HAL
open science

Création d'un outil d'aide à l'information sur la vaccination anti HPV à destination des parents

Sandra Habert

To cite this version:

Sandra Habert. Création d'un outil d'aide à l'information sur la vaccination anti HPV à destination des parents. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02181426

HAL Id: dumas-02181426

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02181426v1

Submitted on 12 Jul 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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2019

Thèse pour le doctorat en médecine générale

DES Médecine Générale

Par

Sandra HABERT

Née le 27 juin 1988 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2019

Création d'un outil d'aide à l'information sur la vaccination anti HPV à destination des parents.

Président du jury : Professeur Jean-Christophe SABOURIN
Directeur de Thèse : Docteur Pascal BOULET
Membres du jury :
Docteur Joël LADNER
Docteur Céline CHANTELOUBE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition

Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(Détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** (disponibilité)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie		

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laetitia **BOURDON** UFR Médecine Générale		
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

- Mr le Professeur Jean-Christophe Sabourin,
  Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

- Mr le Docteur Joël Ladner,
  Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

- Mme le Docteur Céline Chanteloube,
  Merci encore d'avoir accepté de juger cette thèse.

- Mr le Docteur Pascal Boulet,
  Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de juger ce travail. Votre regard éclairé et vos conseils adaptés ont fait murir le projet. Merci pour votre capacité à toujours me pousser plus loin.

- À tous mes enseignants et maîtres de stages,
  Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

- À Docteur Géraldine Grout de Souza,
  Ma future collègue.

- À Dr Isabelle Coffin,
  Et son jeu de batterie inattendu !

- À Thibaut, Lydie et Rodolphe, Jonathan et Alex, mamie Marcelle et Ginette,
  Qui ont rendu les choses si faciles. Merci.

- À ma mère et mon frère,
  Pour leur travail de relecture.
  Merci pour votre présence et soutien.

- À mon père,
  Pour sa confiance indéfectible.

- À tata et tonton Marie,
  Mes grands-parents.

- À mes amis,
  Merci pour tous ces bons moments partagés.

- À Céline,
  Pour avoir rendu ce stage de gynéco si plaisant, pour ces doubles de badminton et pour m'avoir fait l'amitié d'assister à ma thèse !

Sommaire

Liste des abréviations **15**

Avant-Propos **16**

Introduction **18**

Partie 1 : Pourquoi un vaccin ? 18

1. Le PapillomaVirus Humain (HPV) 18
   a. Définition/Classification 18
   b. Prévalence des HPV 19
   c. Transmission et facteurs de risque d'infection 20
   d. Lésions HPV- Induites 20
2. Le cancer du col de l'utérus 24
   a. Epidémiologie 24
   b. Histoire de la maladie 25
   c. Dépistage du cancer du col de l'utérus 27

Partie 2 : Le vaccin anti Papillomavirus 29

1. Histoire de la création du vaccin 29
2. Les vaccins disponibles 30
3. Evolution du calendrier vaccinal 31
4. Couverture vaccinale 33
5. Les études d'efficacité du vaccin 35
6. Polémiques et études sur la sécurité du vaccin 39
   a. Maladies auto-immunes 39
   b. Données de pharmacovigilance et surveillance institutionnelle 42
7. L'aluminium, cet adjuvant controversé 43
8. Questions sans réponses ? 45

Matériels et méthodes **46**

Partie 1 : Elaboration de l'étude 46

1. Objectif et type de l'étude 46
2. Population étudiée et recrutement 46
3. Elaboration du questionnaire et recueil des données 46
4. Traitement des données 47

Partie 2 : Elaboration du site 48

1. Choix du logiciel de création de site Web 48
2. Design et nom de domaine 48

Résultats **49**
Partie 1 : Diagramme de flux 49
Partie 2 : Analyse des résultats 49
1. Caractéristiques des répondants 50
2. Le papillomavirus et les infections liées au papillomavirus 53
3. Modalité et informations générales sur la vaccination anti-HPV 55
4. Sécurité et efficacité du vaccin 57
5. Au terme du questionnaire 59
6. Données croisées 64
Partie 3 : Le site internet – Les premiers retours 66
1. « www.vaccinhpv.com » - Aperçu 66
2. Promotion du site 68
3. Les premiers retours 69
Discussion **71**
Partie 1 : Discussion de la méthodologie 71
Partie 2 : Discussion des résultats 72
1. Les caractéristiques du panel 72
2. Les principaux enseignements de l'étude 74
Partie 3 : Site internet et perspectives 80
Conclusion **84**
Bibliographie **86**
Annexes **95**
Annexe 1 : Etudes sur l'efficacité du vaccin anti HPV 95
Annexe 2 : Affiche de recrutement 96
Annexe 3 : Questionnaire abrégé 97
Annexe 4 : Mail envoyé aux participants 111
Annexe 5 : Affiche réalisée pour la promotion du site 112
Annexe 6 : Carte de visite recto et verso 113
Annexe 7 : Questionnaire de satisfaction pour le site internet (capture d'écran) 114
Résumé **115**

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CCI : Commission de conciliation et d'indemnisation

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CTV : Comité Technique des Vaccinations

Francim : France-cancer-incidence et mortalité : réseau français des registres du cancer

GACVS : Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPV : Human PapillomaVirus

Ifop : Institut français d'opinion publique

INCA : Institut National du Cancer

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

MAIs : Maladie Auto-Immunes

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MFM : Myofasciite à Macrophage

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGR : Plan de gestion des risques

URML : Union Régionale des professions de Santé de Normandie

SEP : Sclérose En Plaques

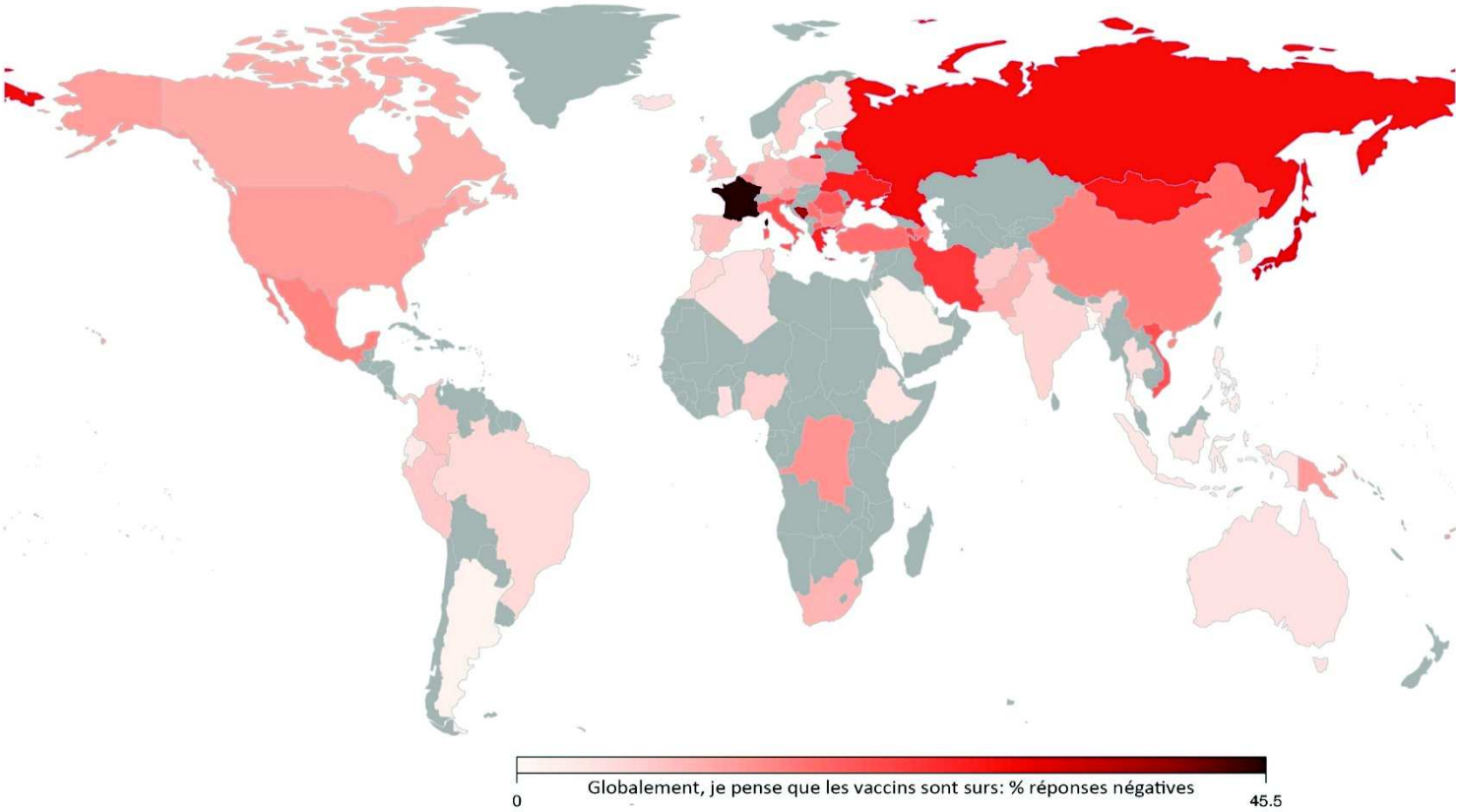
SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

Avant-Propos

Depuis plusieurs années, on observe une défiance de plus en plus importante des français envers les vaccins.
Un sondage international[1] réalisé en 2016 sur la confiance dans les vaccins dans 67 pays met en exergue cette réticence : 45,2 % en France contre 13 % en moyenne dans les autres pays ont un ressenti négatif sur les vaccins. Ils doutent de leur sureté et de leur efficacité.

Figure 1 - The state of vaccine confidence 2016 : Global insights Through a 67-country survey[1]

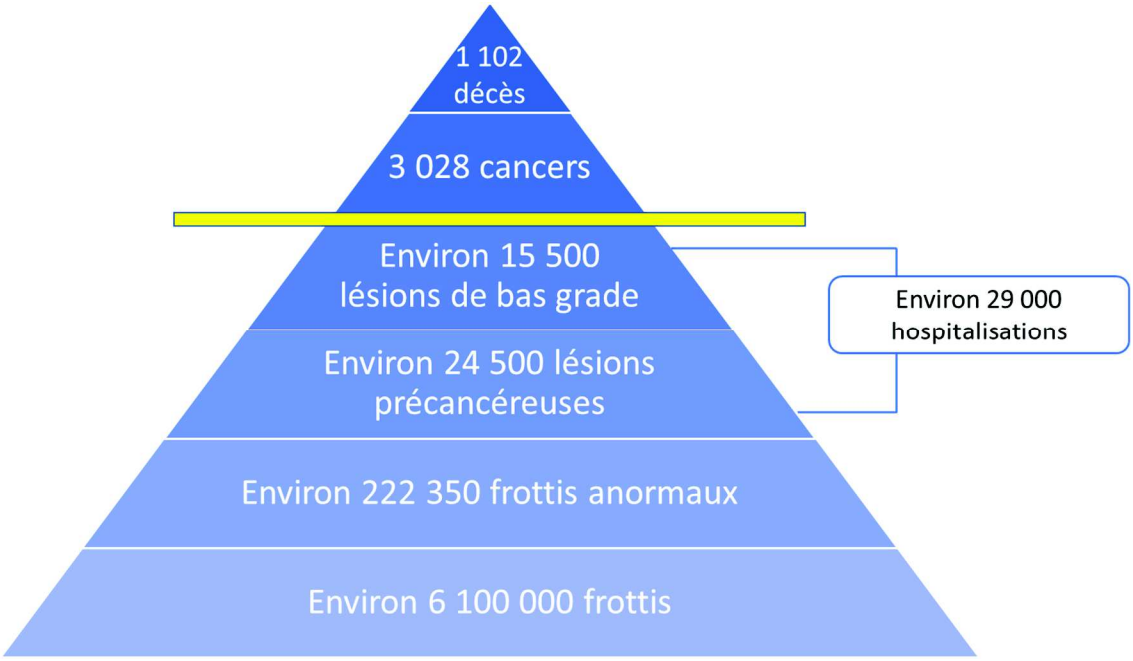


En décembre 2017, l'étude Ifop sur « le complotisme et la France » rapporte que 55 % des français pensent que le ministère de la santé est de mèche avec l'industrie pharmaceutique pour cacher au grand public la réalité sur la nocivité des vaccins.[2]
Plusieurs polémiques ont contribué à alimenter cette méfiance. On se souvient de la suspension en 1998 de la vaccination contre l'hépatite B systématique dans les collèges à la suite d'une controverse sur ce vaccin, accusé de déclencher des scléroses en plaques.
Plus récemment, c'est le vaccin Gardasil® qui a créé la polémique en 2013, suspecté de provoquer des maladies auto-immunes (MAI).
Cependant, les résultats du baromètre santé 2016 montrent que les français sont majoritairement favorables à la vaccination en général (75,1 %) mais la vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) est parmi celles qui recueillent le plus d'opinions défavorables (6 %), derrière l'hépatite B (13 %) et la grippe (15 %).[3]

Selon une étude française publiée la même année dans la revue Vaccine[4], un médecin généraliste français sur trois ne souhaite pas recommander le vaccin anti HPV du fait d'une perception défavorable de la balance bénéfices-risques. 60,5 % pensent que les risques de ce vaccin sont insuffisamment connus.

Les conséquences sont rapidement visibles. La vaccination anti HPV a été introduite en France depuis 2007 et, malgré un début prometteur, la couverture vaccinale décroît depuis 2010 pour atteindre en 2016 un taux de 23,6 % des jeunes filles de 15 ans ayant reçu une dose[5]. Bien loin des objectifs du ministère de la santé avec son plan cancer qui visait 60 % de couverture pour l'horizon 2019[6].
En effet, La vaccination anti HPV fait partie d'une vaste campagne contre le cancer instaurée par le gouvernement (plan cancer 2014-2019).
Il s'agit bien d'un enjeu de santé publique puisque le cancer du col de l'utérus a une incidence annuelle estimée à environ 2 800 cas en France et 1 100 décès (données de 2015)[7] ; sans compter la partie cachée de l'iceberg qui recoupe les interventions en lien avec des lésions pré cancéreuses et de bas grades.

Figure 2 - La partie immergée de l'iceberg : données françaises 2013[8]



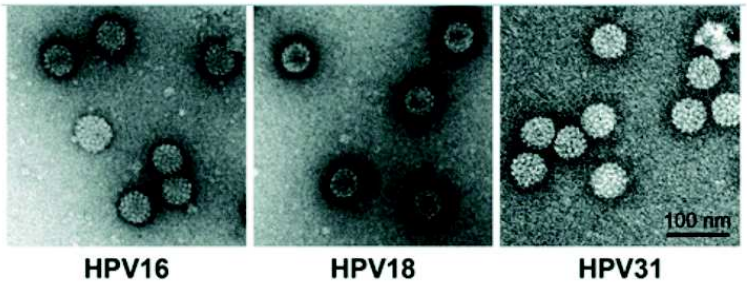
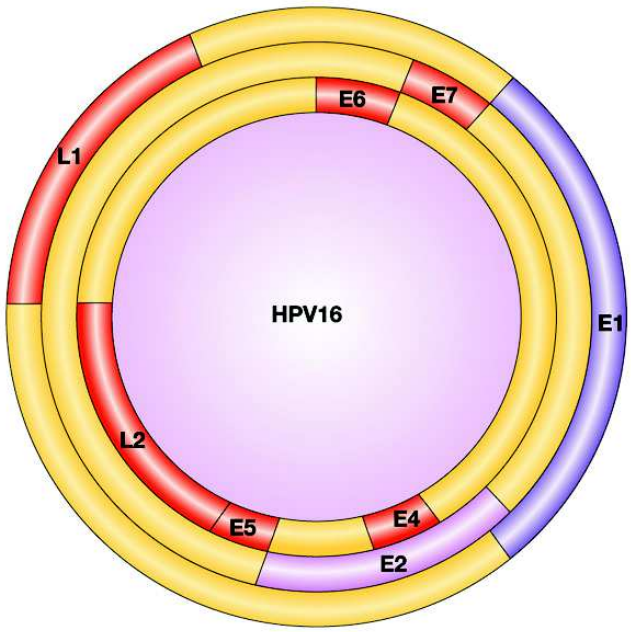
Plusieurs travaux de thèses et études, réalisés entre 2010 et 2016 dans diverses régions de France, s'intéressent aux facteurs influant la décision de vaccination et dégagent comme élément décisif, l'opinion du médecin généraliste et les informations qu'il peut transmettre[3, 9, 10, 11].
Son avis est important pour les patients, et l'existence d'un outil permettant d'informer clairement peut aider celui-ci à les guider dans leur décision.
De plus, les consultations dédiées pour chaque sujet étant souvent difficilement réalisables, une information rapide appuyée par un document plus complet peut constituer un gain de temps.
Le projet s'appuie sur ce constat pour créer avec l'aide de la population ciblée, à savoir les parents de jeunes filles, une source d'informations neutre sous la forme d'un site internet.

Partie 1 : Pourquoi un vaccin ?

1. Le PapillomaVirus Humain (HPV)

a. *Définition/Classification*

Les HPV sont de petits virus à ADN appartenant à la famille des Papillomaviridae. Il s'agit d'une grande famille avec près de 200 génotypes connus.
Les Papillomavirus ont une spécificité d'hôte très étroite permettant de les séparer en 2 catégories : Les papillomavirus Humains (HPV) qui ne contaminent que l'homme et les papillomavirus retrouvés que chez les espèces animales.
Parmi les HPV, 96 ont été séquencés par biologie moléculaire. Ces 96 HPV ont été classifiés selon leur tropisme (cutané ou muqueux) et leur pouvoir oncogène (haut ou bas risque)[12].

Présentation	Illustrations
• **Famille :** Papillimaviridae (Du latin *papilla* : bouton et du suffixe grec *-ome* tumeur) • **Tropisme :** épithélial (Peau et muqueuse) • **Taille :** 45 à 55 nanomètres de diamètre • **Structure de la particule virale :** ○ Virus nu (sans enveloppe) ○ Capside icosaédrique (polyèdre à 20 faces) constituée des protéines L1 et L2 • **Génome :** Molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8 000 paires de bases dont seul un brin est codant. Deux grandes régions codantes : ○ Région **E** *(Early)* codant des protéines non structurales Par exemple E1 est impliquée dans la réplication virale ○ Région **L** *(Late)* codant les protéines de la capside Le nombre accompagnant **E** et **L** correspond à la taille de la région codante (E1 étant la plus longue)	 *Source : Journal of virology ; July 2013 Volume 87 Number 13*  Nature Reviews | Immunology

Parmi les HPV à tropisme muqueux, environ 45 peuvent infecter la sphère anogénitale ; 12 sont considérés de façon certaine à haut risque oncogène pour le col utérin.
Seuls 8 génotypes sont responsables de 90 % des cancers du col de l'utérus en France, parmi eux les HPV 16 et 18 sont mis en cause dans 70,7 % des cas[13] (Etude EDITH).
Il s'agit des 2 génotypes principaux visés par les 2 vaccins anti HPV commercialisés en France.

Tableau 1 – Classification des HPV selon leur potentiel oncogène[13]

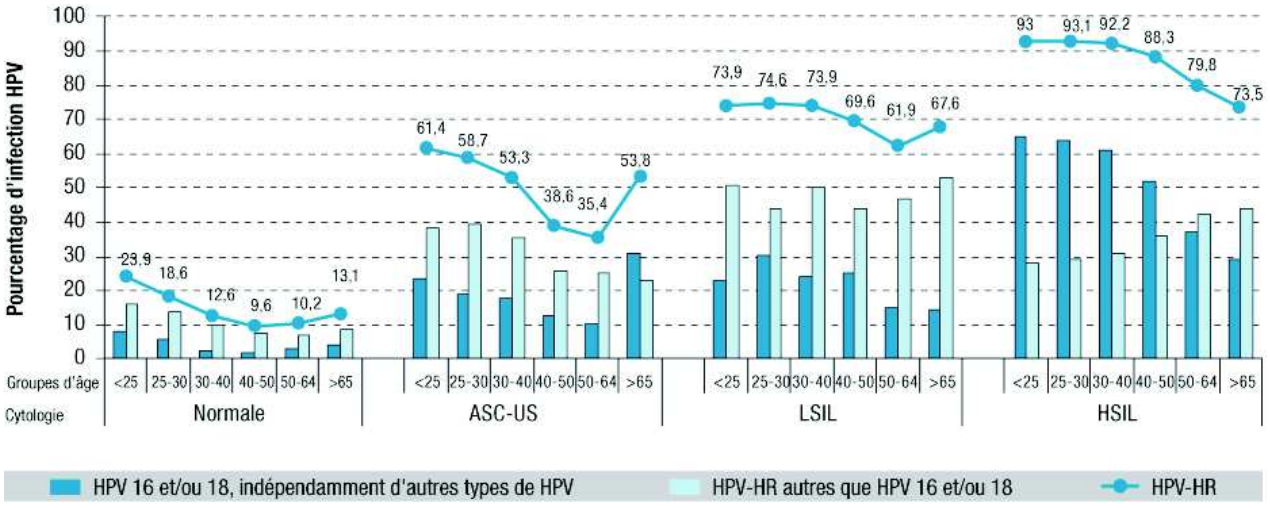
Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène	Type de virus
Haut risque	**16**, **18**, 45, 31, 33, 35, 52, 58, 39, 51, 56, 59 (Par ordre de fréquence)
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

b. *Prévalence des HPV*

L'infection par le virus HPV est l'IST la plus fréquente au monde. On estime qu'environ 7 femmes sur 10 ont été exposées au moins une fois durant leur vie aux HPV.[14]
C'est durant le début de l'activité sexuelle que la prévalence est la plus élevée. En effet, elle est estimée avant 30 ans à environ 30 % puis diminue progressivement avec l'âge (10 % entre 30 et 50 ans, 5 % au-delà).[15]
Le pic se situe entre 20 et 24 ans à l'image de ce que l'on retrouve aux USA et au Canada. Sur les continents africains la prévalence globale est plus élevée, atteignant les 26 %.

Une étude française avait pour objectif de connaitre la distribution des HPV sur les frottis réalisés dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus.[13] Le recueil a été effectué entre 2009 et 2012 dans les régions participantes aux expérimentations de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

Figure 3 - Prévalence de l'infection HPV par classe d'âge et résultat de frottis[13]



ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithélialede haut grade ; HPV-HR : HPV haut risque.

On constate que les HPV 16/18 étaient détectés dans 64 % des lésions de haut grades (HSIL) chez des femmes âgées de moins de 30 ans. Cela suggère que l'impact de la vaccination sera d'abord observé chez les femmes jeunes.
Ces données auront aussi leur importance pour juger de l'éventuelle évolution des différents génotypes anogénitaux en France dans le temps sous l'influence, notamment, du dépistage et de la vaccination.

c. *Transmission et facteurs de risque d'infection*

Il existe plusieurs modes de contamination par le virus HPV : transmission par contact direct, indirect par l'intermédiaire d'objets contaminés et une contamination materno-fœtale.

La transmission par contact direct est la plus fréquente notamment lors des rapports sexuels avec pénétration. Le risque de transmission homme-femme est de 60 à 70 % après un rapport non protégé avec un partenaire infecté.[16]
Cependant, le virus peut être présent sur différentes zones anogénitales (poils pubiens, scrotum, sécrétions génitales…) rendant possible une infection sans pénétration. Les rapports oraux et anaux sont également concernés.
Le préservatif ne présente donc pas un moyen fiable pour prévenir l'infection par HPV puisque celui-ci ne couvre pas toutes les zones contaminées. Toutefois, les femmes utilisant des préservatifs dans plus de la moitié de leurs rapports ont un risque de contamination diminué de 50 % par rapport à celles qui l'utilisent rarement.[17]

Même si plus anecdotique, la capside du virus HPV est très résistante et permet au virus de survivre dans le milieu extérieur et contaminer linges, sols ou bain d'une personne infectée.
Enfin, la contamination de la mère à l'enfant est également possible lors d'un accouchement voie basse. La contamination in utéro par passage transplacentaire a également été décrite.

Les modes de transmissions étant similaires, plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement inoculés à une même personne. Les co-infections sont de l'ordre de 20 à 30 % chez les femmes.

Certains facteurs augmentant le risque d'infections aux HPV ont été décrits, la plupart liés au comportement sexuel. Parmi eux, une activité sexuelle précoce, le nombre de partenaires et les antécédents d'IST.[16, 18]

d. *Lésions HPV- Induites*

Les virus HPV sont responsables de multiples lésions, la plupart heureusement bénignes.
Parmi elles, les condylomes génitaux (ou verrues génitales) appartiennent aux infections sexuellement transmissibles qui touchent aussi bien les hommes que les femmes. Ils sont particulièrement contagieux, on estime que 65% des personnes ayant un partenaire contaminé contractent la maladie.[19] Malgré sa bénignité, les condylomes ont un caractère récidivant dans 30 % des cas et la répercussion sur la vie psycho-affective des personnes est importante.
Ces lésions sont associées principalement aux HPV 6 et 11, tous deux ciblés par les vaccins quadri et nonavalent.

Le papillome est une tumeur épithéliale bénigne pouvant survenir à tout âge mais préférentiellement entre 20 et 40 ans. Des lésions multiples associant papillomes, verrues vulgaires peuvent être l'expression d'une immunodépression tel que le VIH.

Figure 4 - Lésions HPV induites

Bien que le cancer du col de l'utérus soit la principale lésion maligne impliquant les HPV, ceux-ci peuvent être également responsables de néoplasies intra-épithéliales au niveau vaginal et vulvaire.
Ils ont aussi été isolés dans 46 % des cancers oropharyngés.[20, 21] Leur prévalence dans la zone oropharyngée a fortement augmenté ces dernières années notamment chez les femmes et est liée aux modifications des habitudes sexuelles. L'infection HPV est ici un facteur de risque des cancers épidermoïdes de l'oropharynx et du pharynx.

Le lien entre cancer anal et l'infection au HPV 16 est considéré comme causal par le centre de recherche sur le cancer.[19] Une étude française a montré la présence d'HPV dans 96,7 % des cas.[22]
C'est un cancer rare dans la population générale avec une incidence plus élevée chez les hommes homosexuels, mais celle-ci est en progression depuis les 20 dernières années (le nombre de nouveaux cas en 2015 en France a été estimé par FRANCIM d'environ 1 460 cas[21]). De nouveau, l'évolution des pratiques sexuelles expliquerait en partie ces chiffres.

Enfin, entre un quart et la moitié des cancers du pénis seraient attribuables à des infections HPV à haut risque oncogènes. Un lien causal avec le HPV 16 est établi depuis 2012[19].
Son incidence est faible en Europe et ou Amérique du Nord (0.1 à 1.5/100 000). Elle est plus élevée en Asie, en Amérique du Sud ou l'Afrique. C'est un cancer à haut degré de malignité avec un risque de mortalité élevé[23].

Figure 5 - Nombre estimé de nouveaux cas de cancers liés aux HPV par an (France 2015) [21, 24]

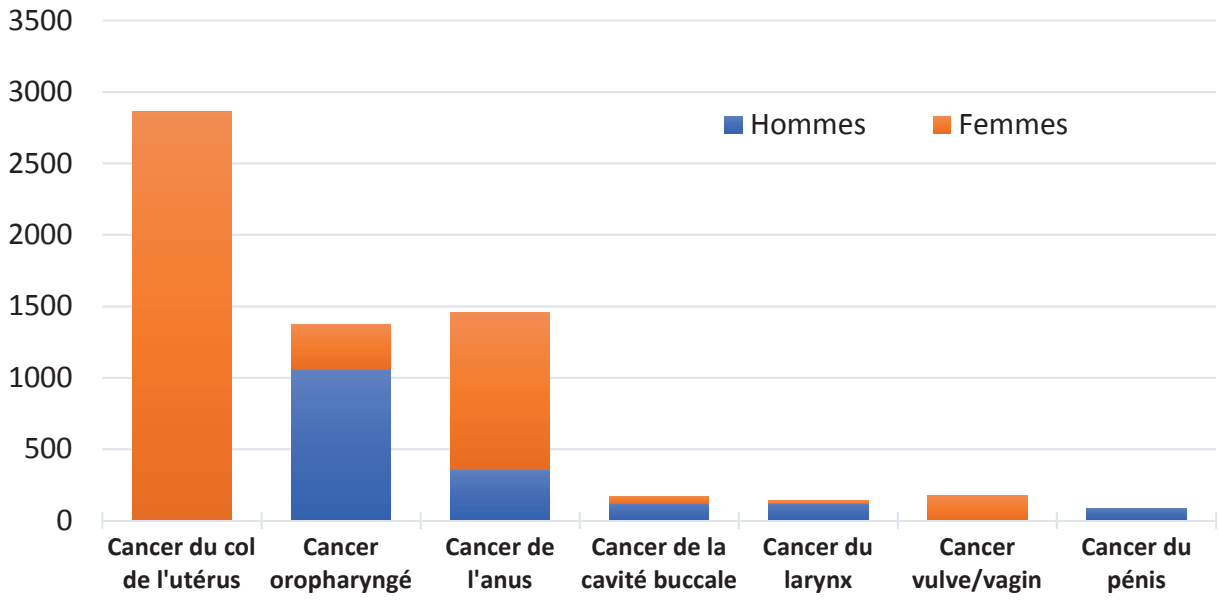


Tableau 2 - Lésions cutanéo-muqueuses et génotypes viraux associés[12]

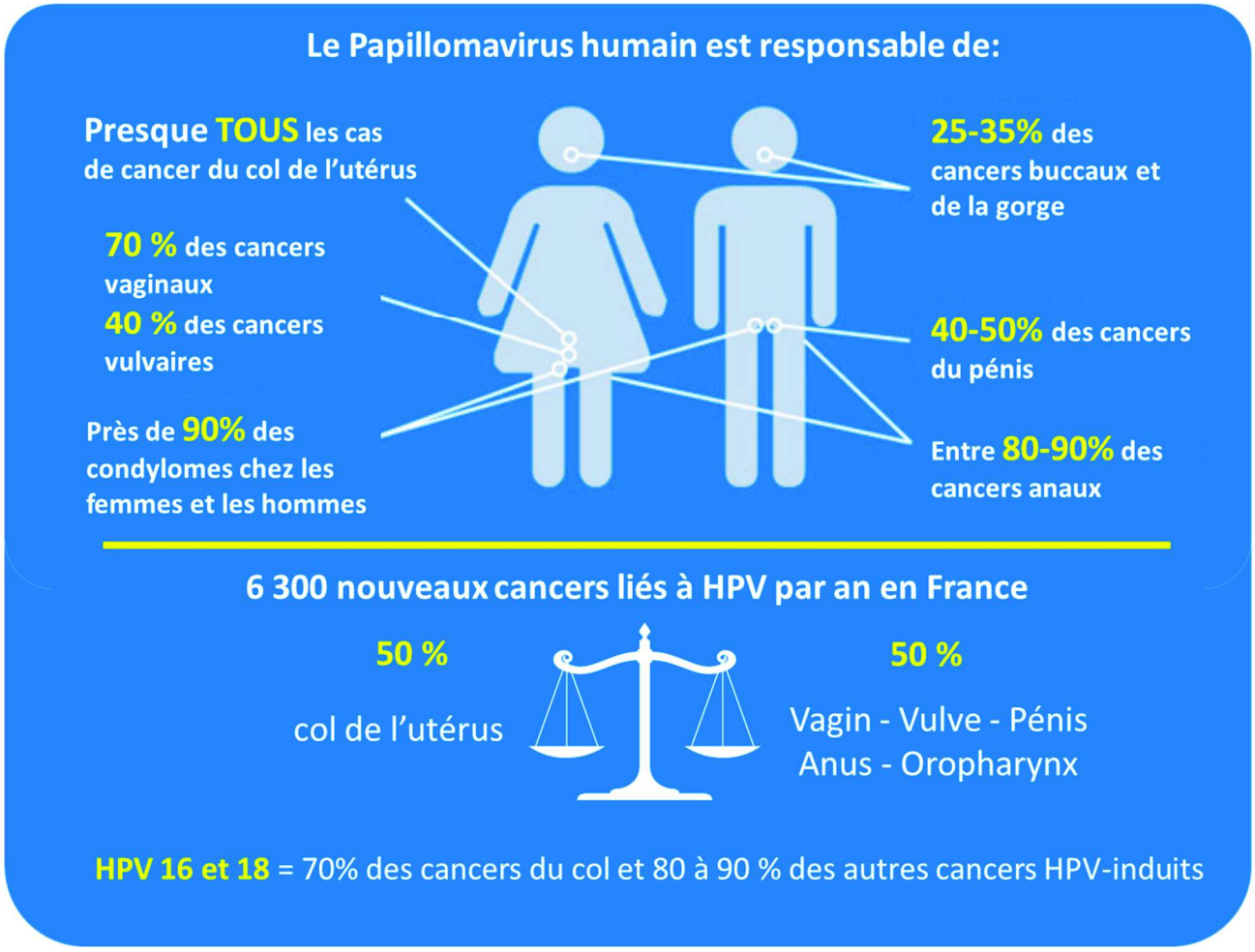
Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 27 et 49 chez les immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20 à 25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	**16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68
	Lésions dysplasiques	**6, 11**, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	**6, 11**
	Tumeur de Buschke-Loewenstein (condylome acuminé géant)	**6, 11**, 54
	Maladie de Bowen (dyskératose vulvaire de la femme ménopausée)	**16**, 34
Muqueuse oropharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	**6, 11, 16**
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	**6, 11**, 32

Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 50 à 60 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade, de 70% des cancers du col de l'utérus et de 80 % des cancers anaux.

Les génotypes 31, 33, 52 et 58 sont responsables de 30 à 40 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade, 15 à 20 % des cancers du col et de 18 % des cancers du vagin, 10 à 14 % des cancers de la vulve et 4 à 11 % des cancers anaux[25].

Ainsi les infections HPV englobent des pathologies multiples, allant pour les plus graves à des pathologies cancéreuses aux lésions souvent bénignes mais potentiellement impactantes sur la qualité de vie que ce soit pour les femmes ou les hommes.

Figure 6 - Responsabilité du Virus HPV dans certains cancers [19, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 29]

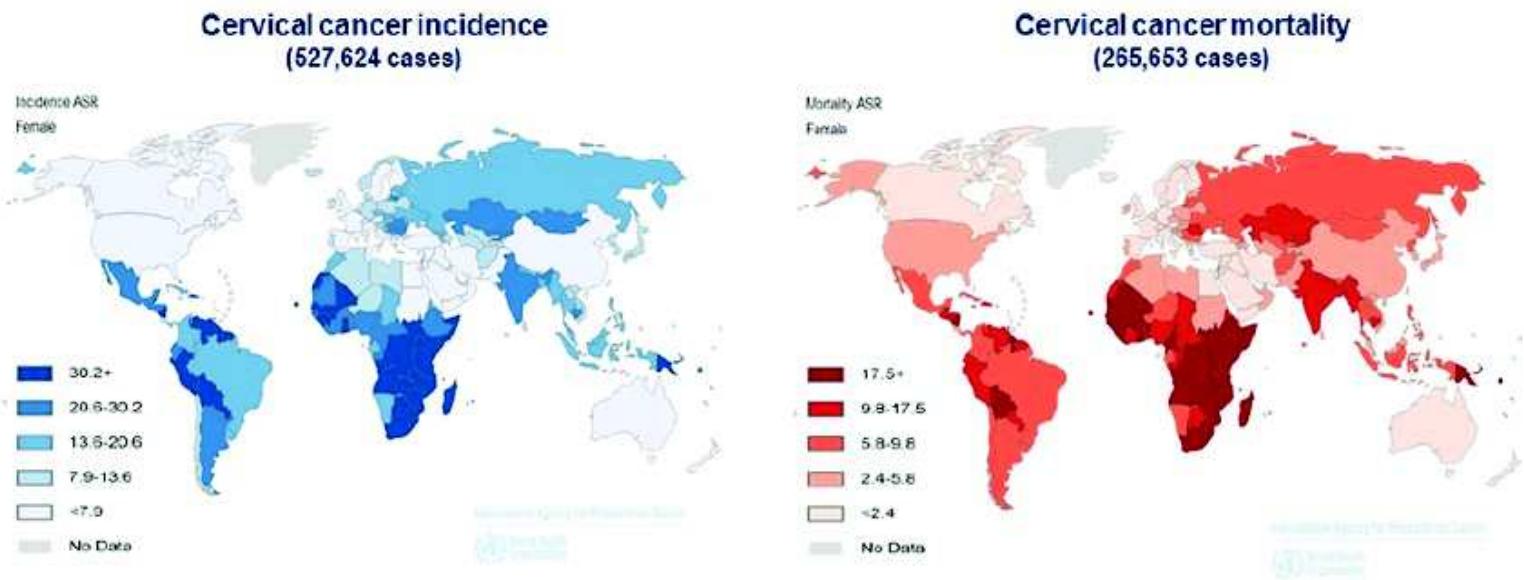


2. Le cancer du col de l'utérus

a. Epidémiologie

Quatrième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde (près de 530 000 nouveaux cas, dont 84 % dans les pays en voie de développement en 2012)[30], la France présente quant à elle environ 2 800 nouveaux cas par an avec un pic d'incidence vers 40 ans[7].
C'est l'une des plus faibles incidences de la planète (environ 5,9 cas pour 100 000 femmes).
Ce sont les pays en voie de développement qui sont les plus touchés. Le cancer du col de l'utérus représente en effet la première cause de mortalité par cancer dans ces populations féminines. En 2012, parmi les 270 000 décès imputables à ce cancer, plus de 85 % touchaient les pays à revenu faible ou intermédiare[30].

Figure 7 - Taux d'incidence et de mortalité mondial pour 100 000 habs (GLOBOCAN 2012)



Même si la France et les autres pays industrialisés, présentent un taux de mortalité bien moindre, le cancer du col de l'utérus est la cause chaque année de près de 1 100 décès en France avec un pic de mortalité entre 50 et 64 ans.[7]
La facilité d'accès aux soins et au dépistage dans les pays industrialisés permet d'expliquer en partie ces différences.

L'incidence du cancer du col de l'utérus ne cesse de diminuer en France depuis 1980. On estime son taux de décroissance annuel à 2,9 %. Cependant depuis les années 2000 un plateau semble atteint. En 2012, le cancer du col de l'utérus était le onzième cancer chez la femme en France par sa fréquence.[31]
Il est à noter que la Normandie fait partie, avec les Hauts de France et la Bourgogne, des régions les plus touchées par ce cancer. Ces disparités seraient partiellement liées à une insuffisance des pratiques de dépistage au sein des populations défavorisées.[32]

b. *Histoire de la maladie*

Il est aujourd'hui établi scientifiquement que la contamination par un HPV oncogène est un élément nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus. C'est une tumeur viro-induite.
Cependant, la contamination n'est pas obligatoirement synonyme de cancer à long terme.
Il existe en effet dans la grande majorité des cas, une régression spontanée de l'infection, en particulier chez la femme de moins de 30 ans : il s'agit de la clairance virale des HPV.
On estime en moyenne que 70 % des infections disparaissent sans traitement en 1 an et 90 % en 2 ans[24].
Ce phénomène s'explique notamment par la production d'anticorps dirigés contre la capside virale (protéines structurales L1 et L2) permettant de l'éliminer.[33]
C'est d'ailleurs la production de ces anticorps que cherche à stimuler les vaccins contre le papillomavirus.

Si l'infection par HPV oncogènes n'est pas suffisante pour développer un cancer, certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogénèse[34, 35].

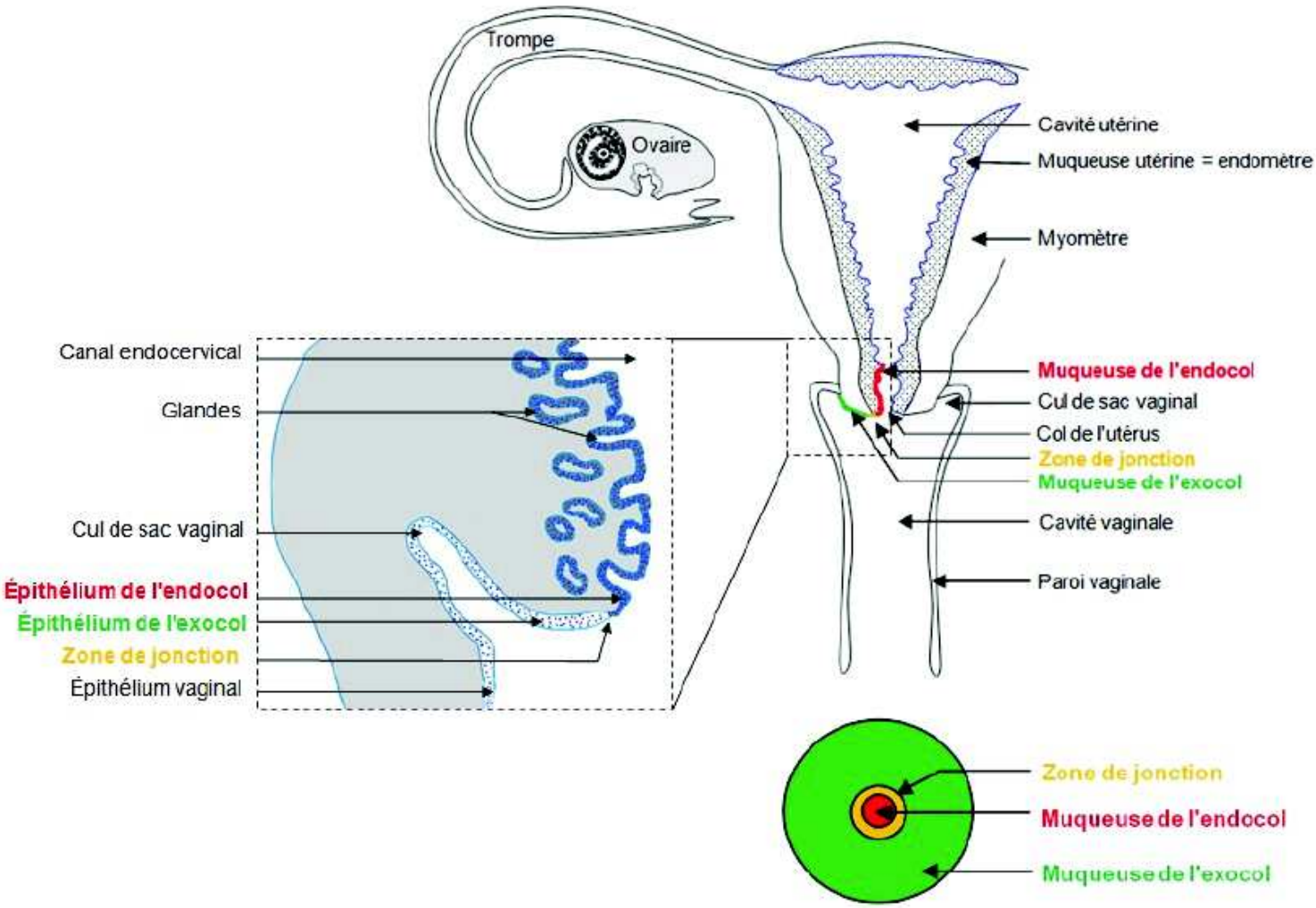
Tableau 3 – Facteurs favorisants la persistance de l'infection HPV [33, 34, 35]

Facteurs environnementaux ou exogènes	Cofacteurs viraux	Facteurs endogènes (propres à l'individu)
Utilisation au long cours d'une contraception orale (> 5 ans) OR = 1,4	HPV 16 ou 18	Facteurs génétiques codant pour le système HLA (Human Leukocyte antigen)
Tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) OR = 2	Charge virale élevée (surtout si HPV 16)	Implication d'hormones endogènes (nombre de grossesses : OR = 4 si > à 7, statut ménopausique)
Existence d'autres IST (Herpes Simplex Virus ou Chlamydia Trachomatis)	Infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype	Déficit immunitaire constitutionnels
Défaut d'immunité acquis (VIH : OR = 6, Transplantation…)		
Exposition in utéro au diethylstilbestrol : œstrogène de synthèse utilisé dans les années 50 à 70 pour réduire le risque de fausse couche.		

C'est au niveau de la jonction pavimento-cylindrique du col que le développement des dysplasies est le plus propice. Il s'agit d'une zone de fragilité où les virus peuvent pénétrer

aisément car cette région subit des remaniements permanents du fait de sa situation entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol[12].
De plus, lors de la puberté, la grossesse et la prise de contraceptifs de façon prolongée, la zone de jonction du col est plus étendue, et pourrait accroitre la sensibilité de la muqueuse avec l'infection HPV[34].

Figure 8 - Anatomie de l'utérus[12]



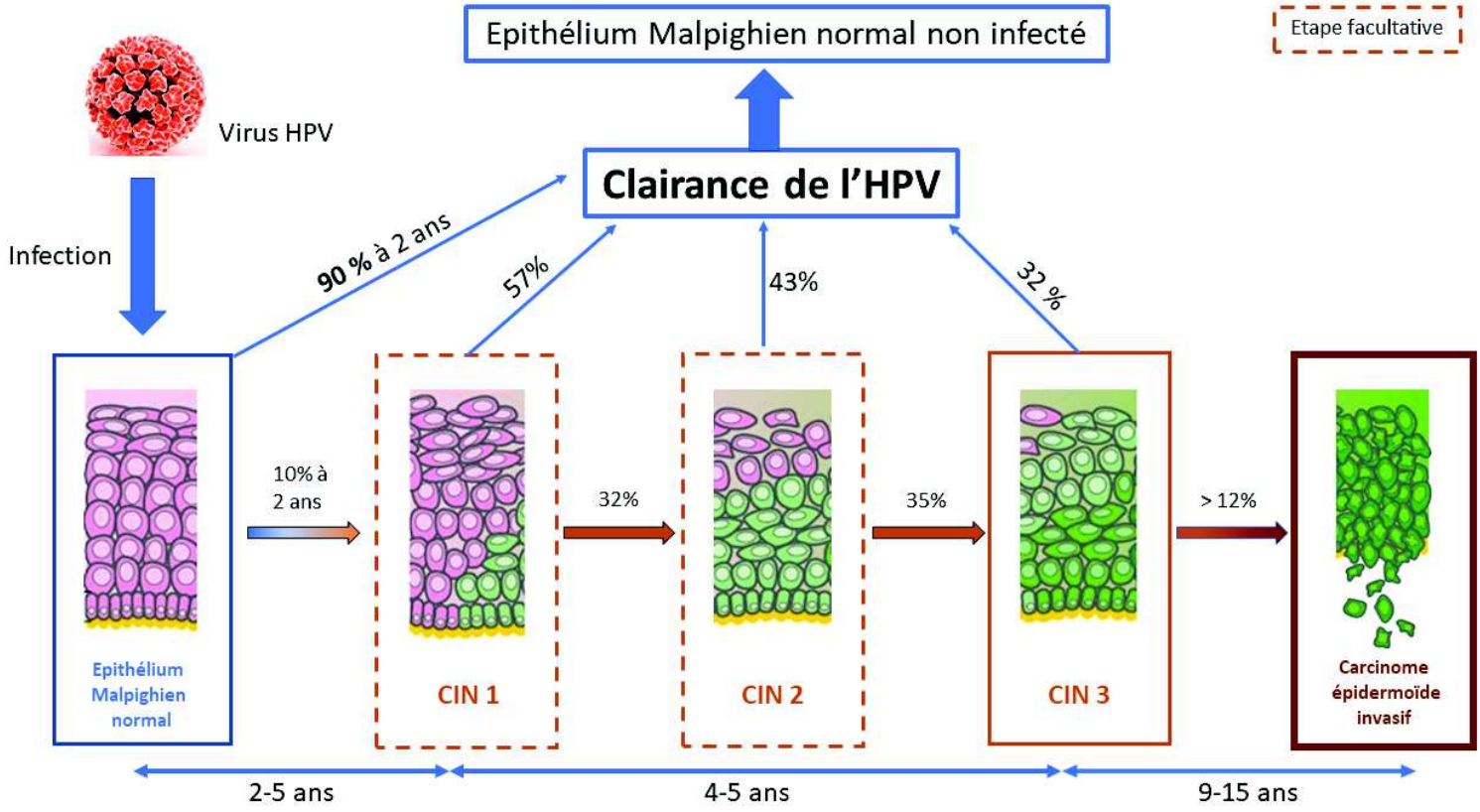
Source : http://www.chups.jussieu.fr et http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique
Schéma : S.Beaudin

Il existe 2 types histologiques selon l'épithélium à partir duquel se développe le cancer :

- Le carcinome épidermoïde, la forme la plus fréquente (90 % des cancers du col de l'utérus) se développe au niveau de l'exocol, à partir de l'épithélium malpighien.
- L'adénocarcinome (10 % des cancer du col) se développe au niveau de l'endocol, à partir de l'épithélium glandulaire. L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est moins connue, de plus, les lésions précancéreuses glandulaires sont plus difficiles à dépister par la cytologie.

Il existe d'autres formes histologiques mais celles-ci sont rarissimes (sarcomes, mélanomes, lymphomes[34]…)

Figure 9 - Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus[33, 24]



c. <u>Dépistage du cancer du col de l'utérus</u>

Le cancer du col de l'utérus fait partie intégrante du « plan cancer 2014-2019 » présenté il y a 5 ans[6].
Le dépistage du cancer du col de l'utérus a été généralisé en 2018 à toute la France en se basant sur les résultats encourageants des évaluations épidémiologiques de treize départements pilotes (Alsace, Isère, Auvergne (4 départements), Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, Val-de-Marne, Martinique et La Réunion).
Le Royaume-Uni, qui a mis en place à la fin des années 80 le programme NHS Cervical screening, a vu diminuer de moitié la mortalité du cancer du col de l'utérus entre 1989 et 2010 où on dénombre moins de 900 décès par an.

Auparavant le dépistage de cancer du col de l'utérus en France est un dépistage individuel dit opportuniste. Il ne permettait pas un taux de couverture optimal, celui-ci ayant été estimé à moins de 60 % en 2010-2013[24].
De plus, sur les recommandations actuelles, qui préconisent un frottis tous les 3 ans entre 25 et 65 ans (après 2 frottis annuels normaux), on constate que plus de 50 % des femmes ne sont pas assez dépistées, 40 % le sont trop fréquemment et seulement 10 % ont un rythme de suivi adéquat.[3]
La mise en place du dépistage organisé du col de l'utérus a pour objectif de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans en atteignant les 80 % de couverture.

L'analyse cytologique du prélèvement de l'endo et exocol lors d'un frottis permet de classifier les lésions selon le système Bethesda.
De façon schématique, les frottis ASC-US sont complétés par un test HPV (seule indication remboursée actuellement), sa positivité impose une étude histologique de la lésion. Les frottis ASC-H, LSIL et HSIL nécessitent une colposcopie d'emblée.
Beaucoup plus rare, les anomalies des cellules glandulaires (AGC) peuvent être complétées par un test HPV (non remboursé dans cette indication) selon les dernières recommandations INCA.[36]
Selon ces analyses la surveillance simple ou une prise en charge thérapeutique pourra être entreprise.

Tableau 4 - Classification cytologique selon le système Bethesda et histologique (Source HAS)[34]

<table>
<tr><th></th><th>Cytologie</th><th colspan="2">Histologie</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Lésions précancéreuses</td><td>ASC-US: cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée
ASC-H: cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade</td><td colspan="2">Atypie</td></tr>
<tr><td>LSIL: lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade</td><td>Koïlocytose
Dysplasie légère</td><td>CIN1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Lésions cancéreuses</td><td rowspan="2">HSIL: lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade</td><td>Dysplasie modérée</td><td>CIN2</td></tr>
<tr><td>Dysplasie sévère
Carcinome in situ</td><td>CIN3</td></tr>
<tr><td>Cancer invasif</td><td colspan="2">Cancer invasif</td></tr>
</table>

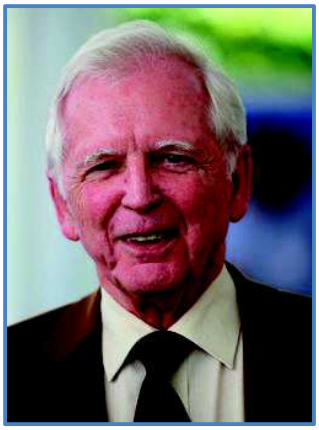
Parmi les stratégies thérapeutiques, la conisation a une place importante. En France, environ 25 000 conisations sont réalisées chaque année[14, 37].
La conisation, geste simple et rapide qui consiste à retirer chirurgicalement une partie du col de l'utérus, n'est pas complètement anodin puisqu'il présente des effets indésirables à court terme (hémorragies, douleurs) mais aussi à long terme. Un antécédent de conisation multiplie par 1,7 à 2,6 le risque d'accouchement prématurée, par 3 le risque de césarienne et par 1,8 à 2,5 le risque de petit poids à la naissance[38, 39].
Lorsque la conisation n'est pas suffisante mais que la lésion a une extension limitée à moins de 2 cm, la trachélectomie (retrait du col dans son ensemble) est proposée pour préserver l'utérus. En raison du cerclage isthmique inhérente au geste, la césarienne est obligatoire lors des grossesses futures.

Les conséquences des traitements des lésions pré cancéreuses ne sont pas anodines sur le plan physique autant que psychologique[40] mais aussi en termes de coût.

La prévention primaire par la vaccination anti HPV a pour but de diminuer les lésions précancéreuses et les effets indésirables qui en découlent.
Une étude française publiée en 2014 dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire donne les premières incidences des lésions précancéreuses du col grâce à une harmonisation du recueil de données. En 2009 le taux d'incidence était de 30,1 pour 1000 000 personnes-années.[41] La surveillance des taux de lésions précancéreuses en France est un marqueur important pour estimer l'impact de cette prévention.

Partie 2 : Le vaccin anti Papillomavirus

1. Histoire de la création du vaccin



C'est en 2008 que le professeur Harald zur Hausen, virologue allemand, obtient le Nobel de physiologie pour ses travaux sur le papillomavirus. Ces recherches ont permis de découvrir le rôle déterminant du virus HPV dans le cancer du col de l'utérus.[42]
Dans le début des années 1970, le Pr Harald zur Hausen étudie des rapports décrivant la conversion de verrues génitales en cellules malignes. Puisqu'il a été démontré que les condylomes contenaient des particules d'HPV, il suspecte que ces mêmes HPV pourraient être l'agent causal du cancer du col de l'utérus.
En 1974, les premiers travaux consistant à extraire et étudier des particules virales à partir de biopsies de condylomes, permettent de mettre en lumière l'existence de différents types d'HPV et ce en grand nombre.
Le premier ADN complétement isolé et cloné à partir d'une biopsie de condylome est un HPV-6 en 1979 par les collègues du Pr Harald zur Hausen : Lutz Gissmann et Ethel-Michele de Villiers.
La déception initiale de ne pas détecter cet ADN sur les biopsies des cancers cervicaux est brève car l'ADN d'HPV-6 permit d'isoler un autre ADN d'HPV proches des condylomes : le HPV-11. Et ainsi, de proche en proche d'autres types d'ADN d'HPV sont isolés notamment l'HPV-16 en 1983 et l'HPV-18 en 1984, tous deux responsables de plus de 70% des cancers du col.
En parallèle, la meilleure compréhension du mécanisme de la carcinogène HPV médié permet d'initier le développement d'un vaccin. Les recherches dans ce sens débutent en 1984. Les scientifiques élaborent un vaccin prophylactique à partir de pseudo-particules virales L1 non infectantes et immunogènes. Il n'y a donc pas de matériels génétiques. Ce vaccin empêche l'infection virale par la production d'anticorps dirigés contre la protéine L1 correspondant à la capside du virus.
L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin anti papillomavirus est obtenu en 2006, plus de 20 ans après le début de son élaboration.

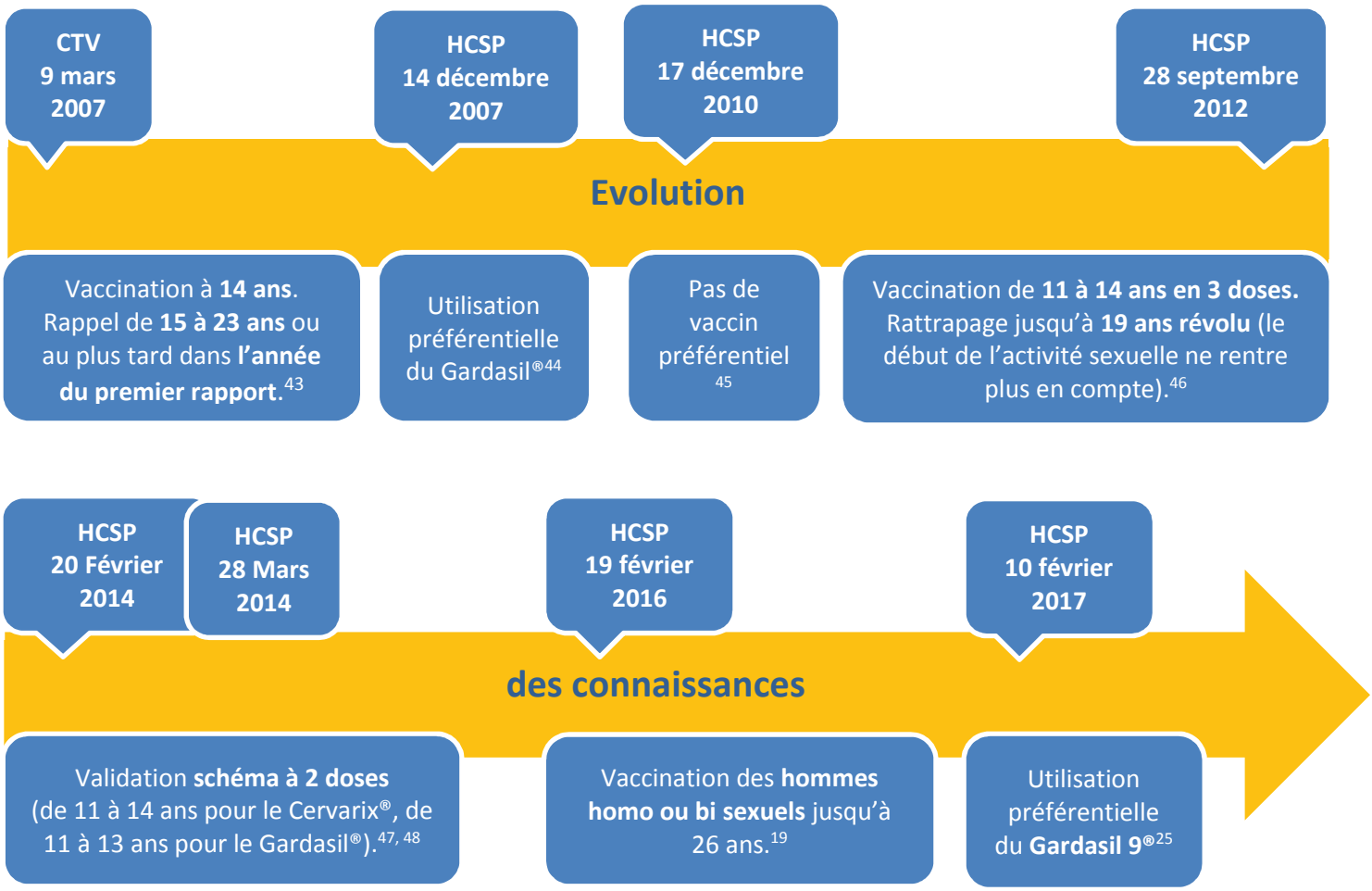
2. Les vaccins disponibles

		Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Présentation				
Caractéristiques principales - Adjuvants		Laboratoire GlaxoSmithKline	Laboratoire Sanofi-Pasteur-MSD	
		Vaccin bivalent HPV-16 et 18	Vaccin quadrivalent HPV-6, 11, 16 et 18	Vaccin nonavalent HPV-6, 11, 16 et 18 + HPV-31, 33, 45, 52 et 58
		AS04 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg monophosphoryl lipide A)	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium 225 µg	
Dates clés	AMM Européenne	Septembre 2007	Septembre 2006	Juin 2015
	Commercialisation Française	Mars 2008	Novembre 2006	Aout 2018
	Remb. Sécu 65%	Juillet 2008	Juillet 2007	Aout 2018
Indications		• Lésions génitales et anales précancéreuses et cancéreuses dues à certains types oncogènes d'HPV	• Lésions génitales et anales précancéreuses et cancéreuses dues à certains types oncogènes d'HPV. • Verrues génitales dues à des types HPV spécifiques.	
Population cible en France[25] - Schéma vaccinal		• Jeunes filles de **11 à 14 ans révolus** (schéma 2 doses) et 15 à 19 ans révolus (3 doses) • Personnes immunodéprimés	• Jeunes filles de **11 à 13 ans révolus** (schéma 2 doses) et 14 à 19 ans révolus (3 doses) pour le Gardasil® • De **11 à 14 ans révolus** (2 doses) et 15 à 19 ans révolus (3 doses) pour le Gardasil 9® • Personnes immunodéprimées • Hommes homo ou bisexuels jusqu'à 26 ans (3 doses)[19]	
		2 doses -> 0 - 6 mois 3 doses -> 0 - 1 - 6 mois	2 doses -> 0 - 6 mois 3 doses -> 0 - 2 - 6 mois	
		Si schéma interrompu, les doses manquantes doivent être administrées quelques soit le délai.		
Prix		109.65 €	109,65€	136.70 €
		Co-administration possible avec le vaccin DTPc et Hep B (+ Hep A pour Cervarix®) Pas de données suffisantes pour permettre l'interchangeabilité avec les différents vaccins anti HPV		

3. Evolution du calendrier vaccinal

Depuis la commercialisation en France du premier vaccin anti papillomavirus en 2006, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a émis plusieurs avis sur les modalités de vaccinations selon l'évolution des connaissances.

Figure 10 - Évolution des recommandations vaccinales Françaises liées au HPV



En 10 ans, les recommandations vaccinales ont évolué en accord avec l'état des connaissances sur ces différents vaccins.
Ainsi, la découverte de l'existence d'une protection croisée contre les génotypes oncogènes 31 et 45 pour le Cervarix® et contre le génotype 31 pour le Gardasil® a remis sur un pied d'égalité les deux marques. Le vaccin bivalent apparaissant comme celui présentant une plus grande capacité à induire cette protection croisée. Le mécanisme physiologique n'est pas encore complètement compris mais reposerait sur une relation phylogénétique entre ces différents types d'HPVs.[12]
Pour mémoire, le Cervarix® avait été initialement écarté devant l'insuffisance de données concernant l'efficacité du vaccin sur les lésions précancéreuses, son absence de prévention des lésions dues aux HPV 6 et 11 ainsi qu'aux doutes sur la tolérance de son adjuvant, le ASO4. Ces interrogations levées, l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent n'avait plus raison d'être.

En 2012, l'âge de vaccination passe de 14 à 11 ans. Cette décision repose sur 3 éléments principaux.
Premièrement, l'évolution de l'âge du premier rapport sexuel devenu plus précoce. En effet, l'enquête Inpes de 2010 montre que 14.1% des jeunes filles interrogées déclarent avoir eu leur premier rapport avant l'âge de 15 ans contre 6.3% en 2005.[49]
Deuxièmement, plusieurs études[50] ont démontré que l'immunogénicité était d'autant meilleure que la vaccination était initiée tôt sans que la tolérance en soit altérée.
Enfin, les données de co-administrations permettent la vaccination simultanée avec le rappel dtpCa réalisé en France de 11 à 13 ans.

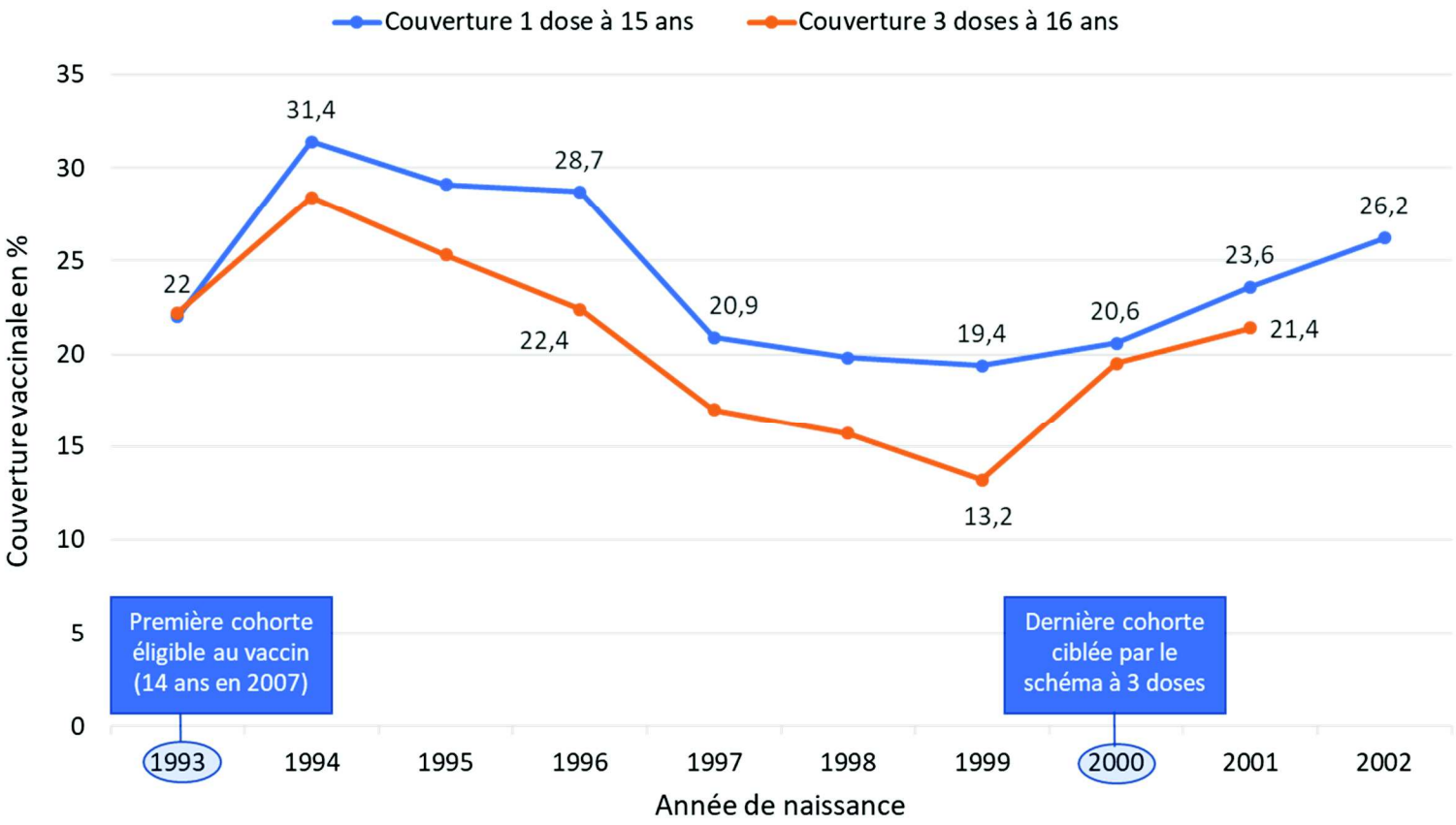
Sous l'impulsion d'une première étude menée au Costa Rica sur l'évaluation de l'efficacité du vaccin bivalent avec moins de 3 doses[51], plusieurs autres études ont pu prouver une efficacité comparable avec un schéma en 2 doses chez les jeunes filles qu'avec un schéma vaccinal complet en 3 doses[52, 53]. Ces nouvelles données ont été mises en pratique dès 2014 en France.

Le vaccin Gardasil 9® a obtenu l'AMM Européenne en 2015, sa mise sur le marché français est effective depuis aout 2018. Il offrirait une protection contre environ 90% des cancers du col et 80% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.[25]
Les dernières recommandations de L'HCSP publiées en février 2017 préconisaient de privilégier le Gardasil 9® au Gardasil® et Cervarix® dès que celui-ci sera disponible et remboursé.

Enfin, il est à noter que si la France recommande la vaccination HPV depuis 2016 aux hommes jusqu'à 26 ans révolus qui ont ou eu des relations sexuelles avec un homme, cinq pays ont mis en place cette vaccination en routine chez les jeunes garçons quel que soit leur orientation sexuelle. Il s'agit de l'Autriche depuis 2008, des Etats-Unis fin 2011, du Canada en 2012, de l'Australie depuis 2013 et de la Suisse en 2015 soutenue par des résultats encourageants des études d'acceptabilité menées aux Etats-Unis[19].

4. Couverture vaccinale

Figure 11 - Couverture vaccinale en % par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une et trois doses (Source SNIIRAM-DCIR, 31/12/2017)[5]



Depuis la commercialisation du premier vaccin HPV en 2007, l'étude de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) permet le suivi de la couverture vaccinale en France chaque année.

Après un début prometteur avec environ 30% des jeunes filles de 15 ans ayant une reçu une première dose, on constate dès 2011 une tendance à la baisse atteignant son taux le plus bas en 2014 avec seulement 19,4 % des jeunes filles de 15 ans ayant initiées le vaccin.

De plus le taux d'abandon entre la première et la troisième dose est de 28 %[25]. Cette chute peut s'expliquer en partie par la médiatisation en 2010 d'articles remettant en cause la sécurité du vaccin HPV.

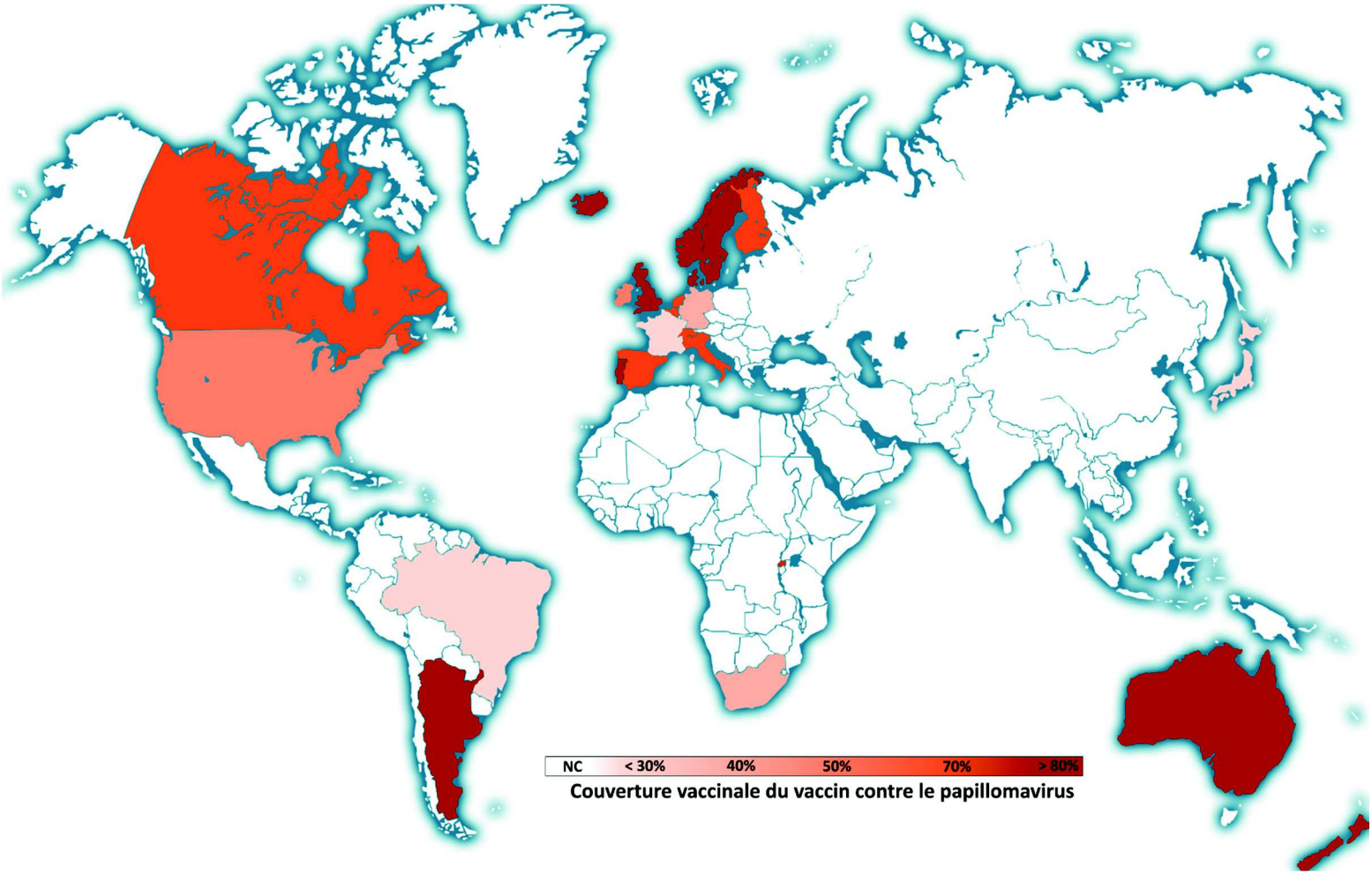
On estime aujourd'hui, que la couverture vaccinale complète pour l'ensemble de la population cible n'a jamais dépassé les 30 %[54, 24]. Un taux de couverture bien insuffisant pour espérer une immunité de groupe.

Une méta-analyse prenant en compte des études réalisées en Australie, au Danemark, en Nouvelle-Zélande et aux Etats-Unis, estime que le risque de survenue de condylomes chez les garçons non vaccinés de moins de 20 ans est réduit de 44 % lorsque que la couverture vaccinale des jeunes filles est supérieure à 50 %[55]. Il s'agit d'une protection indirecte induite par la vaccination des jeunes filles conduisant à la réduction de la transmission hétérosexuelle des infections dus aux HPV.

Dans les pays où la couverture vaccinale n'excède pas les 50 %, les études n'ont montré qu'une réduction du nombre de condylomes chez les femmes âgées de moins de 20 ans sans parvenir à une immunité de groupe protégeant également les femmes plus âgées et les hommes[19].

Certains pays ont choisi de mettre en place la vaccination dans les structures de soins publiques ou en milieu scolaire à l'image du Royaume Uni, du Canada ou de l'Australie. C'est dans ces territoires où l'on observe la meilleure couverture vaccinale.

Figure 12 - Couverture vaccinale selon les pays 2016-2017[56, 57, 58, 59, 60, 61]

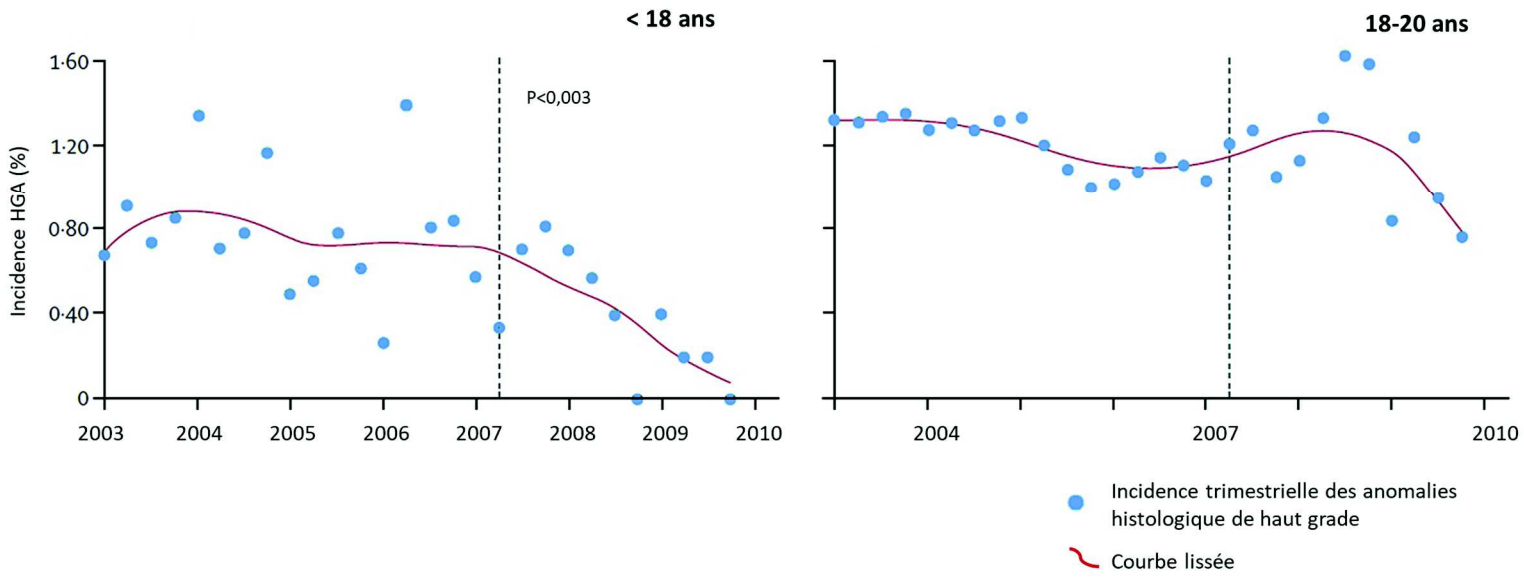


5. Les études d'efficacité du vaccin

L'efficacité des vaccins sur la prévention des lésions précancéreuses (Gardasil® et Cervarix®) et sur les condylomes (Gardasil®) est démontrée par des essais cliniques permettant ainsi leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).[43, 44, 45]
Depuis l'AMM, les études en condition réelles se poursuivent. Une partie vise à estimer son efficacité. En effet de par l'histoire naturelle du cancer de l'utérus, l'intervalle entre l'infection et le développement d'un cancer est de plusieurs dizaines d'années. Les preuves concrètes de l'efficacité des vaccins contre le cancer du col en lui-même n'ont donc pas encore été données. En revanche les études concernant son efficacité sur les infections HPV, les condylomes et les lésions pré cancéreuses représentant des marqueurs précoces, retrouvent toutes une efficacité significative.

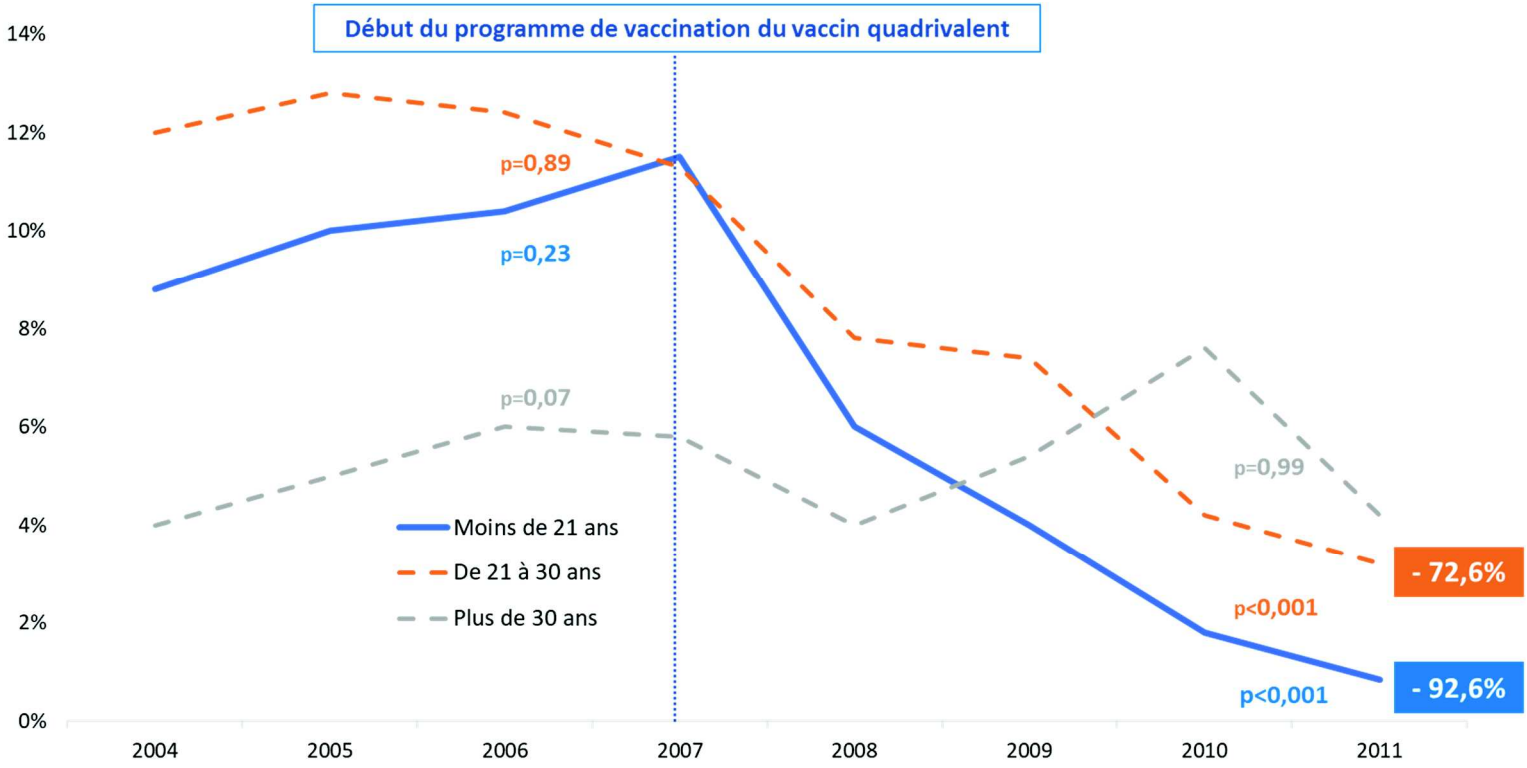
L'une des premières études d'importance a été réalisée dans l'état de Victoria en Australie[62]. Leur politique vaccinale a permis au pays de s'ériger très rapidement parmi les plus hautes couvertures vaccinales au monde et de nombreux travaux de recherches proviennent d'Australie.
Les résultats de cette étude retrouvent une réduction significative de l'incidence des lésions précancéreuses cervicales de haut grades chez les femmes de moins de 18 ans depuis le début de la vaccination.

Figure 13 - Incidence des anomalies histologiques cervicales de haut grade (HGA) par groupe d'age[62]



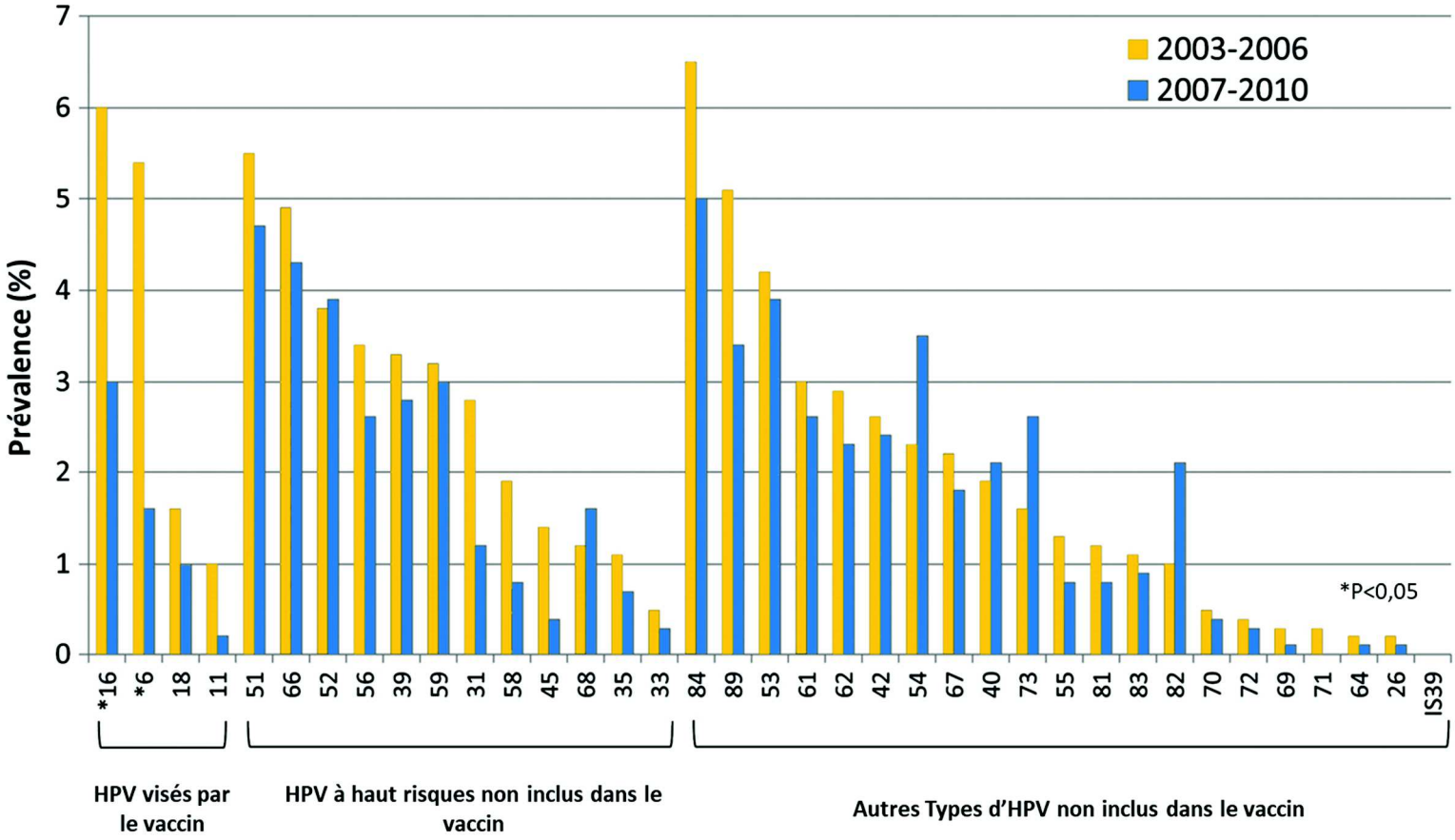
Une autre étude réalisée dans huit dispensaires d'Australie[63] objective une diminution significative de l'incidence des verrues génitales chez les femmes de moins de 21 ans de près de 93 % et de 73 % entre 21 et 30 ans sur la période 2007-2011.

Figure 14 - Proportion de femmes nées en Australie, avec un diagnostic de verrues génitales à la première visite, par groupe d'âge, entre 2004 et 2011. (The British Médical Journal 2013)[63]



Aux Etats Unis, les données de prévalence des HPV avant et après la mise en place de la vaccination ont été analysées[64]. Elles ont montré que dans les quatre années suivant la mise en place du programme de vaccination, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué de 11,5 % à 5,1 % (soit – 56 %) parmi les jeunes filles de 14-19 ans, malgré une couverture vaccinales limitée (32 % pour le schéma complet en 2010).
L'étude a de surcroit montré l'absence d'émergence de génotypes d'HPV non contenus dans le vaccin. Cette inquiétude fait partie des arguments mis en avant contre la vaccination. Aujourd'hui, avec un recul de 10 ans cette affirmation s'est pour l'instant révélée inexacte.

Figure 15 - Prévalence des différents type d'HPV chez les femmes de 14 à 19 ans, en 2003-2006 et 2007-2010 [64]



Une grande revue de la littérature a été publiée en 2016 dans le journal « Clinical Infectious Diseases »[26] incluant des études de cohorte publiées entre 2007 et 2016 sur le vaccin quadrivalent.

Clinical Infectious Diseases

REVIEW ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience

Suzanne M. Garland,[1] Susanne K. Kjaer,[2] Nubia Muñoz,[3] Stan L. Block,[4] Darron R. Brown,[5] Mark J. DiNubile,[6] Brianna R. Lindsay,[6] Barbara J. Kuter,[6] Gonzalo Perez,[6,7] Geraldine Dominiak-Felden,[8] Alfred J. Saah,[6] Rosybel Drury,[8] Rituparna Das,[6] and Christine Velicer[6]

[1]Royal Women's Hospital, University of Melbourne, Murdoch Childrens Research Institute, Victoria, Australia; [2]Danish Cancer Society Research Center and Department of Gynecology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark; [3]Colombian National Institute of Cancer, Bogota; [4]Kentucky Pediatric and Adult Research, Bardstown; [5]Indiana University School of Medicine, Indianapolis; [6]Merck & Co, Inc, Kenilworth, New Jersey; [7]Universidad del Rosario, Bogota, Colombia; and [8]Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France

Dans cet article, 58 études réalisées dans 9 pays différents (Annexe 1) sont passées en revue et permettent d'estimer des réductions maximales d'environ :

- 90% pour les infections à HPV 6/11/16/18
- 90% pour les verrues génitales
- 45% pour les anomalies cytologiques cervicales de bas grades
- 85% des anomalies histologiques de haut grade

Ces chiffres correspondent à la proportion d'infections ou de maladies évitées chez les personnes vaccinées. Ils sont estimés en comparant l'incidence de ces infections dans des populations vaccinées/non vaccinées similaires.

Les résultats sont d'autant meilleurs que la vaccination est réalisée tôt, à l'image de cette étude suédoise[65] où 1,3 millions de femmes de 13 à 29 ans ont été suivies de 2006 à 2013. L'efficacité du vaccin sur les lésions de haut grades (CIN 2 et 3) est de 75 % lorsqu'il est réalisé avant 17 ans contre 46 % entre 17 et 19 ans et 22 % entre 20 et 29 ans.

En mai 2018, a été publié une revue systématique de la collaboration Cochrane[66] évaluant l'efficacité des vaccins mono-, bi- et quadrivalent contre placebo sur les lésions épithéliales de haut grade (CIN2 et CIN3), selon le statut sérologique HPV des participantes avant vaccination et indifféremment du statut.
Vingt-six essais ont été inclus soit 73 428 participantes. Les résultats retrouvaient que chez les femmes vaccinées, comparativement à celles ayant reçu le placebo, le risque relatif de développer une lésion de haut grade (liée ou non aux HPV 16 et 18) était de 0,37 (IC95= 0,25-0,55) chez les patientes préalablement séronégatives et de 0,70 (IC95= 0,58-0,85) quand on considérait l'ensemble des patientes.
Les auteurs ont conclu à une efficacité du vaccin sur les lésions précancéreuses de haut grade chez les femmes âgées de moins de 26 ans avec un haut niveau de preuve.

Cependant, cette revue a été vivement critiquée quelques mois après dans le BMJ Evidence-Bases Medicine[67]. Les auteurs (une équipe de chercheurs du centre Cochrane nordique) dénoncent notamment des conflits d'intérêts (25 des 26 essais sélectionnés étaient financés par des laboratoires pharmaceutiques) et la mise à l'écart de près de la moitié des essais éligibles.
Toutes les critiques ont fait l'objet d'une réponse par l'éditeur en chef de la Cochrane[68] et de nouvelles analyses ont été effectuées avec les essais initialement non inclus sans que les résultats finaux en soient modifiés.

Une dernière étude intéressante sur l'efficacité à long terme du vaccin quadrivalent a été réalisée dans quatre pays du nord de l'Europe[69]. Elle a comparé une cohorte de patientes vaccinées par 3 doses à 10 ans et une cohorte de patientes non vaccinées et retrouve une efficacité de 90 % sur les anomalies cervicales de haut grade liées aux HPV 16 et 18.

Il est à noter que la plupart des études d'efficacité disponibles à ce jour incluent une proportion variable de femmes vaccinées en rattrapage potentiellement déjà infectée avant la vaccination et pouvant ainsi faire diminuer les résultats d'efficacité obtenue par rapport aux études sur des populations sélectionnées. Le vaccin n'étant pas curatif.

Enfin, l'efficacité du vaccin nonavalent n'a pour l'instant été évalué que sur des essais comparatifs pré-AMM par rapport au vaccin quadrivalent : les études cliniques ont démontré une réduction supérieure du taux d'incidence des infections persistantes et de maladies dues aux HPV de type 31, 33 45, 52 et 58 avec Gardasil 9® par rapport au Gardasil®. L'immunogénicité pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18 était non inférieure[25].

6. Polémiques et études sur la sécurité du vaccin

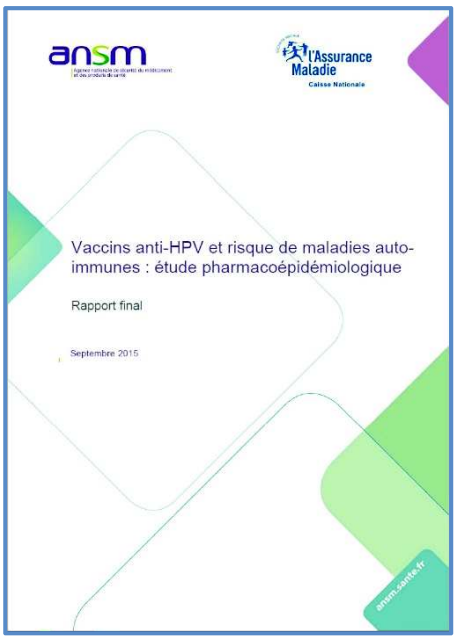
a. *Maladies auto-immunes*

Après sa mise sur le marché, le vaccin a été très rapidement la cible de plusieurs polémiques en France.
Dès 2011, une lettre ouverte est écrite au ministre de la santé sous l'impulsion du Docteur De Chazournes, président de Med'Océan. Dans cette lettre, il se dit préoccupé « par les campagnes de vaccination contre le cancer du col de l'utérus basées sur une peur injustifiée, initiée par l'industrie pharmaceutique ».[70] Il remet également en doute l'efficacité du vaccin, arguant le peu de recul et craint l'émergence d'autres souches potentiellement oncogènes.

C'est en novembre 2013 que le bruit médiatique est le plus important à la suite d'une plainte contre Sanofi Pasteur et l'ANSM pour des effets secondaires qui seraient liés au vaccin Gardasil®.
Il s'agit d'une plainte déposée par une jeune femme de 18 ans atteinte par une sclérose en plaque quelques mois après avoir reçu les 2 premières doses du vaccin Gardasil®.
La Commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (CCI) a limité à 50% de ses préjudices l'indemnisation pour le motif d'un « état antérieur non identifié mais laissant supposer une vulnérabilité génétique »[71].
En avril 2014, le vaccin est de nouveau pointé du doigt lors d'une conférence de presse initiée par Michèle Rivasi, député Européenne, où ont été convié plusieurs scientifiques. Parmi ces

scientifiques, Lucija Tomljenovic, chercheuse à l'Université canadienne de Colombie britannique, explique que « le vaccin n'est pas plus efficace que les autres méthodes de prévention et de plus, est porteur de risques ». Le neurobiologiste Christopher Shaw a lui dénoncé l'utilisation d'adjuvants à base d'aluminium qui pourrait, chez certaines personnes prédisposées, s'accumuler dans le cerveau[72].

En parallèle à ces polémiques, les autorités françaises ont demandé la réalisation d'une étude indépendante dont l'objectif était d'estimer les risques de maladies auto-immunes chez les jeunes filles exposées à un vaccin anti-HPV par rapport à celles non exposées.


ansm

l'Assurance Maladie
Caisse Nationale

Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique

Rapport final

Septembre 2015

ansm.sante.fr

Le rapport final de l'ANSM est disponible depuis septembre 2015.[73]

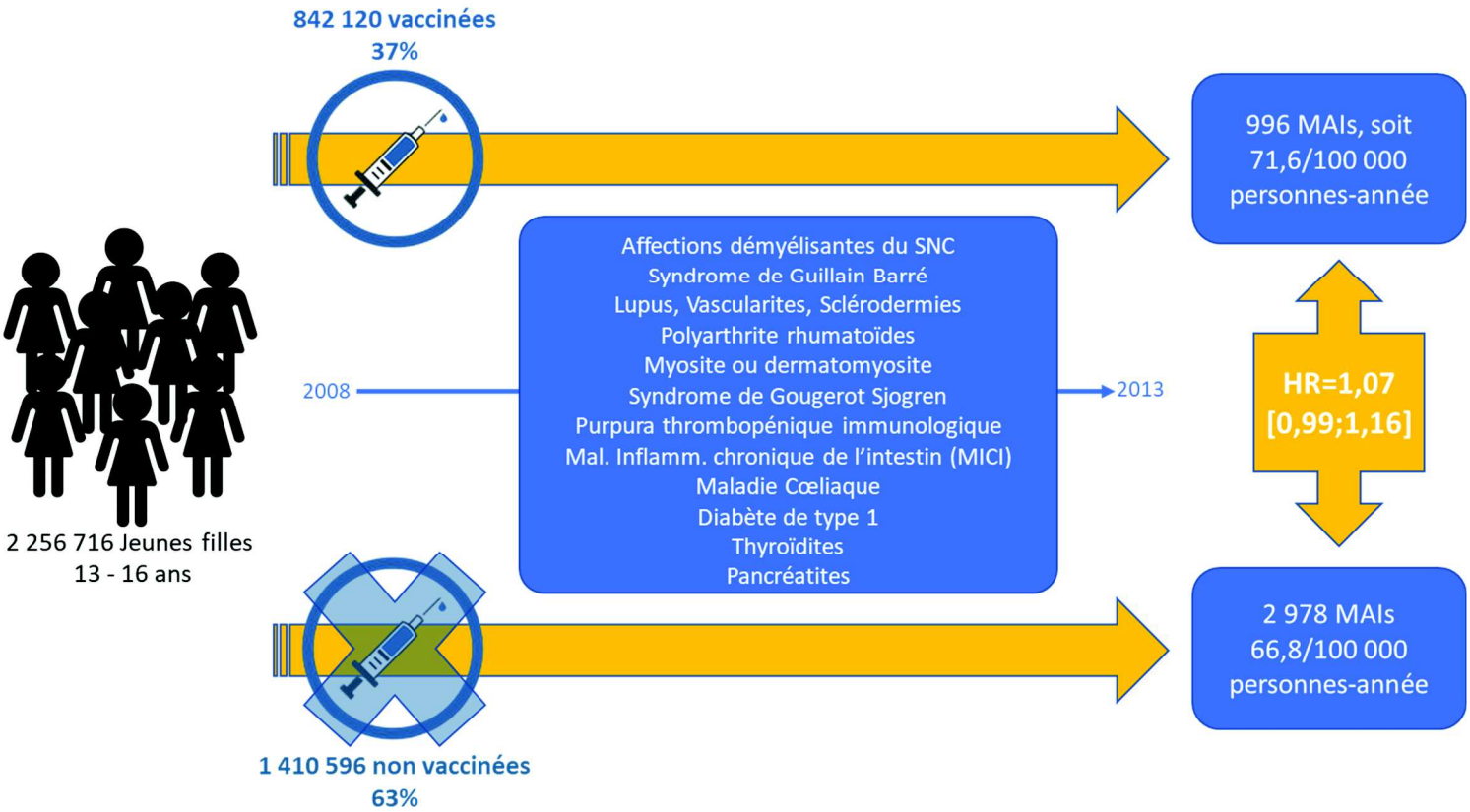
Les maladies auto-immunes (MAIs) sont des maladies très hétérogènes et d'origine multifactorielles mais leurs étiologies sont inconnues dans la plupart des cas.

Ainsi 14 de ces maladies comme les affections démyélisantes du système nerveux ont été étudiées dans une cohorte de près de 2,2 millions de jeunes filles suivie de 2008 à 2013.

Il s'agissait d'une étude observationnelle longitudinale de type exposé/non exposé.

Au terme de cette étude, il n'y a pas eu de mise en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une MAIs chez les jeunes filles ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-HPV comparativement aux non vaccinées.

Figure 16 - Risque de survenue globale de MAIs [73]



Ces résultats sont en accord avec d'autres études épidémiologiques réalisées aux Etats Unis[74] et aussi en Europe de Nord[75, 76] pour laquelle une cohorte de 4 millions de femmes de 10 à 44 ans a été constituée et où aucun lien entre SEP et vaccin anti-HPV significatif n'a été démontré.

Cependant, l'étude Française est la toute première à retrouver une association statistiquement significative pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Hazard Ratio ajusté : 1,19 [IC95% : 1,02 – 1,39]) et le syndrome de Guillain Barré (HRa : 4 [IC95% : 1,84 -8,69]).

Pour les MICI, l'association était significative uniquement pour la période de 0 à 3 mois suivant le première dose du vaccin anti HPV puis diminuait avec le temps. Si cette période de 3 mois était censurée, l'association devenait non significative (HRa : 1,14 [0,97-1,35]).[73]
Pour les auteurs, la faible association retrouvée serait probablement expliquée par biais de causalité inverse, de hasard ou de facteurs confondants résiduels non pris en compte. De plus, les données de la littérature ne suggèrent pas que la vaccination de manière générale soit un facteur de risque à cette pathologie. C'est donc une association statistiquement faible qu'il faut interpréter avec prudence.

L'association entre vaccination et syndrome de Guillain Barré est quant à elle plus robuste et n'était pas modifiée par les analyses de sensibilité (fenêtres d'expositions, saisonnalité de la pathologie).
Pour rappel, le syndrome de Guillain Barré est une polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire. Son mécanisme est de nature immunologique non spécifique, secondaire à un œdème inflammatoire déclenché par une infection virale, une sérothérapie ou une vaccination[77]. L'évolution d'un syndrome de Guillain Barré est plus favorable chez l'enfant avec des durées d'hospitalisation significativement plus courte que chez l'adulte et des taux de récupération complète sans séquelles estimés entre 90 et 100 %[78, 79].
Des spécialistes comme l'immunologiste Annick Guimezanes et Marion Mathieu, docteur en biologie, écrivent dans leur ouvrage « Vaccination : agression ou protection ? » que la vaccination pourrait constituer un facteur déclenchant, provoquant chez une personne prédisposée la manifestation d'une maladie sous-jacente qui se serait sinon révélée plus tard, plutôt que comme sa cause[80].
Au final, les auteurs du rapport estiment que sous l'hypothèse d'une relation causale, le nombre de cas attribuables aux vaccins anti-HPV est de 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 filles vaccinées et l'ANSM de conclure que « ces résultats ne remettent pas en cause la balance bénéfice risque de la vaccination HPV[73] ».

Depuis la parution de ce rapport, des études internationales récentes ont été réalisées et n'ont pas retrouvé d'associations entre le syndrome de Guillain Barré et la vaccination contre les HPV.
Parmi elles, citons :

- Une étude anglaise cas-témoins de grande ampleur publiée en 2017, incluant une population ayant reçu 10,4 millions de doses ne retrouve aucune augmentation significative du risque de syndrome de Guillain Barré[81].
- Une étude québécoise n'a pas trouvé d'augmentation de l'incidence de patients hospitalisés pour un syndrome de Guillain Barré parmi les personnes vaccinées[82].

- Une revue de la littérature Cochrane publiée en 2018, incluant 26 essais randomisés, n'a pas trouvé une augmentation des effets indésirables graves liés à la vaccination contre les HPV[66].

b. Données de pharmacovigilance et surveillance institutionnelle

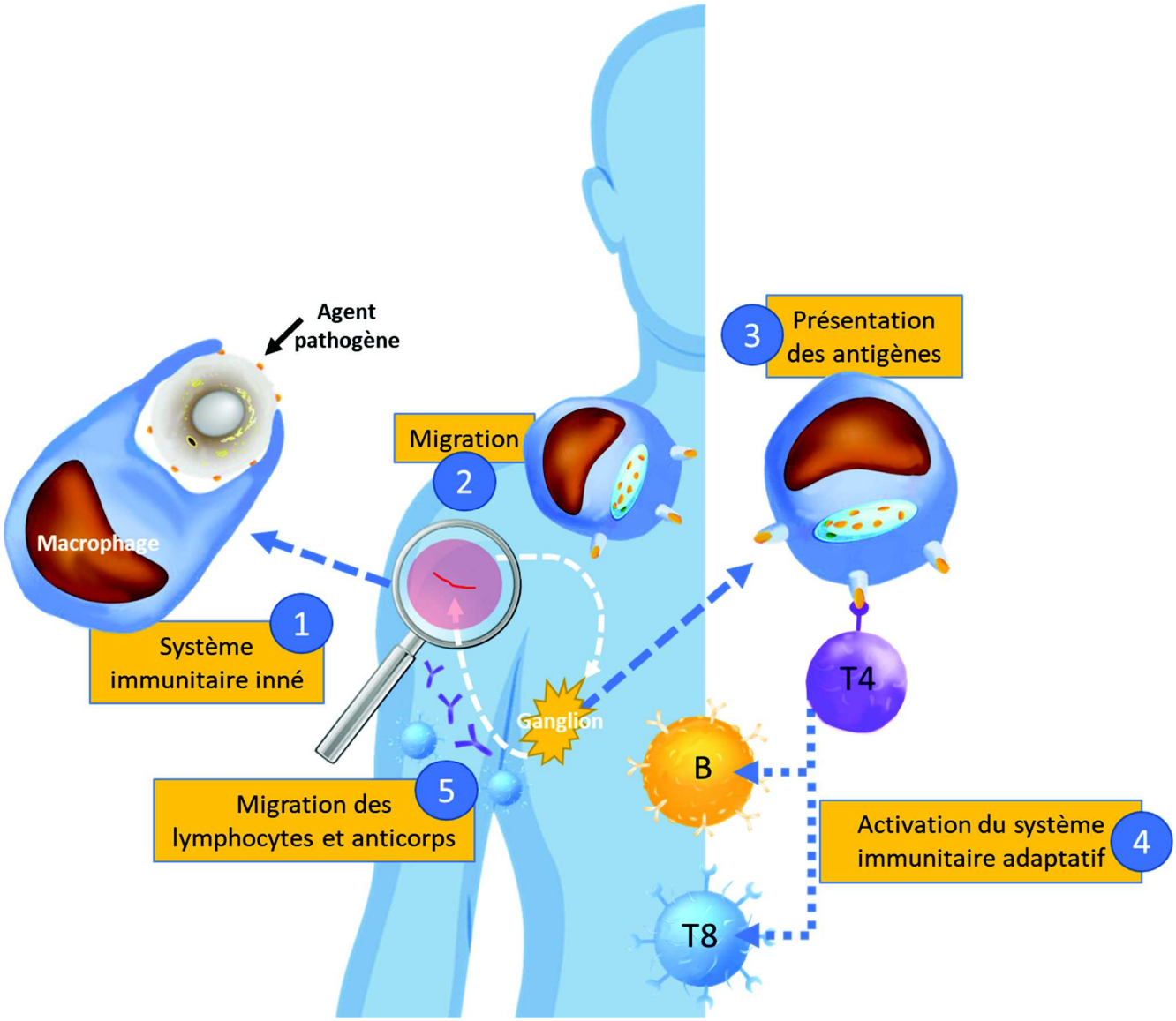
L'examen des données de pharmacovigilance en France mais aussi aux Etats Unis permet de surveiller la fréquence et la nature des effets indésirables liés aux vaccins anti-HPV.
En France, 41,9 cas d'effets indésirables pour 100 000 doses distribuées de Gardasil® et 27,6 cas pour le cervarix® ont été déclarés entre 2017 et 2015. Les plus fréquents étaient des céphalées, de la fièvre et des malaises[83].
Aux Etats Unis, c'est au Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) que sont notifiés tout effet indésirable. Entre 2009 et 2015, ce sont 19 760 effets secondaires concernant le vaccin quadrivalent qui ont été reportés pour plus de 60 millions de doses distribuées. Cela correspond à 32,7 déclarations pour 100 000 doses distribuées. 94,2 % des effets indésirables étaient considérés comme bénins (vertiges, syncopes, réactions au point d'injection). Les autres considérés comme graves étaient principalement des céphalées, des nausées et une fatigue[84].

Enfin, sur le plan international, l'OMS reçoit depuis 2008 des rapports du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS). Il s'agit d'un comité consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques bénévoles et sans lien avec l'industrie pharmaceutique.
Leur dernier rapport date de juin 2017 et rapporte que depuis 2006, plus de 270 millions de doses de vaccin anti-HPV ont été distribuées. Selon eux « les données cumulées des études d'innocuité couvrent plusieurs millions de personnes et comparent les risques pour une large palette de critères de jugement principaux ». L'analyse de ces données montrait que la syncope était une réaction courante à l'injection, associée au stress ou à l'anxiété et que le risque d'anaphylaxie était approximativement de 1,7 cas par millions de doses.
A l'issue de cette réunion, le GACVS a considéré le vaccin anti-HPV comme étant « extrêmement sûr[85] ».

7. L'aluminium, cet adjuvant controversé.

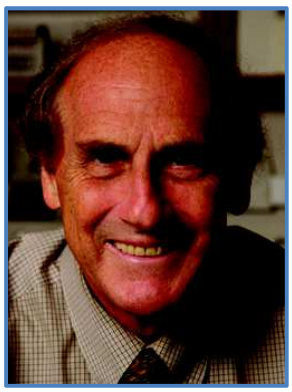
Un rappel sur le mécanisme des vaccins est nécessaire afin de mieux cerner la fonction des adjuvants. Un vaccin a pour objectif de stimuler le système immunitaire adaptatif d'une personne afin qu'une nouvelle rencontre avec l'agent pathogène qu'on cherche à couvrir soit reconnu plus rapidement pour être éliminé.
Lors de la pénétration d'un microbe, les macrophages et les cellules dendritiques présentes localement détectent l'agent pathogène grâce à des récepteurs exprimés à leur surface, le phagocytent puis sécrètent des cytokines pour attirer d'autres cellules du système immunitaire innée. Cela correspond à la réponse inflammatoire.
Les macrophages ayant phagocytés le pathogène présentent à leur surface des antigènes microbiens. Ces macrophages vont migrer vers le ganglion le plus proche pour les présenter aux lymphocytes T4 et ainsi débuter la cascade immunitaire adaptative qui aboutira à la réplication de lymphocytes T et B spécifiques au pathogène. Ce sont eux qui pourront être réactivés si besoin pour une réponse plus rapide et efficace.[80]

Figure 17 - Schéma simplifié de la réponse immunitaire



Lors de la vaccination, le processus immunitaire est en tout point identique à la différence que le pathogène injecté ne peut pas provoquer la maladie qu'il doit prévenir. En effet, soit il s'agit d'un vaccin vivant atténué tel que le vaccin ROR, soit il s'agit d'un vaccin inactivé comme le vaccin anti HPV où ce sont des fragments du pathogène qui sont injectés.
Dans ce dernier cas, la réponse immunitaire innée n'est pas suffisante et c'est l'adjonction d'un adjuvant tel que l'aluminium qui va permettre de parvenir à une réponse immunitaire satisfaisante.

L'aluminium est utilisé depuis le début des années 1920, c'est l'adjuvant majoritairement utilisé pour de nombreux vaccins (notamment le DTP). Ce n'est que récemment que l'on comprend leur mécanisme d'action précis grâce aux travaux sur le système immunitaire inné qui ont valu à Ralph Steinman, Jules Hoffmann et Bruce Beutler, le prix Nobel de la médecine en 2011[86].



Ces deux derniers ont découvert les protéines réceptrices qui reconnaissent les micro-organismes nocifs.
Ralph Steinman a quant à lui mis en évidence les cellules dendritiques et leur capacité unique à activer et réguler l'immunité adaptative.
De manière simplifiée, les cellules résidentes possèdent des récepteurs capables de reconnaitre certains motifs sur de nombreux pathogènes. Ces motifs font office de signaux de danger.
Dans un vaccin non vivant, ces motifs n'existent pas, les adjuvants permettent de compenser en activant les récepteurs des macrophages ou cellules dendritiques à la place des motifs habituellement retrouvés à la surface des microbes.

L'utilisation de l'aluminium dans les vaccins est sujet à controverse en France depuis plusieurs années. L'origine de cette polémique prend racine dans les travaux d'une seule équipe dans le monde. Celle-ci est française, et est dirigée par le Pr Gherardi et le Pr Authier.
Selon eux, les vaccins contenant de l'aluminium sont à l'origine d'une lésion musculaire localisée au point d'injection appelée myofasciite à macrophage (MFM). La MFM est décrite dans leurs études comme une maladie correspondant à un ensemble de symptômes systémiques tel qu'une asthénie chronique, des myalgies et arthralgies, fièvre. Ces publications font également état de troubles cognitifs liés à une atteinte centrale par migration de l'aluminium dans le cerveau.
Le Haut Conseil de la Santé Publique a analysé en détails les travaux des deux professeurs et souligne plusieurs faiblesses et incohérences qui conduisent à remettre en question leurs conclusions. Parmi ces faiblesses, le biais d'échantillonnage inhérent à la forte prévalence et à la faible spécificité des symptômes comme les myalgies et la fatigue au sein d'une population majoritairement vaccinée avec des adjuvants à base de sels d'aluminium.[87]
Le lien entre la vaccination et la présence dans les muscles de granulomes contenant de l'aluminium est reconnu mais aucune étude dans la littérature ne permet d'affirmer le lien de

causalité entre les signes cliniques rapportés et cette entité histologique. La MFM est donc davantage assimilable à un « tatouage vaccinal ».
Il n'existe pas non plus d'études apportant de preuve convaincante quant à un lien entre l'exposition à l'aluminium et le développement de troubles cognitifs.[87]

Conclusion du Haut Conseil de la Santé publique[87] :

« Les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques »

8. Questions sans réponses ?

Certaines questions restent toujours sans réponses en l'absence d'études spécifiques ou de recul suffisant. Parmi elles, la question de la durée de l'immunité et de l'éventuelle nécessité d'un rappel n'a pas été encore statué. On constate que pour l'instant, en 2018, les vaccinations réalisées dès 2006 et même avant lors d'essais clinique restent efficaces[88, 89].
Concernant la vaccination des personnes atteintes de MAIs, une étude suédoise publiée en 2016, n'a pas mis en évidence d'augmentation de nouvelles MAIs sur plus de 700 000 patientes[90].
Elle ne donne cependant pas de réponses sur l'éventuelle poussée que pourrait provoquer une vaccination sur une jeune fille déjà atteinte de sclérose en plaque. Dans ce cas de figure, le manque d'études empêche le conseil du vaccin pour ces jeunes filles.

Certaines voix s'élèvent également pour mettre en garde contre le risque de désintérêt du dépistage qui surviendrait chez les femmes vaccinées. Sur le sujet une nouvelle étude Suédoise se veut rassurante puisque les femmes vaccinées se faisaient mieux dépister pour le cancer du col que les non-vaccinées (HR 1,32, IC95% 1,30 à 1,34). Cette relation positive persistait, mais diminuait, après ajustement pour le niveau d'éducation, les revenus et les antécédents migratoires (HR 1,10 ; IC95% 1,09 à 1,12). L'une des explications avancées était que la vaccination offre l'opportunité d'une information sur les risques de cancer du col utérin favorisant ainsi l'adhésion au dépistage[91].

Malgré ces résultats rassurants, la défiance continue et nombreuses sont les publications des anti vaccins à se retrouver en première page du moteur de recherche Google® si des termes comme « gardasil® » ou « vaccin cancer du col de l'utérus » sont utilisés. Parmi eux, nous pouvons citer : initiatives citoyennes, les filles et le gardasil®, ou la page facebook « victimes du vaccin gardasil® ».
Cependant, le médecin généraliste reste l'interlocuteur privilégié et plusieurs études mettent en lumière l'importance de l'information qu'il délivre[92, 3]. Leur apporter une nouvelle aide pour mieux communiquer et ainsi permettre aux parents et aux jeunes filles de prendre leur décision en connaissance de cause est l'objectif de cette thèse.

Partie 1 : Elaboration de l'étude

1. Objectif et type de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de « tester » les différentes informations que l'on pouvait fournir à des parents sur la vaccination contre le papillomavirus humain afin de créer ensuite un site internet répondant au mieux à leurs attentes.
Afin d'atteindre cet objectif, une étude quantitative descriptive avec quelques aspects qualitatifs a été mise en place. Cette approche « mixte » a été choisie pour faire une évaluation statistique des propositions d'informations qui leur sont soumises mais aussi pour recueillir leurs avis de façon plus libre.
L'idée étant de réaliser un site répondant au maximum aux attentes des parents, il était logique de laisser l'espace nécessaire dans l'enquête pour que ceux-ci puissent s'exprimer.

2. Population étudiée et recrutement

La population étudiée était des parents de jeunes filles âgées de 9 à 19 ans révolus, vaccinées ou non. Pour les recruter, un affichage dans plusieurs salles d'attente a été réalisé (Cf annexe 2). L'efficacité très modeste de ce type de recrutement a motivé un recrutement direct lors des consultations. Des médecins rencontrés lors du cursus d'internat ont été sollicités par mail pour participer au recrutement. Les volontaires ont été sélectionnés pour leur mode d'exercices variés (urbain/rural) permettant d'espérer une population la plus représentative possible.
Cinq médecins dont moi-même ont ainsi récupéré sur leur lieu d'exercice les adresses mails des personnes intéressées (Saint Ouen du tilleul, La Saussaye, Le Thuit Signol, Pont-Audemer, Rouen, Le Havre, Orléans). D'autres personnes ont été recrutées par connaissance et bouche-à-oreille.
La période de recrutement s'est étendue d'octobre 2017 à mai 2018.

3. Elaboration du questionnaire et recueil des données

L'élaboration du questionnaire en ligne s'est déroulée en plusieurs étapes :

- Création d'une première ébauche avec la sélection des informations/items (issus du travail de recherche réalisé pour l'introduction de ce manuscrit) répartis en cinq grands thèmes (HPV et infections liées ; Modalités et informations générales sur le vaccin ; Sécurité et efficacité du vaccin ; Questions sans réponses).
  Le choix des informations données a été guidé par l'étude d'articles et de nombreuses thèses qualitatives réalisées sur les motifs de réticences des parents à vacciner leurs enfants contre le HPV[3, 92, 93, 94, 95].
- Entretien avec l'interne de Biostatistique du CHU de Rouen pour déterminer la forme que doit prendre le questionnaire. Ces réflexions ont abouti à un questionnaire hybride comportant pour chaque proposition une question fermée sur la compréhension et la

pertinence de l'item pour un site dédié à la vaccination contre le papillomavirus puis la possibilité de justifier ses réponses dans un encart libre.

- ➔ Test du questionnaire selon une procédure qualitative sur 6 personnes non issues du milieu médical et 4 médecins généralistes. Ces 6 personnes étaient des connaissances proches permettant des avis sans filtres. Le questionnaire leur a été présenté par mail ou directement en entretien, ils devaient y répondre et donner leur avis sur la compréhension, l'intérêt des différents items et proposer si besoin d'autres pistes de réflexions. Cette consultation permis de retravailler certaines propositions, d'en supprimer d'autres et de rajouter des informations supplémentaires notamment sur l'aluminium.
- ➔ Mise en forme du questionnaire sur LimeSurvey® en respectant les règles d'anonymisation. (Cf Annexe 3)
- ➔ Déclaration de l'étude au Correspondant informatique et libertés de Rouen.

Au terme de ce processus, le questionnaire se composait de 25 « items » répartis en quatre grands thèmes :

- Le papillomavirus et les infections liées au papillomavirus
- Modalité et informations générales sur la vaccination anti HPV
- Sécurité du vaccin
- Efficacité du vaccin

Une partie à visée statistique et de conclusion était également intégrée à l'enquête. La durée pour répondre au questionnaire était estimée à 20 minutes.

Le lien du questionnaire a été diffusé par mail à l'aide d'une boite Gmail® créé pour l'occasion et accompagné d'un message d'information (Cf Annexe 4)

4. Traitement des données

Les réponses ont été collectées par LimeSurvey® dans un tableur Excel®. L'analyse des résultats était majoritairement une analyse descriptive simple avec quelques croisements de données.
L'interne de biostatistique a été plusieurs fois sollicité pour que les résultats soient les plus pertinents possible.

Partie 2 : Elaboration du site

1. Choix du logiciel de création de site Web

Pour élaborer un site internet, il existe aujourd'hui plusieurs solutions ne nécessitant pas de connaissances particulières en programmation.
Parmi ces solutions : les CMS (Content Management System) ou système de gestion de contenu, regroupent une catégorie de logiciels permettant de concevoir, gérer et mettre à jour des sites Web de manière dynamique.
Parmi eux, les éditeurs en ligne avec abonnement qui ont été développés pour simplifier la création d'un site avec hébergement inclus et possibilité d'établir un nom de domaine personnalisé.
Pour des raisons de simplicité et de coût, cette solution a été choisie.
Ainsi, plusieurs logiciels en ligne ont été testés parmi les plus plébiscités : Wix®, Weebly® et Jimdo®.
Le choix s'est porté sur Wix®, plus intuitif pour la personnalisation des « templates » (modèles) proposés et un SEO (Search Engine Optimization) permettant un référencement sur Google® efficace.

2. Design et nom de domaine

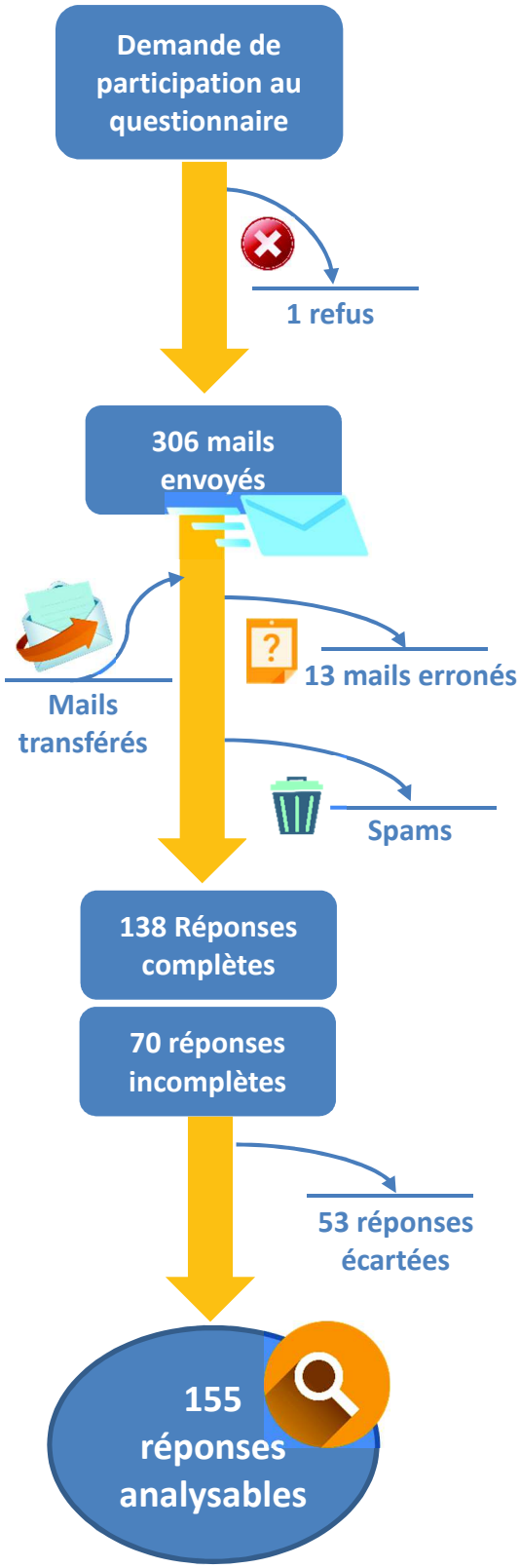
Le nom de domaine se devait d'être facilement mémorisable, court, et sans doute possible sur l'orthographe comme on peut en avoir sur des mots comme « papillomavirus » pour des non-initiés. Le but étant que les patients s'en souviennent et puissent l'écrire sans difficulté si leur médecin venait à leur conseiller le site après une première information orale.
De ces réflexions, est ressorti le nom « **www.vaccinhpv.com** ».

Le design du site se voulait simple et efficace pour que l'information recherchée soit tout de suite accessible sans fioritures excessives.

Il est également important que le site soit « Responsive design », c'est-à-dire que la page s'adapte à toutes les plateformes que ce soit un ordinateur, une tablette ou un smartphone.
Le site arbore une teinte bleue, une couleur attractive car elle inspirerait le sérieux, la fiabilité et la confiance[96]. Elle est par conséquent bien adaptée pour un site d'informations médicales et présente également l'avantage d'être la mieux perçue pour la plupart des daltoniens.

Partie 1 : Diagramme de flux

Le recrutement a permis de réunir 306 adresses mails. Le seul refus était justifié par une maitrise de l'informatique trop limitée. Parmi les 306 mails envoyés, 13 n'ont pas trouvé leur destinataire.
Il est à noter qu'il existe une proportion inconnue de mails ayant atterris directement dans la boite de « spams » sans être lus par le destinataire.
De la même façon, le mail accompagnant le lien du questionnaire invitait à partager ce dernier avec des personnes susceptibles d'être intéressées, ajoutant cette fois ci de potentiels répondants supplémentaires.
Le questionnaire était accessible du 25 mars 2018 au 1 aout 2018.
Ce sont 208 réponses qui ont été récoltées dont 138 complètes. Parmi elles, 155 réponses ont été analysées.
Les 53 écartées correspondaient à des questionnaires remplis à moins de 50 %.
Ainsi, le taux de réponses s'élevait à 50,6 % si l'on tient compte du nombre initial de mails envoyés et des seules réponses analysables.
En moyenne, les personnes ayant répondu au questionnaire ont eu besoin de 25 minutes pour le compléter dans son intégralité.



Partie 2 : Analyse des résultats

Les résultats seront exposés selon les 5 grands groupes de questions présents dans l'enquête :

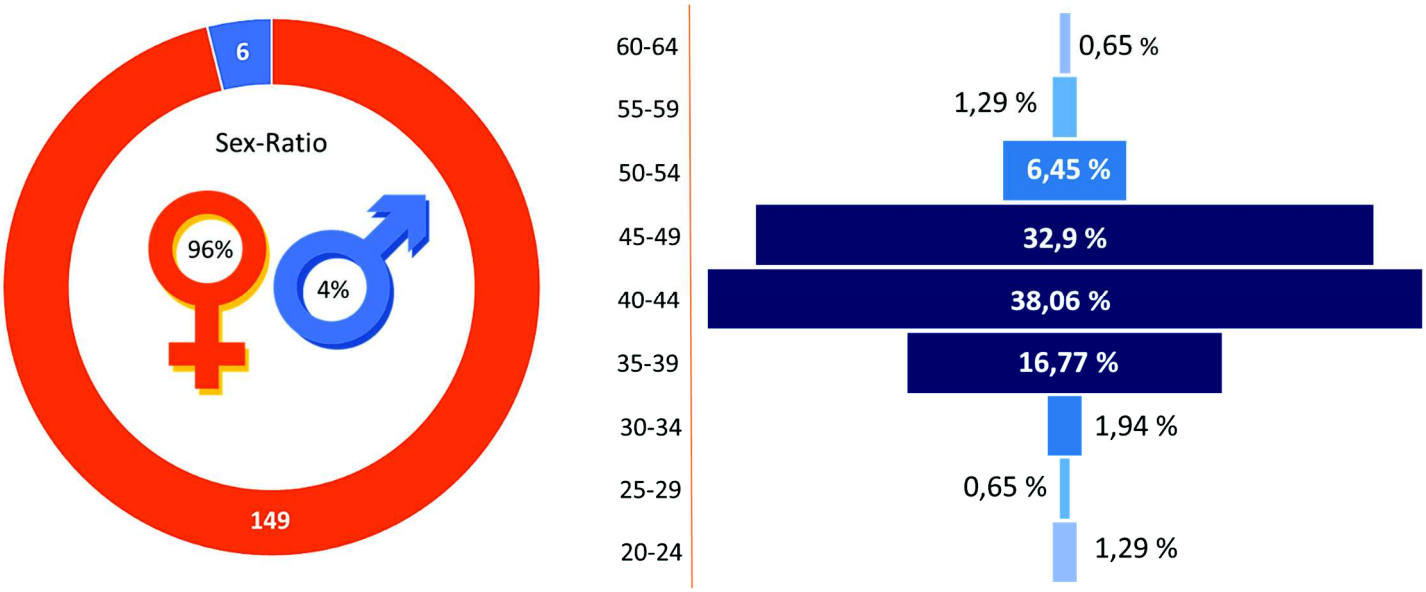
- Caractéristiques de répondants
- Le papillomavirus et les infections liées au papillomavirus
- Modalité et informations générales sur la vaccination anti HPV
- Sécurité et efficacité du vaccin
- Conclusion du questionnaire

1. Caractéristiques des répondants

L'analyse des « questions à visées statistiques » permettait de dresser le portrait-robot des parents ayant répondu au questionnaire.
Il s'agissait d'une femme dans la quarantaine, cadre à employée, ayant une ou deux filles de 13 ans en moyenne et, pour un peu plus de la moitié des répondants, au moins un garçon. Plus de deux tiers de ces femmes n'avaient jamais été confrontées à un frottis anormal.

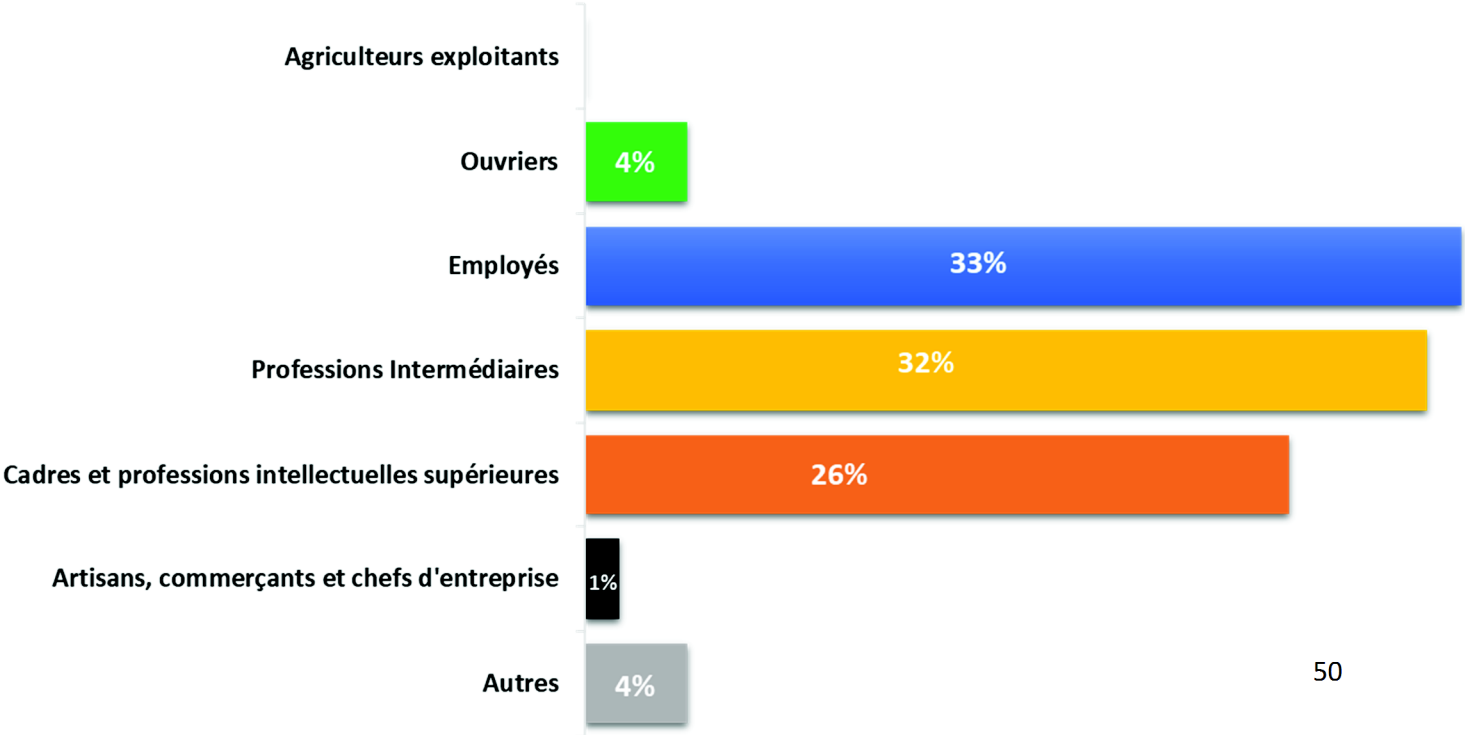
- Dans l'échantillon, nous retrouvions une très large proportion de femmes avec une majorité âgée entre 40 et 50 ans.

Figure 18 - Sex-ratio de l'échantillon et catégorie d'âges en années



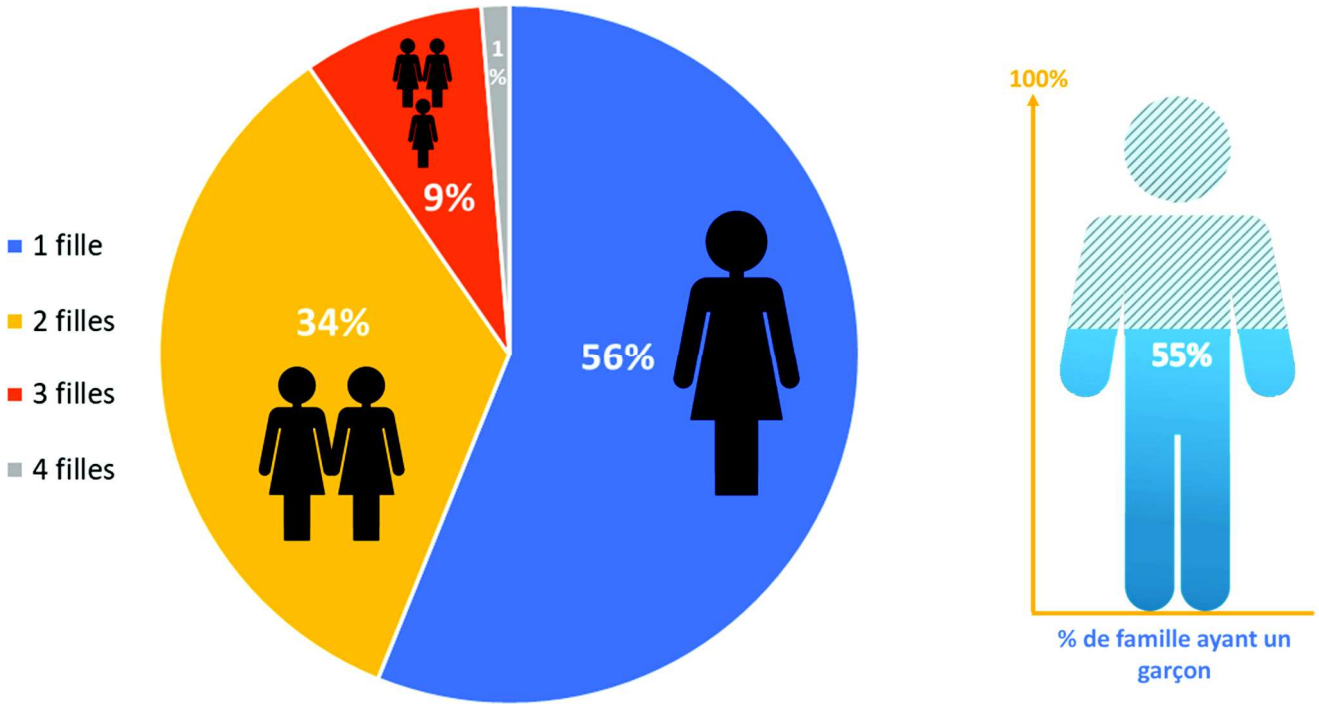
- L'échantillon était constitué pour près de 90 % d'employés, de professions intermédiaires et de cadres dans des proportions relativement proches.

Figure 19 - Catégories Socio-professionnelles de l'échantillon



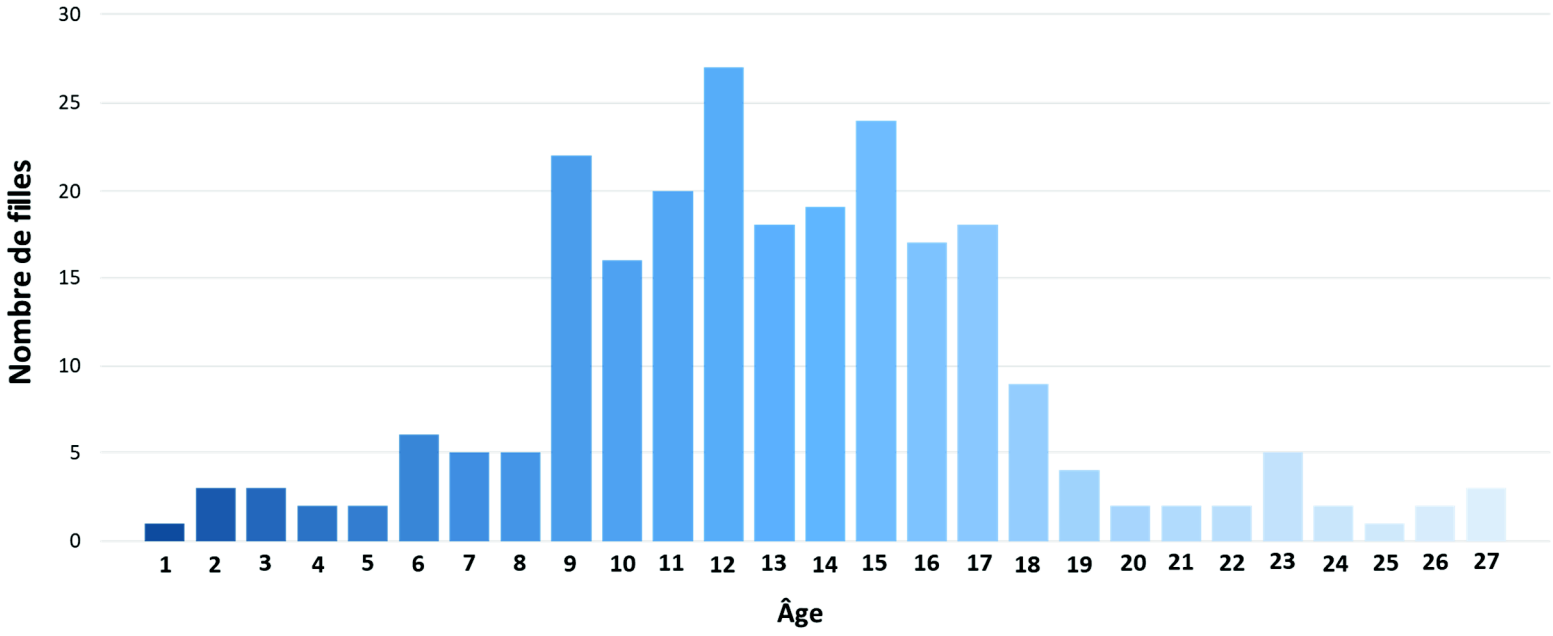
- Plus de la moitié des répondants avait une seule fille, et un tiers, deux filles. Ils avaient au moins un garçon dans un peu plus de la moitié des cas.

Figure 20 - Fratrie de l'échantillon



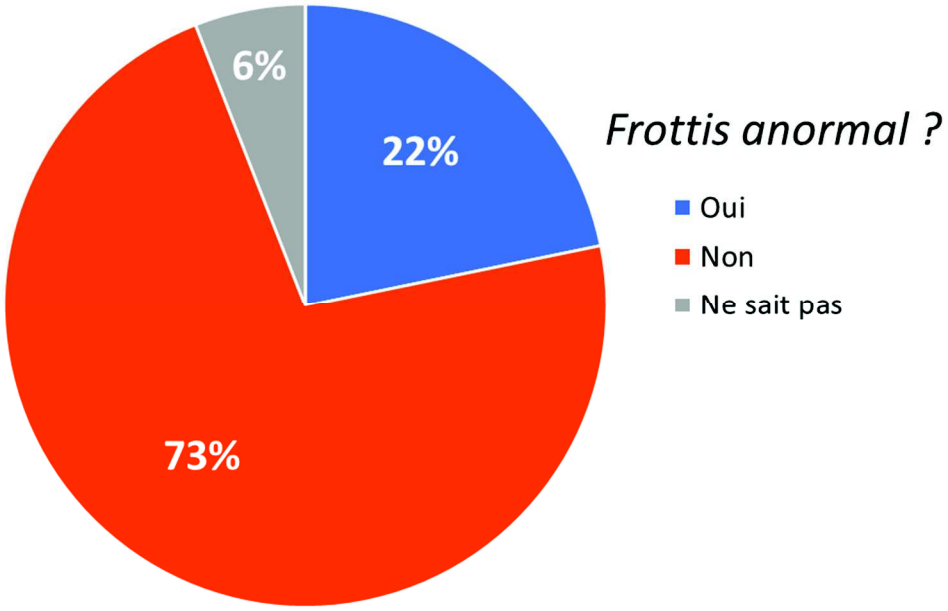
- La moyenne d'âge des filles des personnes ayant répondu au questionnaire était de 13 ans.

Figure 21 - Ages des filles des répondants



- Enfin, la grande majorité n'avait jamais été confrontée personnellement ou parmi leurs proches à un frottis anormal.

Figure 22 – Avez-vous déjà été confronté à un frottis anormal ?



La suite du questionnaire était divisée en 3 grands thèmes qui regroupaient chacun huit ou neuf items correspondant à une information par item.
Pour chaque item, le même canevas de questions a été utilisé :

- Premièrement, si l'information est suffisamment claire (avec possibilité de justifier si ça n'était pas le cas)
- Et deuxièmement, si cette information doit figurer, selon eux, sur un site d'informations dédié à la vaccination contre le papillomavirus. (Cf annexe 3)

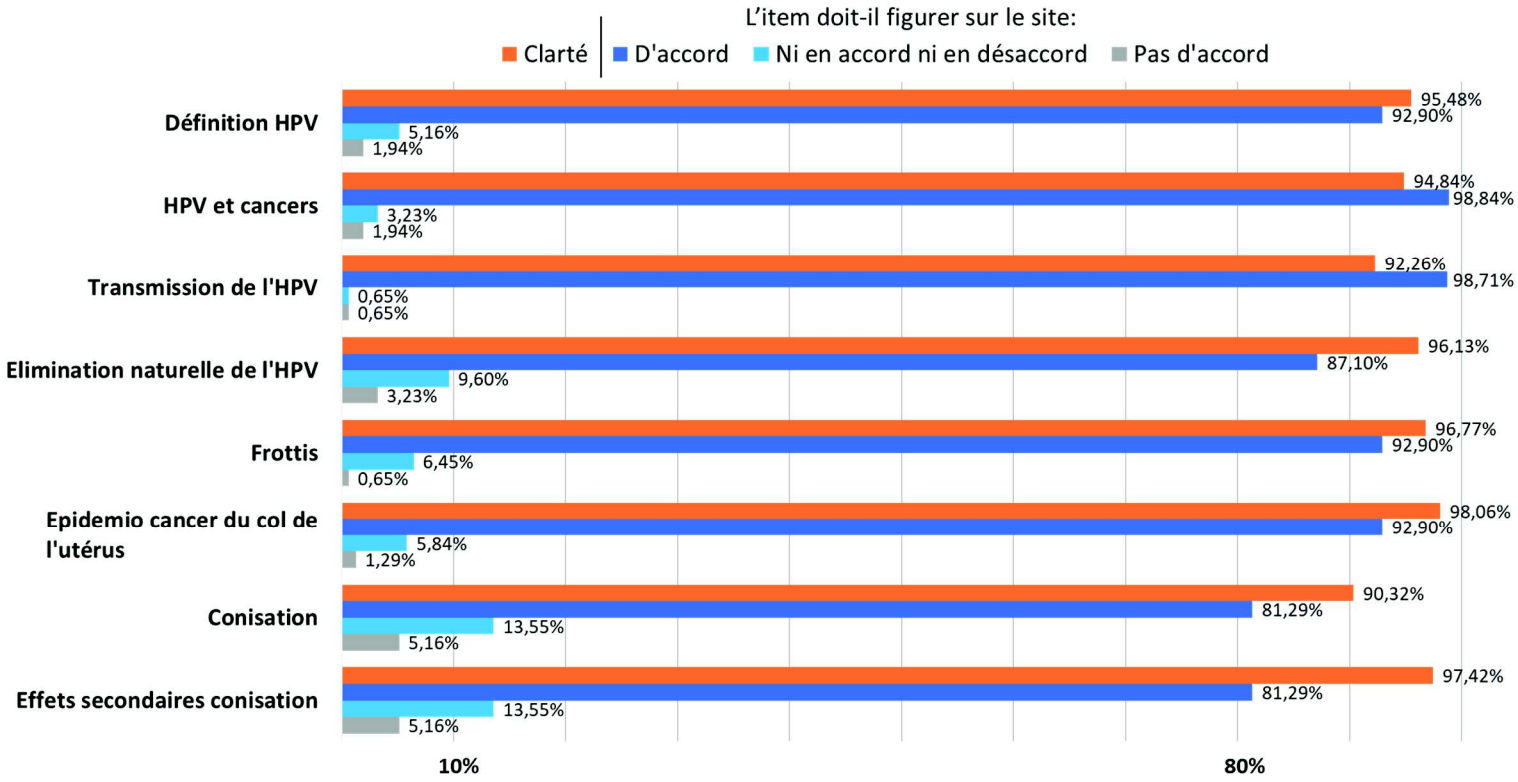
Pour faciliter et alléger la lecture, les résultats de chaque thème ont été présentés dans un même histogramme.
En un coup d'œil on peut ainsi voir en pourcentage pour chaque item de haut en bas :

- ➔ La proportion de « Oui », cette information est suffisamment claire. (En orange)
- ➔ La proportion de personnes « d'accord » pour que l'information figure sur le site. (En bleu foncé)
- ➔ La proportion de personnes « ni en accord ni en désaccord » pour que l'information figure sur le site. (En bleu clair)
- ➔ La proportion de personnes « pas d'accord » pour que l'information figure sur le site. (En gris)

Les items sont résumés en quelques mots dans les tableaux. Se référer au questionnaire en annexe 3 (page 97) pour plus de détails.

---

2. Le papillomavirus et les infections liées au papillomavirus



De façon globale, tous les items étaient considérés comme « clairs » pour plus de 90 % du panel (de 90,32 % pour l'item sur la conisation à 98,06 % sur celui concernant l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus).
À la question : « L'item doit-il figurer dans un site d'information sur le papillomavirus », au moins 80 % du panel étaient en accord (de 81,29 % sur les items abordant la conisation à 98,84% pour les différentes localisations des lésions liées à HPV).

Les participants pouvaient argumenter leur réponse s'ils estimaient que l'item n'était pas suffisamment clair. Pour chaque item un commentaire libre était également possible. Chaque item a reçu entre une dizaine et une vingtaine de commentaires.

La définition du papillomavirus a été jugée comme une information de base nécessaire pour un site d'informations dédié à la vaccination contre les infections à HPV :

- *« Elle est primordiale sur un site d'informations à la vaccination il est nécessaire de connaitre les risques pour nos filles de ne pas se faire vacciner »*

Les différentes infections liées au HPV étaient présentées sous la forme d'un schéma figuratif et sous la forme d'un tableau (Cf. annexe 3, page 101-102). Le premier schéma, figuratif, a été préféré par près de 65.8% du panel :

- *« Le 1er schéma délivre, à mon sens, un message non seulement plus clair mais aussi plus "percutant" »*
- *« On se rend compte en le voyant que ce virus à de multiples conséquences pas seulement le cancer du col de l'utérus »*
- *« Je ne savais pas que les hommes étaient aussi concernés par l'HPV »*

L'item sur la transmission du HPV a réuni des commentaires pour la plupart centrés sur le préservatif. Plus de précisions sur les autres modes de transmissions ont été également demandées :

- *« On évoque ici la relation sexuelle comme principal vecteur de l'HPV sans aborder concrètement les autres possibilités. A mon sens, et notamment pour un ado/ jeune adulte, expliciter "contact des muqueuses" avec des exemples concrets pourrait permettre une meilleure sensibilisation. »*
- *« Intéressant de savoir que le préservatif ne protège pas de tout. »*

L'information sur l'élimination naturelle de l'HPV fut celle qui a provoqué le plus de réactions, la plupart pour indiquer qu'une telle information n'était pas en faveur de la vaccination :

- *« Elle donne l'impression qu'il suffit de ne rien faire pour guérir. »*
- *« Information rassurante mais qui n'incite pas à la vaccination. »*
- *« Les patients ont le droit à la transparence. »*

Le dépistage par frottis a soulevé plusieurs commentaires sur le bien-fondé des recommandations françaises actuelles ainsi que des interrogations sur le vaccin et des craintes :

- *« Non les examens tous les 3 ans sont trop éloignés. En 3 ans le cancer a le temps de se développer énormément ! »*
- *« Pourquoi lésion si vaccin ? »*
- *« Je pense que les personnes vaccinées risquent de ne plus faire de frottis. »*

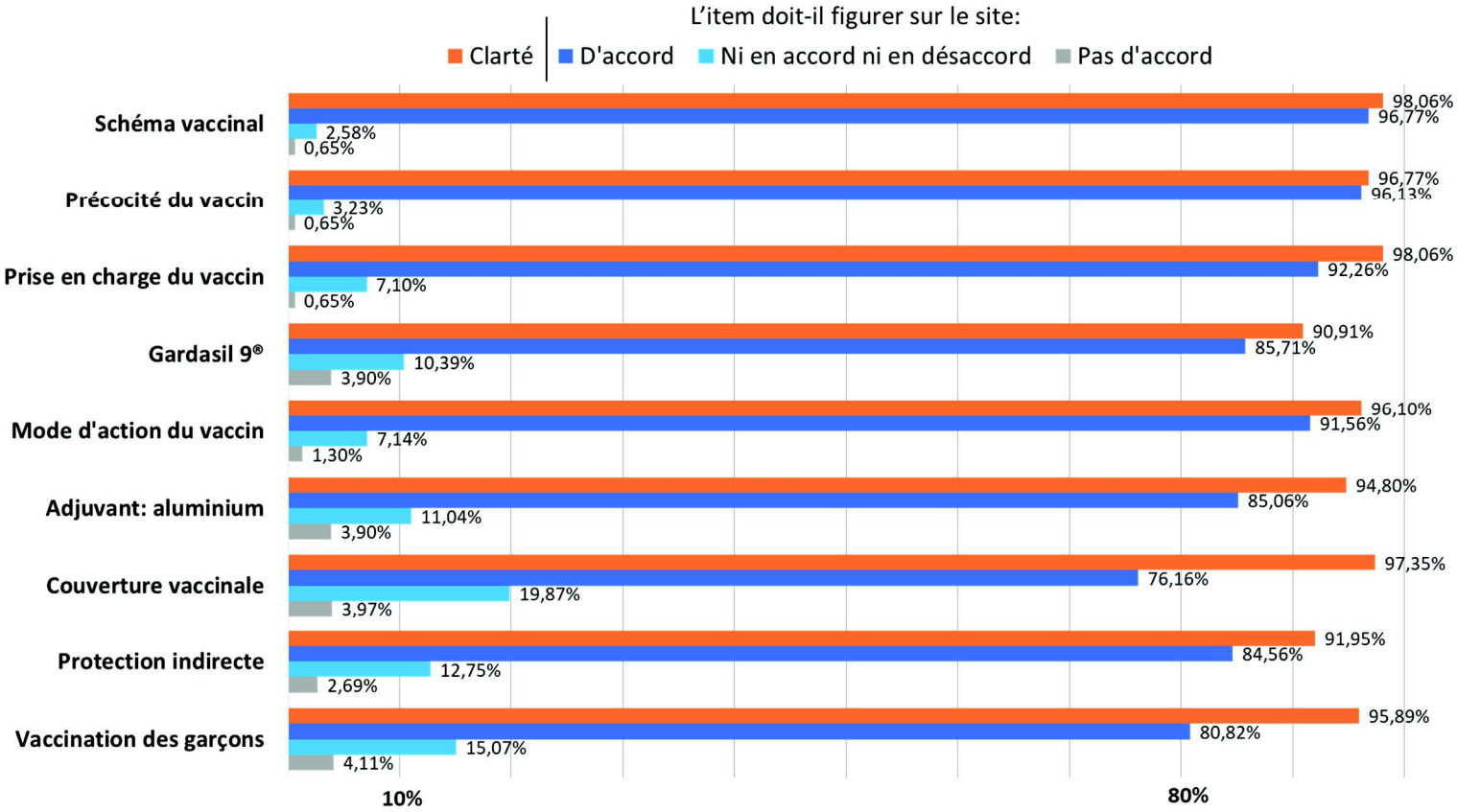
Concernant les chiffres du cancer du col :

- *« Je pense qu'il est toujours bon d'avoir des chiffres parfois plus parlants pour faire réagir les gens. »*
- *« Ces chiffres font peur »*

L'item sur la conisation et ses effets secondaires fut celui qui parut le moins clair au panel du fait de termes techniques :

- *« Schéma trop précis pour des gens lambda. On se pose rarement ces questions quand on pense à la vaccination. Il faut évoquer les gestes médicaux mais pas en détail. »*
- *« Peut-être dans l'information précédente noter que le geste est rapide et simple mais pas anodin. Puis préciser ensuite les risques »*
- *« Quand on a l'âge du vaccin, soit jusqu'à 19 ans, on est encore loin des complications de la grossesse. »*

3. Modalité et informations générales sur la vaccination anti-HPV



Comme précédemment, les items ont paru suffisamment clair pour plus de 90 % du panel (de 90,91 % pour le Gardasil 9® à 98,06 % pour le schéma vaccinal et la prise en charge du vaccin). On note un léger recul concernant l'intérêt de certains items sur notre site. L'information sur la couverture vaccinale rencontrait par exemple le plus faible taux d'avis positif (76,16 %) suivi de la vaccination des garçons (80,82 %). Respectivement, 19,87 % et 12,75 % du panel répondaient n'être « ni en accord ni en désaccord » sur ces 2 items.

Ce 2ème grand thème a soulevé lui aussi entre une dizaine et vingtaine de commentaires par item.
Le premier item sur le schéma vaccinal n'a soulevé que quelques remarques sur l'âge de la vaccination :

- *« Pour ma part je ne pensais pas qu'on pouvait vacciner à partir de 11 ans. »*

La vaccination des jeunes filles selon qu'elles ont eu ou non des relations sexuelles a été jugé comme une information importante même si la raison pour laquelle le vaccin est plus efficace avant les premiers rapports n'a pas toujours été bien comprise :

- *« Pourquoi préférable avant rapports ? »*
- *« C'est bien de mettre en avant qu'il n'est jamais trop tard pour faire le vaccin même si l'efficacité n'est pas la même. »*
- *« Info très importante : Il faut le faire le plus tôt possible pour plus d'efficacité. »*

L'item suivant traitait de la prise en charge du vaccin par l'assurance maladie. La plupart des réactions soulignait le coût pour les familles n'ayant pas de mutuelle.

- *« Ce vaccin devrait être remboursé à 100% par la sécurité sociale car celles qui n'ont pas de mutuelle ne le feront pas. »*

Le Gardasil 9® fait partie des informations les plus commentées du questionnaire. Il suscitait des interrogations pratiques, parfois était jugé inutile et plus du domaine du médecin :

- *« C'est au prescripteur de décider du vaccin adéquat. »*
- *« Quid des personnes vaccinées avant et donc moins protégées ? Peuvent-elles refaire le vaccin pour bénéficier d'un spectre de protection plus large ? »*

Les commentaires suivants étaient dédiés au mode de fonctionnement du vaccin :

- *« N'est-ce pas le cas de tous les vaccins ? »*
- *« Pourquoi faire un petit rappel, que comme tous les vaccins, il est constitué d'une partie du virus.... Est-il atténué ? »*
- *« C'est le principe d'un vaccin, mais je pense qu'il est important de communiquer sur cette information qui est trop souvent méconnue. »*

La présence d'aluminium dans le vaccin suscitait toujours des commentaires concernant sa nocivité :

- *« On a supprimé l'aluminium des déos n'est-ce pas dangereux d'en mettre dans un vaccin ? »*
- *« Mais étant donnée la polémique actuelle sur cet adjuvant un complément d'information me semble nécessaire ! »*

Une majorité des commentaires appréciait la comparaison avec d'autres pays, manifestant même de l'intérêt pour l'ajout d'une « carte du monde des couvertures vaccinales ».
Certains étaient plus mesurés sur ces informations quand d'autres étaient tout à fait contre l'idée d'une vaccination scolaire :

- *« Cela stigmatise les enfants dont les parents font le choix de la non vaccination. La vaccination est une question de confiance et de dialogue avec son médecin traitant. Nous ne sommes pas des poulets en batteries qu'on vaccine à la chaîne. »*
- *« Je pense que les familles ont leur propre opinion et ne s'occupent pas forcément des sondages pour se faire ou pas vacciner. C'est au médecin d'informer. »*
- *« Il est toujours intéressant de savoir ce qui se passe dans les autres pays. Même si cela prouve encore que nous sommes en retard sur beaucoup de sujets très importants. »*

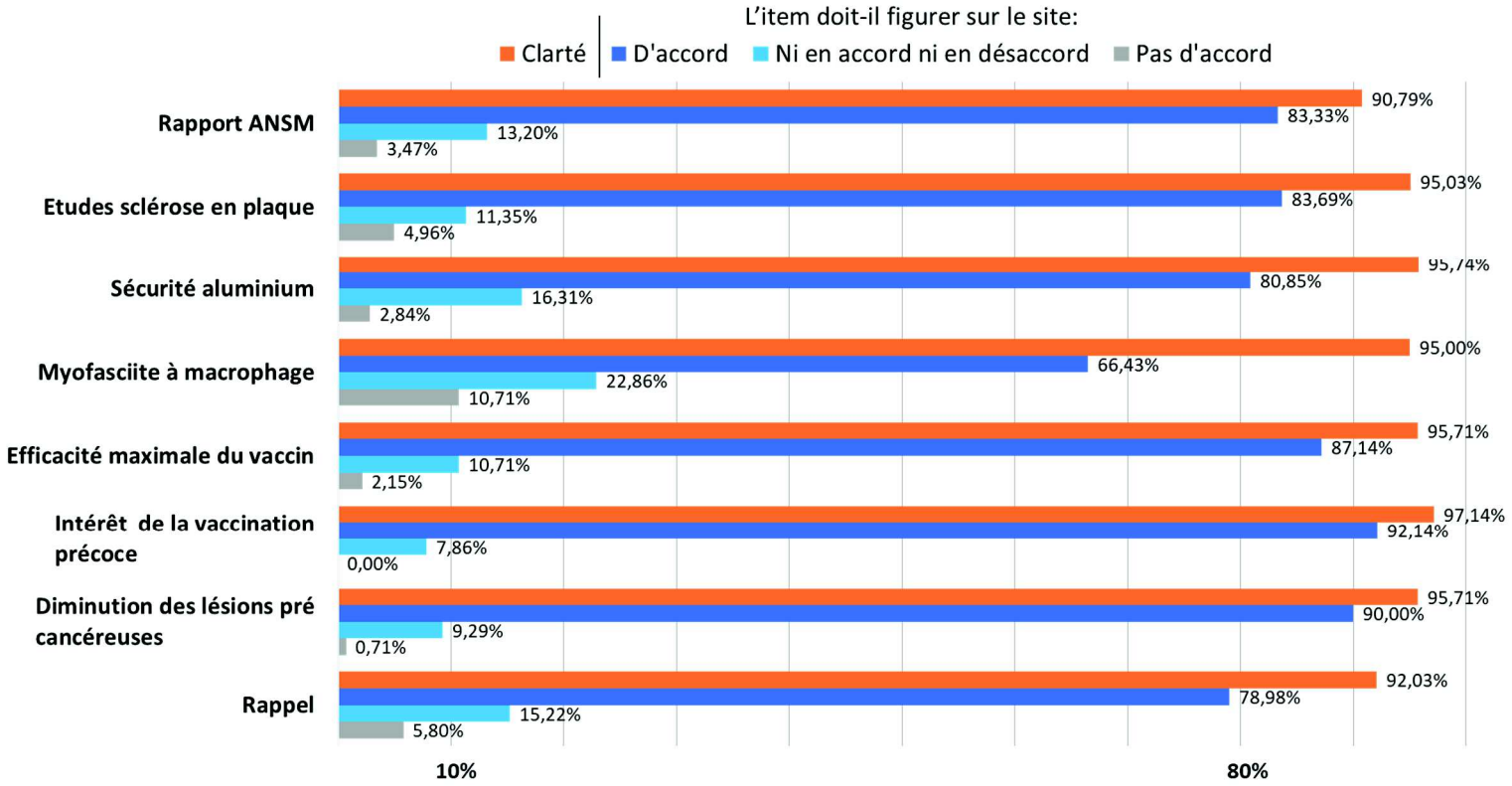
La notion de protection indirecte a plus fait réagir sur le fait qu'il était possible de vacciner les garçons :

- *« Je ne comprends donc pas pourquoi les garçons ne se vaccinent pas ??? ce n'est pas juste contre le cancer du col de l'utérus. »*

Enfin, le dernier item de cette partie abordait la vaccination des garçons en France et celle proposée dans certains pays :

- *« Le système est plutôt mal fichu en ne ciblant qu'une partie de la population c'est stigmatisant et assez idiot car les risques semblent présents qu'on soit homo ou hétéro. »*
- *« Moi, j'ai de filles et des garçons, si je fais vacciner les filles, je fais vacciner le garçon, ou personne. »*

4. Sécurité et efficacité du vaccin



Le dernier thème abordé concernait la sécurité et l'efficacité du vaccin. Là encore une grande proportion de personne jugeait la clarté des items positivement (de 90,79 % sur le rapport ANSM à 97,14 % sur l'intérêt de la vaccination précoce).
Mais il s'agit du thème le moins plébiscité, les réponses positives à la présence de ces informations sur le site ne dépassant cette fois ci pas les 90 %. L'item sur la myofasciite à macrophages était le plus clivant : 10,71 % n'étaient pas d'accord pour que cette information apparaisse sur le site, 22,86 % restaient neutre et 66,43 % étaient d'accord. C'était le taux le plus faible de l'ensemble du questionnaire.

Pour cette dernière partie, l'apport en commentaires était aussi le plus faible avec en moyenne une petite dizaine d'avis par item.
Celui sur le rapport de l'ANSM : « Vaccination anti-HPV et risque de MAIs » était plutôt dense. C'est lui qui a recueilli le plus de commentaires pour cette partie « sécurité et efficacité ».

- *« Trop "jargonneux" pour être compris du grand public. Il faudrait peut-être "vulgariser" davantage cette information. »*
- *« Mon mari a eu le syndrome de Guillain Barré. Si je vaccine ma fille, aura-t-elle plus de risque d'avoir aussi le syndrome de Guillain Barré ? »*
- *« Le rapport bénéfice risque est la raison qui m'a fait choisir le vaccin pour ma fille. »*
- *« Il est important en effet de connaitre les risques éventuels. »*

L'item suivant appuyait le précédent en présentant d'autres études réalisées par différents pays :

- *« Certes pas de lien, mais comment expliquer les cas de scléroses en plaque survenus après un vaccin. Les familles restent vigilantes. »*

- *« Cela permet de relativiser les choses négatives que chacun peut entendre ou lire sur le vaccin. »*

Les commentaires sur la sécurité de l'aluminium et la myofasciite à macrophage venaient majoritairement de personnes inquiètes ou sceptiques :

- *« J'ai l'impression qu'on rassemble toutes les objections des anti-vaccins : on ne les convaincra pas, mais cela semble montrer aux autres ce qui est en débat ; et cela incitera peut-être des parents à la prudence maximale. Que choisir entre info complète, de bonne foi, rigoureuse, donc avec un peu de doute, et campagne d'info enthousiaste, comme pour un produit publicitaire ? Est-ce qu'on ne pourrait pas plutôt insister sur les retombées positives dans les pays qui ont de l'avance sur la France ? »*
- *« L'aluminium est risqué, cette étude dément certes les inquiétudes mais ne me convint pas. »*

Les études d'efficacité du vaccin étaient plutôt rassurantes pour une majorité des commentateurs, même si certains restaient sur la réserve :

- *« Les termes "estimer" "maximales" et "environ" donnent une impression de résultats largement vus à la hausse. »*
- *« Il est rassurant pour les patients d'avoir un recul sur le vaccin et la vaccination a obtenu des résultats plus que positifs. »*

L'information suivante indiquait l'efficacité du vaccin selon l'âge de vaccination. Les commentaires tendaient à montrer que la vaccination restait encore très sexualisée dans l'esprit de quelques personnes :

- *« Mais c'est difficile de se projeter sur la sexualité de son enfant lorsqu'il est très jeune. »*

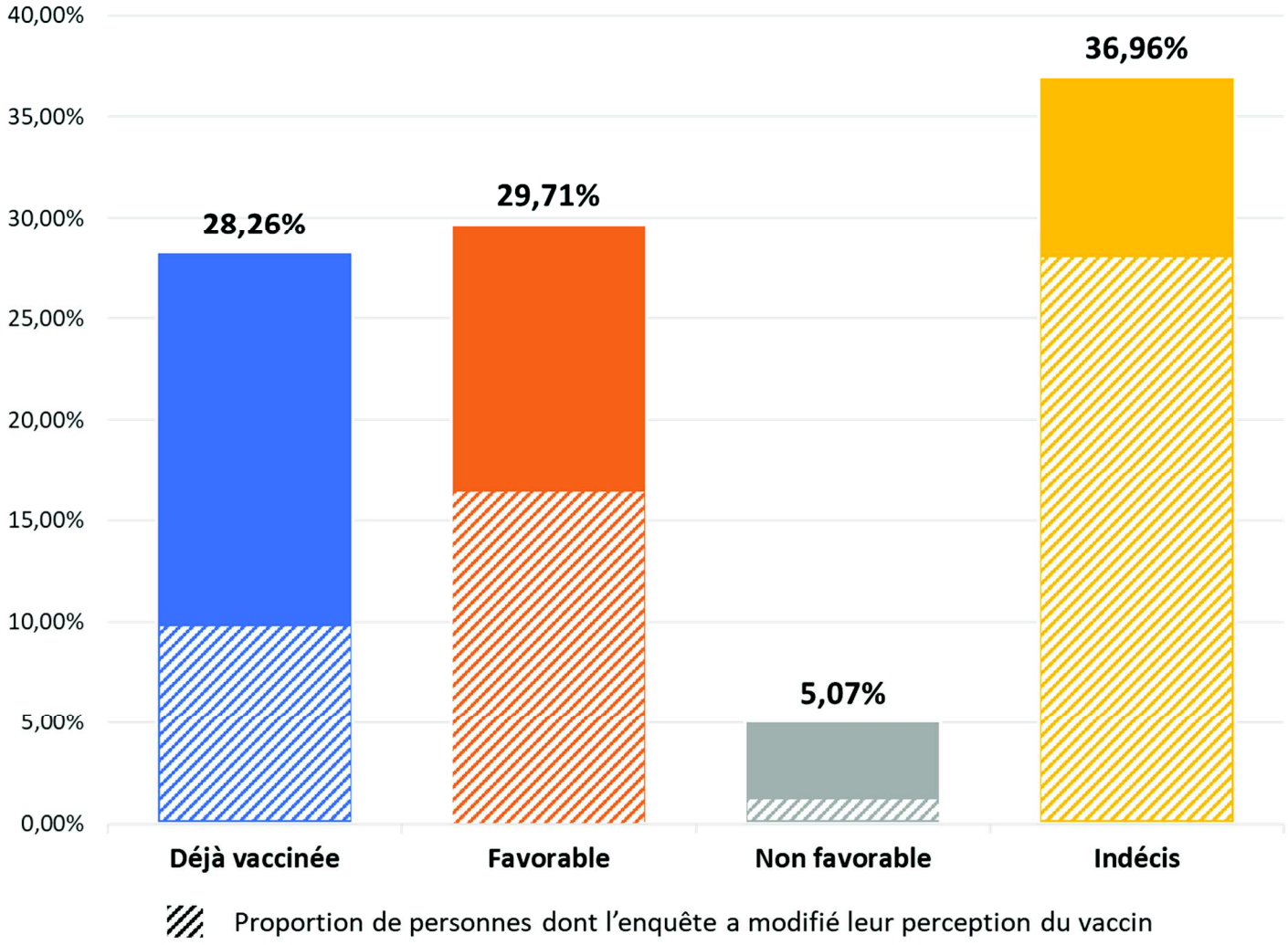
Les deux derniers items du questionnaire étaient les moins commentés. L'un concernait la diminution des lésions pré-cancéreuses dépistées lors des frottis dans les pays ayant une couverture vaccinale importante :

- *« On est surtout intéressé par une action réelle sur le nombre de cancers. »*

5. Au terme du questionnaire

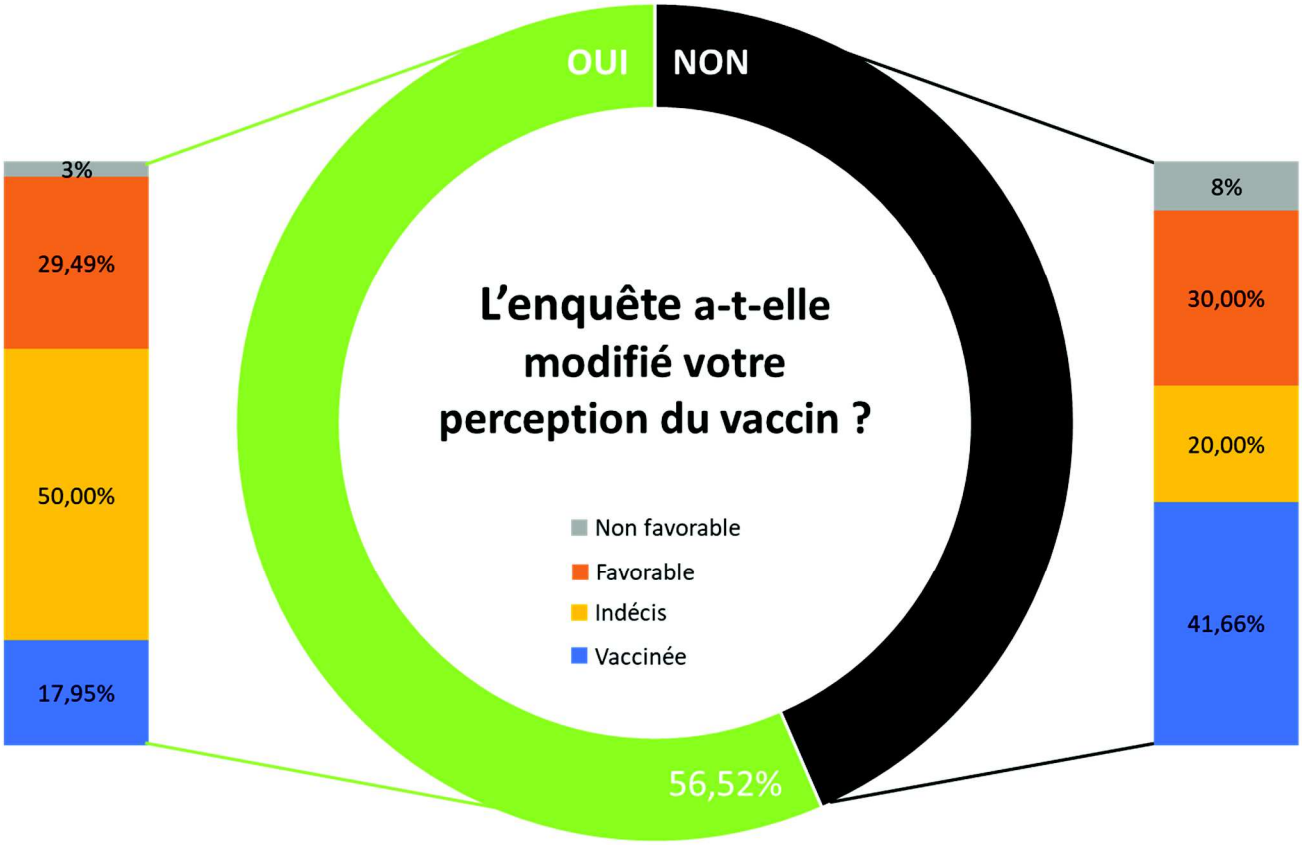
Le questionnaire se concluait sur 2 questions qui ont été croisées dans les résultats. La première question interrogeait sur leur décision de faire vacciner ou non leurs enfants. La seconde, si leur perception du vaccin contre le papillomavirus avait été modifiée après la réalisation de cette enquête.

Figure 23 - Vaccinerez-vous vos enfants ?



On note que parmi les indécis, 76,5 % ont eu leur perception sur le vaccin modifiée à la lecture de l'enquête contre 28,5 % pour les personnes non favorables au vaccin. Les personnes ayant déjà vacciné leurs enfants et celles souhaitant les faire vacciner représentent 58 % du panel. Leur perception sur le vaccin a été modifiée pour 46 % d'entre eux.

Figure 24 – Intention de faire vacciner ses enfants selon que l'on ait ou non modifié sa perception du vaccin



- Plus de la moitié du panel a changé sa perception sur le vaccin à la suite de l'enquête. Pour les autres (44 %), une grande partie était des personnes allant ou ayant déjà vacciné leurs filles (≈ 72 %).

- Le questionnaire invitait à désigner librement l'information qui les avait le plus interpellés. Sur les 138 personnes parvenues au terme de l'enquête, 97 ont répondu à cette question. Les différentes réponses ont été triées et ont permis de dégager plusieurs informations fortes. Cinq d'entre elles regroupent plus de 62 % des réponses.

Figure 25 - Top 5 des informations les plus marquantes pour le panel

L'information la plus marquante fut les différentes formes que peuvent prendre les infections à HPV chez les femmes comme chez les hommes :

- *« L'efficacité du vaccin et le fait que le HPV puisse provoquer autant de cancers différents même chez l'homme. »*
- *« Le lien avec tous les types de cancer cités. Il ne s'agit pas seulement du cancer du col de l'utérus et ne concerne pas aussi uniquement les filles. »*

Il y a eu également une dizaine de commentaires sur l'efficacité prouvée du vaccin :

- *« La diminution des cellules pré cancéreuses lors des frottis. »*
- *« Les effets secondaires minimes, les statistiques de diminution des lésions dues au virus. »*

Certaines personnes restaient inquiètes quant au manque de recul :

- *« L'absence de recul, les risques pour mes filles, l'absence d'une politique de responsabilisation et de sensibilisation des garçons. »*
- *« Mon hésitation est dûe à seulement 10 ans de recul, ne va-t-on pas découvrir dans quelques années des conséquences graves de ce vaccins ? »*

On relevait également des interrogations sur les risques supposés du vaccin et quelques idées reçues :

- « *J'ai développé une sclérose en plaque et mon neurologue m'a déconseillé de faire vacciner ma fille, car le gardasil est un vaccin TROP fort* »
- *« Il n'y a pas de lien entre vaccination et développement d'une maladie auto-immune. C'est le contraire dont on entend parler par le bouche à oreille ou sur les réseaux sociaux. »*
- *« L'aluminium et l'absence de couverture à 100% »*
- *« J'ai entendu de la bouche d'une infirmière que ce vaccin avait entrainé des problèmes de stérilité chez certaines patientes. »*
- *« Je pensais qu'en ayant des rapports protégés on ne pouvait pas contracter le virus. »*

Cependant une grande majorité semblait s'accorder pour une balance bénéfice risque favorable à cette vaccination :

- *« La présence d'aluminium ne me rassure pas. Mais mon choix était déjà arrêté avant l'enquête. Prévenir est plus important que les effets secondaires. »*
- *« Le bénéfice bien supérieur aux risques à priori comme pour tout autre vaccin. »*
- *« La prévention j'ai moi-même subit une conisation. »*
- *« Les résultats des tests dans les autres pays ne faisant pas ressortir de risques majeurs d'effets indésirables. »*
- *« Elimination possible d'un type de cancer ; et aussi prétexte à la sensibilisation précoce de mes filles aux MST à l'occasion de la décision de les faire vacciner. »*

Enfin, une personne s'interroge : « *Pourquoi s'il est efficace n'est-il pas obligatoire ?* »

- Pour clore ce questionnaire, les participants avaient la possibilité de commenter librement l'ensemble de l'enquête.

Sur la cinquantaine de commentaires, certains ont exprimé leurs craintes et interrogations :

- *« Je pense que nous n'avons pas assez de recul pour juger de l'efficacité du vaccin. Du coup le doute s'installe et je ne suis pas convaincue par l'efficacité de ce dernier. Je suis par nature très méfiante et j'ai peur qu'un jour finalement on nous annonce des effets secondaires quand bien même il avait été dit que ce vaccin était fiable. »*
- *« Quid de la vaccination si antécédents de maladie auto-immune (ex : sclérose en plaque) dans la famille ? »*
- *« Après lecture, je me demande si j'ai bien fait... Par contre je vais la faire examiner ma fille car depuis quelques mois elle se plaint de tremblements lors de travail de précision... et je me demande s'il y a un lien avec sa primo vaccination… »*
- *« Ma fille a été vaccinée à 14 ans comme 2 de ses amies. Nous, les 3 mamans, avons remarqué que nos filles ont eu et ont encore de très nombreuses infections urinaires et l'une des 3 a dû être hospitalisée d'urgence. Nous avons demandé autour de nous si d'autres sont dans le même cas et oui, nos filles semblent ne pas être uniques. »*
- *« Une fille vaccinée, une autre pas encore mais je la ferai vacciner. Malgré tout, existe-t-il une alternative à l'aluminium ? »*

D’autres, des remarques sur le manque de communication et une campagne de vaccination prioritairement dirigée vers les filles :

- *« Il n'y a pas assez de communications sur le sujet ou du moins, il y en a moins qu'il fut un temps (pas assez de campagne d'informations) »*
- *« Merci de combattre en faveur de la vaccination de nos filles qui il me semble sont laissées un peu de côté. Aucune publicité ou programme en faveur de cette vaccination n'est visible depuis des années à la tv ou sur papier. Que font les pouvoirs publics à ce sujet ? »*
- *« L'intérêt de la vaccination des garçons n'est pas suffisamment abordé (à mon avis), d'ailleurs l'enquête ne semble concerner que les parents de filles, pourquoi ? C'est comme ce qu'on a fait pour la contraception, et qui ne semblait concerner que les filles. »*
- *« Peut-être faudrait-il aussi faire vacciner les garçons et ne pas considérer que ce n'est qu'un problème de femme ! »*

La plupart, l’intérêt qu’ils ont eu à réaliser l’enquête :

- *« Enquête, intéressante et instructive. Les pourcentages et les détails donnés sur les vaccins sont d’habitude trop peu connus. Merci »*
- *« L'enquête est complète, et bien expliquée. Un rappel sur l'aluminium dans les vaccins et son efficacité sont nécessaires au vu des polémiques. »*
- *« Clair et synthétique car le vaccin est souvent proposé sans donner d’explication. »*
- *« Bonnes informations qui font pencher davantage vers la vaccination, cependant la crainte du syndrome de Guillain-Barré freine un peu dans la décision. Bonne structuration dans l'élaboration des informations-questions. Propos et illustrations suffisamment clairs et assez complets. Merci ! »*
- *« A l'heure où circulent de nombreuses informations contradictoires sur le vaccin le site que vous proposez est une aide à la décision importante. Ce qui m'a personnellement décidé à vacciner mon aînée sachant que la deuxième va suivre ? Cette phrase de ma gynéco : en tant que professionnelle je ne peux que vous engager à le faire et en tant que mère sachez que le temps venu je ferai vacciner ma fille. »*
- *« J'hésitais à faire vacciner ma fille. Avec cette étude, je pense que nous allons le faire. »*

6. Données croisées

Certaines données du questionnaire ont paru intéressantes à croiser ensemble pour une description plus précise de notre population.
L'analyse des quelques réponses émises par les hommes ne permettait pas de dégager une quelconque différence avec les réponses féminines. Aucun ne rejetait la vaccination, la majorité souhaitait même vacciner leur fille.

Ci-dessous, le tableau descriptif de différentes variables en fonction du désir vaccinal.

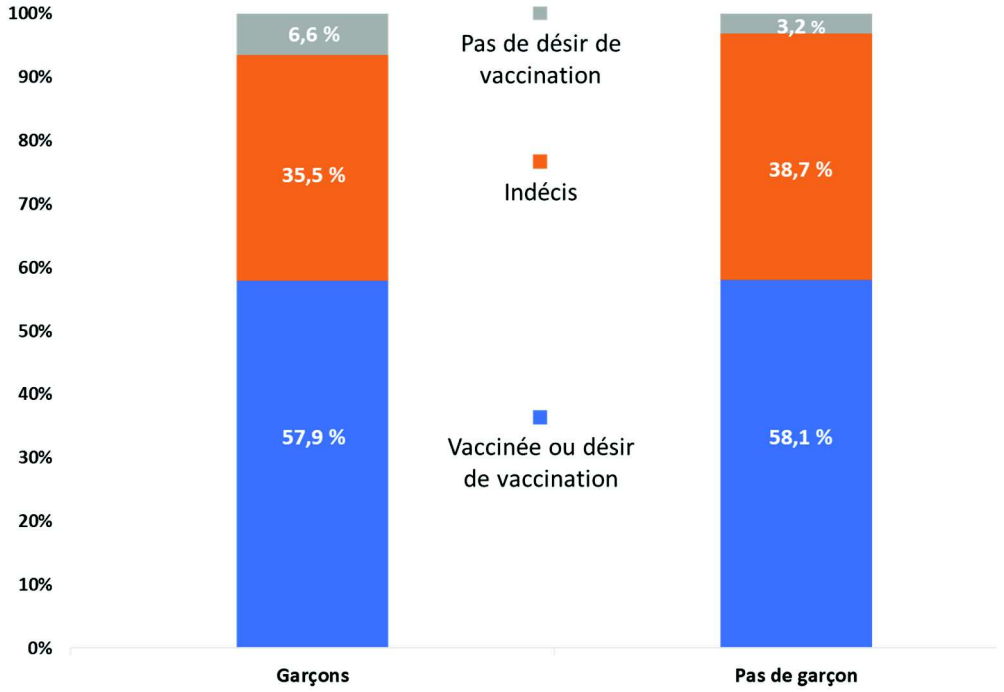
Tableau 5 - Tableau descriptif du statut vaccinal selon différentes variables

Les pourcentages se lisent dans le sens des lignes.	**Désir vaccinal**		
	Vaccinée ou souhait de vaccination (n=80)	**Indécis (n=51)**	**Pas de souhait de vaccination (n=7)**
Âge			
< 40 (26 personnes)	15 (57,7 %)	10 (38,5 %)	1 (3,8 %)
[40-45] (55)	31 (56,4 %)	23 (41,8 %)	1 (1,8 %)
≥ 45 (57)	34 (59,6 %)	18 (31,6 %)	5 (8,8 %)
Nombre de filles			
1 (75 personnes)	43 (57,3 %)	28 (37,3 %)	4 (5,4 %)
2 (50)	28 (56 %)	19 (38 %)	3 (6 %)
≥ 3 (13)	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)	0 (0 %)
Garçon(s)			
Non (62 personnes)	36 (58,1 %)	24 (38,7 %)	2 (3,2 %)
Oui (76)	44 (57,9 %)	27 (35,5 %)	5 (6 ,6 %)
Frottis anormal			
Non (97 personnes)	51 (52,6 %)	42 (43,3 %)	4 (4,1 %)
Oui (31)	23 (74,2 %)	6 (19,4 %)	2 (6,4 %)
Ne sait pas (10)	6 (60 %)	3 (30 %)	1 (10 %)
Profession			
Cadres/Professions supérieures (39 personnes)	21 (53,8 %)	13 (33,4 %)	5 (12,8 %)
Employés (43)	24 (55,8 %)	17 (39,5 %)	2 (4,7 %)
Professions intermédiaires (46)	28 (60,9 %)	18 (39,1 %)	0 (0 %)
Ouvriers (5)	3 (60 %)	2 (40 %)	0 (0 %)
Artisans, commerçants (1)	1 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Autres (4)	3 (75 %)	1 (15 %)	0 (0 %)

Dans ce tableau, les pourcentages se lisent dans le sens des lignes. Un pourcentage sur les colonnes ne donnant pas les résultats les plus intéressants.
Ainsi, plusieurs données ressortent de ce tableau :

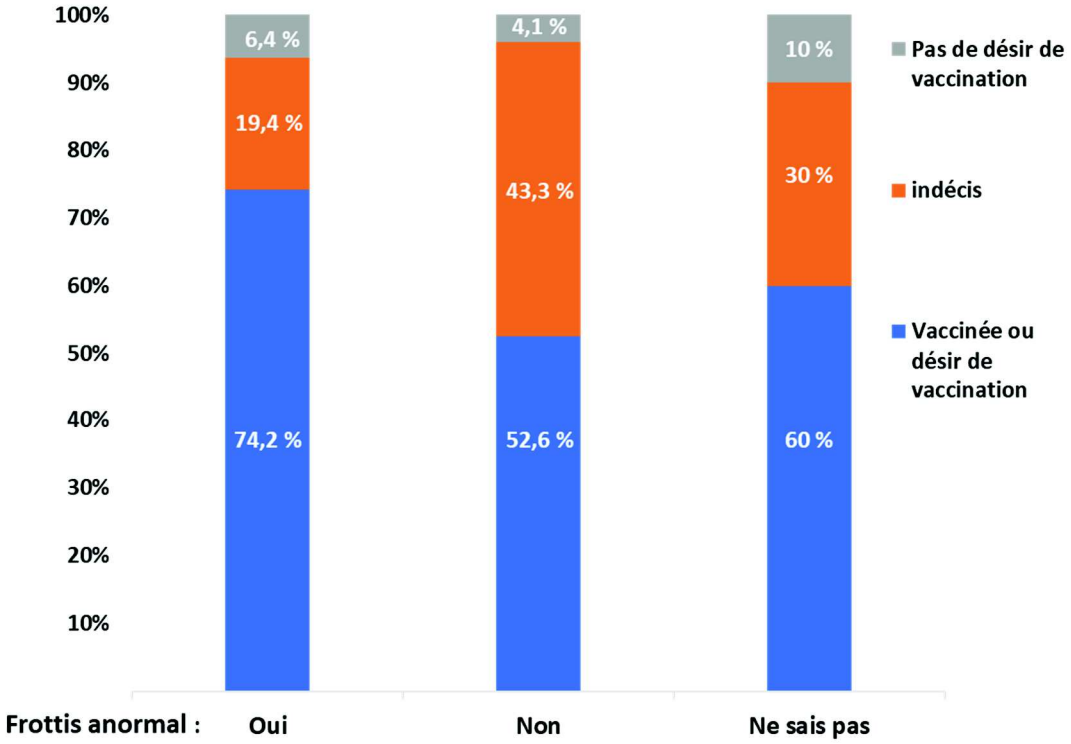
- L'âge des participants n'avait pas d'impact sur le désir ou non de vaccination.
- Il n'y a pas non plus de différence constatée sur le désir de vaccination que l'on ait ou non des garçons.

Fig. 26 - Désir de vaccination selon la présence de fils ou non dans la famille



- 74,2 % des personnes confrontées à un frottis anormal ont vacciné ou désirent vacciner leurs filles contre 52,6 % des personnes n'ayant pas été confrontées à un frottis anormal.

Fig. 27 - Désir de vaccination et expérience ou non d'un frottis anormal



Partie 3 : Le site internet – Les premiers retours

1. « www.vaccinhpv.com » - Aperçu

Le site internet a été publié fin novembre 2018. Celui-ci est disponible sous 2 versions : une pour une navigation sur PC, MAC et tablette et une pour la navigation sur smartphone.

Figure 28 - Version PC, MAC et tablette : Page d'accueil

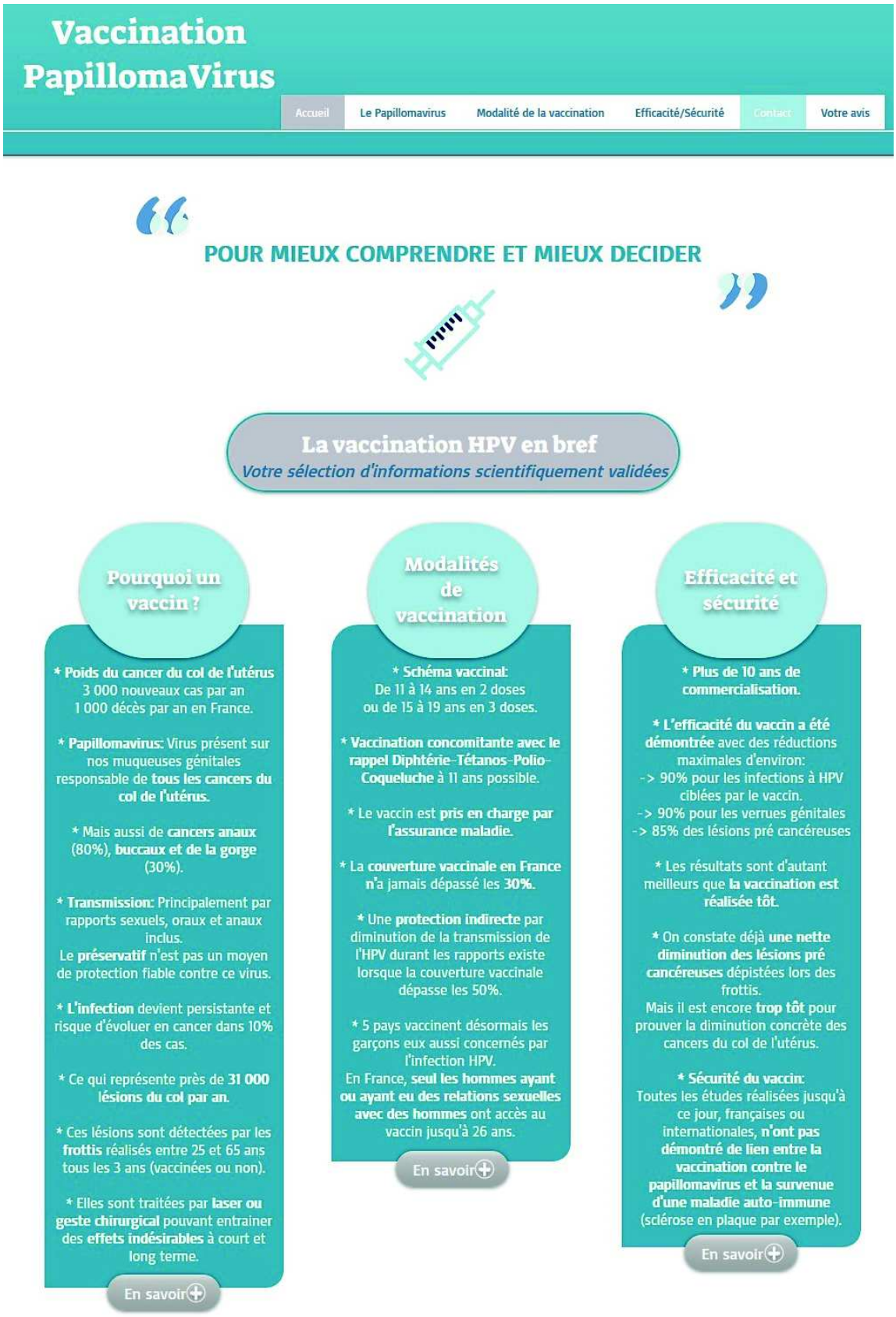
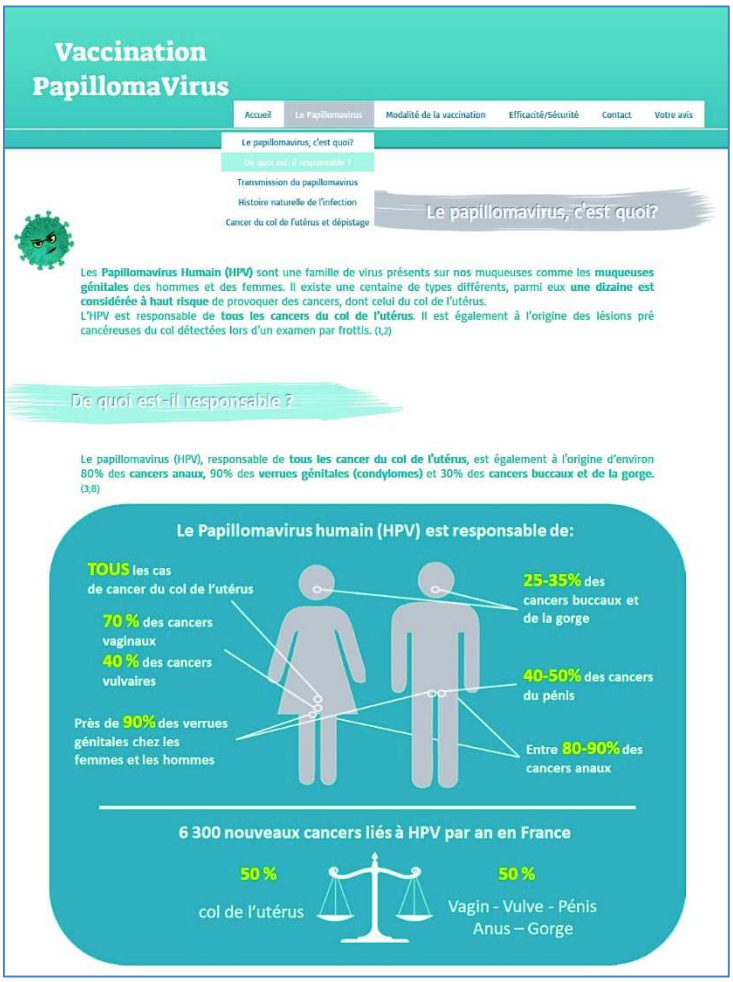
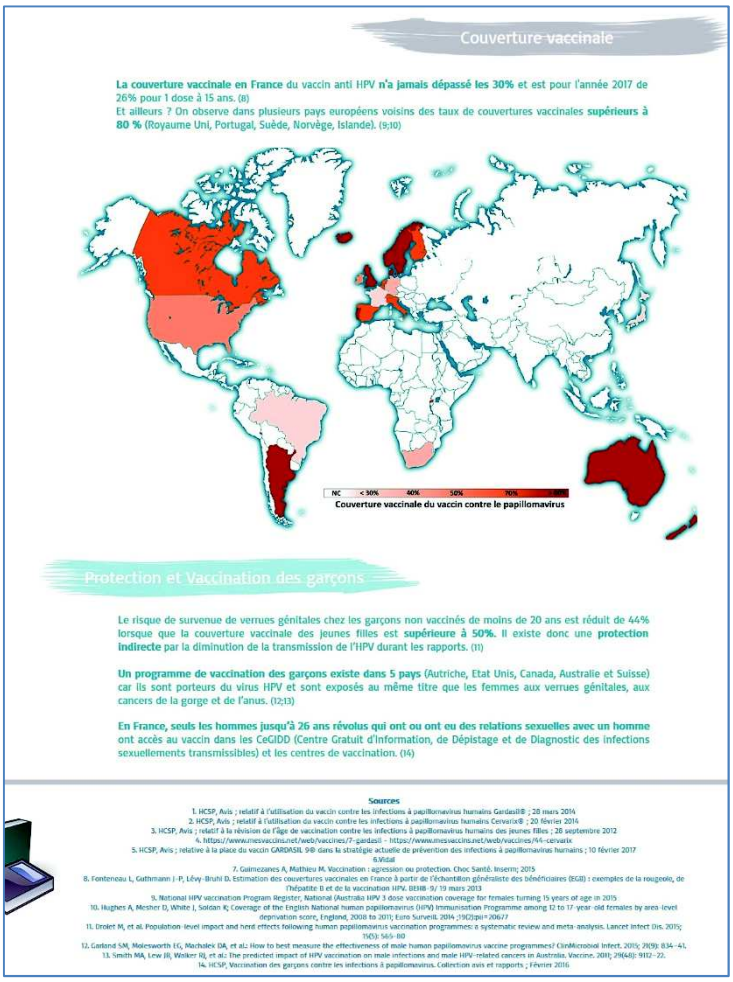


Figure 29 - Version PC, MAC et tablette : Page « Le papillomavirus » - Bas de page avec sources
– Page « Contact »





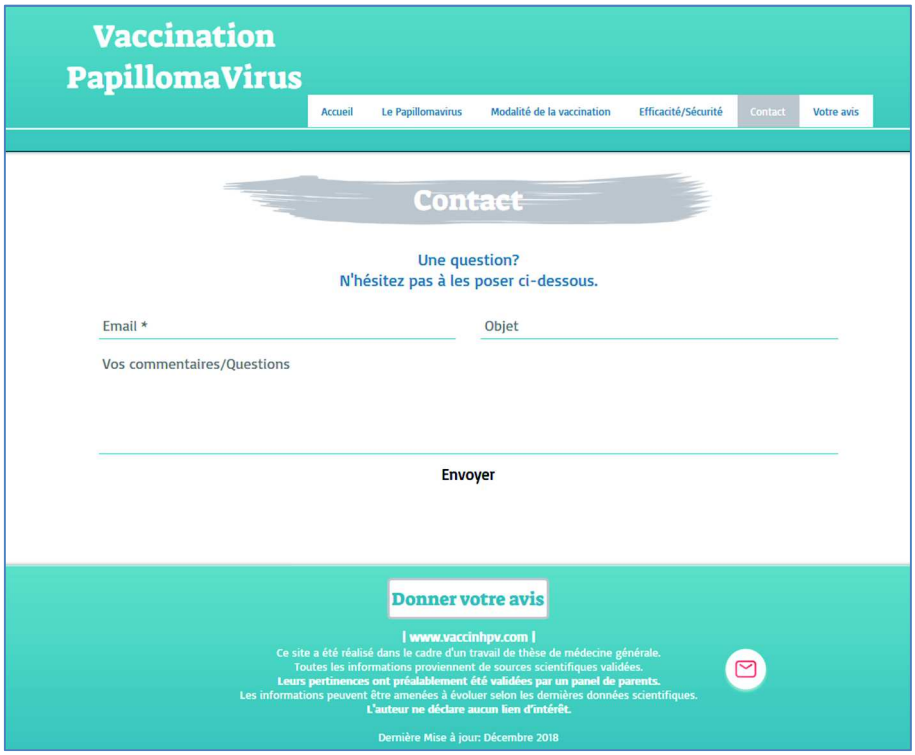


Figure 30 - Version Smartphone : Accueil - Menu - Page « en savoir plus »

2. Promotion du site

Pour promouvoir au mieux le site internet, plusieurs approches ont été entreprises :

- Une affiche de présentation (Annexe 5) a été envoyée à plusieurs plannings familials de Seine-Maritime et à des médecins généralistes pour qu'ils l'affichent s'ils le désiraient dans leur salle d'attente.

- Des cartes de visites (Annexe 6) ont également été éditées et distribuées à différents médecins pour qu'ils puissent les donner aux patients concernés.

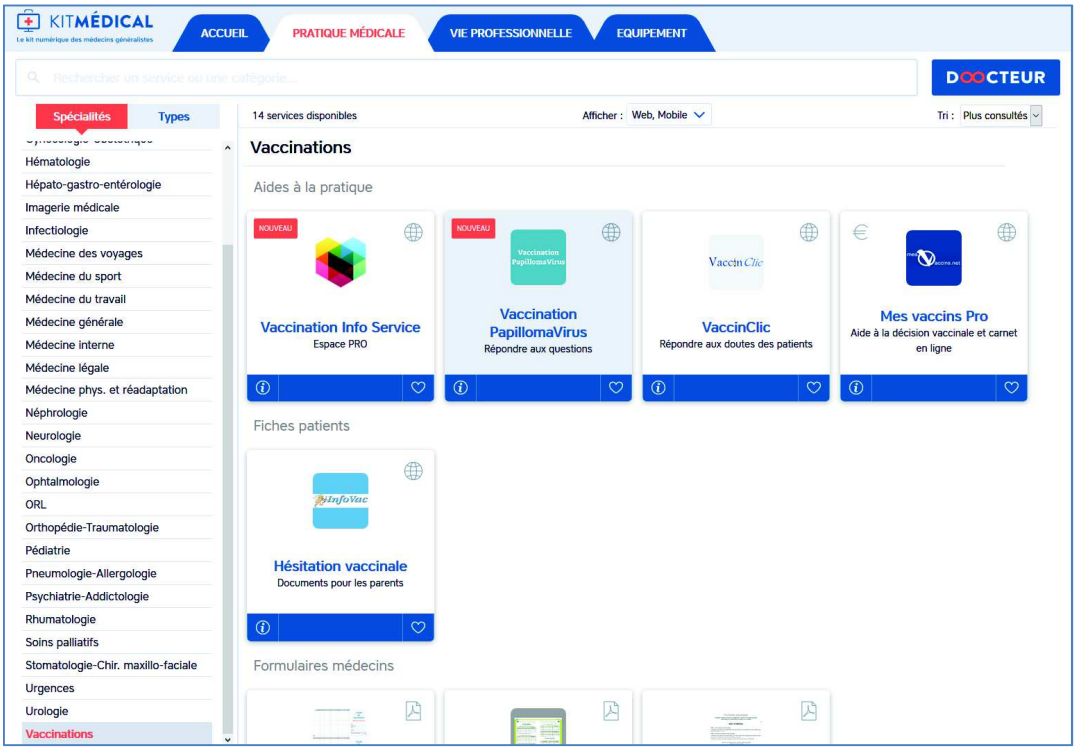
- Le lien du site a été envoyé aux quelques 300 mails récupérés en 2018 lors du recrutement pour la participation au questionnaire en ligne.

- Le syndicat REGJIN (Remplaçants généralistes et des jeunes installés de Normandie) a posté sur son fil d'actualité Facebook le lien du site touchant quelques 300 abonnés supplémentaires.

- « Dr Agibus », médecin généraliste et chef de clinique universitaire à Paris réalise une revue de presse médicale internationale hebdomadaire sur son blog « médicalement Geek ». Il a relayé l'adresse du site dans son billet du 10 mars 2019[97].

➔ Le site est référencé depuis le 15 mars 2019 sur « KitMédical ». Il s'agit d'un portail indépendant géré par une association de médecins généralistes. Leur trafic est de plus de 5 000 médecins généralistes par mois. (https://kitmedical.fr/)

Figure 31 - Capture d'écran du site KitMédical



3. Les premiers retours

Afin de collecter les premiers avis et la satisfaction des visiteurs, un court questionnaire est intégré au site internet (Cf Annexe 7). Il s'agissait de retours voulus spontanés pour lesquels aucun recrutement n'a été organisé. 34 personnes ont ainsi donné leur avis.

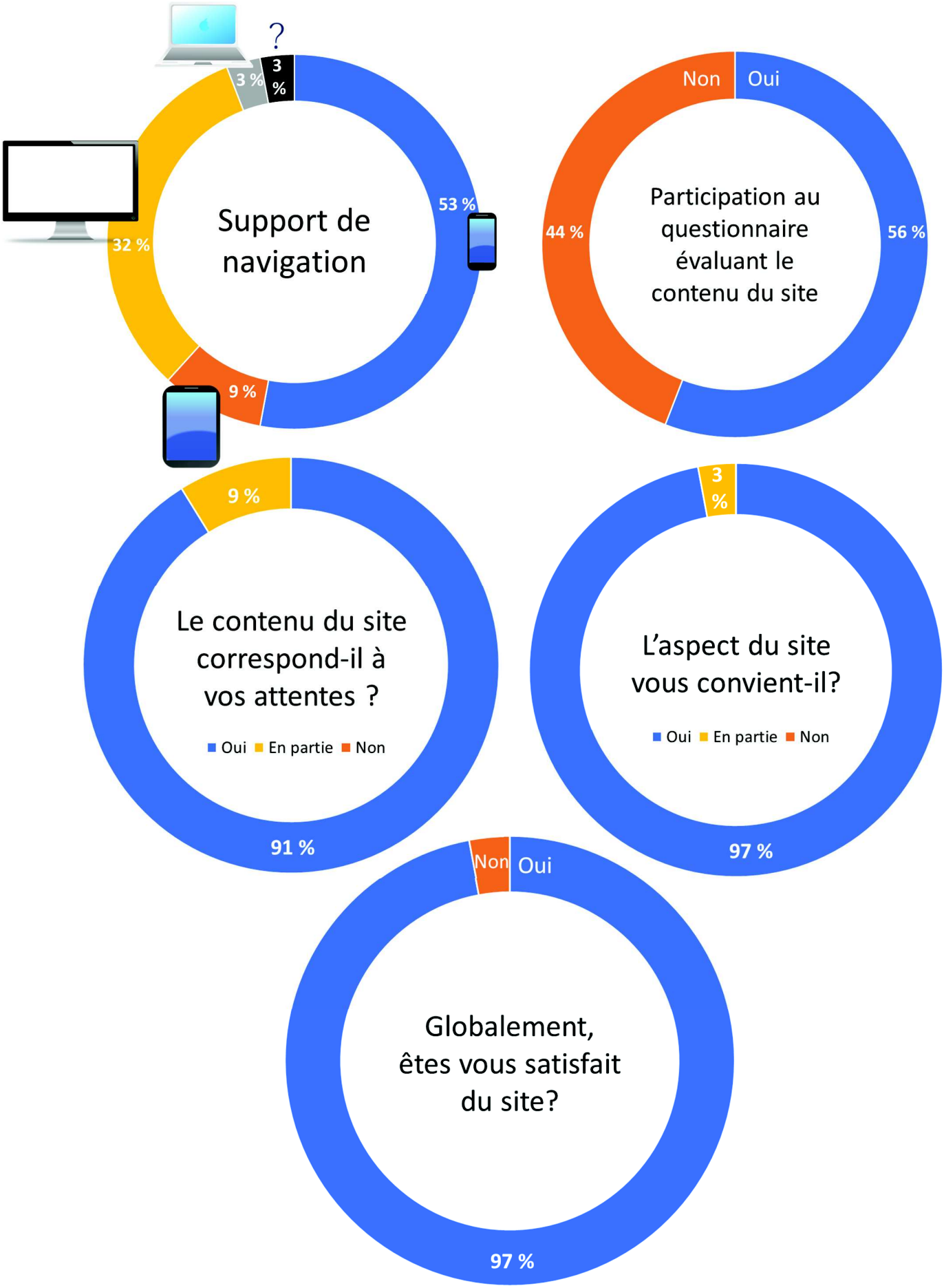
Voici les éléments qui ressortaient de ces premiers retours :

- ➔ La majorité des personnes visitant le site, naviguait via un smartphone.
- ➔ 44 % des participants n'avaient pas répondu au précédent questionnaire.
- ➔ Le contenu du site correspondait aux attentes de 91 % des répondants.
- ➔ 97 % approuvaient le design du site.
- ➔ Globalement, 97 % étaient satisfaits du site internet.

Le questionnaire donnait la possibilité de laisser un commentaire libre pour améliorer le site :

- *« Très bon site, clair, peut-être dans l'avenir mettre des nouvelles infos, stats etc. mais sinon très bien. »*
- *« Les origines ? D'où vient ce virus ? Y a-t-il une catégorie de personnes à risques ? Bravo pour le site, très clair et complet hormis mes quelques interrogations. »*
- *« Le titre d'accueil est trop scientifique et peu parlant pour le néophyte qui est en recherche sur les cancers de l'utérus. »*
- *« Manque une signature, des renseignements sur le travail qui a permis cet outil, bref une rubrique "à propos". »*

Figure 32 - Les principaux résultats en graphique



Partie 1 : Discussion de la méthodologie

➔ ***Un recrutement ne s'intéressant qu'aux parents de jeunes filles entre 9 et 19 ans.***

Le fait de s'intéresser uniquement aux parents des jeunes filles et ne pas inclure des parents n'ayant pas de filles peut amener à discussion. Ce choix est assumé et a été fait pour plusieurs raisons :

- D'abord, car même si la vaccination généralisée des garçons est de plus en plus pratiquée de par le monde, celle-ci n'est pas encore recommandée en France. Ce n'est que récemment que la ministre de la santé Agnès Buzin a saisi l'HAS sur l'opportunité d'étendre la vaccination aux garçons. Son avis est attendu courant 2019[98].
  Demander à des parents de garçons de s'intéresser à un vaccin pour lequel ils ne peuvent avoir accès que s'ils ont les moyens de débourser une centaine d'euros par dose ne me semblait pas éthique ni opportun.
- Sur un plan plus pragmatique, le questionnaire demandait un certain investissement puisqu'il prenait en moyenne 25 minutes pour être complété. Le taux de réponses pour des personnes non directement concernées ne semblait donc pas forcément favorable.
- Enfin, n'étaient pas exclus du recrutement les parents de filles et de garçons. Dans notre panel, 55% avaient également au moins un garçon ce qui permettait malgré tout quelques analyses.

Les parents ayant déjà fait le choix de la vaccination n'étaient pas exclus car leur avis et ce qui a motivé leur choix était intéressant à étudier. Certains d'entre eux avaient également des filles encore trop jeunes pour être vaccinées, étaient-ils toujours favorables à cette vaccination ? L'enquête allait-elle modifier leur perception du vaccin, les conforter ou au contraire les faire regretter ? C'est pour essayer de répondre à ces questions que ces parents n'ont pas été exclus de l'étude.

L'âge des jeunes filles a été fixé entre 9 et 19 ans révolus car même si les recommandations françaises préconisent de débuter la vaccination à 11 ans, le vaccin a l'AMM dès 9 ans. Les parents peuvent aussi commencer à s'informer sur les vaccins à venir. Cela permettait également d'élargir la population à recruter.

➔ ***La méthode de recrutement***

Le biais de sélection est certainement le plus important de cette étude. Les participants sont tous volontaires et la sélection des recruteurs n'a pas été soumise à un tirage au sort.
Concernant les participants, leur volontariat va de soi étant donné la nature même de l'étude où nous leur demandons de répondre à un questionnaire en ligne. C'est un facteur auquel on ne pouvait se soustraire.
La sélection des recruteurs aurait pu, quant à elle, être faite par tirage au sort afin d'atténuer le biais de sélection. Cependant deux difficultés principales ont eu raison de ce projet :

- Premièrement, l'accès aux coordonnées numériques de tous les médecins de la région est maintenant verrouillé. En effet, les sollicitations très régulières auxquelles sont

soumis les médecins généralistes ont incité l'URML (Union Régionale des professions de Santé de Normandie) à restreindre drastiquement la diffusion de leur mailing-list. Un envoi par voie postale à tous les médecins présents sur l'annuaire était estimé trop couteux.

- Deuxièmement, et c'est finalement la raison prédominante : il ne s'agissait pas ici de demander à des médecins de répondre à un court questionnaire mais bien qu'ils s'investissent pour recruter des personnes ciblées et récolter leurs coordonnés. Cette démarche est extrêmement chronophage lors d'une consultation puisqu'il faut expliquer à chaque fois les tenants et aboutissants de l'étude.
  À titre d'exemple, nous avions sollicité par mail en fournissant une feuille de recueil, un cabinet de médecin aléatoirement. Le résultat fut sans équivoque : aucun mail n'a été récolté.
  Pour alléger la tache aux médecins, nous aurions pu leur proposer d'afficher le document de recrutement (cf. annexe 2) dans leur salle d'attente mais comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, cette stratégie s'avère aussi très peu efficace.

Fort de ces constats, le choix des recruteurs s'est porté naturellement vers amis et connaissances suffisamment proches pour accepter ce surplus de travail. Et afin d'espérer un panel représentatif, ils ont été sélectionnés pour réunir des modes d'exercices variés (rural/urbain).

➔ ***Les critères d'exclusions des réponses***

Parmi les 208 réponses reçues, 53 ont été exclues de l'analyse. Un tiers d'entre elle correspondait à des personnes ayant cliqué sur le lien du questionnaire sans répondre à quoi que ce soit. Un autre tiers n'a complété que la partie caractéristique et enfin le dernier tiers n'a pas franchi le 4ème item. À titre indicatif, si l'on s'intéresse aux réponses exclues, on constate qu'il s'agissait quasiment uniquement de femmes (97 %) entre 40 et 49 ans (66 %) employées ou ayant une profession intermédiaire (69 %).

Partie 2 : Discussion des résultats

1. Les caractéristiques du panel

➔ ***Des réponses quasiment exclusivement féminines.***

96% des personnes ayant répondu au questionnaire étaient des femmes.
Lors du recrutement, l'instruction était de proposer une participation à l'étude aux parents des jeunes filles, que ce soit la mère ou le père. Les affichages en salle d'attente allaient dans ce sens et un père consultant pour un tout autre motif pouvait parfaitement laisser son adresse mail s'il souhaitait participer. Cependant le rendement de ce type d'affichage a été plutôt faible et la grande majorité des adresses récoltées provient de recrutement direct en consultation. Evidemment, le recrutement était plus aisé quand un parent était accompagné d'une fille correspondant à la tranche d'âge visée. Et dans la grande majorité des cas il s'agissait de la mère.
On pourrait déplorer le manque de participation des hommes mais ces chiffres correspondent à une réalité de terrain : actuellement ce sont très majoritairement les mères qui accompagnent leurs enfants chez le médecin et gèrent leur santé[99]. En 2015, une étude

menée par l'Insee montrait que les mères effectuaient encore plus de deux tiers des soins aux enfants[100].

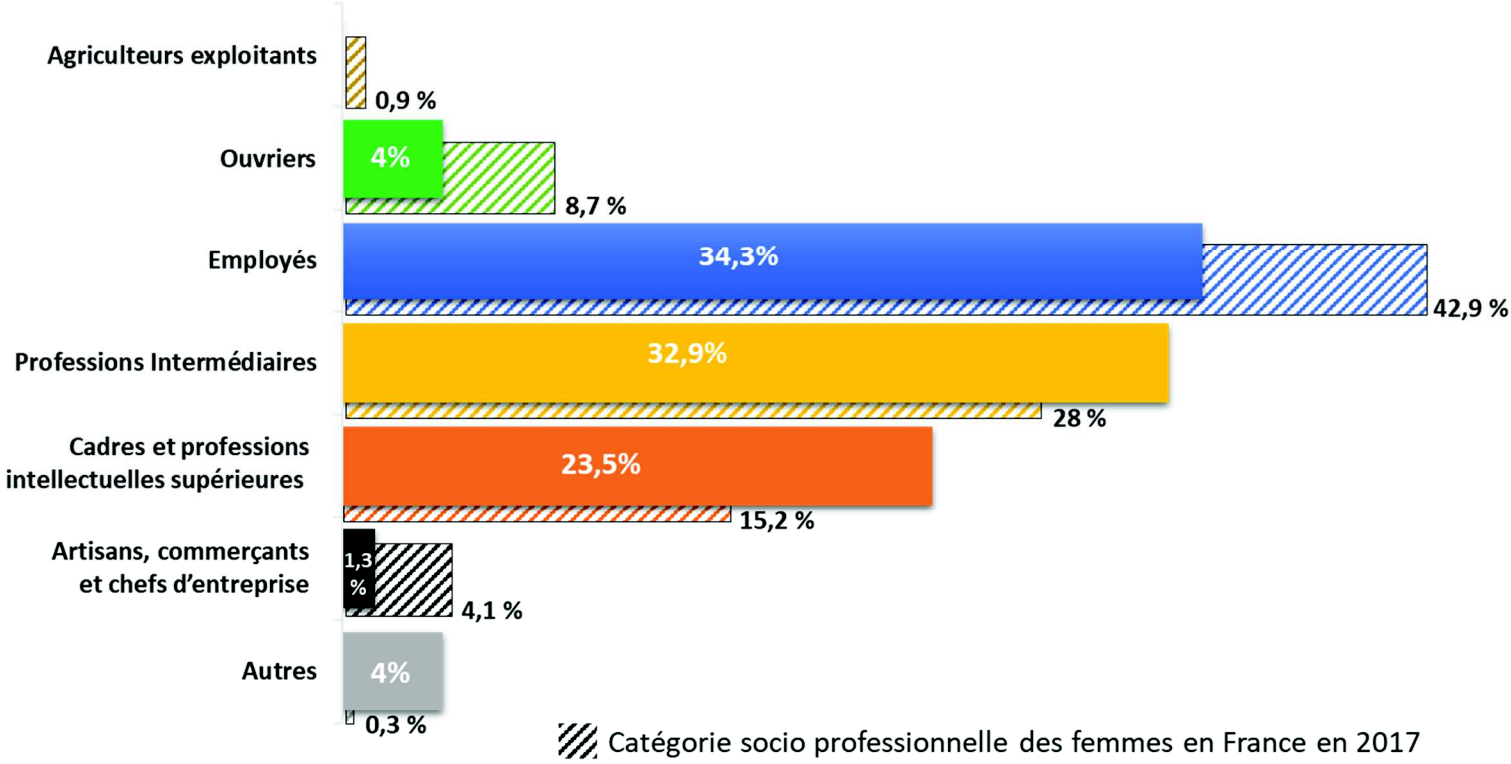
➔ ***Une majorité de parents âgés entre 40 et 49 ans.***

Cette tranche d'âge représentait 71 % des participants et même 88 % si on élargissait aux 35 – 49 ans. L'étude s'intéressait à des parents de jeunes filles entre 9 et 19 ans révolus soit au moment du recrutement à des enfants nés entre 1999 et 2009. La moyenne d'âge du premier enfant en France est passée de 27,3 ans en 1998 à 28,5 ans en 2015[101]. Il n'est donc pas étonnant de retrouver une forte proportion de parents entre 40 et 49 ans dans notre étude. Sur cet aspect notre panel de parents est représentatif de la population française.

➔ ***Une surreprésentation des cadres et professions intellectuelles supérieures.***

L'Insee a publié les chiffres des catégories socio professionnelles selon le sexe en 2017[101]. Si on compare ces chiffres avec notre échantillon, on constate une surreprésentativité des cadres et professions intellectuelles supérieures (+ 8,3 %) et des professions intermédiaires (+ 4,9 %) au détriment notamment des employés (- 8,6 %) et des ouvriers (- 4,6 %).
Les hommes ont été volontairement écartés de cette analyse au vu de leur faible effectif (les six de notre étude appartenaient à la catégorie de cadres et professions intellectuelles supérieures).

Figure 33 - Catégorie socioprofessionnelle des femmes de l'enquête comparée aux chiffres Insee 2017[102]



Cette surreprésentativité constitue un biais de sélection. Ce biais n'est pas surprenant, les catégories socio professionnelles plus élevées pourraient être plus réceptives aux sollicitations pour participer à des études, a fortiori si celles-ci demandent un certain investissement

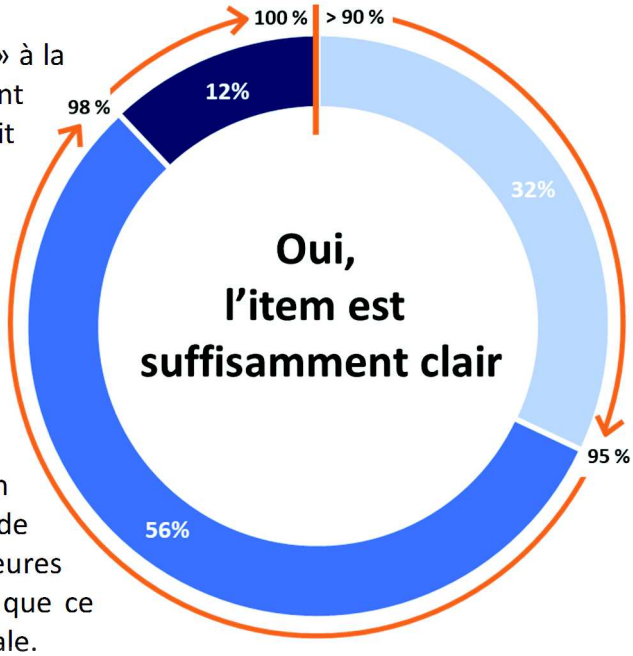
comme c'est le cas ici. Cependant, cela ne reste que supputation personnelle, faute de ressources pouvant l'étayer.
Pour atténuer ce biais, tous les utilisateurs, qu'ils aient ou non participé à l'enquête, peuvent s'exprimer et donner leur avis directement sur le site. Cela pourra permettre à terme d'apporter les corrections nécessaires via des mises à jour pour que le site corresponde aux attentes de son public.

2. Les principaux enseignements de l'étude

➔ ***Des informations globalement bien comprises***

Le premier constat ressortant de cette étude, est la bonne compréhension par les parents des informations proposées.
Il s'agissait d'un prérequis indispensable à la construction du site puisque les informations se devaient d'être compréhensibles par le plus grand nombre. C'est dans cette optique que le questionnaire a été élaboré et une première fois « testé » par un premier panel de proches de tous horizons (Cf méthodologie page 47).

Fig. 34 - Compréhension des informations



Ainsi, pour tous les items, le taux de réponses « oui » à la question « cette information est-elle suffisamment claire ? » était à chaque fois supérieur à 90 %. Il était même supérieur à 95 % pour plus de 65 % des items.

Ce résultat est satisfaisant car cela a permis de réaliser le site plus sereinement en utilisant quasiment « telles quelles » les propositions issues du questionnaire.
Cependant, on peut tempérer cette satisfaction en rappelant que notre population n'est pas parfaitement représentative de la population française puisque nous avions une surreprésentation de cadres et de professions intellectuelles supérieures laissant supposer des résultats peut être meilleurs que ce que l'on aurait pu observer dans la population générale.

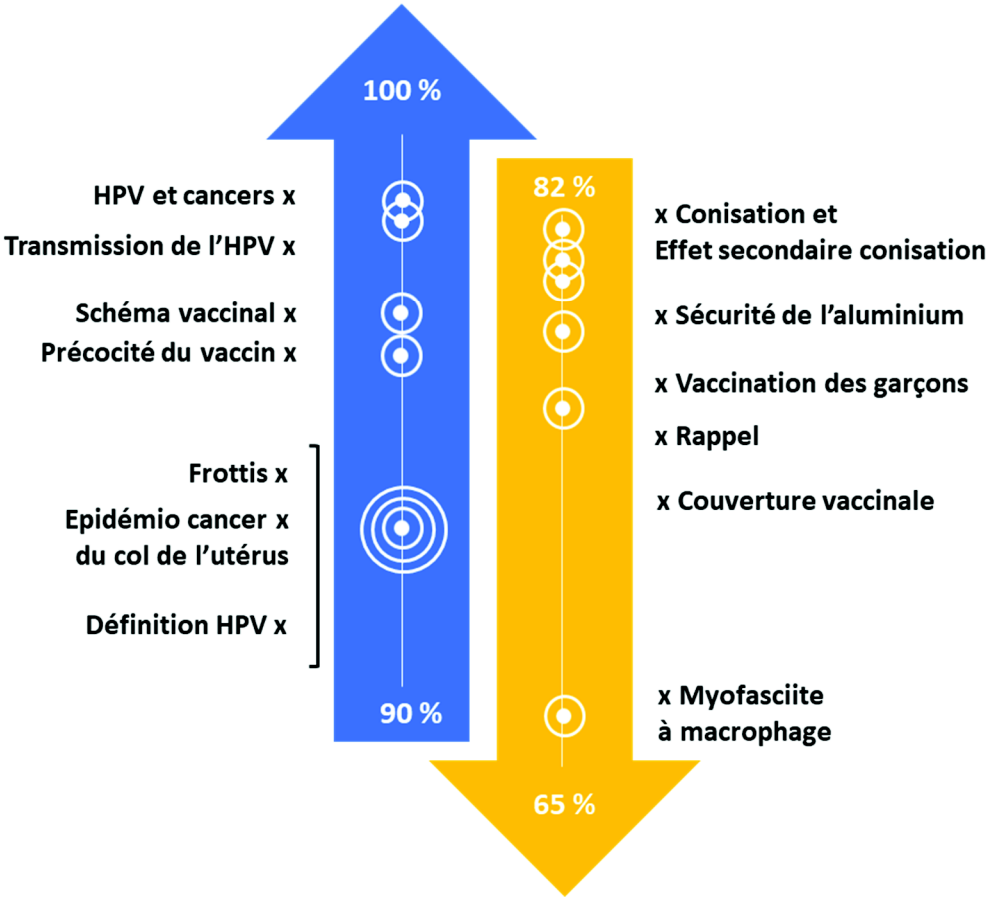
➔ ***Les informations dites « générales » les plus plébiscitées***

Si on s'intéresse maintenant aux réponses traitant de l'intérêt que pouvait susciter toutes ces informations dans un site internet, on remarque que toutes avaient une majorité d'avis favorables (l'item recueillant le moins d'avis favorable était à 66,43 %).
De fait, toutes les informations présentes dans le questionnaire ont été incluses sur le site mais n'ont pas toutes été mises au même niveau de visibilité. Les plus populaires sont regroupées sur la page d'accueil dans la rubrique « en bref » tandis que les informations jugées moins importantes sont regroupées dans les pages dédiés « en savoir plus ».

Ce sont surtout les informations dites « générales », c'est-à-dire qui présentaient de façon globale la pathologie, le vaccin et ses modalités qui arrivaient en tête.

Les informations un peu plus techniques notamment sur la conisation ou la myofasciite à macrophage et, de façon assez inattendue, la vaccination des garçons, faisaient parties des items les plus en retrait.

Figure 35 - Oui, l'item doit figurer sur le site – Haut et bas du classement



À titre personnel, l'information sur les garçons me paraissait importante puisqu'elle permettait de « désexualiser » le vaccin et semblait interpeler les parents. Une idée peut être en partie erronée au vu de ces résultats. Ceux-ci semblent plutôt indiquer qu'il vaudrait mieux privilégier les informations générales.
Ces considérations ne seront peut-être plus d'actualité selon l'avis de l'HAS sur l'élargissement de la vaccination aux garçons en France[98].

Il était moins surprenant que l'information sur la myofasciite à macrophage n'obtienne « que » 66,43 % d'avis favorable à figurer sur le site. Il s'agit d'un terme très technique inconnu pour la majorité du grand public et peut sembler inutilement alarmiste.
Cependant, la présence d'aluminium dans les vaccins est lui un sujet bien connu et à controverse en France. Une simple recherche de ce mot sur Google® renvoie très rapidement vers des sites tels que https://www.vaccinssansaluminium.org/ ou http://www.asso-e3m.fr/ (association d'entraide aux malades de Myofasciite à macrophage) qui relaient ces termes plutôt anxiogènes sans expliquer de quoi il retourne réellement. Il paraissait important de contrebalancer ces sites en recontextualisant cette information, appuyé de sources fiables.

Il en va de même concernant les doutes que peut soulever le rapport réalisé par l'ANSM[73] au sujet du syndrome de Guillain Barré. Certains commentaires jugeaient que cette information était de trop et qu'elle pouvait décourager à la vaccination.
Or, le site a bien pour objectif de donner des informations actualisées et scientifiquement validées sans omettre des sujets jugés peut être plus polémiques. Au contraire, les études sont suffisamment nombreuses et concordantes pour pouvoir expliquer et rassurer justement ces inquiétudes.

➔ ***Une méconnaissance du fonctionnement des vaccins***

C'est un constat fait après la lecture des commentaires concernant le mode d'action du vaccin : la majorité d'entre eux laissait à penser que le fonctionnement des vaccins en général était très mal connu. La notion de vaccins vivants atténués et de vaccins inactivés était mal différenciée, de fait, la nécessité d'adjuvants mal comprise. Il n'est pas surprenant que des personnes extérieures au monde médical ne soient pas parfaitement au fait sur le sujet mais cela entraine un certain nombre de confusions et d'idées reçues.

Voici une anecdote survenue lors d'un remplacement appuyant ce propos :
En consultation, une mère était tout à fait opposée à la vaccination contre le papillomavirus alors qu'elle-même avait été confrontée à un cancer et même parmi ses proches, à un cancer du col de l'utérus. Face à mon étonnement sur l'apparente contradiction de ses propos, elle ajoute : *« Je ne veux pas que ma fille attrape le cancer en lui injectant ce vaccin »*.
Illustration parfaite de ce qu'un manque d'informations peut engendrer comme croyance. Mais dans ce cas, cela allait plus loin : je l'interroge sur la source de cette affirmation et si elle avait une idée du mécanisme de fonctionnement du vaccin. Sa réponse *: « Et bien, je ne sais pas, on ne sait pas ! »*
Les explications sur le mode de fonctionnement de ce vaccin et donc de l'impossibilité qu'il provoque la maladie qu'il doit combattre n'y feront rien car le doute est là et il persiste.
Il y a comme une défiance ou une perte de confiance face aux informations que peut donner le médecin ou les « autorités savantes », une idée comme quoi « on ne nous dit pas tout » qui est particulièrement révélatrice de la difficulté que peut rencontrer un médecin face à ce type de patients.
Il s'agissait ici d'un cas particulier et, non représentatif de toute la population. Pour la plupart, la confusion et les inquiétudes provoquées par le vaccin pourraient aisément être dissipées en expliquant de façon simple le principe de la vaccination.

➔ ***Des données croisées intéressantes mais non significatives***

La première partie du questionnaire intégrait des questions permettant une meilleure description du panel et pouvant également être croisées avec l'intention de vacciner ou non son enfant. Il s'agissait ici d'un des objectifs secondaires de l'étude.

Les variables que l'on décide de croiser ensemble ont pour but de vérifier certaines hypothèses échafaudées en amont du questionnaire.
Instinctivement, nous aurons tendance à imaginer qu'avoir eu l'expérience d'un frottis anormal motivera une vaccination contre le HPV. De même, avoir un fils et apprendre que lui aussi pourrait être vacciné, peut nous laisser penser que les personnes dans ce cas pourront

changer de point de vue sur ce vaccin. Enfin, la catégorie socio professionnelle aura-elle un impact sur la vaccination ?
Certaines hypothèses se sont révélées exactes tandis que d'autres n'ont pas été vérifiées :

- Parmi ces dernières, la présence ou non de garçons dans les familles n'a eu aucun impact sur le désir de vaccination ni même leur regard sur le vaccin. Pour ce critère, le panel était plutôt bien équilibré donnant une certaine force au résultat (62 personnes n'avaient pas de fils contre 76 familles de filles et garçons).
  Cela va dans le sens de ce que l'on a déjà discuté précédemment concernant l'item sur la vaccination des garçons finalement peu plébiscité par le panel (cf. page 75). À nouveau, pointer la possibilité de vacciner les garçons ne semble finalement pas une approche des plus pertinentes pour inciter à la vaccination.
- Globalement, le statut socio professionnel n'avait pas d'impact sur l'intention de vacciner contrairement à ce que l'on aurait pu imaginer initialement. Dans notre échantillon, on constatait que les cadres et professions supérieures, les employés et les professions intermédiaires étaient répartis de façon comparable entre ceux souhaitant vacciner leur enfant et les indécis.
  Malheureusement, le faible nombre de personnes refusant la vaccination (7) et la faible représentativité des ouvriers, artisans et commerçants (10) dans notre panel rend toute interprétation sur ces classes peu pertinente.
- Finalement, une seule des hypothèses citées plus haut s'est révélée exacte : les personnes confrontées à un frottis anormal étaient plus enclines à vacciner leurs enfants (74,2 % contre 52,6 %). Ce résultat n'était pas le plus étonnant puisqu'on sait bien qu'il est autrement plus marquant de se mesurer avec la réalité d'une maladie et ses conséquences plutôt qu'à la « perspective d'une maladie ».

Par curiosité, et bien que méthodologiquement peu pertinent, ces variables ont été testées par un test de Chi2. Sans surprise, les résultats n'étaient pas significatifs.

➔ ***Au terme du questionnaire : une minorité défavorable, plus d'un tier indécis.***

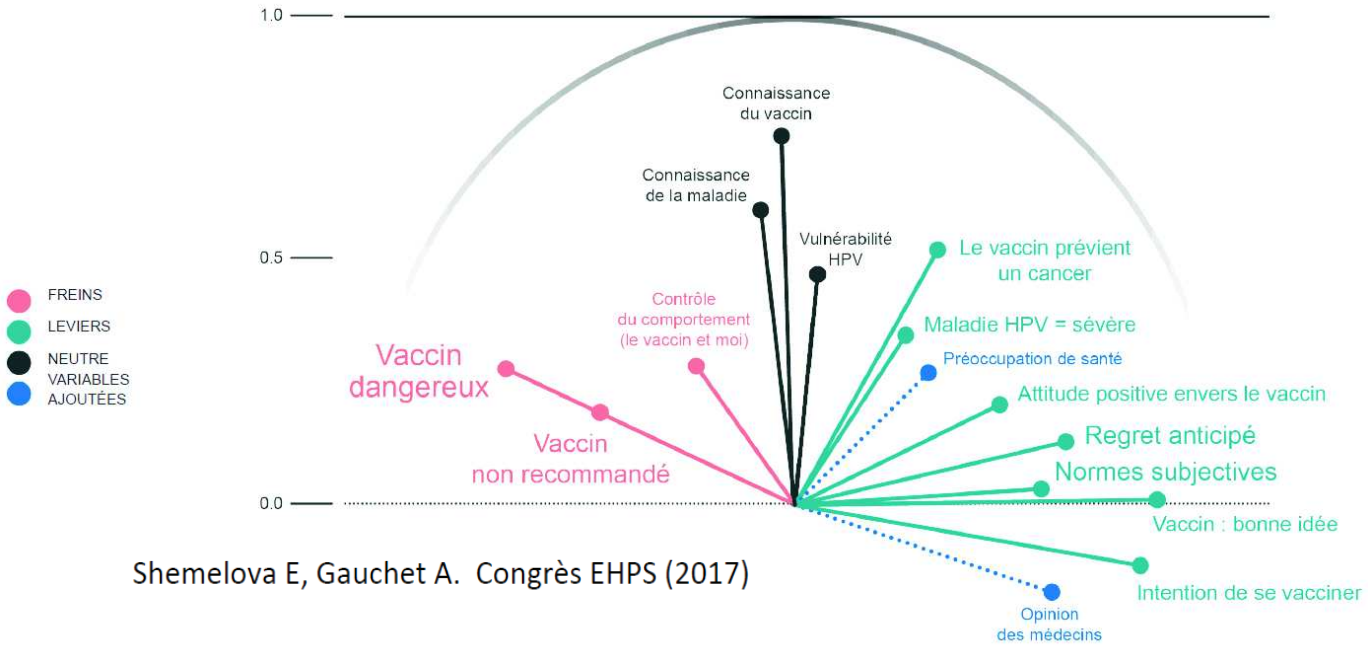
Parmi les parents parvenus au terme du questionnaire, on constate tout d'abord que la majorité est favorable à la vaccination contre le HPV (58 %).
Ensuite, deux autres constats se dégagent :

- Seulement 5 % de personnes défavorables à la vaccination
- Et surtout, plus d'un tiers de personnes toujours indécises (37 %)

Avant d'aller plus loin, si un regret devait être formulé concernant l'élaboration de ce questionnaire, c'est celui de ne pas avoir demandé en tout début d'enquête si les parents étaient initialement favorables ou non à cette vaccination.
Dans cet esprit, nous demandions en dernière question si l'enquête avait modifié leur perception du vaccin mais, avec le recul, bien qu'instructive, cette question ne permettait pas de répondre directement à cette interrogation : « Est-ce que les informations fournies modifient leur volonté ou non de vacciner leur enfant ? ».
Cependant, des travaux réalisés par l'inpes (institut national de prévention et d'éducation pour la santé)[103] et par des psychologues universitaires français[104, 105] impliqueraient que

l'information seule sur la maladie et ses conséquences n'est pas suffisante pour modifier un avis. Il s'agirait plutôt d'un « prérequis ».

Figure 36 - Facteurs influents l'intention de se faire vacciner[104]



C'est sur ce point que la question s'intéressant à la modification de perception vis-à-vis du vaccin prend tout son sens.
On s'aperçoit dans un premier temps que les personnes défavorables sont celles pour lesquelles le questionnaire a le moins changé leur perception du vaccin (28,5 %). Ce résultat est logique puisqu'il a été montré que les personnes dites « résistantes » étaient les moins enclines à changer d'opinions. Les personnes résistantes correspondraient de 5 à 10 % de la population[106]. Il peut s'avérer long et difficile d'apporter les arguments qui puissent leur faire changer d'opinion comme on a pu le voir précédemment avec cette femme convaincue que le vaccin donnait lui-même le cancer.
À l'inverse, on constate que parmi les indécis ou « ambivalents » 76,5 % ont eu leur perception du vaccin modifiée à la suite de ce questionnaire. Il s'agit d'un terreau propice à une nouvelle intervention du médecin pour permettre la prise d'une décision éclairée concernant la vaccination HPV.
Nous pourrions objecter qu'il était impossible de déterminer si ce changement de perception était plutôt en faveur ou en défaveur de la vaccination.
Ce souci a été en partie corrigé grâce aux commentaires laissés par les parents. Leurs analyses ont montré que leur changement de perception était quasiment toujours en faveur de la vaccination. Les rares cas inverses étaient en rapport avec la présence d'aluminium dans le vaccin et au risque de syndrome de Guillain Barré.
Ce résultat était attendu puisque les conclusions des études disponibles à ce jour sont très favorables au vaccin anti HPV.

Selon l'Inpes et certains psychologues[103, 104, 105], une des bonnes attitudes à adopter face à l'hésitation vaccinale est l'entretien motivationnel dont l'un des outils est : « Demander – Fournir – Demander » et entre parfaitement dans une stratégie impliquant la mise à disposition d'un site web.

Demander-Fournir-Demander[106]

1/ Demander ce qu'ils connaissent (*demander*)
2/ Apporter des informations (*fournir*)
3/ Demander ce qu'ils en pensent maintenant (*demander*)

Ce sont bien toutes ces personnes indécises que vise particulièrement le site internet.

➔ ***Les recommandations françaises doivent elles évoluer ?***

C'est le 30 décembre 2017 qu'a été promulgué l'article 49 de la loi n° 2017-1836 de financement de la sécurité sociale pour 2018[107]. Cet article relatif à la vaccination permettait de passer de trois (diphtérie, tétanos, poliomyélite) à onze valences obligatoires (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae, hépatite B, pneumocoque, méningocoque C, rougeole, oreillons et rubéole).
C'est un article fort visant à enrayer la baisse de la couverture vaccinale responsable d'événements dramatiques : 3 décès chez des jeunes de 17 à 32 ans en 2018 et déjà un premier décès en 2019 en France des complications de la rougeole[108,109].
Cependant la vaccination contre le papillomavirus semble avoir été complètement oubliée du débat. Cela n'envoie pas forcément de bons signaux aux parents qui peuvent s'interroger sur la différence entre les vaccins obligatoires et les autres, « que » recommandés. N'est-il pas suffisamment efficace ? Existe-t-il encore un doute sur sa dangerosité ?
Si on voulait rester logique, si le vaccin est efficace et permet ou permettra de sauver des vies, s'il est sûr, alors pourquoi ne fait-il pas partie des vaccins obligatoires ? Une question parfaitement légitime qui n'a pour l'instant pas obtenu de réponse.

Concernant la vaccination des garçons, les choses semblent évoluer favorablement. L'avis de l'HAS sur ce sujet est attendu courant 2019 et on sait que la ministre de la santé Agnès Buzin y est favorable[98].
Les études sur l'acceptabilité de la vaccination des garçons en France sont peu nombreuses. On relève une étude réalisée en Lorraine en 2013 sur un panel de 328 lycéens. À la question « souhaiteriez-vous vous faire vacciner contre papillomavirus ? » 34,4 % répondait oui, 24 % non et 41 % hésitait. Les auteurs considéraient que la faible perception du risque de l'infection par le HPV et le faible niveau de connaissance étaient les deux facteurs principaux limitant l'acceptation du vaccin[110].
L'essentiel des enquêtes d'acceptabilité s'est déroulé aux Etats-Unis avec des résultats très variables selon les études. Dans son avis de 2016, l'HCSP concluait qu'il était difficile d'appréhender l'acceptabilité de cette vaccination et d'extrapoler ces données au contexte français[19].
Dans le cadre de cette thèse, même si la question n'était pas directement posée, et on peut le regretter, les commentaires à ce sujet reflétaient une incompréhension de la politique vaccinale des garçons en France. On peut ainsi supposer que si les parents sont informés des conséquences d'une infection HPV chez les garçons comme chez les filles, la généralisation de la vaccination serait bien comprise voire même souhaitée.
Reste à prendre en compte le coût d'une telle mesure. Sachant qu'une dose de ce vaccin est à plus de 100 euros, il y a fort à parier que cet aspect-là rentrera aussi dans l'équation.

Partie 3 : Site internet et perspectives

➔ ***Un site internet, un outil accessible pour motiver à la vaccination***

Aux prémices de ce projet, était la volonté d'apporter une réponse aux thèses et études sur les réticences à la vaccination contre le papillomavirus, chacune pointant entre autres le manque d'informations et de communication dédié à ce vaccin[3, 92, 93, 94, 95].
Mais sous quelle forme apporter ces informations ? L'idée d'un dépliant a été évoqué mais presque immédiatement écarté : un outil de ce type n'a d'intérêt que s'il a le soutien d'un grand organisme de santé capable de l'imprimer et de le diffuser efficacement. Dans le cas contraire le destin d'une brochure est généralement l'oubli au fond d'un tiroir…
C'est donc tout naturellement que l'idée d'un site internet a germé et est rapidement devenue une évidence par les nombreux avantages que ce support présente :

- En premier lieu, internet est accessible par une large proportion de la population (selon l'Insee, 86 % des français a un accès internet[111]).
- Son coût est bien moindre que celui d'une brochure papier.
- Il existe la possibilité de répondre aux questions des visiteurs via un formulaire de contact intégré au site.
- Et surtout, un site web propose une information qui n'est pas figée dans le temps et peut évoluer aisément par des mises à jour selon les dernières études et recommandations ou selon les demandes des visiteurs.

C'est ainsi que le projet s'est articulé autour d'un site internet vulgarisant des données et études scientifiques et préalablement validées par les premiers intéressés, à savoir les parents. Le contenu se veut objectif sans cacher des aspects pouvant être considéré comme « non vendeur » pour le vaccin.

➔ ***Obtenir un bon référencement Google, le prochain défi.***

Actuellement, vaccinhpv.com n'a pas un bon référencement sur les moteurs de recherches tels que Google®.
Il est quasiment impossible qu'une personne lambda arrive sur le site en indiquant des mots clefs comme « vaccin », « gardasil », « cervarix », « papillomavirus », « cancer du col de l'utérus » ou « vaccinhpv ». Même avec ce dernier terme le site n'est référencé qu'à la 6ème page de Google…
Et ce, malgré un référencement optimisé par le SEO (Search Engine Optimization) de wix® en utilisant les mots clefs les plus pertinents possibles. Finalement, pour retrouver le site, le visiteur devra taper l'adresse complète sur son navigateur ou « vaccinhpv.com » sur Google. Autant dire qu'actuellement, un patient ne pourra trouver le site que si on lui indique clairement l'adresse.
Le référencement sur les moteurs de recherche est le souci numéro un lors de la création d'un site. Pour être visible, l'idéal est de se positionner parmi les trois premiers résultats. Ils représentent à eux seuls près de 60 % des clics[112]. Or c'est un processus long et complexe. Un moteur de recherche tel que Google® utilise plusieurs centaines de critères pour positionner un site sur ses pages de résultats.

Figure 37 - Critères principaux de référencement[113]

Certains prestataires proposent d'améliorer le référencement sur les moteurs de recherches via un abonnement mensuel. Cette solution n'était pas envisageable pour ce travail de thèse car bien trop onéreuse et d'autres leviers ont donc été actionnés.

Le site s'adresse à la population générale mais son impact est bien plus important s'il est conseillé par un médecin ou un gynécologue. Si notre site internet n'est pas encore correctement référencé sur les moteurs de recherche grand public, tâchons de le rendre trouvable au moins par la communauté des médecins généralistes et gynécologues.
Dans cette optique, www.vaccinhpv.com est depuis le 15 mars 2019 référencé sur le site KitMédical.fr. Selon son créateur et président, le Dr Thomas Bammert, avec qui j'ai pu échanger, leur site a un trafic de plus de 5 000 médecins par mois.
L'objectif est double puisqu'en plus de promouvoir le site auprès des médecins qui pourront ensuite le proposer à leurs patients, le trafic ainsi généré permettra d'améliorer de surcroit le référencement Google®.
Multiplier ces types de liens et pourquoi pas envisager une promotion du site internet à l'occasion de congrès de médecine générale ou de gynécologie permettra d'améliorer encore un peu plus la visibilité du site.

➔ ***Discussion des premiers retours***

L'élaboration du petit questionnaire intégré au site était motivée par l'envie de récolter l'avis des visiteurs qu'ils aient oui ou non participé à l'enquête initiale. Une démarche se voulant être comme « un petit plus » à ce travail de thèse et qui comportait un risque majeur : celui que le site ne plaise pas et que plusieurs mois de travail partent au rebut.
Heureusement, les retours sont globalement bons que cela soit sur son contenu que sur son aspect (cf. pages 69 et 70). Certains commentaires ont même déjà permis l'amélioration du site. Ainsi une page « à propos » a vu le jour en mars 2019 et vise à améliorer la transparence de ce travail.

Figure 38 - Capture d'écran de la page « À propos »

Une ombre au tableau tout de même : la faible participation au questionnaire. C'est cependant un résultat qui était attendu. Les mails et cartes de visite distribuées avaient pour objectif de promouvoir le site en lui-même et non pas le questionnaire. Donner son avis sur le site était une démarche spontanée de la part de la personne le parcourant. Par ailleurs le trafic de notre site internet n'est pas encore suffisant pour espérer une participation plus importante.
On peut imaginer que cet aspect fasse l'objet d'un nouveau travail de thèse.

➔ ***L'avenir du site, les perspectives***

L'actualité du vaccin contre le HPV est riche et les études en cours à son sujet sont encore nombreuses. L'un des défis de ce projet est également de suivre cette actualité pour mettre à jour régulièrement le site. Depuis sa mise en ligne en novembre 2018, plusieurs mises à jour ont déjà été effectuées que cela soit à la demande d'internautes ou encore pour coller à l'évolution des recommandations françaises (par exemple sur l'avis de l'HAS sur l'extension de la vaccination à tous les garçons). Il semble prudent d'estimer la fréquence des mises à jour

à une tous les 3 à 6 mois. Les articles et études publiés sur PubMed feront l'objet d'une veille au moins tous les 6 mois et les actualités nationales pourront, elles, être plus rapidement notifiées. La vaccination contre le HPV étant, actuellement, très largement commentée dans les médias.
Enfin, cette veille pourra être partagée pour éviter tout risque de lassitude à long terme.

On l'a vu, le principal défi pour le site est également d'améliorer sa visibilité. Mais il existe également un autre aspect à prendre en compte qui est celui du coût de fonctionnement. Pour éviter tous liens d'intérêts, le site est actuellement financé par mes propres fonds. Cela représente par année une centaine d'euros. Cette somme correspond au forfait premium (sans publicité) de l'éditeur en ligne Wix® et au nom de domaine. Bien qu'elle puisse sembler acceptable, au fur et à mesure des années, cette dépense pourra paraitre peut-être superflue et la tentation de rétrograder dans les forfaits se fera sans doute plus forte. Sans être forcément un repoussoir pour les visiteurs, un forfait moins onéreux imposera naturellement de la publicité plus ou moins invasive. Pour éviter cela, plusieurs solutions ont été envisagées : la plus simple, sur le papier, serait qu'un organisme indépendant des firmes pharmaceutiques aide au financement du site dans le cadre de la promotion de la santé. La seconde, dans l'air du temps, serait la mise en place d'une cagnotte pour un financement participatif. Chaque visiteur pouvant faire, s'il le souhaite, un don pour aider le site.
Dans les deux options, améliorer le trafic du site est indispensable : un grand organisme n'aurait aucun intérêt à financer un site visité que par une poignée de personnes et la seconde option n'a de sens que si le trafic du site est assez important pour générer un nombre satisfaisant de dons.
Le référencement est donc un élément essentiel et c'est sur ce point que l'avenir du site se jouera.

Conclusion

La vaccination contre le papillomavirus humain fait partie des enjeux de santé publique. Ce virus est responsable du cancer du col de l'utérus qui a une incidence annuelle estimée à environ 2 800 cas en France (données de 2015)[7]. Il est également impliqué dans des cancers anaux, péniens mais aussi certains cancers de la sphère ORL. La France fait partie des mauvais élèves de l'Europe avec une couverture vaccinale n'excédant pas les 27 % pour une dose à 15 ans (chiffre en 2017)[5].

L'objectif de cette thèse était d'apporter, à sa mesure, une réponse à toutes les questions dont fait l'objet ce vaccin responsables en partie de sa faible adhésion. De là est né un questionnaire de 25 items issus de sources scientifiques fiables permettant de balayer les différentes informations que l'on pouvait fournir sur la vaccination anti HPV. Le but de ce questionnaire était de s'assurer de la bonne compréhension des informations et de leurs intérêts par le panel de parents. Un site internet indépendant est ainsi construit selon les résultats de cette enquête, avec un contenu validé par les parents.

Parmi les principaux enseignements de cette étude, on pouvait en premier lieu noter le bon retour dont ce questionnaire a bénéficié malgré sa relative longueur. Deuxième point de satisfaction, la bonne compréhension de tous les items proposés grâce à la vulgarisation des informations réalisées en amont.
On s'apercevait également que les informations les plus plébiscitées étaient celles qui présentaient de façon globale la pathologie, le vaccin et ses modalités. À l'inverse, les informations plus techniques comme la conisation ou la myofasciite à macrophage étaient plus en retrait.
Enfin, le troisième constat était qu'un tiers des personnes ayant répondu au questionnaire restait indécis et, plus encourageant, qu'une petite proportion seulement restait défavorable au vaccin (5 %).

Ce sont toutes ces personnes indécises qu'il est possible de mieux informer et c'est le médecin généraliste ou le gynécologue qui reste l'élément moteur de la décision. Le site internet créé pour cette thèse se veut être un complément à l'information dispensée par le médecin. En effet, celui-ci n'a pas toujours le temps de répondre à toutes les interrogations que peuvent se poser les parents ou adolescents.
Promouvoir le site aux professionnels de santé eux même est donc un élément important pour la réussite du projet. Pour parvenir à cet objectif, vaccinhpv.com est référencé par KitMédical.fr qui présente un trafic d'environs 5 000 médecins généralistes par mois.

Comme nous l'avons déjà mentionné en discussion, notre site internet est perfectible mais son format permet d'envisager une évolution en fonction des retours des visiteurs et de l'actualité. La visibilité sur des grands moteurs de recherche est un point aussi important. Le processus sera long et fera partie des prochains défis à relever pour toucher le plus grand nombre de personnes.

Depuis 2015, on constate une légère remontée de la courbe de la couverture vaccinale pour le vaccin HPV (Cf. figure 11, p.33). La HAS a été saisie sur l'opportunité d'étendre la vaccination

aux garçons, son avis est attendu courant 2019. Plusieurs voix, notamment un collectif de 50 sociétés savantes[114] se sont élevées pour soutenir ce projet. Il faut profiter de cette dynamique positive pour informer au mieux sur ce vaccin. Ces démarches, associées à une meilleure information de la population, pourraient permettre une décision partagée entre le patient et son médecin qui souhaite prévenir toutes les infections liées aux papillomavirus qui touchent aussi bien les femmes que les hommes.

Bibliographie

1- Heidi J. Larson, PhD, Alexandre de Figueiredo, MSc, Zhao Xiahong, BSc, William S. Schulz, MSc, Pierre Verger, PhD, Iain G. Johnston, PhD, Alex R. Cook, PhD, Nick S. Jones, PhD. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. EBioMedicine; Volume 12, Pages 295-301 (October 2016)

2- Ifop, Enquête sur le complotisme ; ifop pour la fondation Jean-Jaurès et Conspiracy Watch. JF/JPD N° 115158 ; Décembre 2017

3- Gautier A, Verger P, Jestin C. Source d'information, opinions et pratiques des parents en matière de vaccination en France en 2016, Bull Epidemiol Hebd 2017 ; HS :28-35.

4- 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 2016; 34:762-8.

5- Santé publique France. Couverture vaccinale par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet. Paris : SPF, 2017. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains [consulté le 2 janvier 2019]

6- Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. Paris : INCa, 2014. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019 [consulté le 2 janvier 2019]

7- Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et des chiffres, ouvrage collectif édité par l'INCA

8- Les cancers en France en 2013. Collection états des lieux et des connaissances. Ouvrage collectif. InCa ; Boulogne billancourt. Janvier 2014

9- Vauchel L. Les facteurs influençant la décision de vaccination contre le papillomavirus en médecine générale : recueil du point de vue des adolescentes par une étude qualitative. Médecine humaine et pathologie. 2012. Dumas-00757672

10- Chevallier S. Vaccination contre les infections à papillomavirus humain : enquête auprès de parents d'adolescentes scolarisées dans les collèges (classe de troisième) et lycées meusiens sur les motifs de recours et de non recours à la vaccination, et identification des facteurs intervenants dans ce choix. 2013 disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2013_CHEVALLIER_STEPHANIE.pdf

11- Cavarec Lecomte S, Cherrier Adeline. Facteurs influençant les parents concernant la réalisation de la vaccination anti-papillomavirus de leurs filles. 2016. Disponible sur http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20072478/2016MCEM6762/fichier/6762F.pdf

12- Beaudin S, Naspetti M, Montixi C, Journo C ; les papillomavirus humains : actualisation des connaissances ; Dossier scientifique à destination des enseignants ; acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunite-et-vaccination ; 2014-2015

13- Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15) :241-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_5.html

14- Monsonégo J, Traités des infections et pathologies génitales à papillomavirus, Springer, 2007

15- Monsonégo J. Prévention du cancer de col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. Gynecol Obstet Fertil, Mars 2006 ; 34 ; 189-201

16- Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. How dit i contract human Papillomavirus (HPV) ? Gynécologie Obstétrique et fertilité 38 (2010) 199-204.

17- Winer R.L, Hughes J.P, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N.B, Holmes K.K, et al. Condom use and the risk of genital human Papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006; 354; 2645-2654.

18- Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. Arch Gynecol Obstet. Mars 2012;285(3):771-7.

19- HCSP, Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Collection avis et rapports ; Février 2016

20- Lacau St Guily and al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharyng and oral cavity cancer in France. J clin Virol June 2011, Volume 51, Issue 2:100–104

21- Shield KD, Micallef CM, Martel C de, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 6 déc 2017;1-12.

22- Abramowitz L, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. Int J Cancer. 2011; 129(2): 433-39. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25671/full

23- Alemany L, Cubilla A, Halec G, et al. Role of HPV in penile carcinomas worldwide. Eur Urol 2016

24- INCA ; Papillomavirus et cancer ; Etat des lieux et des connaissances ; Fiches repère ; Juillet 2018

25- Haut Conseil de Santé Publique. Prévention des infections à HPV : place du vaccin GARDASIL 9®. Paris : HSCP, 2017. Disponible sur : https ://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603

26- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clinical Infectious Diseases: 2016; 63:519-27. http://doi.org/10.1093/cid/ciw354

27- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007

28- Hartwig et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital carts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe; Infectious Agents and Cancer (2017) 12:19

29- Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. J Natl Cancer Inst 2015.

30- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/.

31- Duport N, Heard I, Barré S, autres. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014. BEH [Internet]. 2014. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html*

32- INCa. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. Collection Fiches repère / Prévention. Octobre 2013.

33- Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Actualisation 2008. InVS.

34- HAS « Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus » (Juin 2013)

35- International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans Volumes 1 to 117 [Internet]. Disponible sur : https://www.cancer-environnement.fr/527-Col-de-luterus.ce.aspx

36- INCA, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Recommandation et référentiel. Thésaurus. InCa ; Décembre 2016.

37- Catella and al. New data on the burden of abnormal pap smears and hospitalized pre-cancerous lesion in France (EGB and PMSI databases analysis) ISPOR 19th annual European congress 2016

38- Noehr B, Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. Obstet gynecol 2009;114(6):1232

39- Khalid S; The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. BJOG 2012;119(6):685-91

40- Monsonego J, et al. Perception et impact psychologique du frottis anormal en France. Résultats comparatifs d'une enquete europeenne. Gynecologie Obstetrique & Fertilite (2011)

41- Woronoff AS, Trétarre B, Champenois V, Duport N, Bara S, Lapôtre-Ledoux B. Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15) :234-40. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_4.html

42- Prix Nobel. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [En ligne] https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen-bio.html. Consulté le 24 juillet 2017. Photo: U Montan

43- CTV, Avis ; relatif à la vaccination contre le papillomavirus humain 6, 11, 16 et 18. ; 9 mars 2007

44- HCSP, Avis ; Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent ; 14 décembre 2007

45- HCSP, Avis ; relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans ; 17 décembre 2010

46- HCSP, Avis ; relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles ; 28 septembre 2012

47- HCSP, Avis ; relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix® ; 20 février 2014

48- HCSP, Avis ; relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil® ; 28 mars 2014

49- Health Behaviour in School-aged Children (La santé des collégiens en France/2010), INPES, 2012 http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1412.pdf

50- Persistance of immune response to HPV-16/18 ASO4-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. Schwarz et al. Human Vaccines 7:9,985-965; Septembre 2011.

51- Kreimer AR, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(19): 1444-51.

52- Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 does in young women: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309; 1793-1802.

53- Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. JAMA 2014; 311: 597-603. Doi:10.1001/jama.2014.95.

54- Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. BEH8-9/ 19 mars 2013

55- Drolet M, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015; 15(5): 565-80

56- National HPV vaccination Program Register. Coverage data. Melbourne: Australian government department of health, 2018. Disponible sur : http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2015 [consulté le 2 janvier 2019]

57- Institut Catala d'oncologia. Human papillomavirus and related diseases report. Barcelone : ICO, 2017. Disponible sur http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/DNK.pdf [Consulté le 2 janvier 2019]

58- UK Governement. Annual HPV vaccine coverage 2016 to 2017. London : GOV.UK. Disponible sur : https://www.gov.uk/government/statistics/annual-hpv-vaccine-coverage-2016-to-2017-by-local-authority-local-team-and-area-team [consulté le 2 janvier 2019]

59- Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccination coverage data. Atlanta : CDC, 2018. Disponible sur : https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vacc-coverage/index.html [consulté le 2 janvier 2019]

60- Bruni L, Diaz M, and al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis; Lancet Glob Health 2016; 4: e453-63

61- Agence de santé publique du Canada. Vaccine coverage in canadian children: results from the 2013 Childhood National Immunization Coverage Survey (CNICS). Ottawa : ASPC, 2016. Disponible sur: http://publications.gc.ca/collections/collection_2016/aspc-phac/HP40-156-2016-eng.pdf [consulté le 2 janvier 2019]

62- Brotherton JML et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011; 377:2085-92

63- Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013; 346: f2032

64- Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, Unger ER. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. J Infect Dis. 2013 ; 208(3) : 385-93. doi :10.1093/infdis/jit192. Epub 2013 Jun 19. PubMed PMID : 23785124.

65- Herweijer, E., Sundström, K., Ploner, A., Uhnoo, I., Sparén, P., & Arnheim-Dahlström, L. (2016). Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *International Journal of Cancer*, *138*(12), 2867–2874. http://doi.org/10.1002/ijc.30035

66- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst rev 2018 ; 5 :CD009069. Disponible sur : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full/fr#CD009069-abs-0004 [Consulté le 2 janvier 2019]

67- Jorgensen L, Gotzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence bias. BMJ Evid-Based Med 2018; 23:165-8. Disponible sur https://ebm.bmj.com/content/ebmed/23/5/165.full.pdf [Consulté le 2 janvier 2019]

68- Tovey D, Soaeres-Weiser K. Cochrane's Editor in Chief responds to BMJ EBM article criticizing HPV review. London: Cochrane, 2018. Disponible sur : https://www.cochrane.org/news/cochranes-editor-chief-responds-bmj-ebm-article-criticizing-hpv-review [Consulté le 2 janvier 2019]

69- Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-years follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. Clin Infect Dis 3018; 66:339-45

70- De Chazournes P, Lettre ouverte à Mr le ministre de la santé Xavier Bertrand, 2 juillet 2011 https://www.medocean.re/accueil/soutenir-med-ocean/item/50-lettre-ouverte-au-ministre-de-la-sante-du-2-juillet-2011.

71- France-Une plainte déposée contre un vaccin anti-cancer. Reuters France. 2013 ; http://fr.reuters.com/article/idFRL5N0J90EM20131124?pageNumber=1&virtualBrandChannel=0

72- Vaccins : les risques du gardasil de nouveau pontés du doigt, Libération. Avril 2014 ; http://www.liberation.fr/societe/2014/04/02/vaccins-les-risques-du-gardasil-de-nouveau-pointes-du-doigt_992662

73- ANSM, Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco épidémiologique ; rapport final, septembre 2015

74- Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw K-L, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 012; 271:193–203.

75- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén 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. 013;347: f5906.

76- Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A.Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015; 313:54–61.

77- Itani A, Khayat E. Neurologie. KB ; 5ème édition, 2011 ; 578p.

78- Devos D, Magot A and al. Guillain Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. Muscle Nerve. 2013; 48:247-251

79- Roodbol J, de Wit M-CY, Aarsen FK and al. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. J Peripher New Syst JPNS. 2014; 119:121-126.

80- Guimezanes A, Mathieu M. Vaccination : agression ou protection. Choc Santé. Inserm ; 2015

81- Andrews N, Stowe J, Miller E, autre. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. Vaccine. 23 mars 2017 ;35(13) :1729-32.

82- Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, Serres GD. Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine. Expert Rev Vaccines. 2 janv 2018 ; 17(1) :99-102.

83- Agence nationale de sécurité du médicament. Réunion du comité technique de pharmacovigilance. Paris : Ansm, 2015. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/40edb2b33b215fedd9a2ba188cd484ef.pdf [Consulté le 3 janvier 2019]

84- Araba JE, Harrington T, Cano M, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. Vaccine 2018; 36:1781-8.

85- Organisation mondiale de la santé. Réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins. Weekly epidemiological report 2017 ;2 :393-404. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf?sequence=1 [consulté le 3 janvier 2019]

86- Prix Nobel. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011 [En ligne] https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/. Consulté le 29/03/2018; Photo: U. Montan et The Rockefeller University

87- HCSP, Rapport ; Aluminiums et vaccins ; 11 juillet 2013

88- Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-years follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. Clin Infect Dis 3018; 66:339-45

89- World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Geneva: WHO, 2017.

90- Grönlund O*,* Herweijer E*,* Sundström K*,* Arnheim-Dahlström L *(Karolinska Institutet; Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge; Karolinska Institutet, Stockholm Sweden).* Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. J Intern Med 2016 *;* 280 *:* 618–626*.*

91- Kreusch T et coll.: Opportunistic HPV vaccination at age 16–23 and cervical screening attendance in Sweden: a national register-based cohortstudy. BMJ Open 2018 ; 8 : e024477

92- Gougenheim-Fretin L, Salembier M. Reticences vis-à-vis du vaccin contre le Human Papillomavirus et solutions envisagées p partir d'une étude qualitative réalisée auprès de médecins traitants et de parents d'adolescentes. Th D Méd, Université du droit et de la santé Lille 2, 20143

93- Huchet A. Motifs de refus de la vaccination anti-papillomavirus : Etude qualitative réalisée auprès des parents de jeunes filles entre 11 et 19 ans en Haute-Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2017. Dumas-01547255

94- Segaillat 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). Médecine humaine et pathologie. 2017. Dumas-01499585

95- Amouyal M. Que pensent les parents de la vaccination ? une étude qualitative. Exercer .2013 ;24(105) :12-9.

96- Pritam Bhadade, Shravan Chandak. A Study on role of colors in shaping the Brand Personality. International Journal for Administration in Management, Commerce and Economics. IJAMCE. MICON-16. ISSN: 2347 – 9558

97- Médicalement Geek. Blog. Disponible sur : https://medicalement-geek.blogspot.com/2019/03/dragi-webdo-n218.html [Consulté le 10 mars 2019]

98- 20minutes. « Papillomavirus : la vaccination des garçons à l'étude, Agnès Buzin y est favorable » Publié en ligne le 22/01/2019 Disponible sur https://www.20minutes.fr/sante/2433475-20190122-papillomavirus-vaccination-garcons-etude-agnes-buzyn-favorable [Consulté le 24 janvier 2019]

99- De Saint Pol T, Bouchardon M. « Le temps consacré aux activités parentales » n° 841, mai 2013.

100- Insee. Champagne C, Pailhé Ariane, Solaz A. Le temps domestique et parental des hommes et des femmes : quels facteurs d'évolutions en 25 ans. Economie et statistique N° 478-479-480, 2015

101- Insee. « Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974. » Insee Première n°1642. Mars 2017

102- Insee. « Catégorie socioprofessionnelle selon le sexe et l'âge en 2017. Données annuelles de 2007 à 2017 » paru le 23/04/2018. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/2489546#graphique-Donnes [Consulté le 13 janvier 2019]

103- Inpes. Compte-rendu de la session « La vaccination, des clés pour convaincre ». Journées de la prévention. Paris – Centre universitaire des Saints Pères. 20 mai 2011

104- Ekaterina Shemelova. Facteurs influençant la prise de décision sur la vaccination contre le HPV. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2017. Français.

105- Gauchet Aurélie. « L'hésitation vaccinale : Freins et leviers ». Université Grenoble alpes. Janvier 2018

106- « Web Conf Gynecole » La résistance à la vaccination HPV diffusé le 10/12/2018. Disponible en replay sur : http://gynecole.com/internet/index.php?numarticle=2394

107- Article 49 de la loi n° 2017-1836 de financement de la sécurité sociale pour 2018. Décret relatif à la vaccination obligatoire. Disponible sur :

https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/article_49 [Consulté le 24 mars 2019]

108- Santé Publique France. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 19 décembre 2018. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Bulletin-epidemiologique-rougeole.-Donnees-de-surveillance-au-19-decembre-2018 [Consulté le 24 mars 2019]

109- Santé Publique France. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 13 mars 2019. Disponible sur http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Bulletin-epidemiologique-rougeole.-Donnees-de-surveillance-au-13-mars-2019 [Consulté le 24 mars 2019]

110- Gellenoncourt A, Di Patrizio P. Evaluation de l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus auprès de lycéens masculins de Lorraine. Santé publique. Vol. 26 ; n°6 ; nov-déc 2014

111- Insee, « Accès et utilisation d'internet dans l'Union européenne en 2017 » paru le 16/05/2018. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385835 [Consulté le 21 mars 2019]

112- iProspect. « Etude du CTR SEO en France : comment les internautes parcourent les résultats de recherche ? » Publié le 20/11/2018. Disponible sur https://www.iprospect.com/fr/fr/le-blog/etude-taux-de-clics-ctr-seo/ [Consulté le 22 mars 2019]

113- Google. « Bien débuter en référencement naturel (SEO) » Disponible sur : https://support.google.com/webmasters/answer/7451184 [Consulté le 22 mars 2019] - Illustration Freepik.com

114- Communiqué de presse. « Infections et cancers dus aux papillomavirus (HPV) en France « appel des 50 » : Académies, Collèges, Sociétés et Syndicats médicaux pour un dépistage et une vaccination universelle conte le papillomavirus soutenu par des personnalités médicales et 6 associations de parents et de dépistage » paru le 20 mars 2019. Disponible sur : https://sf2h.net/wp-content/uploads/2019/03/Communiqu%C3%A9-HPV-2019.03.1.pdf [Consulté le 3 avril 2019]

Annexes

Annexe 1 : Etudes sur l'efficacité du vaccin anti HPV

Table 1. Summary of Publications Reporting the Impact and Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination Programs in 9 Countries

Country (No. of Included Publications) and HPV Vaccination Program	Publications (No.) per Endpoint[a]			
	Genital Warts	HPV Infection	Cervical Cytological Abnormalities	Cervical Histological Abnormalities
Australia (18 publications)	**10**	**3**	**5**	**5**
• Since April 2007: ongoing publicly funded school-based national program, girls aged 12–13 y • Up to December 2009: school-based catch-up for females aged 12–17 y and community-based catch-up for women aged 18–26 y • Since February 2013: ongoing school-based national program for boys aged 12–13 y, with catch-up 14–15 y in 2013–2014[b]	Fairley 2009 [A29] Donovan 2011 [A28] Read 2011 [A37] Ali 2013 [A23, A24] Liu 2014 [A34] Harrison 2014 [A31] Chow 2015 [A27] Smith 2015 [A39], 2016 [A43]	Tabrizi 2012 [A4], 2014 [A5] Chow 2015 [A8]	Brotherton 2011 [A53] Gertig 2013 [A46] Crowe 2014 [A45] Brotherton 2015 [A44, A54]	Brotherton 2011 [A53] Gertig 2013 [A46] Crowe 2014 [A45] Brotherton 2015 [A44, A54]
Belgium (2 publications)	**1**	**1**	. . .	. . .
• November 2007: females 12–15 y reimbursed • End of 2008: reimbursement extended to age 18 y • Since 2010/2011: school-based, girls aged 12–13 y	Dominiak-Felden 2015 [A17]	Merckx 2014 [A14]		
Canada (3 publications)	**1**	. . .	**2**	**1**
• Since 2007–2009: school-based, targeting girls grades 4–8 in all provinces/territories	Smith 2015 [A20]		Mahmud 2014 [A47] Smith 2015 [A20]	Ogilvie 2015 [A58]
Denmark (8 publications)	**5**	. . .	**2**	**3**
• 2006: licensed • October 2008: 1st catch-up, females aged 13–15 y, free • Since 2009: females aged 12 y, free • August 2012: 2nd catch-up, females aged ≤27 y old	Baandrup 2013 [A25] Blomberg 2013 [A21] Sando 2014 [A38] Blomberg 2015 [A16] Bollerup 2016 [A42]		Baldur-Felskov 2014 [A48, A51]	Baldur-Felskov 2014 [A48, A51], 2015 [A52]
France (1 publication)	**1**	. . .	. . .	. . .
• Initially: recommended for females ≥14 y old with no prior sexual intercourse or within 1st year following sexual debut • Since September 2012: recommended in females aged 11–14 y, with catch-up for females 15–19 y	Judlin 2015 [A32]			
Germany (2 publications)	**1**	**1**	. . .	. . .
• Since 2007: females aged 13–17, free	Mikolajczyk 2013 [A35]	Delere 2014 [A2]		
New Zealand (2 publications)	**2**	. . .	. . .	. . .
• September 2008: vaccine available • February 2009: school program for females aged 12–13 y, with catch-up until 2010 for females <20 y	Oliphant 2011 [A36] Wilson 2014 [A40]			
Sweden (5 publications)	**3**	**1**	. . .	**1**
• 2006–2011: public subsidy for on-demand vaccination, females aged 13–17 y • Since 2012: organized, publicly funded school-based vaccination of females aged 10–12 y with catch-up for females 13–18 y	Leval 2012 [A33], 2013 [A19] Herweijer 2014 [A18]	Soderlund-Strand 2014 [A13]		Herweijer 2016 [A50]
United States (17 publications)	**4**	**9**	. . .	**4**
• Since 2006: US Advisory Committee on Immunization Practices recommended routine vaccination for females aged ≥11 y	Bauer 2012 [A26] Swedish 2012 [A22] Flagg 2013 [A30] Nsouli-Maktabi 2013 [A41]	Cummings 2012 [A1] Kahn 2012 [A11] Powell 2012 [A6][c] Schlecht 2012 [A3] Markowitz 2013 [A12] Wilson 2014 [A15] Dickson 2015 [A9] Dunne 2015 [A10] Markowitz 2016 [A7]		Jamal 2013 [A56] Niccolai 2013 [A57] Hariri 2015 [A49, A55]

Abbreviations: HPV, human papillomavirus vaccine; y, years.

[a] Publications may appear in >1 column if the study addresses >1 outcome. Please see Supplementary Table 2 in Supplementary Appendix II for detailed citations.

[b] National HPV Vaccination Program Register. Preliminary estimates of HPV vaccination coverage for males—school-based program, first year of program delivery (2013). Available at: http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/preliminary-estimates-male-hpv-coverage-2013. Accessed 27 April 2015.

[c] Although included here in the original literature search, this citation did not actually provide data relevant to HPV infection.

Annexe 2 : Affiche de recrutement

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

Création d'un site d'informations sur le vaccin contre le cancer du col de l'utérus à destination des parents.

Madame, Monsieur

Je suis remplaçante en médecine générale et je réalise actuellement un travail de thèse pour clôturer mes études.

Objectif de l'étude :
La création d'un site d'informations sur le vaccin contre le cancer du col de l'utérus actuellement proposé aux jeunes filles de 11 à 19 ans.
Ce site aura pour vocation d'informer les parents afin que le choix ou le refus d'une vaccination soit pris en ayant toutes les données en main.

Participation à l'étude :
Afin de réaliser un site le plus utile possible, j'ai besoin de la participation de parents ayant une fille entre 8 et 19 ans pour répondre de façon anonyme à un **questionnaire en ligne**.
Les dernières données et études sur l'efficacité, la sécurité du vaccin ainsi que les modalités de vaccination vous seront exposées.
Cela permettra de dégager les points essentiels à mettre en valeur sur ce site.

Si vous êtes intéressé pour participer à cette étude, n'hésitez pas à laisser au secrétariat votre adresse mail.

Vous recevrez directement sur votre boite mail un lien pour répondre au questionnaire.

Merci pour votre participation.

Sandra Habert

Annexe 3 : Questionnaire abrégé

Vaccination contre le cancer du col de l'utérus

L'objectif de ce questionnaire est de vous faire évaluer les différentes informations que nous pouvons donner sur la vaccination contre le virus « Papillomavirus » afin de sélectionner celles qui, pour vous, sont les plus utiles à votre décision.

Ce questionnaire est anonyme.

Il prend environ 20 minutes pour être complété

-> Questions à visées statistiques

Quel est votre sexe ? *

- ○Féminin
- ○Masculin

Quel est votre âge ? *

- ○15 - 19 ans
- ○20 - 24 ans
- ○25 - 29 ans
- ○30 - 34 ans
- ○35 - 39 ans
- ○40 - 44 ans
- ○45 - 49 ans
- ○50 - 54 ans
- ○55 - 59 ans
- ○60 - 64 ans

Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ? *

- ○Agriculteurs exploitants
- ○Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- ○Cadres et professions intellectuelles supérieures
- ○Professions Intermédiaires (instituteurs, fonctionnaires, employés administratifs, personnels de services, clergé)
- ○Employés
- ○Ouvriers
- ○Autre

Combien avez-vous de filles ? *

- ○0
- ○1
- ○2
- ○3
- ○4
- ○5
- ○Autre

Quel âge a ou ont-t-elle(s) ? *
Veuillez écrire votre réponse ici :
Age en années

Avez-vous un garçon ? *

- ○Oui
- ○Non

Avez-vous déjà eu, personnellement ou parmi vos proches, un frottis anormal ? *

- ○Oui
- ○Non
- ○Je ne sais pas

Pour la suite du questionnaire

-> Pour la suite du questionnaire

Une série d'informations va vous être soumise. Vous serez interrogés sur leur clarté et leur pertinence.

Pour chaque nouvelle information, le même schéma de questions est proposé.

Les commentaires sont facultatifs mais n'hésitez pas à argumenter votre réponse notamment lorsque vous jugez l'information non pertinente.

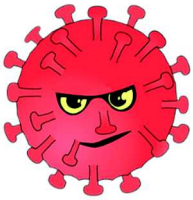
Les informations ont été regroupées par thème :

Le papillomavirus et les infections liées au papillomavirus

Modalités et informations générales sur le vaccin anti HPV

Sécurité du vaccin

Efficacité du vaccin



-> Le Papillomavirus et les infections liées au papillomavirus

1/- Les **papillomavirus Humain (HPV)** sont une famille de virus présents sur nos muqueuses comme les **muqueuses génitales.** Il existe une centaine de types différents, parmi eux **une dizaine est considérée à haut risque** de provoquer des cancers, dont celui du col de l'utérus.
L'HPV est responsable de **tous les cancers du col de l'utérus**. Il est également à l'origine des lésions pré cancéreuses du col détectées lors d'un examen par frottis.

Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC. Distribution des papillomavirus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(13-14-15) :241-8.
Prétet JL, Jacquart AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. Int J Cancer 2008; 122(2): 428-432.

Cette information est-elle suffisamment claire ? *

- ○Oui
- ○Non
- ○En partie

Qu'est ce qui ne vous parait pas clair ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Non' *ou* 'En partie' à la question '14 [B1a]' (Cette information est-elle suffisamment claire ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

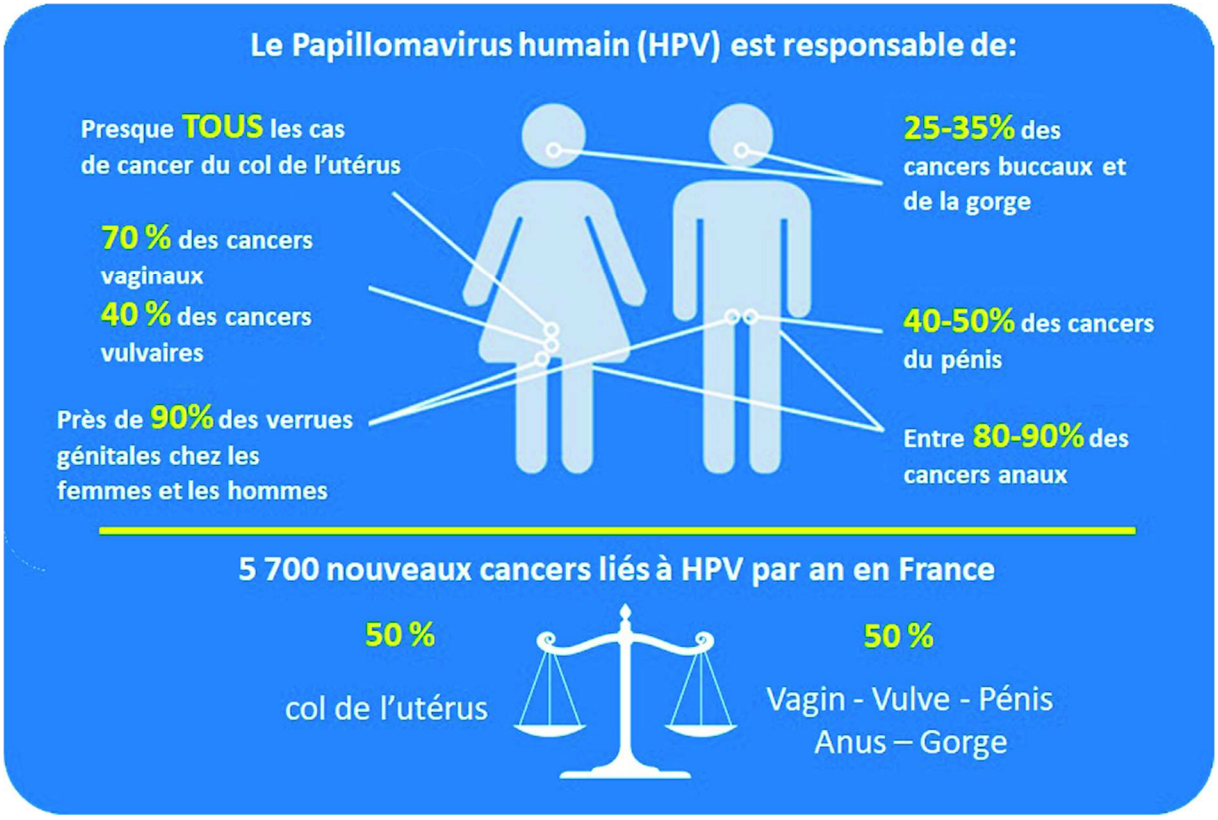
Pensez-vous qu'elle doit figurer sur un site d'informations dédié à la vaccination anti HPV ? *

- ○D'accord
- ○Ni en accord ni en désaccord
- ○Pas d'accord

Faites le commentaire de votre choix ici :

Le commentaire est facultatif mais n'hésitez pas à argumenter votre réponse notamment lorsque vous jugez l'information non pertinente.

2/- Le papillomavirus (HPV) est également responsable d'environ 80% des **cancers anaux**, 90% des **verrues génitales (condylomes)** et 30% des **cancers buccaux et de la gorge**.



HCSP, Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Collection avis et rapports ; Février 2016.
Abramowitz L, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. Int J Cancer. 2011; 129(2): 433-39.
D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007
Alemany L, Cubilla A, Halec G, et al. Role of HPV in penile carcinomas worldwide. Eur Urol 2016
Hartwig et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital carts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe; Infectious Agents and Cancer (2017) 12:19

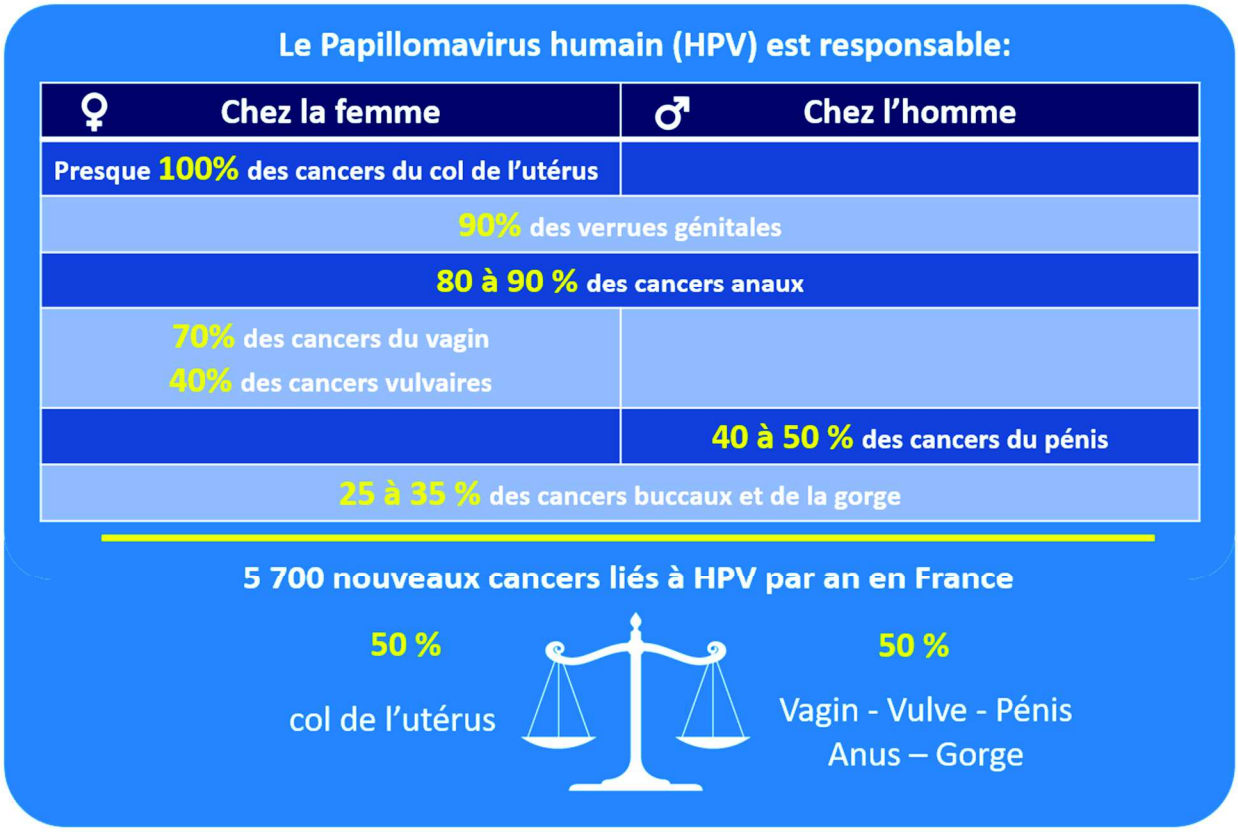
Cette information est-elle suffisamment claire ? *

- ○ Oui
- ○ Non
- ○ En partie

Qu'est ce qui ne vous parait pas clair ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'En partie' *ou* 'Non' à la question '17 [B4a]' (Cette information est-elle suffisamment claire ?)

Préférez-vous cette présentation ?



Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Non' *ou* 'En partie' *ou* 'Oui' à la question '17 [B4a]' (Cette information est-elle suffisamment claire ?)

- ○ Oui
- ○ Non

Faites le commentaire de votre choix ici :

Le commentaire reste facultatif mais permet de justifier votre choix si vous le souhaitez

Pensez-vous qu'elle doit figurer sur un site d'informations dédié à la vaccination anti HPV ? *

- ○ D'accord
- ○ Ni en accord ni en désaccord
- ○ Pas d'accord

Faites le commentaire de votre choix ici :

3/- L'HPV est transmis le plus fréquemment par **relation sexuelle,** avec ou sans pénétration, **lors du contact des muqueuses.**
Le **préservatif**, efficace contre le virus du Sida, **n'est pas un moyen de protection suffisamment fiable** contre les HPV car il ne recouvre pas toutes les zones contaminées.

Girard M, Denis F. Virologie et épidémiologie. Les vaccins des papillomavirus humains : leur place dans la prévention du cancer du col utérin sous la direction de Pierre Bégé. Edition médicales internationales. Lavoisier, 2009 (3-10)
Winer R.L, Hughes J.P, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N.B, Holmes K.K, et al. Condom use and the risk of genital human Papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006 ; 354; 2645-2654.

4/- La contamination par HPV n'est pas obligatoirement synonyme decancer du col à long terme. Il existe en effet dans la grande majorité des cas, une **élimination naturelle** de l'infection, en particulier chez la femme de moins de 30 ans.
On estime en moyenne que 70% des infections disparaissent sans traitement en 1 an et **90% en 2 ans.**

Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Actualisation 2008. InVS.

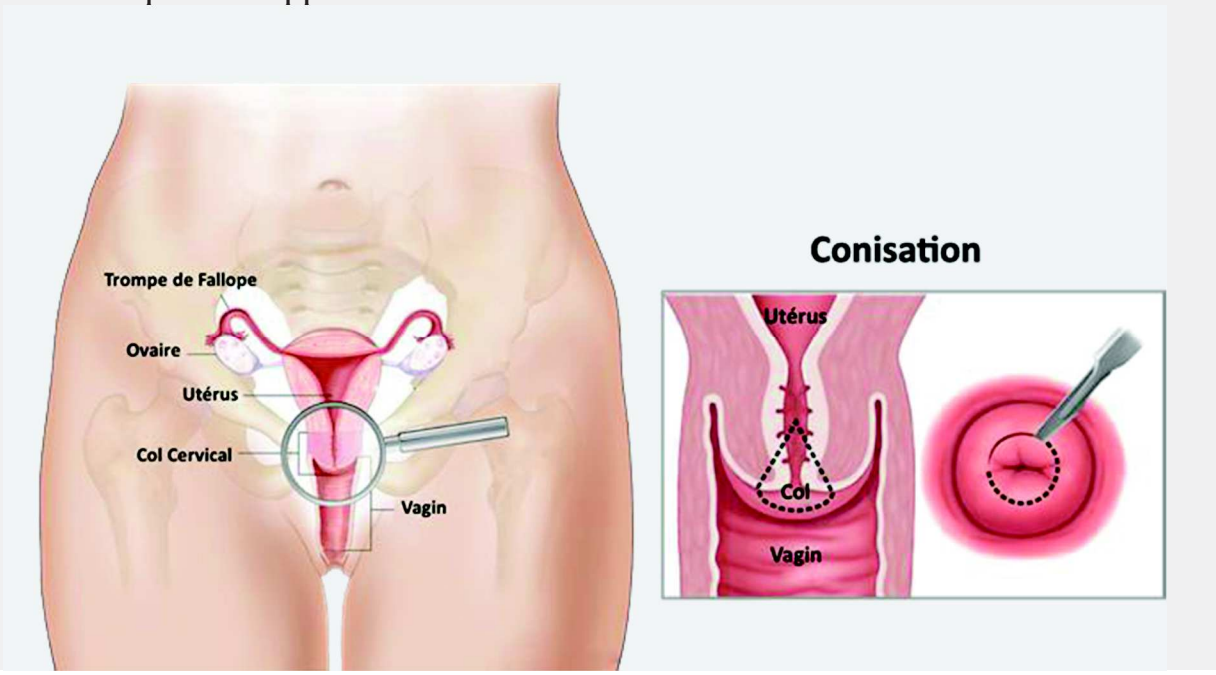
5/- L'examen du col par frottis **permet de détecter des lésions pré cancéreuses ou cancéreuses** provoquées par le virus HPV. Les recommandations françaises préconisent un dépistage **tous les 3 ans de 25 à 65 ans** vaccinée ou non.

HAS « Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus » (Juin 2013)

6/- En France on dénombre environ **3 000 nouveaux cas** de cancer du col de l'utérus et **1 000 décès par an**.

Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et des chiffres, ouvrage collectif édité par l'INCA ; http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-en-2016-l-essentiel-des-faits-et-chiffres

7/- On dénombre chaque années **31 000 lésions précancéreuses** nécessitant une prise en charge spécifique. Certaines lésions de bas grades sont traitées **par laser**, certaines de hauts grades, plus dangereuses, par **geste chirurgical.**
Ce geste est simple et rapide et consiste à retirer une partie du col de l'utérus. C'est ce que l'on appelle **la conisation.**



www.e-cancer.fr
www.cngof.fr

8/- La conisation n'est pas complètement anodine puisqu'elle présente des **effets indésirables** à court terme (saignements, douleurs) mais aussi à long terme. Elle multiplie environ par 2 le risque **d'accouchement prématuré**, par 3 le risque de **césarienne** et par 2 le risque de **petit poids du bébé à la naissance**.

Noehr B, Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. Obstet gynecol 2009;114(6):1232
Kyrgiou M, Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367(9509):489-98
Khalid S; The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. BJOG 2012;119(6):685-91
non pertinente.

-> Modalités et informations générales sur le vaccin Anti HPV

1/- La vaccination est recommandée de **11 à 14 ans en 2 doses à 6 mois d'intervalle**, un rattrapage est possible de **15 à 19 ans révolus en 3 doses** (0 - 2 - 6 mois pour le vaccin Gardasil® et 0 - 1 - 6 mois pour le vaccin Cervarix®). Il est possible de réaliser le vaccin en même temps que le rattrapage **Diphtérie-Tétanos -Polio-Coqueluche** à 11 ans.

HCSP, Avis ; relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil® ; 28 mars 2014
HCSP, Avis ; relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix® ; 20 février 2014
HCSP, Avis ; relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles ; 28 septembre 2012

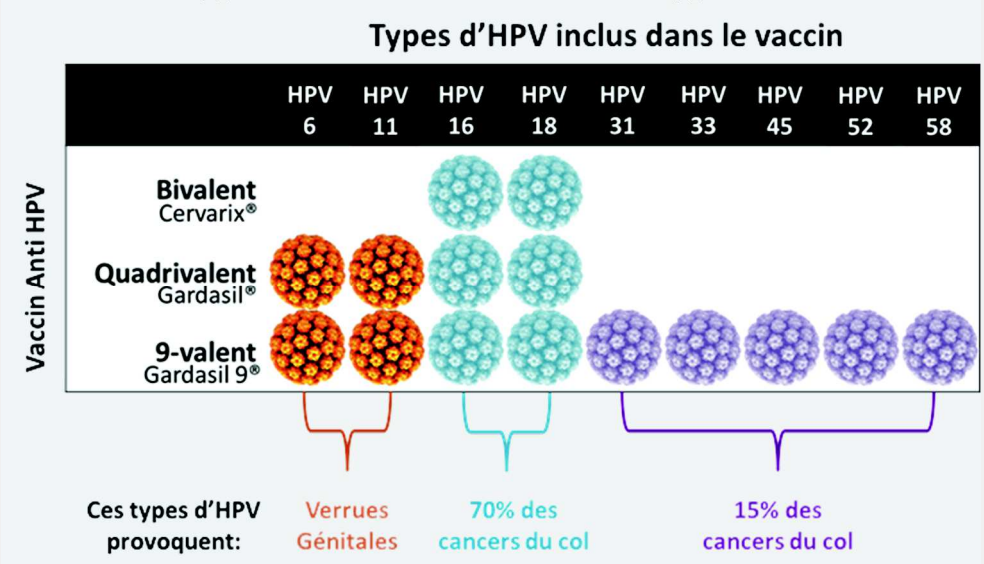
2/- Les adolescentes peuvent être vaccinées même si elles ont déjà eu un rapport sexuel. Cependant cette vaccination est **plus efficace si elle est réalisée avant**.

HCSP, Avis ; relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles ; 28 septembre 2012

3/- Le vaccin est pris en charge **à 65% par l'assurance maladie** (environ 120 euros la dose). Le reste du montant est remboursé par la plupart des mutuelles.

https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil
https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix

4/- La commercialisation en France du vaccin Gardasil 9® est prévue au printemps 2018. Les études cliniques estiment une efficacité de **90 %** contre le cancer du col de l'utérus (70% pour les anciens vaccins.)
Le Gardasil9® protégera contre 9 types de virus HPV. Pour comparaison, le Gardasil® couvre 4 types d'HPV et le cervarix®, 2 types.



HCSP, Avis ; relative à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains ; 10 février 2017

5/- Le vaccin n'est constitué que **d'une partie du virus**. Il ne transmet pas la maladie mais provoque la fabrication d'anticorps qui permettra une meilleure protection lors d'une prochaine rencontre avec le virus.

Guimezanes A, Mathieu M. Vaccination : agression ou protection. Choc Santé. Inserm; 2015

6/- Le vaccin contient un adjuvant : **l'aluminium.** C'est un **stimulant de la réponse immunitaire**. Il est nécessaire pour permettre une réponse immunitaire suffisante. **Sans adjuvant, le vaccin serait inefficace**.

NB: La sécurité de l'aluminium sera évoqué dans la section dédiée

Guimezanes A, Mathieu M. Vaccination : agression ou protection. Choc Santé. Inserm; 2015

7/- La **couverture vaccinale** en France du vaccin anti HPV est de **30%**. Cela signifie que parmi la population pouvant bénéficier du vaccin, seule 30 % est vaccinée.
Et ailleurs ? Mise en place d'une vaccination en milieu scolaire au **Royaume-Uni** et en **Australie** avec des couvertures vaccinales respectives de 85 et 77 %.

Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. BEH8-9/ 19 mars 2013
National HPV vaccination Program Register, National (Australia HPV 3 dose vaccination coverage for females turning 15 years of age in 2015
Hughes A, Mesher D, White J, Soldan K; Coverage of the English National human papillomavirus (HPV) Immunisation Programme among 12 to 17-year-old females by area-level deprivation score, England, 2008 to 2011; Euro Surveill. 2014 ;19(2):pii=20677

8/- Le risque de survenue de verrues génitales chez les garçons non vaccinés de moins de 20 ans est réduit de 44% lorsque que la couverture vaccinale des jeunes filles est supérieure à 50%. Il existe donc une ***protection indirecte*** par la diminution de la transmission de l'HPV durant les rapports.

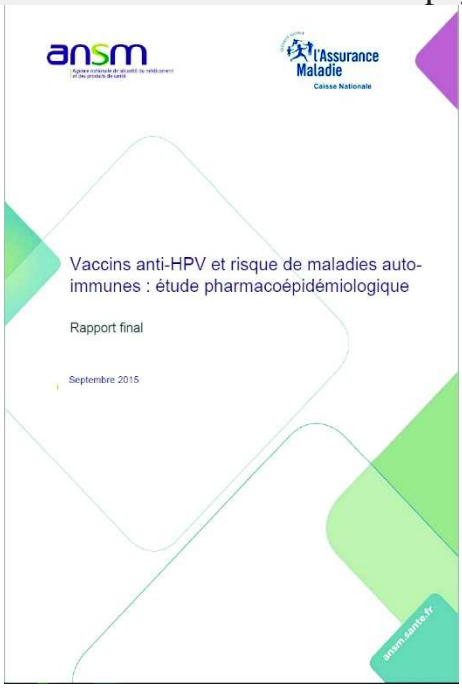
Drolet M, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015; 15(5): 565-80

9/- Un programme de **vaccination des garçons existe dans 4 pays** (Autriche, Etat Unis, Canada, Australie) car ils sont **porteurs du virus HPV** et sont exposés au même titre que les femmes aux **verrues génitales, aux cancers de la gorge et de l'anus**.
En France, seuls les **hommes jusqu'à 26 ans révolus qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme**, ont accès au vaccin dans les CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections sexuellements transmissibles) et les centres de vaccination.

HCSP, Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Collection avis et rapports ; Février 2016
Garland SM, Molesworth EG, Machalek DA, et al.: How to best measure the effectiveness of male human papillomavirus vaccine programmes? ClinMicrobiol Infect. 2015; 21(9): 834–41.
Smith MA, Lew JB, Walker RJ, et al.: The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia. Vaccine. 2011; 29(48): 9112–22.

-> Sécurité du vaccin

1/- Le vaccin est mis sur le marché depuis 10 ans et de nombreuses études ont été réalisées dans différents pays.



Parmi elles, une grande **étude indépendante a été réalisée en France** sur le lien entre vaccination et **maladies auto-immunes (MAIs)** telle que la sclérose en plaque.
-> Conclusion du rapport : Entre les personnes vaccinées et les non vaccinées, **il n'y a pas eu de mise en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une MAIs**.
-> Mais c'est la première étude retrouvant un **lien entre le syndrome de Guillain Barré et cette vaccination**: **1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 filles vaccinées** qui selon l'ANSM « ne remettent pas en cause la balance bénéfice risque de la vaccination HPV ».
NB: Le syndrome de Guillain Barré est une atteinte des nerfs périphériques se caractérisant par des **troubles moteurs et sensitifs**. Il se déclenche à la suite d'un évènement induisant une réaction inflammatoire de l'organisme (infection virale, vaccination). Le **taux de récupération** sans séquelles est estimé entre **90 et 100%** chez les enfants et adolescents.

ANSM, Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco épidémiologique ; rapport final, septembre 2015
Itani A, Khayat E, Neurologie KB; 5ème édition, 2011; 578p
Devos D, Magot A and al. Guillain Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. Muscle Nerve. 2013; 48:247-251
Roodbol J, de Wit M-CY, Aarsen FK and al. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. J Peripher New Syst JPNS. 2014; 119:121-126

2/- Ces résultats sont **en accord avec d'autres études réalisées aux Etats Unis et aussi en Europe du Nord** où a été suivie 4 millions de femmes de 10 à 44 ans: **aucun lien entre sclérose en plaque et vaccin anti-HPV significatif n'a été démontré.**

Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw K-L, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 012;271:193–203.
Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén 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. 013;347: f5906.
Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A.Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015; 313:54–61.

3/- La sécurité des vaccins contenant de **l'aluminium, adjuvant depuis les années 1920** de nombreux vaccins comme le tétanos et la polio, **n'a jamais été remise en cause par aucuns pays ou instance officielle.**
La dose d'aluminium par vaccin est de **0.6 mg**. La dose absorbée en moyenne chaque jour via l'alimentation, l'air ou les anti-transpirants est de **3 à 15 mg.**

HCSP, Rapport ; Aluminiums et vaccins ; 11 juillet 2013
IVS; Gourier-Fréry C., Fréry N, Berr C and al; Aluminium, quels risques pour la santé?; Synthèse des études épidémiologiques

4/- On peut retrouver au niveau du muscle où a été réalisé le vaccin, la présence d'aluminium constituant une sorte de "**tatouage vaccinal**" appelé **myofasciite à macrophage**.
Le lien entre la vaccination et ce "tatouage" est reconnu mais **aucune étude** ne permet d'affirmer qu'il existe une relation avec des signes cliniques neurologiques ou immunitaires.

HCSP, Rapport ; Aluminiums et vaccins ; 11 juillet 2013

-> Efficacité du vaccin

1/- Un article examinant **58 études réalisées dans 9 pays différents** revient sur 10 ans d'expérience sur le vaccin Gardasil® et permet d'estimer des réductions maximales d'environ :

-> 90% pour les infections à HPV ciblées par le vaccin (HPV 6/11/16/18)

-> 90% pour les verrues génitales

-> 85% des lésions pré cancéreuses

Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., Velicer, C. (2016). Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *63*(4), 519–527.

2/- Les résultats sont d'autant meilleurs que la vaccination est réalisée tôt, comme le suggère une étude suédoise incluant 1.3 millions de femmes de 13 à 29 ans.
L' étude retrouve une éfficacité du vaccin sur les lésions pré cancéreuses de **75% lorsqu'il est réalisé avant 17 ans** contre 46% entre 17 et 19 ans et 22% entre 20 et 29 ans.

Herweijer, E., Sundström, K., Ploner, A., Uhnoo, I., Sparén, P., & Arnheim-Dahlström, L. (2016). Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. International Journal of Cancer, 138(12), 2867–2874.

3/- Il est encore **trop tôt** pour prouver la diminution concrète des cancers du col de l'utérus mais on constate déjà **une nette diminution des lésions pré cancéreuses** que l'on dépiste lors des frottis.

Brotherton JML et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011;377:2085-92
Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., Velicer, C. (2016). Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 63(4), 519–527

4/- En 2018, les vaccinations réalisées dès 2006 restent efficaces. La **nécessité d'un éventuel rappel** n'a pas encore été statuée.

Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, et al. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(3):732-738.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf

-> Pour conclure

Pensez-vous faire vacciner vos enfants ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ○Ils sont déjà vaccinés
- ○Oui, je souhaite les faire vacciner
- ○Non, je ne souhaite pas les faire vacciner
- ○Ma décision n'est pas encore arrêtée

Quelle est l'information principale qui a guidé votre choix ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Oui, je souhaite les faire vacciner' *ou* 'Non, je ne souhaite pas les faire vacciner' à la question '90 [F1Vaccinoupas]' (Pensez-vous faire vacciner vos enfants ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

Quelle est l'information qui vous a le plus interpellé ?

Répondre à cette question seulement si les conditions suivantes sont réunies :
La réponse était 'Ils sont déjà vaccinés' *ou* 'Ma décision n'est pas encore arrêtée ' à la question '90 [F1Vaccinoupas]' (Pensez-vous faire vacciner vos enfants ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

Cette enquête a-t-elle modifié votre perception du vaccin anti HPV ? *

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- ○Oui
- ○Non

Commentaires libres : remarques, questions ?

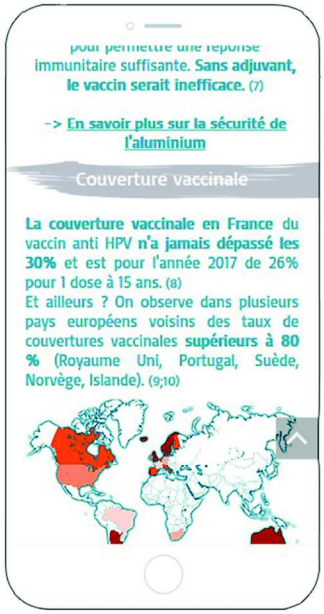
Veuillez écrire votre réponse ici :

Merci pour votre participation !

Annexe 5 : Affiche réalisée pour la promotion du site

www.vaccinhpv.com

Site d'informations à destination des parents sur la vaccination contre les infections à papillomavirus.



Ce site a été réalisé dans le cadre
d'un travail de thèse de médecine générale.
Les informations ont été validées par un panel de parents.

N'hésitez pas à donner votre avis sur le site.

Annexe 6 : Carte de visite recto et verso

Annexe 7 : Questionnaire de satisfaction pour le site internet (capture d'écran)

Résumé

La vaccination contre le HPV fait partie des enjeux de santé publique. Ce virus est responsable du cancer du col de l'utérus et est impliqué dans des cancers anaux, péniens et certains cancers ORL. La France a une couverture vaccinale n'excédant pas les 27 % pour une dose à 15 ans.

Il s'agissait d'une étude quantitative descriptive dont l'objectif était de créer un site internet apportant une réponse à toutes les questions que ce vaccin pose. Le contenu du site a été validé par un panel de parents via un questionnaire qui testait la clarté et l'intérêt de 25 items.

Parmi les principaux résultats, tous les items proposés ont bien été compris grâce à la vulgarisation des informations réalisées en amont. Les items les plus plébiscités étaient ceux qui présentaient de façon globale la pathologie, le vaccin et ses modalités. À l'inverse, les informations plus techniques étaient plus en retrait. Enfin, on constatait qu'un tiers des personnes ayant répondu restait indécis et qu'une petite proportion seulement restait défavorable au vaccin.

www.vaccinhpv.com se veut être un complément à l'information dispensée par le médecin qui reste l'élément moteur de la décision des parents. Promouvoir le site aux professionnels de santé est donc un élément important pour la réussite du projet. Pour y parvenir, le site est référencé par KitMédical.fr.
Un avis de l'HAS sur l'opportunité d'étendre la vaccination aux garçons est attendu courant 2019. Ces démarches, associées à une meilleure information de la population, pourraient permettre d'améliorer la couverture vaccinale et ainsi prévenir à l'avenir toutes les infections liées aux HPV qui touchent aussi bien les femmes que les hommes.

Mots-clés : Vaccin, Papillomavirus, HPV, Cancer du col de l'utérus, site internet, www.vaccinhpv.com

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.