste voire de sur-traitements et une inquiétude inutile pour les patientes (31). Le test HPV à l'avantage de pouvoir être réalisé par auto-prélèvement vaginal.

Une étude récente, financée par l'INCa, a été menée dans un département test de dépistage organisé. Elle a démontré que l'envoi au domicile de test HPV était plus efficace et moins

couteux qu'une lettre de relance pour augmenter la participation au dépistage du CCU des femmes non dépistées. Cela ouvre une voie complémentaire au dépistage (32).

III. Vaccination contre le papillomavirus.

1. Recommandations françaises.

La vaccination contre le papillomavirus humain est recommandée en France depuis 2007. Elle est reconnue comme le seul moyen de prévention primaire du cancer du col de l'utérus (33). Au début de la recommandation la vaccination concernait les jeunes filles à partir de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans. Depuis 2012, l'âge vaccinal a été abaissé à l'âge de 11 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus. Les personnes immunodéprimées sont concernées par la vaccination dès l'âge de 9 ans depuis 2012 et les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans depuis 2016 (4) (5) (34).

Il existe actuellement trois vaccins contre l'HPV. Le vaccin bivalent CERVARIX, protégeant contre les HPV16 et 18, est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2007. Le vaccin quadrivalent GARDASIL protégeant contre les HPV6, 11, 16 et 18 (AMM en 2006) est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales externes. Ces deux vaccins protègent contre 70% des HPV oncogènes.

En 2017, le troisième vaccin recommandé est le vaccin nonavalent GARDASIL9 dirigé contre les HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Ces 9 génotypes sont responsables selon les régions du monde de 90% des cancers du col de l'utérus, 70% des cancers du vagin, 4 % des cancers de la vulve, 85% des cancers de l'anus et 60% des cancers du pénis (35). L'AMM a été obtenue en 2015 pour un schéma vaccinal à trois doses puis en avril 2016 pour un schéma à deux doses dès l'âge de 9 ans pour les filles et les garçons. Il est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus et des condylomes. Le HCSP recommande d'initier un schéma vaccinal avec GARDASIL9 chez les personnes cibles non antérieurement vaccinées. Une vaccination

débutée avec le vaccin bi ou quadrivalent ne doit pas être modifiée. Il est commercialisé en France depuis août 2018.

2. Caractéristiques du vaccin.

Les vaccins sont constitués de pseudo-particules virales (VLP) hautement purifiées de la protéine principale L1 de la capsid. Elles induisent une réponse immunitaire à médiation humorale. L'adjuvant utilisé est le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Les vaccins se présentent sous la forme de seringue pré-remplie de 0,5ml et l'injection se fait en intramusculaire en deux ou trois injections selon le schéma vaccinal. Le prix du vaccin bivalent CERVARIX (laboratoire GlaxoSmithKline) est de 108,63€ par injection, celui du quadrivalent GARDASIL (laboratoire MSD vaccin) est de 120,39€ et celui du GARDASIL9 (laboratoire MSD vaccin) est de 136,70€. Les vaccins sont remboursés à 65% par la Sécurité Sociale. Les personnes bénéficiant de la CMU et CMUc sont entièrement prises en charge par le système de santé.

Les vaccins peuvent être prescrits par les médecins et par les sages-femmes depuis 2016 (36).

3. Efficacité du vaccin.

Les deux vaccins bivalent et quadrivalent ont été recommandés en 2007 après que chacun d'eux ait démontré leur efficacité dans des essais cliniques permettant leur AMM en prévention des lésions précancéreuses du CCU (37) (38).

Aucune étude n'a démontré une efficacité du vaccin pour les femmes déjà infectées.

a) Vaccin quadrivalent.

L'analyse combinée des résultats de différentes études de phase II et III a montré que l'efficacité vaccinale pour la population per-protocole (non infectée et vaccinée) était de :

- 100% [IC à 95%: 92,9 - 100,0] en ce qui concerne la réduction du risque relatif de survenue des dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 (considérées comme marqueur de substitution du CCU) et des adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux HPV16 ou 18;
- 98,9% [IC à 95% : 93,7-100,0] en ce qui concerne la réduction du risque relatif de

survenue des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18.

Pour l'analyse combinée en intention de traiter (femmes infectées ou non et ayant reçu au moins une dose de vaccin) la réduction du risque relatif baisse à 39% dans la prévention des CIN2/3 et AIS et 68,5% dans la prévention des condylomes acuminés.

On retrouve des chiffres similaires dans l'étude FUTUR II (étude de phase III) publiée en 2007 qui estime une diminution de 98% des lésions de haut grade pour la population per-protocole et de 44% pour la population en intention de traiter après 3 ans de suivi (39).

b) Vaccin bivalent.

L'étude PATRICIA randomisée en double aveugle de phase III menée sur 18 644 patientes pendant 4 ans a démontré une baisse de 92,9% des lésions précancéreuses de haut grade liées aux HPV16 et 18 pour les jeunes filles non infectées initialement et ayant reçu 3 doses vaccinales (40).

c) Efficacité en condition réelle.

Du fait de l'histoire naturelle des lésions à HPV avec un intervalle de temps long entre primo-infection et lésions patentes, l'efficacité du vaccin sur la survenue du cancer du col de l'utérus ne peut se mesurer qu'après plusieurs dizaines d'années et ne peut être démontrée actuellement. L'efficacité peut être évaluée de manière indirecte par la prévention des lésions cervicales de haut grade. Ainsi, un suivi sur l'impact épidémiologique et l'estimation de son efficacité en condition réelle d'utilisation sont indispensables.

Des études post-AMM ont été menées dans différents pays et ont permis d'évaluer l'impact et l'efficacité du vaccin sur des marqueurs précoces comme:

- l'incidence de l'infection à HPV: en Australie, premier pays à avoir introduit un programme national de vaccination en 2007, l'efficacité vaccinale a été estimée dans une étude à 73% quatre ans après l'introduction de la vaccination pour une couverture vaccinale de plus de 70% pour les jeunes fille de 12-13 ans et plus de 30% pour les jeunes femme de 18-26 ans (41). Une étude menée aux Etats-Unis a également démontré une diminution de la prévalence de l'infection virale de 56% pour les jeunes filles de 14 à 19 ans et ce malgré une

couverture vaccinale plus faible de 32% (42).

- les lésions précancéreuses: dans une étude australienne il a été observé une diminution significative de l'incidence des lésions précancéreuses de haut grade qui passe de 0,8 % à 0,42% chez les jeunes filles de moins de 18 ans entre 2007 et 2011 pour une couverture vaccinale de 71 à 79% (43).

4. Immunogénicité.

L'immunogénicité a été évaluée pour les vaccins bi et quadrivalent lors d'essais cliniques. Un taux minimum d'anticorps n'a pas été défini pour les vaccins anti-HPV et il n'y a pas de corrélation établie entre les taux d'anticorps et l'efficacité préventive.

Pour le vaccin quadrivalent, à la fin des études de phase III et pour un suivi médian de 3,6 ans, 90%, 95%, 98% et 60% des jeunes femmes de 16 à 26 ans en per-protocole étaient séropositives aux anti-HPV6, anti-HPV11, anti-HPV16 et anti-HPV18.

Pour le bivalent, 100% des femmes sont restées séropositives vis-à-vis de l'HPV16 et 18 après la première dose de vaccin pour un suivi médian de 7,9 ans.

Les études de co-administration ont montré que les vaccins anti-HPV n'avaient pas d'interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis du vaccin DTP.

5. Immunité croisée.

Au cours des différents essais cliniques il a été démontré une immunité croisée vis-à-vis d'autres valences, expliquée par des similitudes entre les gènes L1 des types vaccinaux et non vaccinaux. CERVARIX a montré une protection croisée vis-à-vis des génotypes 31, 33 et 45 contre les lésions de haut grade respectivement de 89,4% [IC95%: 65,5-97,9], 82,3% [IC95%: 3,4- 94,7] et 100% [IC95%: 41,7-100].

Le vaccin GARDASIL, comparé à un placebo, a montré une immunité croisée uniquement vis-à-vis du génotype 31 contre les lésions de haut grade avec une efficacité de 70,0% [IC95%: 32-88,2].

6. Événements indésirables.

Une analyse des effets secondaires a été réalisée lors d'essais cliniques. Ils ont fait l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) mis en place par l'ANSM. Ce dispositif permet de mieux caractériser et prévenir les effets secondaires associés à un médicament et de compléter les données disponibles des essais cliniques au moment de l'AMM. Il permet surtout de surveiller les conditions réelles d'utilisation.

a) Effets secondaires bénins.

En 2014, avec un recul de 7 années et plus de 170 millions de doses délivrées, le taux des effets indésirables était pour les cas toutes gravités confondues de 2 à 5/10 000 doses et pour les cas graves de 0,7 à 0,8/10 000 doses. Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont transitoires et bénins (céphalée, fièvre, nausée, vertige, douleur et rougeur au site d'injection). Des cas plus graves, mais d'évolution favorable, comme les syncopes vasovagales sont également observés. Ces effets indésirables, communs à la plupart des vaccins, sont acceptables en matière de balance bénéfice-risque.

b) Maladies auto-immunes.

En 2013 naît en France une polémique en rapport au vaccin quadrivalent et la survenue de maladies auto-immunes (MAIs). Les plus médiatisées sont la sclérose en plaque (SEP) et le syndrome de Guillain-Barré (SGB). De nombreuses études internationales se sont portées sur le lien de causalité entre ces maladies et le vaccin anti-HPV et aucune n'a démontré ce lien (44) (45) (46). En France, une étude cas-témoins a été menée chez les femmes de 14 à 26 ans entre 2007 et 2011. Elle portait sur les pathologies suivantes: purpura thrombopénique idiopathique, SEP, SGB, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile, lupus érythémateux dissimilé, diabète de type 1 et thyroïdite auto-immune.

Au total, 211 cas ont été appariés à 875 témoins. Pour l'ensemble des MAIs étudiées il n'y avait pas d'association significative avec la vaccination (OR : 0,9 (0,5-1,5)). Il n'y avait pas d'augmentation significative de l'OR pour la SEP, les connectivites, le diabète de type 1 et il n'y avait pas de cas exposé de SGB ni de thyroïdite (niveau 3) (47).

En complément du suivi de pharmacovigilance, une étude épidémiologique observationnelle longitudinale a été réalisée par l'ANSM et la CNAMTS à partir de l'analyse du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et des données d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes de Soins (PMSI) (48).

L'étude portait sur l'apparition de 14 MAIs (affections démyélinisantes du système nerveux central, SGB, lupus localisé ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type 1, thyroïdites, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et maladie cœliaque).

L'étude a été menée chez les filles âgées de 13 à 16 ans entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012, suivies jusqu'au 31 décembre 2013 ou jusqu'à leur 17ème anniversaire. Au moment de l'inclusion les jeunes filles ne devaient pas être vaccinées contre l'HPV et ne devaient pas avoir d'antécédent de MAIs.

Au total, 2 256 716 jeunes filles d'âge moyen de 13,5 ans au début du suivi ont été incluses. 842 120 jeunes filles ont été vaccinées au cours de l'étude soit près de 33 % (93% par GARDASIL, 7% par CERVARIX). L'âge moyen de la première dose était de 15 ans, la durée moyenne du suivi pour les filles vaccinées était de 19,8 mois et de 25,3 mois pour les filles non vaccinées.

Au cours de l'étude, 3 974 cas de MAIs ont été identifiées, 2 978 chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées. Toutes MAIs confondues, l'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque d'une MAI dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné (Hazard ratio ajusté HRa: 1,07 [IC95%: 0,99-1,16]).

Pour deux MAIs, une association significative avec la vaccination a été mise en évidence. Il s'agit des MICI avec un HRa: 1,19 [IC95%: 1,02-1,39] et du SGB avec HRa: 4,00 [IC95%: 1,84-8,69].

La faible association observée pour les MICI, en l'absence d'autres données suggérant cette association, a été considérée comme probablement liée aux biais de causalité inverse, au hasard et par facteurs confondants résiduels non pris en compte dans les analyses. L'association devenait non significative au cours du temps par rapport à la première injection.

En revanche, le lien de causalité avec le SGB paraît fort au regard des analyses de cette étude. Les résultats suggèrent aussi que le nombre de cas de SGB imputables au vaccin anti-HPV reste faible en nombre absolu. Les auteurs estiment, en faisant l'hypothèse que l'association mise en évidence est bien de nature causale, que le sur-risque de survenue du syndrome de Guillain-Barré est d'environ 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes femmes vaccinées.

7. Focus sur le vaccin nonavalent.

L'efficacité du vaccin nonavalent a été évaluée dans une étude de phase III contrôlée versus le vaccin quadrivalent et randomisée en double aveugle chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (49).

a) Efficacité.

Il a été démontré une supériorité dans la survenue des lésions de haut de grade du cancer du col de l'utérus et une non-infériorité dans la survenue des lésions de bas grade. L'analyse per-protocole incluait les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin et indemnes d'infection à HPV avant l'inclusion (PCR négatives et séronégatives).

Pour les génotypes HPV31, 33, 45, 52 et 58, l'efficacité relative de GARDASIL9 par rapport au vaccin quadrivalent a été de 97,4% [IC95%: 85,0-99,9] en prévention des lésions de haut grade (critère principal) soit une réduction absolue de 0,2 pour 100 personnes-années et de plus de 90% en prévention des infections persistantes (96% à 6 mois, 96,7 % à 12 mois). Pour les génotypes HPV6, 11, 16 et 18, l'incidence des lésions de haut grade dans le groupe GARDASIL9 a été comparable à celle observée dans le groupe GARDASIL.

b) Immunogénicité.

Selon différentes études, l'immunogénicité est comparable entre les deux vaccins avec une réponse immunitaire similaire un mois après la troisième injection. Des études ont permis de démontrer une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à trois ans chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans et jusqu'à 3,5 ans chez les femmes âgées de 16 à 26 ans.

c) Tolérance.

En ce qui concerne la tolérance, le vaccin nonavalent est semblable à celui du quadrivalent selon les premiers rapports de pharmacovigilance couvrant une période de 2 ans (2014-2016). Les effets secondaires décrits pour le GARDASIL sont donc considérés comme potentiellement identiques pour le nonavalent mais avec une fréquence plus importante des réactions locales. Les effets indésirables sont comparables à tout autre vaccin (douleur au site d'injection (83%), fièvre (6%), céphalées (13%) et nausée (3%)).

Au cours des études, 7 cas graves ont été reconnus comme liés à la vaccination par le GARDASIL9. On retrouve parmi eux: une réaction anaphylactique, une crise d'asthme, une hypersomnie et un syndrome de tachycardie orthostatique postural (POTS) survenu quatre ans après la troisième dose. Quatre cas de leucémie ont été rapportés contre un pour le GARDASIL. Concernant le POTS et les cas de leucémie, l'Agence Européenne du Médicament (EAM) n'a pas mis en évidence de relation causale avec la vaccination. Malgré cet avis, la commission de transparence des médicaments souhaite voir intégrer les leucémies comme risque potentiel suivi dans le cadre du PGR européen.

d) Service médical rendu.

La commission de transparence des médicaments considère que le Service Médical Rendu (SMR) du vaccin nonavalent est important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées par le HCSP. En revanche, elle considère que le nouveau vaccin n'apporte pas d'Amélioration du Service Médicale Rendu (ASMR) par rapport au vaccin quadrivalent dans la prévention des lésions anogénitales précancéreuses et cancéreuses compte-tenu du faible surcroît d'efficacité du GARDASIL9 par rapport au GARDASIL (réduction absolue de l'incidence de 0,2 pour 100 000 personnes-années) et de l'incertitude concernant l'efficacité en matière de prévention du cancer du col de l'utérus.

8. Conséquences indirectes de la vaccination au niveau obstétrical.

Une infection à HPV dépistée par le FCU peut entraîner en fonction du type de lésion un traitement par conisation. Ce geste chirurgical augmente la morbidité obstétricale avec notamment l'augmentation du risque d'accouchement prématuré et de ses conséquences périnatales (50). De manière indirecte, la vaccination anti-HPV entraîne une réduction des

conisations. Il a été observé dans une étude sur le vaccin bivalent une réduction des conisations de 70,2% (IC à 95% : [57,8 ; 79,3]) dans la population naïve (femmes non infectées et ayant reçu au moins une dose de vaccin) et de 33,2% (IC à 95% : [20,8: 43,7]) dans la population totale vaccinée (toutes femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin quel que soit leur statut HPV) (38) .

9. Vaccination chez les hommes.

L'infection à HPV est responsable chez l'homme du cancer de l'anus, du pénis, de la sphère ORL et de condylomes. En Europe, 0,7% des cancers chez l'homme sont attribuables aux HPV (contre 4,5% chez la femme). La prévalence mondiale des HPV génitaux est de 16% chez les hommes âgés de moins de 30 ans, de 15 % chez ceux âgés entre 40 et 49 ans et de 19% chez les plus de 50 ans (3). Le cancer anal reste rare pour les hommes hétérosexuels. Les infections liées aux HPV sont plus fréquentes chez les HSH (incidence de cancer anal plus élevée) et en particulier chez ceux infectés par le VIH.

L' étude pivot a démontré une efficacité du vaccin quadrivalent contre les condylomes chez les hommes et contre les lésions précancéreuses anales dans la population HSH (74,9% pour les HPV6, 11, 16 et 18 et de 86,6% pour les HPV16 et 18). L'analyse des données sur l'immunogénicité et les données de pharmacovigilance confirment la sécurité d'emploi du GARDASIL chez l'homme (5). En France, la vaccination cible uniquement les filles pour la population hétérosexuelle se basant sur une immunité de groupe. En effet, plusieurs études suggèrent qu'il existe une immunité de groupe pour les garçons lorsque le taux de vaccination des filles est élevé (supérieur à 50%) conduisant à la réduction de la transmission hétérosexuelle des infections dues aux HPV (51) (52). Pour un taux de vaccination faible (inférieur à 50%) l'immunité de groupe disparaît (53) (54).

L'HCSP maintient dans son rapport de 2016 que la vaccination universelle des garçons selon les mêmes modalités vaccinales que les filles n'est pas pertinente d'un point de vue de santé publique. En effet, la faible adhésion des jeunes filles à la vaccination ne permet pas d'espérer une couverture vaccinale élevée chez les garçons. De plus, les condylomes ne constituent pas un problème de santé publique avec une incidence modérée et une absence de gravité, et le cancer anal reste rare chez les hommes hétérosexuels. En revanche, la vaccination des HSH est nécessaire puisque qu'ils ne sont pas concernés par l'immunité de

groupe et sont exposés à un risque plus élevé de cancer anal et de condylomes. Les vaccins quadrivalent et nonavalent sont indiqués dans la prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes. La vaccination de cette population apparaît comme une stratégie coût-efficace.

10. Recommandations dans les autres pays.

La vaccination contre le papillomavirus est recommandée dans la quasi-totalité des pays industrialisés selon des recommandations proches de celles pratiquées en France.

Cinq pays recommandent la vaccination des garçons, les Etats-Unis, le Canada, l'Australie, l'Autriche et la Suisse.

Aux Etats-Unis, la vaccination est recommandée depuis 2006 pour les jeunes filles de 11-12 ans, depuis 2011 pour les garçons de 11-12 ans avec un rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH. La CV était estimée en 2010 à 49% (au moins une dose) et 32% (trois doses) pour les jeunes filles et à 21,6% pour les garçons en 2014 (55).

En Australie, la vaccination réalisée en milieu scolaire fait partie du programme national de vaccination depuis 2007 pour les filles âgées de 11-12 ans et depuis 2013 pour les garçons âgés de 12-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans pour les deux sexes. La vaccination est recommandée pour les HSH sans classe d'âge spécifique. Au niveau national, la couverture vaccinale en milieu scolaire des jeunes filles atteint 80% pour une dose vaccinale, 70% pour les trois doses et 60% pour les garçons âgés de 15 ans (56).

Au Canada, la vaccination est recommandée depuis 2007 pour les jeunes filles de 9-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans et pour les hommes de 9 à 26 ans depuis 2012. La CV était estimée à 75% en 2012 pour les filles. Seule une province a mis en place un programme vaccinal pour les garçons avec une couverture de 79% (5).

En Europe, l'Autriche recommande la vaccination des garçons depuis 2008 sans donnée sur le taux de couverture vaccinale. Depuis 2014, le pays a lancé un programme de vaccination gratuit pour les filles et les garçons. La Suisse recommande la vaccination des garçons depuis 2015 (57).

Le Royaume-Uni, la Nouvelle-Zélande et la Suède rejoignent l'Australie avec une campagne de vaccination en milieu scolaire. La CV pour trois doses vaccinales est respectivement de 80%, 47% et 25% (6).

IV. Autres infections liées aux HPV.

1. Tumeurs bénignes.

Les condylomes représentent les tumeurs bénignes au niveau génital. Ils sont majoritairement causés par les HPV6 et 11, cibles des vaccins quadri et novavalent.

De nombreuses études ont montré l'efficacité vaccinale sur la diminution de la prévalence des condylomes, variant en fonction des tranches d'âge et de l'âge du patient au jour de la vaccination. Dans une étude australienne, il a été démontré une réduction de 93% des condylomes chez les moins de 21 ans (hommes et femmes) et 73% chez les 21-30 ans quatre ans après le début du programme vaccinal pour le vaccin quadrivalent (51). Des chiffres similaires sont observés dans une étude menée en Suède en 2013, estimant une diminution de la prévalence des condylomes de 76% pour les jeunes filles ayant été vaccinées avant 20 ans et de 93% pour celles vaccinées avant 14 ans (58). D'autres études démontrent aussi une baisse significative des diagnostics de condylomes mais dans une moindre proportion, de 35 % chez les jeunes filles âgées de moins de 21 ans aux Etats-Unis et de 25% pour les jeunes filles de 15 à 19 ans en Allemagne (59) (53).

2. Autres néoplasies.

Les HPV oncogènes sont également responsables de 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 imputables aux HPV (35) .

a) Cancer anal.

Le cancer anal reste une maladie rare avec une incidence au niveau mondial de 1 cas pour 100 000. Le cancer est plus fréquent dans les pays industrialisés et son incidence a augmenté au cours des 20 dernières années. En France en 2012, son incidence était de 0,5/100 000 personnes-années pour les hommes et de 1,2/100 000 personnes-années pour les femmes (5). Les femmes aux antécédents de cancer du col de l'utérus ou de la vulve sont plus à risque de développer un cancer anal. Le risque de cancer anal est 20 fois plus élevé pour les HSH avec une incidence de 5 pour 100 000 par an chez les HSH séronégatifs pour le VIH et de 46 pour 100 000 chez les HSH VIH positifs.

Histologiquement, le carcinome épidermoïde représente la majorité des cancers de l'anus. L'infection à HPV est une condition nécessaire au développement des cellules précancéreuses. Ce lien causal a été reconnu par le centre de recherche sur le cancer. En France, en 2008, une étude a analysé 336 cancers de l'anus. L'infection à HPV a été retrouvée dans 96,7% des lésions cancéreuses (60). Actuellement, il n'y a pas de recommandations pour le dépistage du cancer anal en France. Un suivi proctologique est recommandé pour les patients VIH positifs à risque de cancer anal (HSH, antécédent de condylomes anogénitaux, de dysplasie ou de cancer du col de l'utérus).

b) Cancer du pénis.

Son incidence est très faible en Europe, estimée à 0,1 cas pour 100 000 personnes-années. Les hommes de 50-70 ans sont davantage concernés par cette pathologie. En 2012, le centre de recherche sur le cancer a établi un lien causal entre l'infection à HPV16 et le cancer du pénis. On estime que 50% des cancers du pénis seraient dus à une infection par un HPV hautement oncogène .

c) Cancer ORL.

Le centre de recherche sur le cancer a établi le lien causal de l'infection à HPV16 pour trois localisations de la sphère ORL, l'oropharynx, les amygdales et la base de la langue (61). Le tabac et l'alcool sont reconnus comme facteur de risque majeur dans le développement des cancers oro-pharyngés. En France, l'incidence des cancers ORL (cavité buccale, glandes salivaires, sinus annexes de la face, pharynx, région oro-pharyngé et larynx) se situe au 5ème

rang chez l'homme avec 8010 nouveaux cas par an en 2015 et au 10ème rang chez la femme (3600 nouveaux cas) mais il est difficile d'établir la part des cancers de la sphère ORL attribuable aux HPV. Il n'y a pas de données en France permettant de définir la part des facteurs cancérogènes (tabac, alcool, HPV) dans la survenue des cancers de la sphère ORL. Cependant, une étude rétrospective multicentrique a collecté 314 échantillons de tumeurs de l'oropharynx et de la cavité orale et il a été observé la présence d'ADN du virus HPV dans 46,5% des cancers de l'oropharynx et dans 10,5% des cancers de la cavité orale.

d) Cancer du vagin et de la vulve.

Les cancers du vagin et de la vulve sont très rares en France avec une incidence de l'ordre de 600 à 700 cas par an (2 à 4/100 000) et 300 décès (1,8/100 000). Les cancers du vagin et de la vulve sont majoritairement représentés par les cancers épidermoïdes en lien avec l'HPV (90%). Les facteurs de risques sont les mêmes que ceux du CCU. Ils surviennent fréquemment chez les femmes aux antécédents de cancers anogénitaux liés à l'HPV. L'infection à HPV16 se retrouve dans 90% des lésions précancéreuses de haut grade (62).

3. Infection congénitale

Une transmission materno-foetale est également possible lors de l'accouchement et peut être à l'origine d'une papillomatose laryngée juvénile responsable de détresse respiratoire chez le nouveau-né ou de papillomatose récurrente.

MATERIELS ET METHODES

Pour notre étude, nous avons choisi de réaliser une enquête descriptive quantitative sous forme d'un questionnaire anonyme auto-administré auprès de médecins généralistes du département des Pyrénées-Atlantiques.

I. Population à l'étude.

En 2018, le Conseil National de l'Ordre des Médecins recense 1070 médecins généralistes en activité régulière toutes activités confondues (libérale, salariale et mixte) dans le département des Pyrénées-Atlantiques (63). Malheureusement la liste des médecins généralistes inscrits au tableau de l'ordre n'est plus diffusée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins ni par l'ARS. Pour notre étude, les médecins généralistes ont été recensés via l'annuaire d'Amelie.fr et celui des pages jaunes pour un total de 775 médecins. Le recensement a été réalisé au cours du mois de février 2018.

Parmi ces 775 médecins, ont été exclus ceux ayant une activité exclusive d'allergologie (4), d'angiologie (11), d'homéopathie (20), d'oncologie (2), de gynécologie (1), de médecine du sport (1) ou exerçant dans un centre anti-douleur (1). Quatorze médecins retraités et un en arrêt maladie de longue durée ont également été exclus. Deux praticiens ont été exclus faute de coordonnées disponibles sur internet.

Au total, 719 médecins ont constitué la base de données pour notre enquête de pratique.

II. Échantillonnage.

Pour notre étude descriptive le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 260 personnes avec un risque de première espèce à 5% et une puissance 1- à 90%.

Nous avons décidé d'inclure 350 médecins afin de prendre en compte les perdus de vue. Les médecins généralistes inclus ont été tirés au sort via le logiciel ExcelR grâce à une formule réalisant un tirage aléatoire sans doublon.

Les médecins ont été contactés par téléphone afin de recueillir leur consentement.

Le questionnaire a été envoyé par mail le jour même dès lors que les médecins acceptaient

de participer à l'étude. L'inclusion a duré 8 jours du 22 au 31 mai 2018 (jours ouvrés) pour contacter tous les médecins. Une relance a été effectuée quinze jours après le premier appel. Les médecins ont été contactés soit directement par téléphone soit via leur secrétariat ou encore par mail pour les médecins ne prenant aucun appel. Le délai de réponse étant d'un mois, la durée de l'étude s'est déroulée du 22 mai au 31 juin 2018.

III. Questionnaire.

Le questionnaire a été élaboré à partir d'une étude publiée en 2015 sur les attitudes et pratiques des médecins généralistes sur la vaccination ainsi que sur plusieurs résultats de thèses publiées en 2015 et 2016 sur les réticences à la vaccination contre le papillomavirus (64) (65) (66). IL comporte 25 questions dont 8 concernent la population à l'étude, 24 sont des questions fermées de type « oui ou non » et 2 questions sont ouvertes (Annexe 2). Le questionnaire a été validé préalablement auprès de médecins généralistes exerçant hors du département 64. Il a été conçu avec le logiciel Google Forms et envoyé uniquement par mail. Les réponses étaient anonymes.

Conformément à la loi informatique et liberté, une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatif et Liberté (CNIL) a été faite sous le numéro 2172726.

RESULTATS

I. Participation à l'étude.

Sur les 350 médecins contactés par téléphone 240 ont répondu favorablement, soit un taux de participation de 68,6%.

43 médecins ont refusé de participer à l'étude :

- 27 par manque de temps ;
- 9 n'étaient pas intéressés par l'étude ;
- 4 étaient opposés à la vaccination anti-HPV ;
- 2 n'utilisaient pas internet ;
- 1 était opposé à la communication de son adresse mail.

67 médecins ont été exclus suite à l'appel téléphonique :

- 22 ayant une activité de spécialité exclusive (homéopathie, médecine du sport, médecine esthétique, ostéopathe) ;
- 16 avaient pris leur retraite ;
- 2 avaient quitté le département ;
- 1 avait rejoint un statut salarié ;
- 3 étaient en congé maternité ;
- 9 étaient en vacances ;
- 6 n'ont pu être joints ;
- 8 n'ont pas répondu aux messages laissés par leur secrétariat ou à la demande par mail.

Sur les 240 questionnaires envoyés, 171 médecins ont répondu et 156 questionnaires étaient exploitables (nommés médecins répondeurs) soit un taux de réponse de 65% pour les médecins répondeurs et de 44,6% pour la population totale à l'étude.

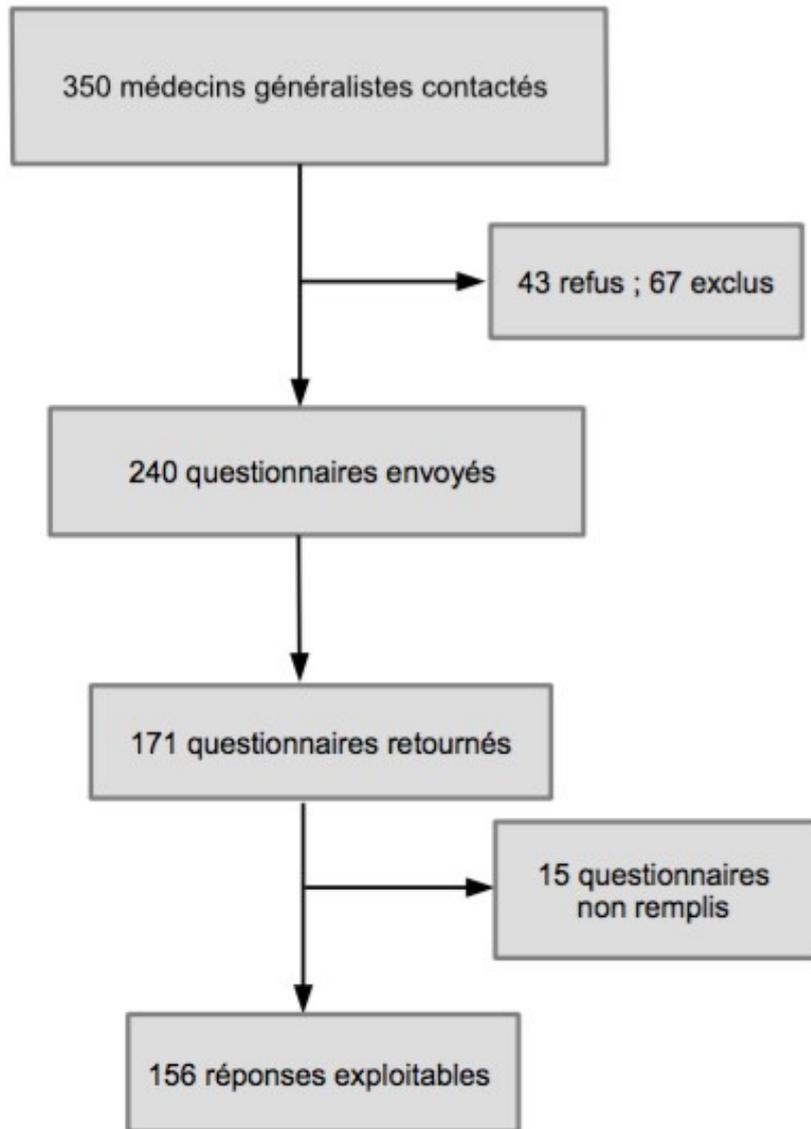


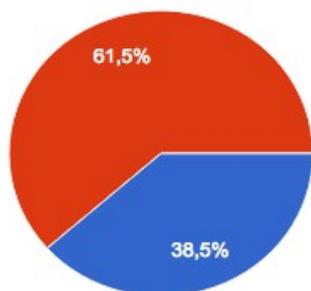
Figure 7 : Flow chart

II. Résultats généraux.

Les hommes représentent 61,5% de la population à l'étude. La moitié des médecins interrogés a entre 40 et 60 ans (55,1%), 42,3% d'entre eux exercent en milieu urbain, 37,2% en semi-rural et 67,9% ont une activité de cabinet de groupe.

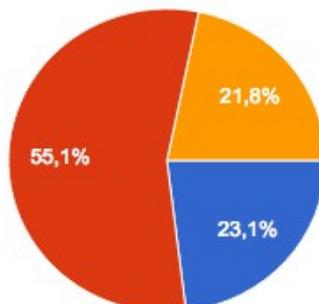
3,8% des médecins interrogés sont titulaires d'un DIU de gynécologie, 19,2% d'entre eux ont une pratique fréquente de la gynécologie, 23,1% n'en font jamais. 19,9% des médecins exercent la fonction de maître de stage universitaire (MSU) et 96,7% participent à des formations médicales (groupes de pairs, abonnement à des revues périodiques, participation à des journées de formation continue).

Parmi les médecins interrogés, 91% proposent la vaccination aux jeunes filles, 12,2% aux HSH et 13,5% aux personnes immunodéprimées. L'ensemble des résultats généraux est présenté dans le tableau 1. Les 15 questionnaires non remplis ont été exclus de l'analyse.



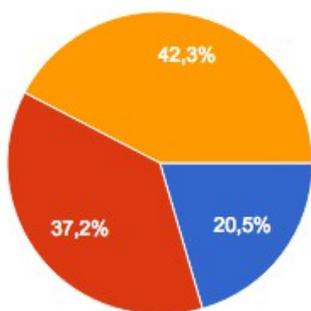
Sexe

● Homme ● Femme



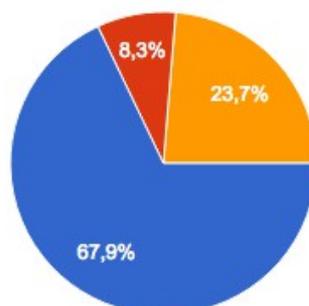
Âge

● < 40 ans ● entre 40 et 60 ans ● > 60 ans



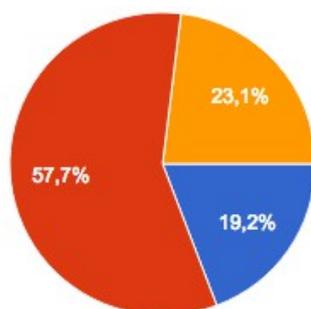
Milieu d'exercice

● rural ● semi-rural ● urbain



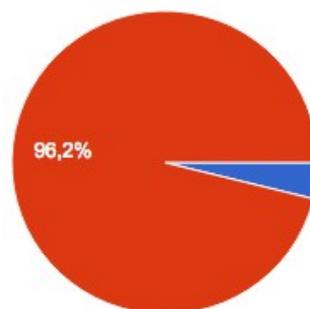
Mode d'exercice

● cabinet de groupe ● maison de santé ● seul(e)



Activité de gynécologie au cabinet

● fréquemment ● rarement ● jamais



DIU de gynécologie

● non ● oui

Figure 8 : Caractéristiques de la population à l'étude.

Questions	Oui	%
Proposez-vous la vaccination aux jeunes filles ?	142	91
Proposez-vous la vaccination aux HSH ?	19	12,2
Proposez-vous la vaccination aux ID ?	21	13,5
Pensez-vous que le recul de 10 ans est suffisant par rapport au vaccin ?	117	75
Avez-vous des doutes sur l'efficacité du vaccin ?	37	23,7
Craignez-vous l'émergence de nouveaux HPV oncogènes ?	20	12,8
Craignez-vous l'émergence de MAIs ?	23	14,7
Avez-vous des difficultés pour parler de sexualité avec les patientes et leurs parents ?	24	15,4
Pensez-vous que la vaccination HPV relève du médecin traitant ?	154	98,8
Pensez-vous que la vaccination HPV relève du gynécologue ?	143	91,7
Pensez-vous que la vaccination HPV relève du pédiatre ?	120	76,9
Pensez-vous qu'il y ait un refus global de la vaccination de la part des parents ?	124	79,5
Pensez-vous qu'il y ait un refus des patientes/parents par peur de l'émergence des MAIs ?	108	69,2
Pensez-vous que les patientes/parents ne se sentent pas concernés par la vaccination ?	75	48,1
Pensez-vous que les parents ont peur d'encourager la sexualité de leur fille par la vaccination ?	68	43,6
Craignez-vous une baisse du suivi gynécologique, du dépistage par le FCU chez les personnes vaccinées ?	30	19,2
Pensez-vous qu'il y ait un manque d'information de la population générale sur le vaccin par les pouvoirs publics ?	125	80,1
Pensez-vous qu'il y ait un manque d'information des médecins généralistes sur le vaccin par les pouvoirs publics ?	71	45,5
Pensez-vous qu'il existe une pression de l'industrie pharmaceutique sur les autorités sanitaires ?	63	40,4
Pensez-vous que le prix du vaccin soit un frein à la vaccination ?	48	30,8
Pensez-vous que l'abaissement de l'âge de la vaccination à 11 ans soit une avancée intéressante ?	100	64,1
Pensez-vous que le vaccin nonavalent puisse améliorer la couverture vaccinale ?	74	46,4
Etes-vous favorable à la vaccination des garçons ?	113	72,4
Etes-vous favorable à une vaccination obligatoire contre l'HPV ?	58	37,2

Tableau 1 : Résultats généraux descriptifs. N = 156.

Ces résultats descriptifs mettent en évidence plusieurs freins à la vaccination, refus global de la vaccination, peur de l'émergence de MAIs de la part des jeunes filles et de leurs parents et manque d'information de la population générale sur la vaccination.

A l'inverse, plusieurs données ne sont pas identifiées comme des freins à la vaccination comme le prix du vaccin ou la difficulté de parler de sexualité avec les jeunes filles.

Une analyse plus fine a été réalisée pour mettre en évidence des freins parmi les médecins qui proposaient la vaccination aux jeunes filles (nommé VJF) et ceux qui ne la proposaient pas (nommé VPJF). Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Elles ont été comparées entre les groupes par le test du Chi-deux, du Chi-deux corrigé ou de Fisher exact, selon les valeurs des effectifs attendues sous l'hypothèse d'indépendance. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (versions 3.5.0) (Annexe 3).

III. Analyse en sous-groupes.

1. Caractéristiques de la population à l'étude.

Dans ce sous-groupe d'analyse, le sexe masculin apparaît comme un frein à la vaccination ($p = 0,0019$), 100% des VPJF sont des hommes. L'âge, le lieu et le mode d'exercice ne sont pas identifiés comme discriminants, tout comme la pratique de la gynécologie, la possession d'un DIU de gynécologie ou la fonction de MSU.

En revanche, l'absence de formation médicale continue constitue un frein à la vaccination ($p = 0,0052$).

2. Vaccination des HSH et ID.

100% des VPJF ne proposent pas la vaccination aux HSH et aux ID. Ce taux passe de 86,6% et 85,2% respectivement pour les VJF.

3. Pensez-vous que le recul est suffisant 10 ans après le début de la vaccination?

Pour la majorité des médecins interrogés (75%) le recul de la vaccination anti-HPV est suffisant 10 ans après le début de la recommandation vaccinale.

Cette variable apparaît comme un frein à la vaccination pour les VPJF qui répondent non à 57,1% ($p = 0,0097$) contre 21,8% des VJF.

4. Avez-vous des doutes sur l'efficacité du vaccin ?

L'efficacité du vaccin est mise en doute pour 64,2% des VPJF et pour 19,7% des VJF. Le doute sur l'efficacité du vaccin apparaît de manière significative comme un frein à la vaccination ($p < 0,001$).

5. Pensez-vous que la vaccination puisse entraîner l'émergence de nouveaux HPV oncogènes ?

Cette variable apparaît comme un frein à la vaccination puisque 35,7% des VPJF répondent oui à cette question ($p=0.02$) contre seulement 10,6% des VJF.

6. Craignez-vous l'émergence de MAIs ?

Alors que la grande majorité des VJF (88%) ne craint pas l'émergence de MAIs, ce risque reste un frein pour les VPJF qui répondent oui pour 42,9% d'entre eux ($p=0,0073$).

7. Rencontrez-vous une difficulté pour parler de sexualité avec les jeunes filles ?

Les médecins interrogés (84,6%) ne rencontrent pas de difficulté pour parler de sexualité avec les jeunes filles. L'analyse en sous-groupes n'objective pas de différence entre les VPJF (85,7%) et les VJF (84,5%).

8. Pensez-vous que la vaccination relève du rôle du médecin traitant, du gynécologue, du pédiatre ?

100% des VJF pensent que la vaccination relève du médecin généraliste contre seulement 85,7% des VPJF ($p=0,0075$). Majoritairement les médecins pensent que la vaccination

contre l'HPV relève aussi du rôle du gynécologue à 91,7% et du pédiatre à 76,9%. Il n'y a pas de différence significative dans l'analyse en sous-groupes.

Toutefois il est intéressant de noter que 92,9% des VPJF pensent que la vaccination relève plutôt du rôle du gynécologue que celui du médecin traitant (85,7%).

9. Principaux refus de la part des jeunes filles et de leurs parents.

Le refus global de la vaccination de la part des parents apparaît comme le frein le plus important. 79,4% des médecins ont répondu oui dans l'analyse descriptive sans différence significative dans l'analyse en sous-groupes (78,6% des VPJF et 79,6% des VJF).

La peur de l'émergence de MAIs de la part des parents et des jeunes filles constitue le deuxième frein à la vaccination pour 69,2% des médecins répondants. On retrouve des chiffres similaires dans l'analyse en sous-groupes sans différence significative (71,4% des VPJF et 69,1% des VJF).

48,1% des médecins répondants pensent que les jeunes filles et leurs parents ne se sentent pas concernés par la vaccination contre le papillomavirus. Dans l'analyse en sous-groupes, un peu plus de la moitié des VJF pensent que la population cible ne se sent pas concernée (50,7%) contre 21,4% des VPJF ($p=0,036$).

La peur des parents d'encourager la sexualité de leur fille n'apparaît pas comme un frein à la vaccination pour 56,4% des médecins (57,1% des VPJF et 56,3% des VJF).

10. Craignez-vous que la vaccination entraîne une baisse du suivi gynécologique, du dépistage de cancer du col de l'utérus par le FCU, de la part des patientes?

80,8% des médecins généralistes ont répondu non à cette question. Le taux passe de 82,4% pour les VJF à 64,3% pour les VPJF sans différence significative ($p=0,147$).

11. Pensez-vous qu'il y ait un manque d'information de la part des pouvoirs publics sur la vaccination contre le papillomavirus ?

Les VPJF (64,2%) et les VJF (81,7%) s'accordent pour dire qu'il y a un manque d'information des pouvoirs publics auprès de la population générale ($p=0,155$) et auprès des médecins généralistes (VPJF à 42,9% et VJF à 45,8%) ($p=0,834$).

12. Pensez-vous qu'il existe une pression de l'industrie pharmaceutique sur les autorités sanitaires?

Cette donnée apparaît comme un frein significatif pour les VPJF qui répondent oui à 78,6% contre 36,7% des VJF ($p=0,0023$).

13. Pensez-vous que le prix du vaccin soit un frein à la vaccination ?

Le prix du vaccin, remboursable à 65%, n'apparaît pas comme un frein à la vaccination pour 64,3% des VPJF et 69,7% des VJF ($p=0,907$).

14. Pensez-vous que l'abaissement de l'âge vaccinal à 11 ans soit une avancée intéressante ?

64,1% des médecins répondeurs pensent que l'abaissement de l'âge de la vaccination est une avancée intéressante. Dans l'analyse en sous-groupes, cette variable ressort comme un frein puisque seulement 28,6% des VPJF contre 67,6% des VJF le pensent ($p=0,0037$).

15. Depuis 2017, le vaccin nonavalent est recommandé en France.

Pensez-vous que cela va améliorer la couverture vaccinale ?

Une petite majorité des médecins (52,6%) ne pense pas que le vaccin nonavalent puisse améliorer la CV en France. Dans le sous-groupe VJF la question divise parfaitement avec un taux de réponse pour le oui et le non à 50%. En revanche, les VPJF sont persuadés, à 78,6%, que le nouveau vaccin ne permettra pas l'amélioration de la CV ($p=0,041$).

16. Seriez-vous favorable à la vaccination des garçons ?

La réponse est favorable à 72,4% pour les médecins répondants, à 78,9% pour les VJF et seulement à 7,1% pour les VPJF ($p < 0,001$). Les VPJF sont nettement contre la vaccination des garçons.

17. Seriez-vous favorable à la vaccination obligatoire ?

62,8% des médecins sont contre une vaccination obligatoire.

92,9% des VPJF et 59,9% des VJF se positionnent également contre ($p = 0,015$).

IV. Questions ouvertes.

Le questionnaire comprend deux questions ouvertes. La première sur les causes de refus des jeunes filles et de leurs parents autres que les 4 hypothèses avancées dans le questionnaire (refus global de la vaccination, peur de l'émergence de MAIs, non concernés par la vaccination, peur d'encourager la sexualité de leur fille). La deuxième question porte sur les axes d'amélioration de la couverture vaccinale en France. Les médecins interrogés n'étaient pas obligés de répondre aux questions ouvertes. Les réponses sont notées **R**. L'ensemble des réponses se trouve en annexe 4.

1. Refus des jeunes filles et de leurs parents.

A cette question, 22 médecins ont répondu dont une réponse non exploitable. (**R12**: « ?? »). Le manque de recul et le doute de l'efficacité du vaccin ont été évoqués dans les réponses à cette question. Elles ont été intégrées dans l'analyse de la deuxième question ouverte.

a) Manque d'information.

Pour certains médecins, c'est surtout le manque d'information et la désinformation sur la vaccination qui freinent les jeunes filles et leurs parents dans l'adhésion au vaccin.

- **R2**: « Mauvaises idées reçues de part et d'autre, lectures, télé, radio, etc. »
- **R5**: « Problème de médiatisation des "anti-vaccins" et de la désinformation. »
- **R6**: « Manque d'informations sérieuses, informations fausses, n'ont pas la notion des risques encourus, peur des injections. Leurs filles se feront suivre par le gynéco

lorsqu'elles auront une vie sexuelle, sujet que les parents n'abordent pas forcément très librement avec leurs filles. »

b) Peur des vaccins en général.

La peur des vaccins est de nouveau mise en avant par les médecins répondeurs.

- **R16:** *« Peur et refus des vaccins en général. »*
- **R19:** *« Peur un peu vague des adjuvants, des sels d'aluminium... »*

c) Patientes non concernées.

On retrouve également la question de la sexualité qui peut être problématique pour certains patientes/parents qui ne se sentent pas concernés.

- **R14:** *« Méfiance vis-à-vis des vaccins en général (des gynécos et même des grands professeur de médecin sont contre.. médiatisation des effets secondaires potentiels.. forum et sites), sujet de la sexualité des filles encore tabou, pathologie qui renvoie l'image d'une vie sexuelle "débridée" (une personne m'a même dit: c'est le cancer des prostituées et ma fille n'en sera pas une, j'ai confiance en mon éducation!). »*
- **R20:** *« Difficile entre 11 et 14 ans car on explique bien que le risque est lié aux rapports sexuels. Les patientes ne se sentent pas de ce fait concernées. »*

d) Dépistage du CCU suffisant.

Pour certaines patientes, le FCU apparaît suffisant comme outil de prévention du CCU.

- **R11:** *« Certaines patientes pensent que le frottis régulier est plus fiable et suffisant.»*
- **R21:** *« Le frottis de dépistage qui reste indispensable leur semble suffisant et plus fiable. »*

e) Douleur et manque de motivation.

La douleur et le manque de motivation sont également cités comme frein à la vaccination des jeunes filles.

- **R4:** *« Douleur du vaccin. »*
- **R7:** *« Pas envie d'avoir une piqûre. »*

2. Comment améliorer la couverture vaccinale.

118 médecins ont apporté une réponse à cette question ouverte.

a) Meilleure information auprès de la population générale.

Une meilleure information de la population générale de la part des pouvoirs publics semble être le moyen le plus efficace pour améliorer la couverture vaccinale en France.

- **R8:** « *Campagne de publicité des pouvoirs publics.* »
- **R34:** « *Informers correctement la population générale et médicale sans les pressions et le lobby des laboratoires pharmaceutiques, engagement du ministre de la santé et de l'état pour prouver l'innocuité des vaccins en général.* »
- **R48:** « *Meilleure communication du ministère de la santé auprès de la population sur les avantages et les inconvénients de faire ou de ne pas faire le vaccin.* »

Alors que de nombreux médecins citent les moyens de communication comme la télévision ou internet, un des médecins répondants met en garde contre ce système d'information.

- **R44:** « *Surtout pas de média mais seulement les médecins, pas de cacophonie qui introduit le doute, cf la vaccination contre la grippe ...* »

b) Meilleure information des médecins traitants.

Une meilleure information auprès des professionnels de santé serait également un moyen d'améliorer la CV.

- **R13:** « *Meilleure information des médecins généralistes, premier relais de la chaîne vaccinale auprès de la population.* »
- **R32:** « *Mieux informer les médecins généralistes. Parler du vaccin aux futurs parents (au moment du FCV).* »
- **R33:** « *Information des médecins généralistes et pédiatres et essayer de convaincre les médecins réticents, messages de santé publique (le manu-portage de l'HPV + les conséquences).* »

c) Lutte contre les « anti-vaccins ».

La lutte contre les « anti-vaccins » auprès du public permettrait une meilleure adhésion de la population à la vaccination.

- **R19:** « *Lutte contre les "anti-vaccins" et autres charlatans ...* »
- **R55:** « *Que les médias et certains confrères arrêtent leur campagne de dénigrement.* »
- **R89:** « *Il faudrait une campagne d'information nationale visant à contrôler les arguments anti-vaccin. Au cabinet nous tentons de le faire mais les idées préconçues sont tenaces.* »

A l'inverse, un médecin parle de pression vaccinale augmentant la méfiance vis-à-vis des vaccins.

- **R91:** « *Arrêter la « pression vaccinale » qui ne fait qu'augmenter la défiance envers les vaccins.* »

d) Nécessité d'études récentes.

Le manque de données sur l'efficacité du vaccin dans la prévention du CCU semble être un frein pour les médecins répondeurs. Ils souhaitent des données scientifiques récentes faisant la preuve de l'efficacité du vaccin.

- **R1:** « *Données sur la baisse globale de la mortalité par cancer du col non connue car il faudrait 20 ans de recul...* »
- **R42:** « *Lorsque les preuves sur la baisse de la morbi-mortalité seront établies.* »
- **R74:** « *En publiant des données épidémiologiques sur l'efficacité clinique de la vaccination (morbidité-mortalité).* »

e) Pouvoir expliquer la balance bénéfice-risque du vaccin.

Il semble également important de pouvoir expliquer la balance bénéfice-risque de la vaccination à la population cible.

- **R7:** « *En expliquant clairement son intérêt, ses limites et ses effets secondaires.* »
- **R12:** « *En parlant des conséquences graves des infections à HPV et de la disponibilité d'un vaccin qui permet d'éviter le cancer du col de l'utérus.* »

- **R27:** « *En expliquant la balance bénéfico-risque : voir revue Prescrire risque rare de cancer du col de l'utérus dans un futur éloigné contre risque encore plus rare d'un syndrome de Guillain-Barré dans un futur proche. Choix à faire par la patiente ou parents. »*

f) Information systématique.

Une information systématique de la part des médecins traitants serait un axe d'amélioration de la CV.

- **R3:** « *En en parlant de façon systématique. »*
- **R80:** « *Sensibilisation des parents. »*
- **R92:** « *En en parlant de façon systématique. »*

g) Déssexualiser la vaccination.

Vacciner les garçons et vacciner tôt pour déssexualiser le vaccin apparaît comme un axe pouvant améliorer la couverture vaccinale.

- **R11:** « *1/En vaccinant plus jeune, et les 2 sexes. Pour dissocier la vaccination de la sexualité : Ne pas avoir à demander à une jeune fille devant ses parents si elle a déjà eu des rapports, et à un jeune homme s'il est homosexuel. 2/En informant plus sur le cancer du col que sur la vaccination. »*
- **R63:** « *En vaccinant filles et garçons indifféremment (limitation de la circulation des virus mais aussi "déssexualiser" cette vaccination). »*
- **R85:** « *La vaccination des jeunes filles et des jeunes garçons permettrait de protéger bien plus qu'actuellement les deux sexes, pas seulement chez les filles le cancer du col de l'utérus mais aussi les cancers ORL liés à l'HPV. »*

A contrario, un médecin pense que la vaccination des garçons ne semble pas être une bonne mesure puisque la population cible n'est actuellement pas atteinte. Un autre médecin souhaiterait une population cible encore plus étroite.

- **R20:** « *Je ne vois pas l'intérêt de commencer à vacciner les garçons alors que l'on n'arrive pas à convaincre les filles... Communiquer sur les réseaux sociaux, dans les collèges et les lycées, pub youtube, là où sont les jeunes filles.»*

- **R49:** « *En ciblant plus précisant les populations à risque plutôt que de drainer trop large.* »

h) Vaccination obligatoire.

Un certain nombre de médecins suggère une vaccination obligatoire.

- **R1:** « *La rendre obligatoire.* »
- **R2:** « *Vaccination obligatoire.* »
- **R37:** « *Vaccin obligatoire / sensibilisation des médecins généralistes pour patient ID et HSH / consultation dédiée dans le cadre prévention.* »

i) Médecine scolaire.

Certains évoquent l'information et la vaccination via la médecine scolaire comme dans les pays anglo-saxons.

- **R47:** « *Information au niveau scolaire lors des cours sur la sexualité.* »
- **R95:** « *Rassurer informer aux collègues.* »
- **R99:** « *Par la médecine scolaire.* »

j) Envoi d'un courrier au domicile.

Un envoi systématique par courrier au domicile, comme pour le dépistage organisé, est proposé par deux médecins.

- **R30:** « *En envoyant un courrier systématique aux parents d'enfants juste avant leurs 11 ans.* »
- **R68:** « *Campagne publicitaire ++, envoi d'un rappel de la sécu chez les filles concernées.* »

k) Baisse du prix du vaccin.

La baisse du prix serait un moyen d'améliorer la CV pour deux médecins répondeurs.

- **R5:** « *Vaccin moins cher.* »
- **R51:** « *Prix raisonnable / précision sur les effets secondaires dont la fréquence est pour la plupart "indéterminée" d'après le laboratoire.* »

l) Vaccin nonavalent

Pour un des médecins le vaccin nonavalent pourrait améliorer la CV.

- **R35:** « *En commercialisant rapidement le nonavalent.* »

Un médecin n'avait pas d'idée sur le sujet (**R15:** « *Je ne sais pas.* »)

19 réponses n'étaient pas exploitables (**R24:** « . » ; **R26:** « ? » ; **R60:** « ?? » ;

R81: « *Oui.* » ; **R104 à R118:** « *Autre* »).

DISCUSSION

I. Puissance de l'étude.

1. Représentativité de la population à l'étude.

Au 1er janvier 2018, la France recensait 138 548 médecins généralistes inscrits au tableau de l'ordre en activité totale (activité régulière, retraités, retraités/actifs) dont 86 932 déclarant une activité régulière tous modes d'exercices confondus (63). Au niveau national, 56,2% des médecins généralistes ont une activité exclusivement libérale, 37,1% une activité salariée et 6,6% une activité mixte.

Le département des Pyrénées-Atlantiques recense 1070 médecins généralistes en activité régulière toutes activités confondues dont 629 médecins libéraux, 380 médecins salariés et 61 médecins déclarant une activité mixte.

Notre étude a ciblé les médecins ayant une activité libérale (exclusive ou mixte).

Le recueil des médecins a été réalisé via le site d'Ameli.fr et complété avec celui des pages jaunes. Ils recensent les médecins inscrits au tableau de l'ordre en activité totale et non en activité régulière. 719 médecins ont constitué notre base de données soit un nombre supérieur à l'effectif réel des médecins libéraux/mixtes.

En 2017, selon les statistiques du Conseil National de l'Ordre des Médecins, les généralistes étaient représentés à 53% par des hommes âgés en moyenne de 54 ans et à 47% par des femmes âgées en moyenne de 49 ans. Les moins de 40 ans représentaient 17,2% des médecins actifs et les plus de 60 ans 28% (67).

Afin de limiter le biais de sélection, les 350 médecins de l'étude ont été tirés au sort.

Parmi les 156 médecins répondants, les hommes représentent 61,5% de l'effectif et les femmes 38,5%. Les moins de 40 ans représentent 23,1% des médecins, 55,1% ont entre 40 et 60 ans et les plus de 60 ans représentent 21,8%.

On observe que notre population à l'étude n'est pas tout à fait représentative de la population médicale nationale. En effet, les hommes sont sur-représentés dans notre échantillon. Les moins de 40 ans et les plus de 60 ans sont respectivement sur et sous-représentés.

2. Participation à l'étude.

a) Biais de période.

L'inclusion des médecins a été une difficulté majeure. Plusieurs appels ont dû être nécessaires pour joindre 350 médecins sur une courte période. Les médecins contactés par téléphone ont généralement reçu notre demande de façon positive. Le principal obstacle rencontré concernait les médecins qui ne prenaient pas les appels téléphoniques. 70,6% des réponses négatives ou sans réponses correspondent aux messages laissés via les secrétaires ou par mail.

Un temps d'inclusion plus long aurait peut-être permis un taux de participation plus élevé (trois médecins étaient en congé maternité, neuf en vacances et six injoignables sur la période d'inclusion).

b) Manque de puissance.

Le nombre de sujets nécessaires pour notre enquête de pratique était de 260 médecins.

Or, seulement 156 questionnaires ont pu être analysés soit un manque de réponse de 40% générant un manque de puissance pour notre étude. En revanche, le taux de participation est de 65% pour les médecins répondeurs et de 44,6% pour la population totale de l'étude.

Ce taux élevé de participation pour les médecins répondeurs s'explique par le consentement recueilli avant l'envoi des questionnaires ainsi que par l'envoi immédiat du questionnaire par mail. En effet, la majorité des médecins a répondu le jour même de l'envoi. Le rappel à J + 15 a permis d'obtenir 42 réponses supplémentaires.

Le support de l'étude est également essentiel, le choix du mail exclusif étant une volonté de notre part. Pour mémoire, dans une thèse portant sur le désir de participation à la recherche (étude DÉPAR-MG), 90,2% des médecins interrogés préféraient le contact par mail (68).

Les difficultés rencontrées à l'inclusion et le taux de participation à l'étude sont semblables à ceux figurant dans le baromètre santé médecins généralistes de 2009 (69).

En France, la recherche en soins primaires peine malheureusement à trouver des médecins prêts à participer. Une étude publiée en 2012 a montré que seulement 30% des médecins généralistes étaient intéressés pour participer à des études menées en médecine générale (70).

2. Le questionnaire.

Deux médecins répondants ont regretté le manque de nuance dans le choix des réponses, représentant pour eux un frein à la réflexion et par conséquent une contribution moindre à l'étude. Ils mentionnent la possibilité de répondre « je ne sais pas ». Nous avons décidé de ne pas proposer ce choix afin d'obtenir des réponses claires aux questions posées.

La proposition d'une réponse libre afin d'apporter des commentaires aurait peut-être permis une bonne complémentarité aux questions fermées. Les médecins tests hors département 64, consultés préalablement, n'ont pas évoqué cette problématique.

II. Résultats.

1. Recommandations vaccinales.

91% des médecins répondants de notre enquête proposent la vaccination aux jeunes filles. Dans le baromètre santé de 2009, 90% des médecins interrogés se disaient favorables à cette vaccination mais seulement 52% la proposaient systématiquement. Dans un dernier sondage, datant de 2015, ce taux diminue à 45%. Les médecins considèrent également (9/10) que leur rôle est d'inciter les patients à se faire vacciner, même lorsque qu'ils sont eux-mêmes réticents, soulignant leur engagement dans la vaccination (64). L'avis favorable du médecin traitant sur la vaccination est primordial puisque c'est le premier facteur influençant les parents dans leur décision de vacciner leurs enfants (71) (72).

Le taux élevé de médecins proposant la vaccination dans notre enquête, par rapport aux dernières études, s'explique peut-être par le biais de valorisation. Ce dernier incite les médecins à répondre idéalement afin de valoriser leur travail ou d'exercer leur profession comme ils le souhaiteraient et non comme ils le font réellement.

En revanche, les recommandations vaccinales pour les HSH et les personnes ID sont malheureusement peu suivies par les médecins (respectivement 12,2% et 13,5%). Il n'y a pas à ma connaissance de données sur les pratiques vaccinales contre l'HPV des médecins généralistes concernant ces populations cibles ni sur le taux de couverture vaccinale.

Le bénéfice de la vaccination chez les HSH est plus important si le début d'activité sexuelle est récent et si le nombre de partenaires est faible. Or, il existe un délai de plusieurs années (2 à 14 ans) entre le premier rapport sexuel avec un homme et sa révélation à un professionnel de santé. Nous pouvons craindre que ces patients soient tardivement identifiés, entraînant une moindre efficacité du vaccin (73). Les médecins spécialistes et surtout les centres de dépistage comme les CeGIDD se doivent d'avoir une place beaucoup plus importante dans la vaccination de ces patients.

2. Les freins à la vaccination.

L'analyse en sous-groupes a comparé les médecins qui proposaient la vaccination aux jeunes filles à ceux qui ne la proposaient pas. Cependant, le questionnaire ne permettait pas de connaître les raisons de la non proposition du vaccin ce qui a été préjudiciable pour l'analyse en sous-groupes. Malgré cela, l'analyse de ses deux groupes nous a paru la plus pertinente. Les effectifs comparés ont été limités pour les VPJF (N=14) à l'origine d'un défaut de puissance des tests statistiques.

Nous avons distingué les freins liés aux patientes, aux médecins et aux vaccins eux-mêmes.

a) Freins liés aux patientes.

Les résultats généraux objectivent trois freins à la vaccination, tous liés aux patientes, le refus global de la vaccination (79,5%), la peur de l'émergence de MAIs de la part des jeunes filles et de leurs parents (69,2%) et le manque d'information de la population générale sur le vaccin (80,1%).

- *Refus global de la vaccination.*

Depuis plusieurs années, les français s'opposent de plus en plus à la vaccination.

Les controverses sur la vaccination contre l'hépatite B et l'HPV ainsi que le scandale sanitaire sur la pandémie de la grippe A/H1N1 en 2009 ont entraîné une méfiance vis-à-vis des vaccins et des institutions sanitaires.

En cinq ans, de 2005 à 2010, l'adhésion des français à la vaccination a diminué de 90% à 61,5%. On observe toutefois depuis quatre ans une amélioration de l'opinion publique avec

75,1% d'opinion favorable à la vaccination en 2016 et seulement 5,8% des personnes interrogées dans cette étude expriment une réticence vis-à-vis du vaccin contre l'HPV (74). Une étude qualitative menée en 2015 auprès de jeunes filles et de leurs parents objectivent aussi une opinion globalement favorable à la vaccination (75).

La différence d'opinions entre les résultats de notre étude et les données de la littérature peut s'expliquer par la population à l'étude et par un facteur temps. Nous avons recueilli l'avis de médecins sur leur patientèle et non directement celui des personnes concernées. Depuis août 2017 et l'annonce des onze vaccins obligatoires par la Ministre de la Santé Agnès Buzyn, un sentiment de « violation » des libertés individuelles a été ressenti par certains patients. Cela peut expliquer un renforcement récent de la méfiance vis-à-vis de la vaccination. En 2017, le sondage Odoxa sur l'obligation vaccinale montre que 56% des français sont opposés à la vaccination obligatoire (76).

- *Peur de l'émergence de maladies auto-immunes.*

Ce résultat se retrouve dans de nombreuses études (77) (78) (79). 41% des français interrogés dans une étude multi-nationale avançaient comme principal obstacle la crainte d'effets indésirables (80). La controverse au sujet du vaccin contre l'HPV, associée à l'émergence de pathologies auto-immunes notamment le SGB et la SEP, est tenace auprès de la population générale malgré de nombreuses études internationales et nationales qui prouvent le contraire (44) (45) (46) (47).

Seule une étude française établit un sur-risque de survenue entre le SGB et le vaccin (en faisant l'hypothèse que l'association est bien de nature causale), évalué à 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes femmes vaccinées (48). Première étude à démontrer ce lien, ces résultats restent à être confirmés.

La discordance entre la méfiance des patients et les preuves scientifiques révèle le manque d'informations de la population cible, identifié comme frein par les médecins répondants. Les campagnes anti-vaccins, mettant en garde sur les effets secondaires potentiellement graves, font beaucoup plus écho dans les médias que les résultats des essais cliniques.

- *Manque d'informations de la population générale.*

La majorité des médecins de notre étude pense qu'il y a un manque d'informations de la population générale sur la vaccination contre le papillomavirus. Les jeunes filles ont majoritairement une ignorance vis-à-vis du papillomavirus, de sa transmission, de son lien avec le CCU et le rôle du FCU (77) (81) (82). Dans cette dernière étude, datant de 2012, 52% des jeunes filles n'ont jamais entendu parler du papillomavirus et seulement 31% d'entre elles connaissent le lien entre HPV et CCU. En 2008, année de campagne de vaccination par le GARDASIL en France, une enquête a évalué le niveau de connaissance de 1 478 femmes âgées de 18 à 65 ans. 76% des femmes interrogées connaissaient l'existence du vaccin mais seulement 17% faisaient le lien avec le CCU (83). Une étude plus récente, menée en 2017, montre que la connaissance sur l'HPV s'améliore. 71,2% des femmes interrogées estiment que l'HPV est une IST, 78,1% pensent que l'infection peut causer des FCU anormaux et 98,2% que l'HPV est un facteur de risque du CCU (84).

- *Patientes et parents non concernés par la vaccination.*

Ce frein a été identifié comme frein principal lors d'une étude de pratique menée en 2016 et 50,7% des VJF l'identifient comme un frein dans notre étude ($p=0,036$) (65).

Cette variable regroupe la problématique plus globale de la sexualité, ancrée depuis le début de la recommandation en 2007. En effet, elle ciblait les jeunes filles dans l'année qui suivait leur premier rapport sexuel. La conviction des parents dans la prévention de la maladie par une « bonne » éducation sexuelle constitue un frein. La vaccination contre cette IST ne leur apparaît donc pas nécessaire (85).

Ce constat reflète à nouveau le manque d'informations de la population générale sur le virus.

R19: «...sujet de la sexualité des filles encore tabou, pathologie qui renvoie l'image d'une vie sexuelle "débridée" (une personne m'a même dit: c'est le cancer des prostituées et ma fille n'en sera pas une, j'ai confiance en mon éducation!). »

- *Baisse du suivi par FCU des femmes vaccinées.*

La crainte de la baisse du dépistage du CCU par les femmes vaccinées n'a pas été identifiée comme frein à la vaccination dans notre enquête alors qu'il est l'un des principaux freins exprimés dans une étude qualitative menée auprès de médecins français en 2017 (86). Des études menées en Angleterre et en Suède ont démontré que la vaccination des femmes est corrélée à un meilleur dépistage par le FCU (87) (88).

b) Freins liés aux médecins.

Parmi les caractéristiques de la population à l'étude, le sexe masculin et l'absence de formation médicale continue constituent des freins à la vaccination dans l'analyse en sous-groupes.

- *Le sexe masculin.*

Dans notre étude, 100% des médecins qui ne proposent pas la vaccination anti-HPV sont des hommes ($p < 0,001$). La question du genre peut effectivement se poser pour ce sujet concernant la santé de la femme (les recommandations vaccinales des personnes immunodéprimées et des HSH étant malheureusement peu suivies). Dans une étude de 2015, le sexe féminin est associé à un score de recommandation vaccinale plus élevé tous vaccins confondus. Cette association n'est plus observée lorsque l'analyse concerne uniquement le vaccin anti-papillomavirus (64). La différence d'attitude vis-à-vis du vaccin anti-HPV en fonction du genre se retrouve dans le baromètre santé de 2009 témoignant d'un changement de pratique des médecins masculins sur la vaccination anti-HPV (69).

Le taux (100%) observé dans notre étude peut donc interpeller, et ce d'autant plus que cette donnée n'est pas retrouvée dans la littérature récente.

- *L'absence de formation continue.*

Deux thèses issues de l'étude DIVA (menée en France entre 2012 et 2014 par la Société Française de Médecine Générale identifiant les Déterminants des médecins traitants dans leur Intention de Vacciner) ont établi un lien entre les médecins défavorables à la vaccination et le manque d'informations sur la vaccination (89) (90) .

- *Rôle du médecin généraliste remis en cause.*

La médecine générale a toujours été au centre de la médecine préventive et joue un rôle clé dans le dispositif vaccinal. Elle est la seule à même de réaliser des vaccinations de masse. Les médecins généralistes sont avec les pédiatres les professionnels de santé qui participent le plus à la vaccination de la population. Concernant la vaccination, les patients font par ailleurs confiance en leur médecin traitant (91).

Les résultats de notre étude remettent en cause ce rôle. Il est intéressant de noter que les VPJF sont plus nombreux à penser que la vaccination anti-HPV relève plutôt du rôle du gynécologue que celui du médecin traitant. Par ailleurs, les résultats d'une étude menée en Picardie en 2012 objectivent une meilleure observance du schéma vaccinal si le primo-prescripteur est un gynécologue-obstétricien (44,7%) ou un pédiatre (48,1%) (92).

- *Age, lieu et mode d'activité.*

Une différence de pratique en fonction de l'âge, du lieu et du mode d'exercice n'a pas été mise en avant dans notre étude. Ces résultats sont semblables à ceux d'une enquête de pratique française (65). Dans une étude américaine, l'âge du praticien est associé à une différence de pratique dans la recommandation du vaccin. Les 40-49 ans (versus 50-65 ans) sont plus nombreux à recommander la vaccination en 2009. En 2011, ce sont les 25-39 ans qui recommandent le plus (93).

c) Freins liés au vaccin.

Les résultats de notre étude sont compatibles avec les données de la littérature qui identifient comme freins à la vaccination contre le papillomavirus, le manque de recul, le doute sur son efficacité et la peur des effets secondaires avec une balance bénéfice-risque mise en doute (94) (95) (96) (97) (98).

- *Manque de recul, doute sur l'efficacité et peur des effets secondaires.*

Pour les praticiens, dix ans après le début de la recommandation vaccinale le manque de recul apparaît encore comme un frein. L'efficacité du vaccin sur le cancer du col de l'utérus ne peut pour l'instant être prouvée du fait du délai entre primo-infection et lésions cancéreuses. Les études en condition réelle d'utilisation, menées dans les pays anglo-saxons

où la CV est élevée, ont démontré un impact sur les condylomes et les lésions précancéreuses (41) (43). Ce manque de données sur l'efficacité contre le CCU entraîne un flou sur l'utilité du vaccin. **R75:** « *J'ai besoin de chiffres qui disent que le taux de cancer diminue radicalement. Aujourd'hui on le suppose.* »

Malheureusement, la faible CV en France ne va pas permettre de prouver l'efficacité du vaccin sur l'incidence du CCU 10 à 15 ans après le début de la vaccination. Il faudra donc s'appuyer sur les études anglo-saxonnes.

Les médecins expriment également des doutes sur les effets secondaires de la vaccination en générale (99). Dans une enquête de pratique, ils sont un quart à estimer qu'un lien de causalité entre vaccins et pathologies graves soit probable. 59% des praticiens interrogés déclarent un manque de connaissances sur les risques de la vaccination concernant le papillomavirus (64). Les dérivés d'aluminium utilisés comme adjuvant dans les vaccins sont souvent considérés comme étant à l'origine des effets secondaires (neurotoxicité, myofasciite à macrophage). L'Académie nationale de Pharmacie réaffirme dans son rapport de 2016 que la balance bénéfice-risque est très en faveur de l'utilisation des adjuvants aluminiques dans les vaccins et qu'aucun lien de causalité n'a pu être établi à ce jour entre certaines manifestations cliniques et les adjuvants (100).

La balance bénéfice-risque du vaccin est ainsi mise en doute entre efficacité non encore démontrée et effets secondaires potentiels. Le manque de clarté de la part des autorités sanitaires est déploré par un certain nombre de praticiens.

- *Peur de l'émergence de nouveaux HPV oncogènes.*

La crainte de l'émergence de nouvelles souches d'HPV oncogènes est un frein pour les VPJF ($p=0,02$). Or, les données de la littérature sont jusqu'à présent rassurantes. Une étude publiée en 2016 qui regroupait les données de 5 études (Canada et Brésil) de 1993 à 2010 n'a pas conclu à l'émergence de nouveaux HPV oncogènes depuis l'introduction de la vaccination (101).

- *Pression de l'industrie pharmaceutique.*

La pression de l'industrie pharmaceutique sur les autorités sanitaires se retrouve dans certaines études. Ce frein est partagé par les médecins comme par les parents interrogés (64) (85). Dans une étude française, 53% des médecins estiment que les sources officielles (ministère de la santé, agences sanitaires) sont influencées par l'industrie pharmaceutique.

- *Prix du vaccin.*

Dans notre étude, le prix du vaccin n'est pas identifié comme un frein à la vaccination contre le papillomavirus. Cependant, dans plusieurs études étrangères et françaises, un niveau socio-économique bas est reconnu comme facteur défavorisant à la vaccination et au dépistage (88) (102) (103). Les populations les plus vulnérables ne sont donc pas atteintes par la vaccination ni par le dépistage.

Le prix du vaccin est également remis en cause par certains médecins d'un point de vue de l'intérêt de santé publique par rapport au coût pour la société (104).

Aujourd'hui, remboursé à 65%, le prix de la vaccination pour un schéma à deux doses revient à 76,06€ pour le bivalent, 84,28€ pour le quadrivalent et à 95,7€ pour le nonavalent. La part complémentaire est à la charge du patient ou remboursée par les mutuelles de santé. Rappelons que la vaccination est entièrement prise en charge par l'assurance maladie pour les bénéficiaires de la CMU.

- *Douleur et peur de l'injection.*

Ces freins sont exprimés par deux médecins répondants de l'étude. Ils font partis des freins communs aux vaccins et ne sont pas spécifiques de la vaccination anti-HPV (105).

3. Comment améliorer la couverture vaccinale?

a) Abaissement de l'âge vaccinal.

L'âge de la vaccination a été avancé à l'âge de 11 ans en 2012 (4). Cette mesure était soutenue par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et l'Association Pédiatrie Ambulatoire) (106). La nouvelle recommandation avait pour but d'améliorer la CV en désérialisant la vaccination et avait l'avantage d'être réalisée en même temps que le rappel obligatoire du DTPc. Malheureusement cette mesure n'a pas eu l'effet attendu. La CV n'a cessé de diminuer depuis 2011 pour atteindre son taux le plus bas en 2015 avec 14% de

la population cible vaccinée (107). Une enquête observationnelle, menée en 2015 auprès de 198 jeunes filles âgées de 11 à 16 ans, a montré que seulement 4% des jeunes filles de 11-14 ans avait reçu une dose vaccinale parmi les 60% qui avaient rencontré un médecin traitant l'année précédente. Par ailleurs, 28% d'entre elles déclaraient que la question de l'HPV avait été abordée (108).

Paradoxalement, l'abaissement de l'âge vaccinal a entraîné un second problème, celui de proposer la vaccination trop tôt. En effet, proposer le vaccin dès 11 ans ne fait pas l'unanimité parmi les médecins interrogés de l'étude. La difficulté d'aborder le sujet avec les parents d'une petite fille de 11 ans constitue un frein supplémentaire pour certains praticiens.

R20: « *Difficile entre 11 et 14 ans car on explique bien que le risque est lié aux rapports sexuels. Les patientes ne se sentent pas de ce fait concernées.* ».

Cependant, ils sont 64,1% à soutenir l'abaissement de l'âge vaccinal dans notre étude. **R102:** « *Inscription au calendrier vaccinal pour tout le monde à 11 ans.* »

La problématique de l'âge de la vaccination est partagée par les parents et les jeunes filles qui estiment l'âge de la puberté ou l'âge des premiers rapports sexuels comme plus pertinent pour débiter la vaccination (78) (109). En France, l'âge du premier rapport sexuel est de 17,6 ans pour les filles et celui de la première demande de contraceptif de 15 ans ce qui pourrait correspondre à un moment clef pour sensibiliser à la vaccination anti-HPV (110). On voit, à travers cette problématique, combien le sujet est controversé et combien il est difficile de mettre en place des mesures efficaces afin d'atteindre et de convaincre la population cible.

b) Vaccin nonavalent.

La question divise les médecins interrogés. Une faible majorité de 52,6% estime que le nouveau vaccin n'aura pas d'impact sur la CV. Seul un médecin l'évoque comme axe d'amélioration. **R35:** « *En commercialisant rapidement le nonavalent* ».

Commercialisé depuis août 2018, son impact ne peut pas être analysé.

c) Vaccination des garçons.

En 2016, le HCSP s'est positionné contre la vaccination des garçons hétérosexuels. Cela est justifié par une immunité de groupe et par une balance coût-bénéfice non favorable dans la prévention des pathologies pour lesquelles les vaccins ont obtenu l'AMM (5).

Malgré ces données, démontrées dans de nombreuses études médico-économiques, les médecins de l'étude sont majoritairement favorables à la vaccination des garçons à 72,4%.

R85: « *La vaccination des jeunes filles et des jeunes garçons permettrait de protéger bien plus qu'actuellement les deux sexes, pas seulement chez les filles le cancer du col de l'utérus mais aussi les cancers ORL liés à l'HPV* ».

L'absence de distinction entre filles et garçons permettrait une meilleure adhésion à la vaccination en désérialisant le vaccin et de responsabiliser les garçons concernant cette IST. Cela permettrait aussi d'avoir un impact sur les cancers ano-rectaux et ORL (or AMM) chez les hommes de manière coût-efficace (111).

En Australie, la CV des garçons atteint 62% pour 3 doses en 2014 seulement un an après la mise en place du programme national (112). Plus le prix du vaccin est bas plus la stratégie vaccinale des deux sexes apparaît comme coût-efficace (113). L'acceptabilité de la vaccination des garçons a été étudiée aux Etats-Unis. Elle est variable selon les études mais apparaît plus faible chez les garçons que chez les filles (114).

La différence vaccinale entre les deux sexes interpelle également les parents. Dans une étude multinationale de 2015, 75% des parents interrogés en Angleterre, en Allemagne et en Italie étaient pour la vaccination des garçons. En France, 49% des parents se positionnaient pour la vaccination des deux sexes (115).

d) Vaccination obligatoire.

La vaccination contre le papillomavirus ne fait pas partie des 11 vaccins rendus obligatoires par le texte de loi promulgué en décembre 2017 et appliqué depuis le 1er janvier 2018 (116). L'obligation de vacciner contre le tétanos (1940), la diphtérie (1938) et la poliomyélite (1902) a permis l'éradication de ces pathologies. Aujourd'hui, cette obligation n'est pas remise en cause. Si la vaccination obligatoire est bien admise lorsqu'elle est ancienne, elle est plus difficile à faire accepter lorsqu'il s'agit de nouveaux vaccins (56% des français sont

opposés à la vaccination obligatoire généralisée en 2017). La modification du calendrier vaccinal intervient dans un contexte où l'on voit réapparaître des maladies potentiellement graves dès lors que la CV baisse. C'est le cas de la rougeole qui reste endémique en France et responsable de 21 décès depuis 2008 (117).

La position des médecins de l'étude (contre à 62,8%) est compatible avec l'analyse de la littérature. Les praticiens français se positionnent de plus en plus en défaveur sur le principe de l'obligation vaccinale généralisée. Ils étaient 58% à se positionner contre en 2009 et 76% en 2015 (64). Certains la juge contre-productive dans un contexte de crise de confiance envers les autorités sanitaires. **R91:** « Arrêter la « pression vaccinale » qui ne fait qu'augmenter la défiance envers les vaccins ».

Dans notre étude, ils sont seulement 12 médecins à proposer l'obligation vaccinale comme axe pouvant améliorer la CV. Le vaccin anti-HPV étant devenu le seul vaccin non obligatoire chez le sujet jeune, la question de son utilité va probablement se poser. Selon un sondage IFOP publié en 2016, les vaccins recommandés sont perçus comme facultatifs et sujets à questionnement quant à leur utilité, leur efficacité et leur sécurité (118). Seuls des résultats probants sur l'impact de la CV des nouveaux vaccins obligatoires pourraient tendre vers une éventuelle obligation du vaccin contre le papillomavirus.

e) Campagne d'information auprès de la population générale.

Une meilleure information de la population est le premier axe cité par les médecins de l'étude afin d'améliorer la couverture vaccinale. Cette nécessité d'information est autant ressentie par les médecins que par les jeunes filles et leurs parents (77) (119).

L'information de la population est la clef pour une meilleure adhésion à la vaccination.

Pour répondre à cette demande, plusieurs moyens sont envisageables:

- par une amélioration de la communication sur les outils déjà disponibles mais inconnus de la population comme les sites de l'Inpes et vaccination-info-service où l'on peut trouver une information complète sur la pathologie et la vaccination ainsi qu'un espace interactif permettant au public de poser des questions.
- par une campagne de communication dans les médias: télévision, internet (youtube, réseaux sociaux). **R20:** « .. communiquer sur les réseaux sociaux, dans les collèges

et les lycées, pub youtube, là où sont les jeunes filles ».

- par des affiches et prospectus explicatifs disponibles chez le médecin. Le dépistage organisé du CCU pourrait également être couplé à une fiche explicative sur la vaccination.
- par une information en milieu scolaire avec des interventions des professionnels de santé comme il existe déjà des programmes de prévention des IST via le planning familial.

La connaissance du virus, son mode de transmission, ses conséquences néoplasiques et la balance bénéfice-risque du vaccin sont primordiaux pour la population cible, permettant ainsi de prendre une décision éclairée sur la vaccination (105).

f) Programme de vaccination scolaire.

La stratégie vaccinale en milieu scolaire est une stratégie efficace retrouvée dans la littérature et dans la pratique comme le prouve les modèles australien et anglais où les CV sont élevées (plus de 70% des filles pour un schéma complet) (120) (121).

Une étude épidémiologique menée en Australie, publiée en 2018, estime que le CCU pourra être considéré comme éradiqué dans une vingtaine d'années si le taux élevé de vaccination et de dépistage se maintient (122).

La vaccination scolaire permet de réaliser une vaccination de masse des jeunes filles. Elle cible les tranches d'âge, notamment les 14-19 ans, qui consultent peu les médecins traitants. Elle induit également la gratuité du vaccin, réduisant ainsi les inégalités sociales de l'accès au soin.

g) Envoi d'un courrier au domicile.

Cette mesure proposée par deux médecins de l'enquête est innovante. A ma connaissance, elle n'a pas été suggérée dans d'autres études. L'envoi d'un courrier au domicile pour la population cible sur le même modèle que celui de la grippe (vaccin recommandé non obligatoire), avec une fiche explicative sur le virus et ses conséquences, pourrait être envisageable.

CONCLUSION

La compréhension des freins à la vaccination est essentielle afin de trouver des solutions pour améliorer la couverture vaccinale. Ce sujet a été et fait toujours l'objet de nombreuses recherches.

Les freins identifiés dans notre étude sont multiples: le sexe masculin des praticiens, l'absence de formation médicale continue, le manque de recul, la peur des effets secondaires de la part des médecins comme de leurs patientes, le doute sur l'efficacité du vaccin, la peur de l'émergence de nouveaux HPV oncogènes, le refus global de la vaccination, les patientes ne se sentant pas concernées par la vaccination, le manque d'information de la population générale et la pression de l'industrie pharmaceutique.

L'abaissement de l'âge vaccinal à 11 ans n'a malheureusement pas amélioré la couverture vaccinale et l'impact du vaccin nonavalent ne sera évalué que dans les prochaines années. La vaccination des garçons, bien que souhaitée par un certain nombre de médecins, n'apparaît pas comme une stratégie coût-efficace dans les modèles médico-économiques en France. La vaccination obligatoire contre le papillomavirus rencontre une opposition de la part des médecins et ne fait pas partie des nouveaux vaccins obligatoires depuis le 1er janvier 2018.

Une campagne d'information sur le virus et la vaccination de la part des pouvoirs publics semble être la première mesure à envisager pour améliorer la couverture vaccinale. La connaissance du virus et ses conséquences sont primordiales pour mesurer l'enjeu de la vaccination. Dans une stratégie de prévention, souligner la sécurité du vaccin est essentielle. La mise en place d'un programme de vaccination scolaire est un second axe prometteur. Il pose le problème du coût financier mais assurerait une vaccination indépendante du milieu social. L'accès à la vaccination gratuite dans les centres publics de vaccination, PMI, CeGIDD serait également à promouvoir dans un contexte de stratégie globale de santé

sexuelle. Cela permettrait de réduire les inégalités de recours à la prévention et de permettre à tous les publics concernés de bénéficier de la vaccination.

L'envoi d'un courrier au domicile est une mesure inédite et intéressante.

Le modèle australien, qui associe un programme national de vaccination gratuite en milieu scolaire des deux sexes, peut servir d'exemple afin d'identifier les outils d'amélioration de la couverture vaccinale. Grâce à son taux de couverture vaccinale élevé, il permettra également d'étudier en condition réelle d'utilisation l'efficacité du vaccin sur la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus. La preuve de l'efficacité du vaccin sur le cancer du col de l'utérus aura forcément un impact positif sur la vaccination.

En France, on peut également espérer que l'organisation du dépistage généralisé du cancer du col de l'utérus entraînera une prise de conscience de la maladie et de l'importance de l'association de ses deux axes de prévention que sont la vaccination et le dépistage.

La vaccination, associée au dépistage par le frottis cervico-utérin, devrait permettre l'éradication du cancer du col de l'utérus.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS Haute Autorité de Santé. Cancer du col de l'utérus : une meilleure couverture vaccinale et un dépistage renforcé restent la priorité [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2797450/fr/cancer-du-col-de-l-uterus-une-meilleure-couverture-vaccinale-et-un-depistage-renforce-restent-la-priorite
2. INCA, Institut National du Cancer. Le cancer du col de l'utérus en France . Etat des lieux 2010. 2010 juill p. 20. (Rapport&Synthèse).
3. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *British Journal of Cancer*. mars 2002;86(5):705-11.
4. HCPS Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles [Internet]. 2012 sept p. 7. (Avis et Rapports). Disponible sur: [hcspa20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf](https://www.hcspa.fr/IMG/pdf/hcspa20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf)
5. HCSP Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Paris: HCSP; 2016 févr p. 43. (Avis et Rapports).
6. HCSP Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains [Internet]. 2014 juill p. 33. (Avis et Rapports). Disponible sur: [hcspr20140710_vachpvdonneesactualisees.pdf](https://www.hcsp.fr/IMG/pdf/hcspr20140710_vachpvdonneesactualisees.pdf)
7. OMS , Organisation mondiale de la Santé. Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017. In: *Weekly epidemiological record*. p. 241-68.
8. Levy-Bruhl D. L'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale en 2017. mars 2017;103-9.
9. Dervaux B, Lenne X, Levy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation de du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. 2007 mars p. 28. (InVS).
10. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. mai 2010;401(1):70-9.
11. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. 2010;13:15.
12. Mougin C, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. 2000;29:8.
13. Duport N. Cervico-uterine pathology: screening and surveillance of precancerous and cancerous lesions. :43.
14. Insitut Pasteur. Cancer du col de l'utérus et papillomavirus. [Internet]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus>

15. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – tumeurs solides. 2013 p. 126.
16. Lam JUH, Rebolj M, Dugué P-A, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *Journal of Medical Screening*. mars 2014;21(1):38-50.
17. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 6 févr 2003;348(6):518-27.
18. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, Sanjose S de, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective. *International Journal of Cancer*. 111(2):278-85.
19. Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Charlot J-F, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *International Journal of Cancer*. 122(2):428-32.
20. Beaudin S, Naspetti M, Montixi C. Les papillomavirus humains:actualisation des connaissances. 2015.
21. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. mai 2008;9(5):425-34.
22. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. avr 1993;12(2):186-92.
23. HAS Haute Autorité de Santé. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France (juillet 2010). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mai 2011;40(3):279-82.
24. INCA, Institut National du Cancer. L'Institut national du cancer publie l'essentiel des faits et chiffres des cancers en France en 2017 [Internet]. 2018 mars [cité 12 avr 2018] p. 24. (Les données / Epidémiologie). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-national-du-cancer-publie-l-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-en-2017>
25. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. 2014.
26. Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;228-34.
27. INCA, Institut National du Cancer. Plan cancer 2014-2019. 4eme Rapport au Président de la République. 2018 février p. 196. (Documents institutionnels / Plan cancer).
28. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col. JO n°0105 p. 9.

29. Tan S, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Medical Journal*. oct 2015;56(10):586-7.
30. INCA, Institut National du Cancer. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. 2016 déc p. 180. (Recommandations et référentiels).
31. Le dépistage du papillomavirus humain (HPV) par rapport au test de Papanicolaou (frottis cervico-utérin) pour le dépistage du cancer du col de l'utérus | Cochrane [Internet]. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: /fr/CD008587/le-depistage-du-papillomavirus-humain-hpv-par-rapport-au-test-de-papanicolaou-frottis-cervico-uterin
32. Haguenoer K. L'auto-prélèvement vaginal est une méthode efficace pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus : un essai randomisé en Indre-et-Loire. *janv 2017*;7.
33. INCA, Institut National du Cancer. La vaccination contre les infections liés au papillomavirus humain (HPV) pour prévenir les cancers du col de l'utérus [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-le-cancer-du-col-de-l-uterus>
34. HCSP Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2014 déc p. 186. (Avis et Rapports).
35. HCSP Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif du vaccin GARDASIL9R dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains [Internet]. 2017 Février p. 17. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspace20170210_preinfecthpvplacegardasil9.pdf
36. Décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en matière de vaccination. 2016-743 juin 2, 2016.
37. HAS Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence Gardasil. 2007 avr. (Avis).
38. HAS Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence Cervarix. 2008 mars p. 18.
39. The Futur II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *n engl j med*. 2007;13.
40. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C., Jaisamran U, Garland S., Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. janv 2012;13(1):89-99.
41. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program. *Journal of Infectious Diseases*. 1 déc 2012;206(11):1645-51.
42. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 août 2013;208(3):385-93.

43. 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. *The Lancet*. 18 juin 2011;377(9783):2085-92.
44. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of Internal Medicine*. 271(2):193-203.
45. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 9 oct 2013;347(oct09 4):f5906-f5906.
46. Scheller NM, Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine and the Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 9 juill 2014;312(2):187.
47. Grimaldi- Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun- Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *Journal of Internal Medicine*. 275(4):398-408.
48. ANSM/CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : etude pharmacoepidemiologique. 2015;92.
49. HAS Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant , adsorbé. [Internet]. 2017 sept. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15867_GARDASIL_9_PIC_INS_Avis3_CT15867.pdf
50. Baldauf J., Baulon E, Thoma V, Akladios C. Conséquences obstétricales du traitement des néoplasie intraépithéliales du col. *CNGOF*. :24.
51. Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. déc 2013 [cité 9 juill 2018];13(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-140>
52. Sando N, Kofoed K, Zacharie K, Fouchard J. A Reduced National Incidence Of Anogenital Warts in Young Danish Men and Women after Introduction of a National Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination Programme for Young Women - An Ecological Study. *Acta Derm Venerol*. 2014;94:288-92.
53. Mikolajczyk R, Kraut A, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in Incidence of Anogenital Warts Diagnoses After the Introduction of Human Papillomavirus Vaccination in Germany - An Ecologic Study. *Am J Public Health*. 2013;(103):142.
54. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Walum H, Frans E, Sparen P, et al. Incidence of Genital Warts in Sweden Before and After Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Availability. *Journal of Infectious Diseases*. 15 sept 2012;206(6):860-6.
55. CDC. National and State Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — United States, 2011. *MMWR*. 2011;60:1117-23.

56. Gertig DM, Brotherton JML, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sexual Health*. 2011;8(2):171.
57. Rohner GB, Rohr M, Barbe KP. Human Papillomavirus : Pourquoi vacciner les garçons? 2017;28:3.
58. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 3 avr 2013;105(7):469-74.
59. Bauer HM, Wright G. Evidence of Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in Reducing Genital Warts: An Analysis of California Public Family Planning Administrative Claims Data, 2007–2010. *American Journal of Public Health*. 2012;102(5):3.
60. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaet J, Siproudhis L, Pradat P. Humain papillomavirus genotype distribution in anal cancer un France: the EDITH V study. 2011;129(2): 433-39.
61. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 24 February - 03 March 2009. Lyon: IARC; 2012. 475 p.
62. Sancho-Garnier H. Epidémiologie des cancers gynécologiques : utérus, ovaire , vulve et vagin. In: *Cancers gynécologiques pelviens*. 2013.
63. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Cartographie Interactive de la Démographie Médicale [Internet]. [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: https://demographie.medecin.fr/#l=fr;i=demo_gen_tot.mg_act_regul;v=map2;s=2018
64. Collange F FL Verger P, Josancy F, Sebbah R, Gautier A, Jestin C and all. Vaccinations: attitudes et pratiques des médecins généralistes [Internet]. DREES; 2015 mars. (Etudes et Résultats). Report No.: 910. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>
65. Leight A. Quels sont les freins des médecins généralistes à la vaccination contre les papillomavirus [Internet]. Lille; Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/6a790fb0-8929-47a2-ae8b-e721fb3e61a0>
66. Miranda-Martin E. Facteurs décisionnels de la vaccination anti papillomavirus chez les parents de jeunes filles de 9 à 19 ans après l'abaissement de l'âge vaccinal à 11 ans : une enquête qualitative [Internet]. Bordeaux; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01195925/document>
67. Mourgues JM. Atlas de la démographie médicale en France [Internet]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2017_0.pdf
68. Beuzeboc J, Biard M. Désir de participation à la recherche des médecins généralistes. L'étude DéPaR-MG. :88.

69. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis: INPES éd.; 2011.
70. Supper I, Ecochard I, Brois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. Recherche en médecine générale : un tiers des généralistes prêts à participer. *janv 2012*;39-45.
71. Gust DA, Darling N, Kennedy A, Schwartz B. Parents With Doubts About Vaccines: Which Vaccines and Reasons Why. *PEDIATRICS*. 1 oct 2008;122(4):718-25.
72. Trim K, Nagji N, Elit L, Roy K. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. *Obstetrics and Gynecology International*. 2012;2012:1-12.
73. Rank C, Gilbert M, Ogilvie G, Jayaraman GC, Marchand R, Trussler T, et al. Acceptability of human papillomavirus vaccination and sexual experience prior to disclosure to health care providers among men who have sex with men in Vancouver, Canada: Implications for targeted vaccination programs. *Vaccine*. août 2012;30(39):5755-60.
74. Gautier A. Adhésion à la vaccination en France : resultats du barometre santé 2016. :7.
75. Miranda-Martin É. Facteurs décisionnels de la vaccination anti papillomavirus chez les parents de jeunes filles de 9 à 19 ans après l'abaissement de l'âge vaccinal à 11 ans: une enquête qualitative. :146.
76. 11 vaccins obligatoires ? La grande défiance sur fond de méconnaissance [Internet]. Odoxa. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.odoxa.fr/sondage/11-vaccins-obligatoires-grande-defiance-fond-de-meconnaissance/>
77. Segailat M. Les freins à la vaccination contre les papillomavirus: étude qualitative à partir d'entretiens semi-dirigés de 23 adolescentes de 16 à 18 ans scolarisées sur le secteur de Mont de Marsan (40). :256.
78. Jestin C, Heard I. Perception de la prévention du cancer du col de l'utérus – Étude qualitative auprès de jeunes filles et mères d'adolescentes. :1.
79. Huchet A. Motifs de refus de la vaccination anti-papillomavirus: étude qualitative réalisée auprès des parents de jeunes filles entre 11 et 19 ans en Haute-Normandie. :97.
80. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.
81. Regnier N. La vaccination contre le papillomavirus : Obstacles et solutions Point de vue des adolescentes Etude qualitative utilisant la méthode des entretiens semi-dirigés. :95.
82. Robert C. Evaluation des connaissances des lycéennes au sujet de la vaccination anti-papillomavirus. Etude dans deux lycées de la ville d'Arras. *Université de Medecine Lille 2*; 2012.
83. Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard A-C, Régnier V, et al. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 – 18 year old daughters: a

quantitative-qualitative study. *BMC Public Health* [Internet]. déc 2012 [cité 10 sept 2018];12(1). Disponible sur:
<http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-1034>

84. Guennec ML. Évaluation des connaissances des patientes de consultation de gynécologie au CHRU de Brest concernant le frottis cervico-utérin et le papillomavirus par auto-questionnaire. :94.
85. Krawczyk A, Perez S, King L, Vivion M, Dubé E, Rosberger Z. Parents' decision-making about the human papillomavirus vaccine for their daughters: II. Qualitative results. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. févr 2015;11(2):330-6.
86. Houdjal L. Approche des représentations des médecins généralistes sur la vaccination anti-HPV à l'aide d'un modèle évaluant les opinions, les pratiques et les informations délivrées aux patients. [Internet]. Université Pierre et Marrie Curie Paris VI; Disponible sur:
<http://www.cmge-upmc.org/IMG/pdf/Houdjal-these.pdf>
87. Herweijer E, Feldman AL, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Uhnou I, Netterlid E, et al. The Participation of HPV-Vaccinated Women in a National Cervical Screening Program: Population-Based Cohort Study. Paci E, éditeur. *PLOS ONE*. 28 juill 2015;10(7):e0134185.
88. Beer H, Hibbitts S, Brophy S, Rahman MA, Waller J, Paranjothy S. Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? *Vaccine*. avr 2014;32(16):1828-33.
89. Tan J-L. Les freins des médecins généralistes à la vaccination . Données issues des l'étude DIVA. Paris XI;
90. de Sagazan M. Typologie des médecins généralistes vis-à-vis de leur engagement dans la vaccination. Données issues de l'étude DIVA. Paris VI; 2017.
91. Gautier A, Jestin C. Vaccination : baisse de l'adhésion de la population et rôle clé des professionnels de santé. *La Santé en action*. 2013;(n°423):50-3.
92. Ganry O, Bernin-Mereau A-S, Gignon M, Merlin-Brochard J, Schmit J-L. Human papillomavirus vaccines in Picardy, France: Coverage and correlation with socioeconomic factors. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. oct 2013;61(5):447-54.
93. Vadaparampil ST, Malo TL, Kahn JA, Salmon DA, Lee J-H, Quinn GP, et al. Physicians' Human Papillomavirus Vaccine Recommendations, 2009 and 2011. *American Journal of Preventive Medicine*. janv 2014;46(1):80-4.
94. Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Leocmach Y, Regnier V, Jacquard AC, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination: Perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine*. juill 2011;29(32):5322-8.
95. Verger P, Fressard L, Collange F, Gautier A, Jestin C, Launay O, et al. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *EBioMedicine*. août 2015;2(8):891-7.
96. Vita MD, Repiton-Dumollard L. Les freins et les promoteurs à la vaccination contre les papillomavirus humains, selon les parents de jeunes filles âgées de 11 à 19 ans et les

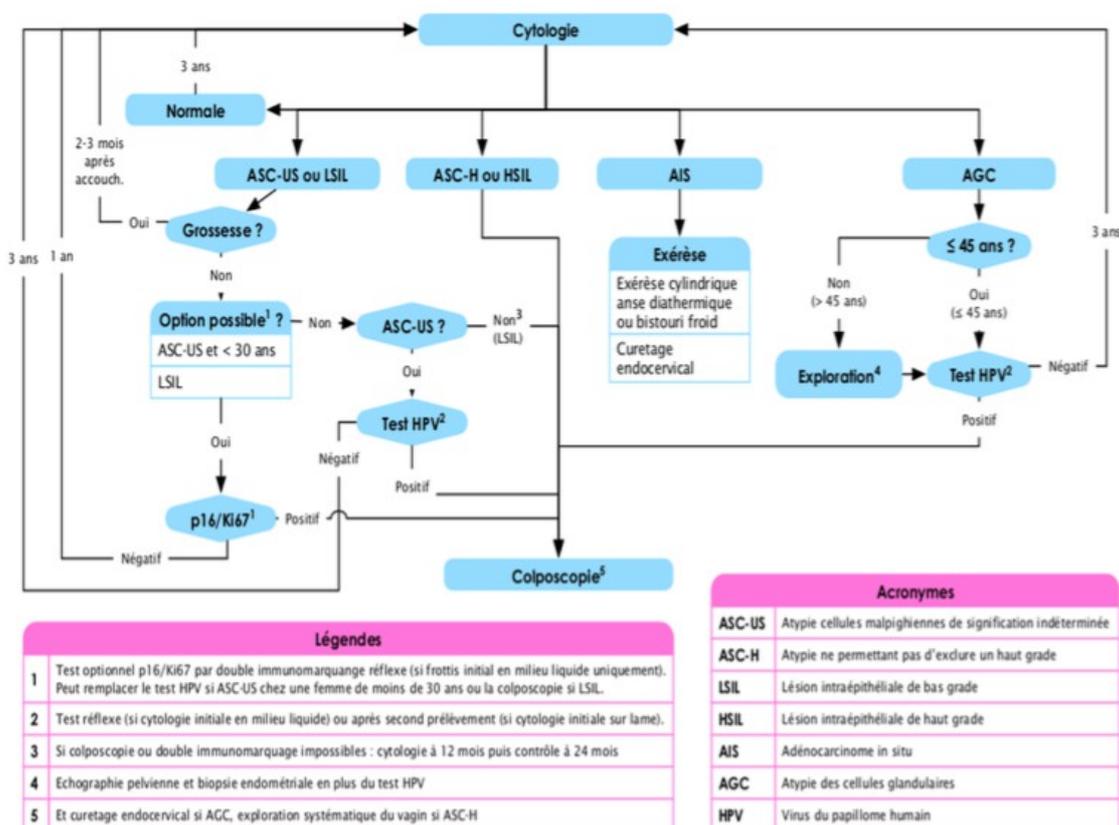
- médecins généralistes: une étude qualitative par focus group en Isère et en Savoie. :71.
97. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine*. févr 2016;34(6):762-8.
 98. European Centre of Disease Control. Vaccine hesitancy among healthcare workers and their patients in Europe. Technical report. oct 2016;
 99. Martinez L, Tugaut B, Raineri F, Arnould B, Seyler D, Arnould P, et al. L'engagement des médecins généralistes français dans la vaccination : l'étude DIVA (Déterminants des Intentions de Vaccination). *Santé Publique*. 2016;28(1):19.
 100. Académie nationales de Pharmacie. Les adjuvants aluminiques: le point en 2016. 2016 mars p. 47.
 101. Tota JE, Jiang M, Ramanakumar AV, Walter SD, Kaufman JS, Coutlée F, et al. Epidemiologic Evaluation of Human Papillomavirus Type Competition and the Potential for Type Replacement Post-Vaccination. Meyers C, éditeur. *PLOS ONE*. 22 déc 2016;11(12):e0166329.
 102. Gutmann J, Pelay C, Parent du Chatelet I, Duport N, Levy-Bruhl D, InVS Institut de veille sanitaire. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. 2012.
 103. Lions C, Pulcini C, Verger P. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2013;43(5):195-201.
 104. Gougenheim-Fretin L, Salembier M. Réticences vis-à-vis du vaccin contre le human papillomavirus et solutions envisagées à partir d'une étude qualitative réalisée auprès de médecins traitants et de parents d'adolescentes. Lille; 2014.
 105. HCPS Haut Conseil de la Santé Publique. Place du vaccin Gardasil 9r dans la prévention des infections à papillomavirus humains [Internet]. 2017 Fevrier p. 54. (Avis et Rapports). Disponible sur: [hcspr20170210_previnfecthpvplacegardasil9.pdf](https://www.hcsp.fr/IMG/pdf/hcspr20170210_previnfecthpvplacegardasil9.pdf)
 106. Cohen R, Vié Le Sage F, Weil-Olivier C, Romain O, Hau I, Guérin N. Plaidoyer pour un avancement de l'âge de la vaccination contre les papillomavirus en France. *Arch Pédiatrie*. nov 2012;10:S145-9.
 107. Guthmann J-P, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, Rochereau T, et al. Socioeconomic inequalities to accessing vaccination against human papillomavirus in France: Results of the Health, Health Care and Insurance Survey, 2012. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. avr 2017;65(2):109-17.
 108. Amessi L. Connaissances sur les infections génitales à HPV et couverture vaccinale HPV des élèves d'un collège à Paris. :64.
 109. Grandahl M, Oscarsson M, Stenhammar C, Nevéus T, Westerling R, Tydén T. Not the right time: why parents refuse to let their daughters have the human papillomavirus vaccination. *Acta Paediatrica*. avr 2014;103(4):436-41.

110. Amate P, Luton D, Davitian C. Contraception et adolescence. Arch Pédiatrie. juin 2013; (20(6)):707-13.
111. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. Cost Effectiveness and Resource Allocation [Internet]. déc 2015 [cité 29 sept 2018];13(1). Disponible sur: <http://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-015-0029-9>
112. HPV Vaccination Coverage 2014 - Male - National HPV Vaccination Program Register [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2014---Male>
113. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-Related Cancers in Norway: Cost-Effectiveness of Expanding the HPV Vaccination Program to Include Pre-Adolescent Boys. Liu X, éditeur. PLoS ONE. 20 mars 2014;9(3):e89974.
114. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections. nov 2013;89(7):568-74.
115. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. BMC Public Health [Internet]. déc 2015 [cité 28 sept 2018];15(1). Disponible sur: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1863-6>
116. Ministère des Solidarités et de la Santé. 11 vaccins obligatoires en 2018 [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/11-vaccins-obligatoires-en-2018>
117. Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 20 février 2018. / Points d'actualités / Rougeole / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-20-fevrier-2018>
118. Ifop. Etude qualitative sur la vaccination auprès du grand public et des professionnels de santé. juin 2016;19.
119. DiAnna Kinder F. Parental Refusal of the Human Papillomavirus Vaccine. Journal of Pediatric Health Care. nov 2016;30(6):551-7.
120. Desiante F, Russo C, Giorgino A, Caputi G, Battista T, Cipriani R, Conversano M. Universal proposal strategies of anti-HPV vaccination for adolescents: comparative analysis between school-based and clinic immunization programs. sept 2017;
121. Paul P, Fabio A. Literature review of HPV vaccine delivery strategies: Considerations for school- and non-school based immunization program. Vaccine. janv 2014;32(3):320-6.
122. Hall MT, Simms KT, Lew J-B, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected

timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health* [Internet]. oct 2018 [cité 17 oct 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246826671830183X>

ANNEXES

Annexe 1 : Conduite à tenir selon le résultat du FCU. INCa , décembre 216.



T. Linet et le collectif Formagyn d'après INCa 2016 - Version 2017.3

Enquête de pratique sur la vaccination anti HPV. Thèse de médecine générale.

En France , le cancer du col est au 11e rang de cancer chez la femme, 3e rang chez la femme jeune. Il est responsable de 2800 nouveaux cas par an en France et de 1100 décès /an (pic de mortalité à 50 ans).

L'infection à Papillomavirus humains (HPV) est reconnue comme facteur de risque principal du cancer du col et la survenue d'un cancer du col est d'environ 15 ans après l'exposition au virus.

La vaccination anti-HPV est le seul moyen de prévention primaire du cancer du col et elle est recommandée en France depuis 2007.

Depuis cette date les recommandations ont évolué avec notamment en 2012 l'abaissement de l'âge de la vaccination à 11 ans chez les filles avec un schéma vaccinal à deux doses et un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans avec un schéma à trois doses.

Actuellement , les populations cibles sont:

- les filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.
- les hommes ayant des rapport sexuels avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans.
- les personnes immunodéprimées jusqu'à l'âge de 19 ans.

Jusqu'à présent deux vaccins étaient recommandés, un bivalent (ciblant les HPV 6 et 11) et un quadrivalent (contre les HPV 6, 11, 16 et 18) qui protègent contre 70% des HPV responsables du cancer du col.

Depuis 2017 le vaccin nonavalent (contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) est recommandé en France avec le même schéma vaccinal selon l'âge. Il protège contre 90% des HPV responsables du cancer du col. Il n'est actuellement toujours pas commercialisé.

Malgré les recommandations françaises et de l'OMS , la couverture vaccinale est très faible en France (estimé à 14% en 2015) et elle est en baisse depuis 2010. Hors il a été fixé par le «Plan cancer 2014-2019» un objectif d'atteindre une couverture vaccinale de 60%.

Cette étude a pour objectif d'identifier les freins à la vaccination contre le Papillomavirus humain afin de comprendre pourquoi la couverture vaccinale est aussi faible. C'est une étude quantitative via un questionnaire anonyme. 350 médecins généralistes des Pyrénées-Atlantiques ont été tirés au sort et le questionnaire envoyé par mail après avoir obtenu leur accord pour participer à l'étude.

Le questionnaire a été testé auprès d'un échantillon de médecins généralistes exerçant hors du département 64.

L'inclusion de l'étude se déroule sur un mois.

|

Veuillez cliquer sur le lien "[remplir dans google forms](#)" en haut de la page puis sur suivant.

Merci pour votre participation.

Mathilde Bruyere.

Population à l'étude

Description (facultative)

Vous êtes : *

- Une femme
- Un homme

Vous avez : *

- moins de 40 ans
- entre 40 et 60 ans
- plus de 60 ans

Quel est votre milieu d'exercice ?

- rural
- semi-rural
- urbain

⋮

Quelle est votre mode d'exercice ?

- cabinet de groupe
- maison de santé
- seul(e)

Avez-vous une activité gynécologique au cabinet ?

- fréquemment
- rarement
- jamais

Avez-vous un DIU de gynécologie ?

oui

non

Participez-vous à des formations médicales ?

	oui	non
groupe de pairs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
abonnement à des revues périodiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
participation à des journées de format...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
aucune	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

...

Exercez-vous la fonction de Maitre de Stage Universitaire ?

oui

non

La vaccination anti-HPV

Description (facultative)

⋮

Proposez-vous le vaccin contre l'HPV ?

	oui	non
aux jeunes filles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
aux hommes ayant des rapports sexu...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
aux personnes immunodéprimés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

La vaccination est recommandée en France depuis 2007. Pensez-vous que nous avons assez de recul par rapport à cette vaccination 10 ans après ?

- oui
- non

Avez-vous des doutes sur l'efficacité du vaccin (vaccin ne protégeant pas contre tous les HPV oncogènes) ?

- oui
- non

Pensez-vous que la vaccination puisse entraîner l'émergence de nouveaux HPV oncogènes ?

- oui
- non

⋮

Craignez-vous l'émergence de maladie auto-immune après la vaccination anti-HPV ?

- oui
- non

Rencontrez-vous une difficulté pour parler de sexualité avec les jeunes filles et leurs parents ?

oui

non

⋮

Pensez-vous que la vaccination anti-HPV relève du rôle

oui

non

du médecin généraliste

du gynécologue

du pédiatre

...

D'après vous, quelles sont les principales causes de refus de la part des jeunes filles et de leurs parents ?

oui

non

refus global de la vaccination de la par...

peur de l'émergence de maladie auto-i...

patientes/parents ne se sentent pas c...

peur des parents d'encourager la sexu...

autres (si oui veuillez commenter ci-de...

autres :

Réponse longue

Craignez-vous que la vaccination entraîne une baisse du suivi gynécologique , du dépistage du cancer du col par le FCU , de la part des femmes vaccinées ?

oui

non

⋮

Pensez-vous qu'il y ait un manque d'information de la part des pouvoirs publics sur la vaccination anti-HPV ? :

oui

non

de la population générale

des médecins généralistes

Pensez-vous qu'il existe une pression de l'industrie pharmaceutique sur le ministre de la santé au sujet de la vaccination anti-HPV ?

oui

non

Pensez-vous que le prix du vaccin (Gardasil9: prix en cours d'établissement par le Comité Economique des Produits de Santé). Gardasil:121€, Cervarix:109€) , remboursé à 65% soit un frein à la vaccination ?

oui

non

Pensez-vous que l'abaissement de l'âge de la vaccination à 11 ans soit une avancée intéressante ?

oui

non

⋮

Depuis 2017, le vaccin nonavalent est recommandé en France. Pensez-vous que sa commercialisation va améliorer la couverture vaccinale ?

oui

non

Seriez- vous favorable à la vaccination des garçons ?

oui

non

⋮

Selon vous comment pourrait-on améliorer la couverture vaccinale de l'HPV ?

Réponse longue

Seriez-vous favorable à une vaccination obligatoire du vaccin anti-HPV ?

oui

non

Annexe 3 : Résultats de l'analyse comparative en sous-groupes.

	vaccination HPV jeune fille - Non		vaccination HPV jeune fille - Oui		Test type	v p-value
	N	%	N	%		
sexe					Chi-2	# 0,0019
Homme	14	100	82	57,746		
Femme	0	0	60	42,254		
age					Chi-2	# 0,376
Moins de 40 ans	2	14,286	34	23,944		
Entre 40 ans et 60 ans	7	50	79	55,634		
Plus de 60 ans	5	35,714	29	20,423		
milieu_exercice					Fisher's Exact	0,928
Rural	2	14,286	30	21,127		
Semi-rural	6	42,857	52	36,62		
Urbain	6	42,857	60	42,254		
mode_exercice					Fisher's Exact	0,08
Seul(e)	7	50	30	21,127		
Cabinet de groupe	7	50	99	69,718		
Maison de santé	0	0	13	9,155		
activite_gynecologique					Fisher's Exact	0,219
Jamais	6	42,857	30	21,127		
Rarement	6	42,857	84	59,155		
Fréquemment	2	14,286	28	19,718		
DU_gynecologie					Fisher's Exact	0,437
Non	13	92,857	137	96,479		
Oui	1	7,143	5	3,521		
formation_medicale_grp_paire					Chi-2	# 0,082
Non	6	42,857	94	66,197		
Oui	8	57,143	48	33,803		
formation_medicale_revue_scientifique					Chi-2 corrigé	# 0,739
Non	3	21,429	42	29,577		
Oui	11	78,571	100	70,423		
formation_medicale_journee_formation_continue					Fisher's Exact	1
Non	3	21,429	28	19,718		
Oui	11	78,571	114	80,282		
formation_medicale_aucune					Fisher's Exact	0,0052
Non	11	78,571	140	98,592		
Oui	3	21,429	2	1,408		
maitre_stage_universitaire					Fisher's Exact	0,155
Non	9	64,286	116	81,69		
Oui	5	35,714	26	18,31		
vaccination_HPV_homosexuel_homme					Fisher's Exact	0,22
Non	14	100	123	86,62		
Oui	0	0	19	13,38		
vaccination_HPV_immunodeprime					Fisher's Exact	0,218
Non	14	100	121	85,211		
Oui	0	0	21	14,789		
recul_suffisant_10_ans					Chi-2 corrigé	# 0,0097
Non	8	57,143	31	21,831		
Oui	6	42,857	111	78,169		
doute_efficacite_vaccin					Chi-2 corrigé	# <0,001
Non	5	35,714	114	80,282		
Oui	9	64,286	28	19,718		
urgence_oncogene_HPV					Fisher's Exact	0,02
Non	9	64,286	127	89,437		
Oui	5	35,714	15	10,563		
urgence_maladie_auto_immune_HPV					Fisher's Exact	0,0073
Non	8	57,143	125	88,028		
Oui	6	42,857	17	11,972		
difficulte_parler_sexualite_jeune_fille_parents					Fisher's Exact	1
Non	12	85,714	120	84,507		
Oui	2	14,286	22	15,493		
vaccination_HPV_role_MG					Fisher's Exact	0,0075
Non	2	14,286	0	0		
Oui	12	85,714	142	100		
vaccination_HPV_role_gynecologue					Fisher's Exact	1
Non	1	7,143	12	8,451		
Oui	13	92,857	130	91,549		
vaccination_HPV_role_pediatre					Chi-2 corrigé	# 0,399
Non	5	35,714	31	21,831		
Oui	9	64,286	111	78,169		
cause_refus_parents					Fisher's Exact	1
Non	3	21,429	29	20,423		
Oui	11	78,571	113	79,577		
cause_refus_emergence_maladie_auto_immune					Chi-2 corrigé	# 1
Non	4	28,571	44	30,986		
Oui	10	71,429	98	69,014		
cause_refus_patientes_parents_non_concerne					Chi-2	# 0,036
Non	11	78,571	70	49,296		
Oui	3	21,429	72	50,704		
cause_refus_peur_parent_encourager_sexualite					Chi-2	# 0,954
Non	8	57,143	80	56,338		
Oui	6	42,857	62	43,662		
vaccination_baisse_suivi_depistage					Fisher's Exact	0,147
Non	9	64,286	117	82,394		
Oui	5	35,714	25	17,606		
manque_information_population_generale					Fisher's Exact	0,155
Non	5	35,714	26	18,31		
Oui	9	64,286	116	81,69		
manque_information_MG					Chi-2	# 0,834
Non	8	57,143	77	54,225		
Oui	6	42,857	65	45,775		
pression_industrie_pharmaceutique					Chi-2	# 0,0023
Non	3	21,429	90	63,38		
Oui	11	78,571	52	36,62		
prix_frein_vaccination					Chi-2 corrigé	# 0,907
Non	9	64,286	99	69,718		
Oui	5	35,714	43	30,282		
abaissement_age_vaccination_avancee					Chi-2	# 0,0037
Non	10	71,429	46	32,394		
Oui	4	28,571	96	67,606		
vaccin_monovalent_amelioration_couverture_vaccinale					Chi-2	# 0,041
Non	11	78,571	71	50		
Oui	3	21,429	71	50		
favorable_vaccination_garcon					Chi-2 corrigé	# <0,001
Non	13	92,857	30	21,127		
Oui	1	7,143	112	78,873		
favorable_vaccination_obligatoire					Chi-2	# 0,015
Non	13	92,857	85	59,859		
Oui	1	7,143	57	40,141		

Annexe 4 : Réponses aux questions ouvertes.

1. Refus des jeunes filles et de leurs parents.

a) Manque d'information.

- **R2:** « *Mauvaises idées reçues de part et d'autre, lecture, télé, radio, etc. »*
- **R5:** « *Problème de médiatisation des "anti vaccins" et de désinformation. »*
- **R6:** « *Manque d'informations sérieuses, informations fausses, n'ont pas la notion des risques encourus, peur des injections. Leur fille se feront suivre chez le gynéco lorsqu'elles auront une vie sexuelle, sujet que les parents n'abordent pas forcément très librement avec leur fille. »*
- **R8:** « *Manque de motivation ou d'information. »*
- **R10:** « *Manque d'information. »*
- **R18:** « *Serait déconseillé par certaines infirmières scolaires. »*
- **R22:** « *Vaccination très décriée par certains sites internet. »*

b) Peur des vaccins en général.

- **R16:** « *Peur et refus des vaccins en général. »*
- **R19:** « *Peur un peu vague des adjuvants, des sels d'aluminium... »*

c) Patientes non concernées.

- **R14:** « *Méfiance vis-à-vis des vaccins en général (des gynéco et même des grands professeurs de médecine sont contre... médiatisation d'effets secondaires potentiels... forum et sites), sujet de la sexualité des filles encore tabou, pathologie qui renvoie l'image d'une vie sexuelle "débridée" (une personne m'a même dit: c'est le cancer des prostituées et ma fille n'en sera pas une, j'ai confiance en mon éducation!). »*
- **R20:** « *Difficile entre 11 et 14 ans car on explique bien que le risque est lié aux rapports sexuels. Les parents ne se sentent pas de ce fait concernés. »*

d) Dépistage du CCU suffisant.

- **R11:** « *Certaines patientes pensent que le frottis régulier est plus fiable et suffisant.* »
- **R21:** « *Le frottis de dépistage qui reste indispensable leur semble suffisant et plus fiable.* »

e) Douleur et manque de motivation.

- **R4:** « *Douleur du vaccin.* »
- **R7:** « *"Pas envie d'avoir une piqûre".* »

2. Comment améliorer la couverture vaccinale

a) Meilleure information auprès de la population générale.

- **R4:** « *Campagne de communication.* »
- **R8:** « *Campagne de publicité des pouvoirs publics.* »
- **R9:** « *Une bonne campagne d'info disant que 100% des cancers du col sont dus au HPV!!* »
- **R14:** « *Meilleure information du public.* »
- **R16:** « *Meilleure information du public, plus objective, de la part des instituts officiels de santé.* »
- **R25:** « *Campagne de vaccination.* »
- **R29:** « *En améliorant l'information donnée aux patients, campagnes publicitaires..* »
- **R34:** « *Informers correctement la population générale et médicale sans les pressions et le lobby des laboratoires pharmaceutiques et engagement du ministre de la santé et de l'état et prouver l'innocuité des vaccins en général.* »
- **R36:** « *Campagne information.* »
- **R43:** « *Campagne prévention.* »
- **R45:** « *Information publique neutre différente de l'information des laboratoires.* »
- **R46:** « *Campagne d'info dans les médias.* »
- **R48:** « *Meilleure communication du ministère de la santé auprès de la population sur les avantages et les inconvénients de faire ou de ne pas faire le vaccin.* »
- **R50:** « *Meilleure prévention.* »

- **R52:** « *Information grand public couplée à des campagnes de dépistages par FCV gratuites. »*
- **R53:** « *Informations et échanges avec les familles. »*
- **R56:** « *Information grand public. »*
- **R59:** « *Pub dans les médias. »*
- **R62:** « *Par une information officielle claire en utilisant les médias (TV), et peut être si les études montrent un intérêt en prévention de certains cancers ORL (pour lesquels il n'existe pas de dépistage) qui semblent en relation avec l'HPV. »*
- **R64:** « *Information indépendante des industries pharmaceutiques et éducation.»*
- **R69:** « *Information générale de la part des autorités médicales compétentes reconnues + que de la part des pouvoirs publics ou politiques. »*
- **R70:** « *Message fort de la ministre de la santé pour rassurer le grand public, sur des données scientifiques sûres. »*
- **R71:** « *Améliorer l'information du public. »*
- **R72:** « *Communication au public, spots publicitaires, émissions télévisées médicales, passages des médecins scolaires dans les collèges et lycée. »*
- **R77:** « *Campagne publicitaire TV. »*
- **R78:** « *Plus d'info grand public concernant les bienfaits des vaccinations en général.»*
- **R82:** « *Information de qualité. »*
- **R84:** « *Campagne de vaccination télévisée. »*
- **R87:** « *Meilleure information. »*
- **R90:** « *En informant plus le public. »*
- **R93:** « *Information TV. »*
- **R101:** « *Informé d'avantage. »*

Alors qu'un grand nombre de médecins citent les moyens de communication comme la télévision ou internet , un des médecins répondants met en garde ce système d'information.

- **R44:** « *Surtout pas de média mais seulement les médecins, pas de cacophonie qui introduit le doute CF la Vaccination contre la grippe... »*

b) Meilleure information des médecins traitants.

- **R13:** « *Meilleure information des médecins généralistes, premier relais de la chaîne vaccinale auprès de la population.* »
- **R23:** « *Campagne d'information auprès des médecins et de la population générale.* »
- **R32:** « *Mieux informer les médecins généralistes. Parler du vaccin aux futurs parents (au moment du FCV).* »
- **R33:** « *Information des médecins généralistes et pédiatres et essayer de convaincre les médecins réticents, messages de santé publique (le manu-portage de l'HPV + les conséquences).* »
- **R38:** « *Publicité, sensibilisation des médecins traitants.* »
- **R66:** « *Plus d'informations pour les professionnels avec les effets négatifs et les avantages possibles et plus d'informations pour les personnes en général.* »
- **R76:** « *En informant mieux les familles et le personnel soignant.* »

c) Lutte contre les « anti-vaccins ».

- **R19:** « *Lutte contre les "anti-vaccins" et autres charlatans...* »
- **R55:** « *Que les médias et certains confrères arrêtent leur campagne de dénigrement...* »
- **R73:** « *Campagne de réassurance sur l'innocuité du vaccin par les pouvoirs publics.* »
- **R89:** « *Il faudrait une campagne d'information nationale visant à contrer les arguments anti-vaccins. Au cabinet, nous tentons de le faire mais les idées préconçues sont tenaces.* »
- **R98:** « *Lutter contre la méfiance globale vis-à-vis des vaccins en France. Parler davantage de l'incidence du cancer, ses risques et les traitements lourds qui peuvent en découler. Présenter les résultats en terme d'efficacité observés dans les autres pays précurseurs sur la vaccination, mais je crois que le suivi à long terme a été difficile et beaucoup de patientes ont été perdues de vue. Mieux présenter les effets secondaires du vaccin.* »

A l'inverse, un médecin parle de pression vaccinale augmentant la méfiance vis-à-vis des vaccins.

- **R91:** « Arrêter la « pression vaccinale » qui ne fait qu'augmenter la défiance envers les vaccins. »

d) Nécessité d'études récentes.

- **R6:** « En vaccinant plus mais du recul manque sur l'efficacité à long terme. »
- **R21:** « En disposant de données internationales contradictoires. En acceptant un débat réel. »
- **R40:** « Plus d'informations récentes sur l'efficacité à long terme (effets à courts termes déjà connus et prometteurs selon prescrire) ainsi que sur le risque d'effets indésirables, plus de campagne d'information. »
- **R42:** « Lorsque les preuves sur la baisse de la morbi-mortalité seront établies. »
- **R54:** « Information objective basée sur les preuves. »
- **R57:** « En donnant les vrais chiffres des infections et cancers induit par le HPV à la population de façon à balayer les doutes du bien fondé de cette vaccination. »
- **R74:** « En publiant des données épidémiologiques sur l'efficacité clinique de la vaccination (morbidité-mortalité). »
- **R75:** « J'ai besoin de chiffre qui disent que le taux de cancer diminue radicalement. Aujourd'hui on le suppose. »
- **R1:** « Données sur la baisse globale de la mortalité par cancer du col non connue car il faudrait 20 ans de recul... »
- **R3:** « Prétexte d'un manque de sécurité et de recul sur ce vaccin; pas assez d'efficacité; pas de vision des risques de cette maladie relativement rare. »
- **R9:** « Ne couvre pas toutes les souches / n'empêche pas la surveillance ultérieure par frottis / crainte d'une papillomatose post vaccinale / coût prohibitif dans un contexte économique-politique douteux / n'est d'ailleurs pas rendu obligatoire par la récente réforme. »
- **R13:** « Pas d'étude rétrospective à se mettre sous la dent. »
- **R15:** « Ignorance scientifique de façon globale. »
- **R17:** « Pas assez de recul. »

e) Pouvoir expliquer la balance bénéfice risque du vaccin.

- **R7:** « *En expliquant clairement son intérêt, ses limites et ses effets secondaires.* »
- **R12:** « *En parlant des conséquences graves des infections à HPV et de la disponibilité d'un vaccin qui permet d'éviter le cancer du col de l'utérus. »* »
- **R27:** « *En expliquant la balance bénéfice-risque. Voir revue prescrire, risque rare de cancer du col de l'utérus dans un futur éloigné contre risque encore plus rare d'un syndrome de Guillain Barré dans un futur proche. Choix à faire par la patiente ou les parents. »* »
- **R28:** « *L'information sur le bénéfice/risque de ce traitement. »* »
- **R83:** « *Expliquer les bénéfices. »* »

f) Information systématique.

- **R3:** « *En parlant de façon systématique. »* »
- **R80:** « *Sensibilisation des parents. »* »
- **R92:** « *En parlant de façon systématique. »* »
- **R94:** « *Par l'information aux patients. »* »

g) Déssexualiser la vaccination.

- **R11:** « *1/En vaccinant plus jeune, et les 2 sexes. Pour dissocier la vaccination de la sexualité: ne pas avoir à demander à une jeune fille devant ses parents si elle a déjà eu des rapports, et à un jeune homme s'il est homosexuel. 2/En informant plus sur le cancer du col que sur la vaccination. »* »
- **R18:** « *Arrêter la mauvaise gestion communicationnelle actuelle et catastrophique des pouvoirs publics sur les vaccins en général (campagne de vaccination de l'hépatite B puis la grippe H1N1 puis obligation vaccinale sans explication ni responsabilisation ..) qui augmente la défiance des parents envers la vaccination et en particulier l'HPV; pour en revenir à du basique: information sur la maladie, les risques.. et responsabilisation des parents et des adolescents. C'est chronophage je sais, mais l'entretien motivationnel auss ... Ne pas croire que tous les jeunes commencent leur vie sexuelle à 11 ans, car la plupart ne se sentent alors pas* »

concernés et le rembourser même si on commence sa vie sexuelle "beaucoup" plus tard. Le proposer comme dans certains pays dans les 2 sexes, de façon systématique , et non en ciblant les homosexuels masculins (qui ne viennent pas en consultation avec noté sur le front leur préférence sexuelle, surtout à 11 ans..., ni ne viennent demander la pilule quand ils la commencent donc l'info à ce moment beaucoup plus opportun ne peut être délivrée).. »

- **R31:** *« Le mettre avec le vaccin quadrivalent à 11 ans pour garçons et filles. »*
- **R41:** *« En vaccinant les hommes. »*
- **R63:** *« En vaccinant filles et garçons indifféremment (limitation la circulation des virus mais aussi "désexualiser" cette vaccination). »*
- **R65:** *« Vaccination des garçons. »*
- **R67:** *« Plus d'information et surtout chez les garçons. »*
- **R79:** *« Le proposer dans le calendrier vaccinal à 11 ans pour tout le monde (avantage de 2 injections), essayer de le rendre moins douloureux. Eduquer les enfants à la prévention ainsi que les parents en faisant venir des professionnels et des malades, rappeler les modes de contamination. »*
- **R85:** *« Vaccination des jeunes filles et des jeunes garçons permettrait de protéger bien plus qu'actuellement les deux sexes, pas seulement chez les filles le cancer du col de l'utérus mais aussi les cancers ORL liés à l'HPV. »*
- **R86:** *« L'inscrire dans le calendrier avant la période de l'âge de début d'activité sexuelle pour éviter la réticence des parents qui lient vaccin et sexualité. »*
- **R102:** *« Inscription au calendrier vaccinal pour tout le monde à 11 ans. »*

A contrario , un médecin pense que la vaccination des garçons ne semble pas être une bonne mesure puisque la population cible n'est actuellement pas atteinte et un autre souhaiterait une population cible encore plus étroite.

- **R20:** *« Je ne vois pas l'intérêt de commencer à vacciner les garçons alors qu'on arrive pas à convaincre les filles... Communiquer sur les réseaux sociaux, dans les collèges et les lycées, pub youtube, là où sont les jeunes filles.»*
- **R49:** *« En ciblant plus précisant les populations à risque plutôt que de drainer trop*

large. »

h) Vaccination obligatoire.

- **R1:** « *La rendre obligatoire. »*
- **R2:** « *Vaccination obligatoire. »*
- **R10:** « *En la rendant obligatoire. »*
- **R17:** « *La rendre obligatoire. »*
- **R22:** « *Rendre la vaccination obligatoire. »*
- **R37:** « *Vaccin obligatoire / sensibilisation des médecins généralistes pour les patients ID et HSH / consultation dédiée dans le cadre prévention. »*
- **R39:** « *Obligation. »*
- **R58:** « *En la rendant obligatoire. »*
- **R61:** « *Vaccination obligatoire. »*
- **R96:** « *Vaccination obligatoire des hommes et des femmes. »*
- **R100:** « *La rendre obligatoire. »*
- **R103:** « *Vaccination obligatoire. »*

i) Médecine scolaire.

- **R47:** « *Information au niveau scolaire lors des cours sur la sexualité. »*
- **R88:** « *Par l'enseignement scientifique scolaire. »*
- **R95:** « *Rassurer, informer aux collèges. »*
- **R97:** « *En parler au collègue. »*
- **R99:** « *Par la médecine scolaire. »*

j) Envoi d'un courrier au domicile.

- **R30:** « *En envoyant un courrier systématique aux parents d'enfants juste avant leurs 11 ans. »*
- **R68:** « *Campagne publicitaire ++, envoi d'un rappel de la sécu chez les filles concernées. »*

k) Baisse du prix du vaccin.

- **R5:** « *Vaccin moins cher.* »
- **R51:** « *Prix raisonnable / précision sur les effets secondaires dont la fréquence est pour la plupart "indéterminée" d'après le laboratoire.* »

l) Vaccin nonavalent.

- **R35:** « *En commercialisant rapidement le nonavalent.* »

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis(e) 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 leurs 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 sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : L'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde. C'est une condition nécessaire au développement des lésions cancéreuses au niveau anogénitale. La vaccination anti-HPV est recommandée depuis 2007. La couverture vaccinale (CV) était de 14% en 2015 pour un objectif de 60% souhaité par le plan cancer 2014-2019. L'objectif de l'étude est d'identifier les freins à la vaccination anti-HPV, les objectifs secondaires sont d'identifier les axes d'amélioration de la vaccination.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une enquête de pratique descriptive quantitative menée du 22 mai au 31 juin 2018 sous forme de questionnaire anonyme auto-administré auprès de 350 médecins généralistes du département des Pyrénées-Atlantiques tirés au sort. Les médecins étaient contactés par téléphone ou par mail et le questionnaire envoyé après recueil de leur consentement.

Résultats : 240 médecins ont accepté de participer à l'étude et 156 questionnaires étaient exploitables. L'analyse descriptive a identifié trois freins à la vaccination: le manque d'information de la population générale (80,1%), le refus global de la vaccination (79,5%) et la peur de l'émergence de maladies auto-immunes (MAIs) de la part des patientes/parents (69,2%). L'analyse en sous-groupes qui a comparé les médecins qui proposaient la vaccination aux jeunes filles (VJF) à ceux qui ne la proposaient pas (VPJF) ont objectivé comme freins: le sexe masculin ($p=0,0019$), l'absence de formation médicale continue ($p=0,0052$), le manque de recul ($p=0,0097$), la peur de l'émergence de MAIs de la part des médecins ($p=0,0073$), le doute sur l'efficacité du vaccin ($p<0,001$), la peur de l'émergence de nouveaux HPV oncogènes ($p=0,02$), la pression de l'industrie pharmaceutique ($p=0,0023$) et les patientes non concernées par la vaccination ($p=0,036$). Une campagne d'information auprès de la population cible est l'axe le plus important identifié afin d'améliorer la CV.

Conclusion: De nombreux freins à la vaccination ont été identifiés, en lien avec les patientes, les médecins ou aux vaccins eux-mêmes. L'information de la population cible est le meilleur axe pour améliorer la CV.

Mot-clés : papillomavirus, couverture vaccinale, freins à la vaccination.

ABSTRACT

Introduction: Human papillomavirus (HPV) infection is the most prevalent sexually transmitted infection in the world. It is a prerequisite for the development of cancerous lesions at the anogenital level. Anti-HPV vaccination has been recommended since 2007. Immunisation coverage (CV) was 14% in 2015 with a target of 60% desired by the 2014-2019 cancer plan. The objective of the study is to identify the barriers to HPV vaccination, the secondary objectives are to identify areas for improvement of the vaccination.

Materials and methods: This is a quantitative descriptive survey of patients conducted from May 22 to June 31, 2018 in the form of an anonymous self-administered questionnaire to 350 general practitioners from the department of Pyrénées-Atlantiques drawn by lot. The doctors were contacted by phone or email and the questionnaire sent after collection of their consent.

Results: 240 physicians agreed to participate in the study and 156 questionnaires were usable. The descriptive analysis identified three barriers to vaccination: the lack of information of the general population (80.1%), the global refusal of vaccination (79.5%) and the fear of the emergence of autoimmune diseases (MAIs) from patients / parents (69.2%). The subgroup analysis that compared the physicians who offered the vaccination (VJF) to those who did not (VJVP) had objectivity as an obstacle: the male sex ($p = 0.0019$), the lack of continuing medical education ($p = 0.0052$), lack of follow-up ($p = 0.0097$), fear of doctors' emergence of MIS ($p = 0.0073$), doubt about effectiveness vaccine ($p < 0.001$), fear of the emergence of new oncogenic HPV ($p = 0.02$), pressure from the pharmaceutical industry ($p = 0.0023$) and patients not involved in vaccination ($p = 0.036$). An information campaign targeting the target population is the most important means identified to improve the CV.

Conclusion: Many obstacles to vaccination have been identified, in connection with the patients, the doctors or the vaccines themselves. The information of the target population is the better means to improve the CV.

Keywords: papillomavirus, vaccination coverage, immunisation obstacle.