



HAL
open science

Efficienc e des stratégies vaccinales anti-HPV à l'international

Simon Douzenel

► **To cite this version:**

Simon Douzenel. Efficienc e des stratégies vaccinales anti-HPV à l'international. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02358718

HAL Id: dumas-02358718

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02358718>

Submitted on 12 Nov 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.

Efficienc e des stratégies vaccinales anti-HPV à l'international

T H È S E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 9 Mai 2019

Par Monsieur Simon DOUZENEL

Né le 1er août 1987 à Amiens (80)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur SAMBUC Roland	Président
Monsieur le Professeur CARCOPINO Xavier	Assesseur
Monsieur le Professeur AGOSTINI Aubert	Assesseur
Monsieur le Docteur COMBALIER Cyril	Assesseur

Efficienc e des stratégies vaccinales anti-HPV à l'international

T H È S E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 9 Mai 2019

Par Monsieur Simon DOUZENEL

Né le 1er août 1987 à Amiens (80)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur SAMBUC Roland	Président
Monsieur le Professeur CARCOPINO Xavier	Assesseur
Monsieur le Professeur AGOSTINI Aubert	Assesseur
Monsieur le Docteur COMBALIER Cyril	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTÉY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

<i>ACHARD Vincent (disponibilité)</i>	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
<i>ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)</i>	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
<i>ATLAN Catherine (disponibilité)</i>	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VION-DURY Jean
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)</p>	<p>CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH)</p>	
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
<p>GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE Maxime (PU-PH) <i>MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre</i> TAIEB David (PU-PH)</p> <p>BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)</p> <p>CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-DURY Jean (MCU-PH)</p> <p>BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)</p>	<p>AVIERINOS Jean-François (PU-PH) BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)</p>
BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604	CHIRURGIE DIGESTIVE 5202
<p><i>CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)</p> <p>CHAUDET Hervé (MCU-PH) DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH) GIUSIANO Bernard (MCU-PH) MANCINI Julien (MCU-PH)</p> <p>ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)</p>	<p>BERDAH Stéphane (PU-PH) HARDWIGSEN Jean (PU-PH) SIELEZNEFF Igor (PU-PH)</p> <p>BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)</p>
	CHIRURGIE GENERALE 5302
	<p>DELPERO Jean-Robert (PU-PH) MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH) TURRINI Olivier (PU-PH)</p> <p>BEGE Thierry (MCU-PH) BIRNBAUM David (MCU-PH)</p>

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

GUERIN Carole (MCU PH)

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUY'S Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
<p>KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)</p> <p>FERON François (PR) (69ème section)</p> <p>BOUCRAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)</p> <p>BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)</p>	<p>BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)</p> <p>DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH)</p> <p>POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)</p>
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603
<p>BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)</p> <p>MILLION Matthieu (MCU-PH)</p>	<p>BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)</p> <p>TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)</p> <p>BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)</p>
MEDECINE D'URGENCE 4805	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
<p>KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)</p>	<p>BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)</p>
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602
<p>BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) <i>FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)</p> <p>EBBO Mikael (MCU-PH)</p> <p>GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)</p> <p>ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)</p> <p>BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)</p>	<p>LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)</p> <p>BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)</p>
NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
<p>DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)</p> <p><i>ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH)</p> <p>MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)</p>	<p>DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)</p> <p>CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)</p>
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
<p>CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)</p>	<p>ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)</p>

<p align="center">OPHTALMOLOGIE 5502</p> <p>DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i></p>	<p align="center">PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904</p> <p>DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)</p>
<p align="center">OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501</p> <p>DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) <i>Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)</p>	<p align="center">PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803</p> <p>BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) <i>Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)</p>
<p align="center">PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502</p> <p>RANQUE Stéphane (PU-PH)</p> <p>CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)</p>	<p align="center">PHILOSOPHIE 17</p> <p>LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)</p>
<p align="center">PEDIATRIE 5401</p> <p>ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)</p> <p>COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)</p>	<p align="center">PHYSIOLOGIE 4402</p> <p>BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)</p> <p>BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (<i>disponibilité</i>) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)</p> <p>RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)</p>
<p align="center">PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903</p> <p>BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)</p>	
<p align="center">PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16</p> <p>AGHABABIAN Valérie (PR)</p>	
<p align="center">RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302</p> <p>BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)</p>	<p align="center">PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101</p> <p>ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) CHARPIN Denis (PU-PH) <i>Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU-PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)</p> <p>MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)</p>
<p align="center">REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802</p> <p>GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)</p> <p>HRAIECH Sami (MCU-PH)</p>	<p align="center">THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804</p> <p>AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)</p> <p>DAUMAS Aurélie (MCU-PH)</p>
<p align="center">RHUMATOLOGIE 5001</p> <p>GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)</p>	<p align="center">UROLOGIE 5204</p> <p>BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)</p>

REMERCIEMENTS

Au Pr SAMBUC Roland, je vous remercie pour l'attention que vous avez porté au sujet de ma thèse et de m'avoir fait l'honneur d'être le président de mon jury en dernière minute. Merci également pour votre disponibilité et votre réactivité dans nos échanges.

Au Pr AGOSTINI Aubert, je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie du jury de thèse. C'est un honneur pour moi de vous présenter mes recherches.

Au Pr CARCOPINO-TUSOLI Xavier, je vous remercie d'avoir accepté aussi spontanément de siéger dans ce jury de thèse, je suis honoré que vous ayez pris le temps de juger mon travail.

Au Dr COMBALIER Cyril, je te remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et de m'avoir soutenu tout au long de l'évolution de cette thèse. Merci également pour ton accompagnement, ta bonne humeur et ta pédagogie durant ces 6 mois passés aux Urgences de « Brignolo ».

Au Pr TOLOU Hugues, un grand merci d'avoir si gentiment contribué à m'orienter dans mes recherches, vos avis et vos travaux ont été une aide précieuse.

A mon Nanard, pour tes conseils avisés et ta « vision » des choses, tes talents d'orthographe et pour être et avoir toujours été là tout simplement.

A Pauline, pour être une sœur en or mais aussi médaillée olympique en Doodle et autre logiciels incompréhensibles aux simples mortels. Merci pour votre présence à toi et à Julien malgré la distance.

A la femme de ma vie et future épouse, pour ton soutien permanent, ton amour et ta faculté à toujours trouver les bons mots. Notre complicité est mon plus beau cadeau, j'ai de la chance de partager ta vie. Et merci pour ta patience durant ces mois de pause sans une once de petite « cabane »... On va pouvoir s'y remettre !

A ma Mère, pour être ma plus grande source d'inspiration, de courage, et d'admiration, merci de m'avoir toujours poussé à accomplir ce travail comme les autres, je te dois tellement.

A Papy Dédé, pour votre présence et pour avoir toujours cru en moi tout au long de ce cursus.

A ma belle-famille et ma belle-sœur, pour votre gentillesse à mon égard, vos attentions et votre soutien dans toutes les épreuves, j'ai de la chance de vous avoir.

A Maxime, Fanny et le bel Achille, pour cette complicité qu'on a su garder malgré les épreuves, je suis fier de vous trois.

A mes amis :

Mon équipe indonésienne, pour tous ces souvenirs, ces moments passés et à venir et votre amitié si précieuse. Bichette.. tu n'es pas dans le paragraphe d'avant hein !

Mes Brendas, car ces années et la distance n'ont rien entamé de la simplicité et de la sincérité de nos relations. Des amitiés d'une vie.

Pierre, le meilleur surfeur bodybuilder slackliner de tout le Luberon, mais surtout une amitié sincère, et un futur papa extraordinaire. J'ai hâte de voir votre mignon petit colis ramené de NZ avec Laureen.

Guigui, la terreur du reef, la légende du Menhir, le Médina du Prado... et un peu la belle-famille aussi, mais surtout une belle rencontre.

Sommaire

INTRODUCTION	2
MATERIEL ET METHODE	4
I. EFFICIENCE DE LA VACCINATION ANTI-HPV DEPUIS SON INTRODUCTION	6
A. Vaccins disponibles et essais cliniques	6
B. Données d'efficacité en population	7
II. LA COUVERTURE VACCINALE ANTI-HPV	12
A. Programme et Statistiques français	12
B. Programmes et Données internationales	14
C. De l'importance de la couverture vaccinale	23
III. STRATEGIES DES PROGRAMMES VACCINAUX	25
A. Modalités de distribution	25
B. Recommandations	27
C. Mise en place d'un registre de Vaccination	31
D. Stratégies de communication	32
IV. DISCUSSION	35
CONCLUSION	41
TABLE DES ILLUSTRATIONS	42
BIBLIOGRAPHIE	43
GLOSSAIRE	49

Introduction

2018, alors que la concertation citoyenne pour la vaccination tente de trouver les réponses à une crise vaccinale sans précédent dans notre pays, « The Lancet public Health » publie un article dont la conclusion fut rapidement relayée dans tous les médias : « L'Australie est en passe d'éradiquer le cancer du col de l'utérus » peut on lire dans « Le Quotidien du Médecin ».

Reconnues comme problème de santé publique par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont les infections sexuellement transmissibles (IST) les plus répandues au monde et sont responsables chaque année en France de 2900 diagnostics de cancer du col de l'utérus et 1100 décès [1].

S'ils sont en cause dans 100% des cancers du col utérin, les HPV sont également responsables d'autres cancers : au total, 2,5 % de tous les cancers diagnostiqués dans les pays européens seraient dus aux HPV, parmi lesquels : cancers de l'anus, du vagin, du pénis, de la vulve et de l'oropharynx [2].

De nombreux types de HPV existent, mais parmi les HPV oncogènes, deux sont responsables de près de 70% des cancers du col de l'utérus, les types 16 et 18 ; les types 6 et 11 sont quant à eux responsables de 90% des verrues ano-génitales ou condylomes, extrêmement contagieux [3].

Trois vaccins existent pourtant aujourd'hui, qui protègent efficacement contre ces types de HPV. Un simple contact cutané-muqueux suffisant à la transmission des HPV, et avec un risque cumulé d'infection de 80% [4], les méthodes de prévention des IST comme l'utilisation du préservatif ne sont que partiellement efficaces. La vaccination reste donc le seul moyen de prévention primaire disponible et potentiellement un atout pour les pays qui en disposent. Pour cette raison, les programmes de vaccination prophylactique contre le virus du papillome humain constituent une initiative majeure de santé publique dans le monde entier, et à ce jour 86 pays ont inclus les vaccins contre le HPV dans leur calendrier de vaccination national.

Pourtant, selon les données actuelles, la couverture vaccinale en France reste parmi les plus basses au niveau des pays industrialisés, là où d'autres pays affichent des couvertures avoisinant les 90%.

Face à cet écart, le but de ce travail est de faire l'état des lieux de l'efficacité, des modalités de mise en place et des perspectives d'avenir de la vaccination anti-HPV en France et à travers le monde.

Nous nous intéresserons aux données d'efficacité des différents vaccins anti-HPV disponibles, lors des essais cliniques tout d'abord puis en population réelle lors des 12 dernières années.

Si la prévention du cancer du col utérin est le principal avantage clinique attendu de la vaccination, elle ne peut être utilisée comme critère principal d'évaluation de son efficacité, car les programmes de vaccination anti-HPV sont récents et leur développement est trop lent.

La prévalence de l'infection à HPV étant très élevée dans les populations jeunes sexuellement actives, l'effet de la réussite d'un programme de vaccination est détecté rapidement par une surveillance de la prévalence des souches HPV couvertes par le vaccin dans cette population, ce qui en fait un critère de jugement important. Les condylomes et surtout leur réduction constituent un second critère de jugement clinique, car leur temps d'incubation de 3 à 12 mois après exposition est court, et qu'ils sont causés à 90% par des HPV vaccinaux. Enfin, les lésions cervicales précancéreuses dont les temps d'incubation varient de 1 à 4 ans, constitueront un troisième critère d'efficacité de la vaccination anti-HPV dans la population, un contrôle efficace du virus devrait entraîner une diminution significative de l'incidence de ces lésions. Concernant les tumeurs associées aux HPV, étant donné que l'essentiel des cancers du col utérin sont associés à ce virus alors qu'il n'est responsable que d'une partie des cancers des autres sites anatomiques, seul le cancer du col utérin sera pris en considération pour d'éventuelles simulations d'impact.

Il semble intéressant dans un deuxième temps de savoir si les statistiques de couvertures vaccinales et les modalités des programmes vaccinaux appliqués dans un pays peuvent influencer les résultats qui y sont observés en termes d'impact. Ces statistiques pourront ensuite être confrontées à celles observées en France.

Enfin, nous chercherons à cibler et discuter les stratégies appliquées à l'étranger qui permettent d'atteindre les objectifs fixés par les gouvernements en termes de politique vaccinale anti-HPV dans le but d'identifier les limites et éventuels points d'amélioration pouvant être apportés au système français.

Matériel et Méthode

Une revue de la littérature a été réalisée pour cette étude, la stratégie de recherche comportait trois étapes.

Dans un premier temps, nous avons recherché les données d'efficacité des différents essais cliniques menés en pré-AMM des vaccins anti-HPV disponibles. La recherche s'est ensuite concentrée sur l'impact de cette vaccination dans le monde réel et son efficacité depuis 2006, ainsi que sur les modélisations futures éventuelles. Les bases de données PubMed et Science-direct ont été explorées en combinant les termes suivants, sans restriction de langue de publication : « HPV vaccine » ou « papillomavirus vaccine » et « impact », « effectiveness » ou « results ». Les études éligibles ont été identifiées en examinant les titres et les résumés, et nous avons également consulté les listes de références des articles éligibles.

Nous nous sommes principalement concentrés sur les essais cliniques menés sur de grandes cohortes nationales ou méta-analyses internationales ainsi que sur des études de population présentant des données en termes d'impact concernant la prévalence des HPV, celle des condylomes et des lésions précancéreuses cervicales, en recherchant les termes « prevalence », « genital warts » et « cervical abnormalities ». Les modélisations d'impact de la vaccination sur le cancer du col utérin ont été retenues également.

Notre deuxième axe de recherche s'est appliqué à déterminer dans quel contexte vaccinal anti-HPV de tels résultats peuvent être acquis, puis à le comparer au contexte français. Les pays ayant obtenu des résultats probants par rapport au travail effectué en amont ont retenu notre attention : Australie pour le pôle Asie-Océanie, Royaume-Uni, Danemark et Norvège pour le pôle Europe, Canada pour le pôle américain. Les programmes vaccinaux anti-HPV de ces différents pays ainsi que l'évolution de leur couverture vaccinale lors de la dernière décennie ont été détaillés, dans le but d'évaluer l'impact de ces statistiques dans la perspective d'éradication du HPV. Nous avons réalisé parallèlement un point sur le programme et les statistiques français.

Pour identifier les programmes de vaccination à travers le monde, ainsi que les statistiques de couverture vaccinale, la recherche a été effectuée sur les sites gouvernementaux et sites des centres épidémiologiques nationaux ou autres départements de santé. Pour la France, les sites de la Haute Autorité de Santé (HAS), de l'Institut de veille sanitaire (InVS), et des différents comités de lutte anti-cancéreuse ont été consultés.

Pour compléter les informations retrouvées, une recherche sur PubMed a été nécessaire. Les termes recherchés incluaient les noms des pays qui nous intéressaient, « HPV vaccine », « immunization calendar » ou « program » pour les programmes vaccinaux, et « HPV vaccine », « coverage », « uptake », pour évaluer les différentes couvertures vaccinales.

Concernant les statistiques vaccinales, les études retenues devaient comprendre une description de la population étudiée, sa représentativité, et une date précise de l'estimation de couverture vaccinale apportée. Nous avons tenté de regrouper le maximum d'informations en fonction du nombre de doses reçues et par tranche d'âge en essayant de retracer un bref historique de l'évolution au cours des dernières années par pays.

En troisième et dernier lieu, nous avons cherché à évaluer dans quelle mesure les modalités appliquées dans les différents programmes vaccinaux internationaux décrits précédemment leur permettaient d'accéder à une couverture vaccinale optimale en matière d'efficacité dans la lutte contre le Papillomavirus. Les stratégies de mise en place de ces programmes ont été décrites et commentées de manière critique à partir de la littérature retrouvée.

Les études visant à déterminer les facteurs d'amélioration de l'absorption vaccinale ont été recherchées sur les moteurs de recherche avec les termes « increase » / « strategies » / « interventions » / « improve » et « HPV vaccine uptake » / « HPV vaccine coverage ».

Seuls les facteurs applicables à l'échelle d'un programme national ont été analysés, les interventions à l'échelle locale ou individuelle n'ont pas été retenues.

Les différentes références retrouvées dans les articles utilisés pour ce travail ont pu être reprises tout au long de la revue.

I. Efficience de la Vaccination anti-HPV depuis son introduction

A. Vaccins disponibles et essais cliniques

Trois vaccins existent aujourd'hui sur le marché :

Le CERVARIX®, vaccin bivalent dirigé contre les HPV oncogènes 16 et 18 ; le GARDASIL®, vaccin quadrivalent dirigé contre les HPV oncogènes 16 et 18, et les HPV non-oncogènes 6 et 11 ; et enfin le GARDASIL9®, vaccin nonavalent qui contient les 4 HPV précédents en quantité accrue, et inclut cinq types additionnels : les HPV 31, 33, 45, 52 et 58. Il a une AMM européenne depuis le 10 juin 2015 et il est recommandé en France depuis le 10 février 2017.

L'efficacité vaccinale de GARDASIL® en prévention des lésions précancéreuses de haut grade associées aux HPV 16 et/ou 18 a été évaluée versus placebo à :

- 97,4% (IC 95% : [93,3 - 99,3]) dans la population des femmes non infectées préalablement à la vaccination
- 51,8% (IC à 95% : [41,1- 60,7]) dans la population totale vaccinée avec ou sans infection initiale.

Dans la population des femmes non infectées par les 14 types de HPV testés à l'inclusion et ayant reçu au moins une injection (proche de la population cible à vacciner), l'impact global de GARDASIL® a réduit l'incidence des CIN de haut grade dus aux types d'HPV ciblés ou non par le vaccin de 42,7% (IC à 95% : [23,7 - 57,3]), mais seulement de 18,4% (IC à 95% : [7,0 - 28,4]) dans la population des femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus. Bien que ces données suggèrent une utilité potentielle d'un test de recherche d'ADN ou d'Anticorps anti-HPV pré-vaccinal, les recommandations ne le préconisent pas car peu de femmes ont été exposées à tous les types d'HPV du vaccin et la présence d'une infection à un seul sérotype n'affecte pas la protection contre les autres sérotypes. Chez les plus jeunes, la plupart des infections à HPV contractées sont transitoires et se résorbent spontanément, ces tests pourraient alors générer un surdiagnostic et un surtraitement. [5]

L'efficacité de GARDASIL® en prévention des verrues génitales externes associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été de 82,8% (IC à 95% : [74,3 - 88,8]).

Les vaccins GARDASIL® et CERVARIX® ont montré une protection croisée vis-à-vis du génotype 31 avec une prévention des lésions de haut grade de 87,5%, IC95% [68,3;

96,7] et des adénocarcinomes in situ de 55,6%, IC95% [26,2 ; 74,1] comparé à un placebo. CERVARIX® a également montré une protection croisée vis-à-vis des génotypes 33 et 45 avec une prévention des lésions CIN 2/3 de 68,3%, IC95% [39,7 ; 84,4] et 81.9%, IC95% [17 ; 98,1] respectivement. Aucune protection croisée n'a été observée pour les autres HPV à haut risque avec les vaccins GARDASIL® ou CERVARIX®. [5]

L'efficacité de GARDASIL9® est comparable à celle de GARDASIL® en prévention des lésions de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16, 18 et de 97,4% (IC95% [85,0 ; 99,9]) en prévention des lésions de haut grade dues aux HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, non infectées par un HPV lors de la vaccination. [6]

Depuis leur mise en circulation, plus de 270 millions de doses de vaccins ont été distribuées dans le monde, dont plus de 6 millions en France, et ce malgré de nombreuses controverses et crises médiatiques ces dernières années.

Le comité consultatif mondial de l'innocuité des vaccins de l'OMS a examiné les différents vaccins anti-HPV à sept reprises et continue de les trouver sans danger. [7]

Ils ont fait la preuve de leur sécurité au travers d'études menées dans plusieurs états, et il n'a pas été établi de causalité entre vaccin quadrivalent et maladies neurologiques, auto-immunes ou accidents thrombo-emboliques. [8]

Cependant, les essais cliniques ne peuvent mesurer que l'effet de la vaccination au niveau individuel, alors que l'efficacité de la vaccination en population est également affectée par l'immunité de la population ou « immunité de groupe ». Celle-ci s'ajoute à l'efficacité individuelle pour augmenter la protection d'une population.

B. Données d'efficacité en population

Avant la mise en circulation des vaccins et à la suite d'essais cliniques, des modèles mathématiques ont été utilisés pour prédire l'efficacité et la rentabilité des programmes de vaccination avec des résultats probants. [9]

Puis, au cours de la dernière décennie, ces prévisions se sont matérialisées avec un impact de plus en plus évident de la vaccination anti-HPV en population réelle.

Différentes études post-AMM, conduites à l'international, ont permis d'évaluer l'impact et l'efficacité de la vaccination anti-HPV en conditions réelles. L'impact est d'abord apparu sur la prévalence des HPV vaccinaux dans la population jeune, sexuellement active, et secondairement sur les infections par HPV, avec comme marqueur

l'apparition de condylomes, qui ont une courte période d'incubation à la suite d'une exposition au virus. Les effets sur les lésions cervicales, qui prennent plus de temps à se développer, sont maintenant également documentés. Toutefois, les avantages en matière de prévention du cancer du col utérin ne se concrétiseront pas avant plusieurs décennies, en raison du long intervalle entre infection et carcinogenèse. Le suivi de l'évolution de ces trois marqueurs sert donc de mesure intermédiaire clé de l'impact de la vaccination anti-HPV.

1. Prévalence des HPV vaccinaux

Une réduction de prévalence des types d'HPV vaccinaux a été observée avec la mise en place de certains programmes de vaccination, principalement et précocement en Australie, Suède et Royaume-Uni, où des études d'impact ont été réalisées en comparant les prévalences pré- et post-vaccinales de ces sérotypes.

En Australie tout d'abord, est retrouvée et ce dès 2012, une réduction de prévalence des HPV vaccinaux (6, 11, 16, 18), de 86% après 3 doses du vaccin et de 76% après 1 dose, chez les femmes de moins de 25 ans comparativement aux femmes non vaccinées contemporaines. [10]. (Figure 1)

Sur les travaux réalisés de 2012 à 2015, la réduction de prévalence post-vaccinale des HPV chez les moins de 25 ans, a été estimée à 75-80% pour les types 16 et 18 et à 75-88% pour les types 6 et 11 [11].

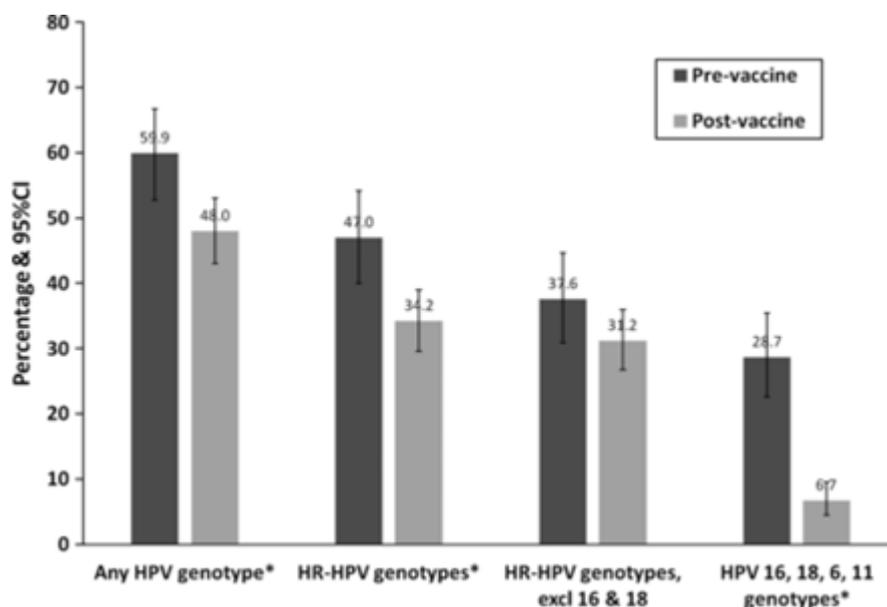


Figure 1. Prévalence par types d'HPV en période pré et post-vaccinale en Australie

Des travaux similaires réalisés en Suède ont montré la même réduction pour les 4 HPV vaccinaux du GARDASIL®, allant de 40 à 72% selon la couverture vaccinale de la région concernée, principalement chez les moins de 23 ans. [12]

Au Royaume-Uni, cette même comparaison est effectuée entre 2008 et 2012 sur du matériel de prélèvements pour le dépistage des chlamydiae en centre de soins. La prévalence des HPV vaccinaux chez des jeunes femmes de 16 à 18 ans y avait diminué de 19,1% pour la période pré vaccinale à 6,5% en 2012, soit une réduction de 68% pour cette tranche d'âge alors vaccinée à 65%. Pour le groupe 19-21 ans, dont la couverture vaccinale (CV) était de 30%, la même réduction n'était que de 44%, et pour les plus de 21 ans, non vaccinées à cette époque, aucune réduction n'a été observée [13]. (Figure 2)

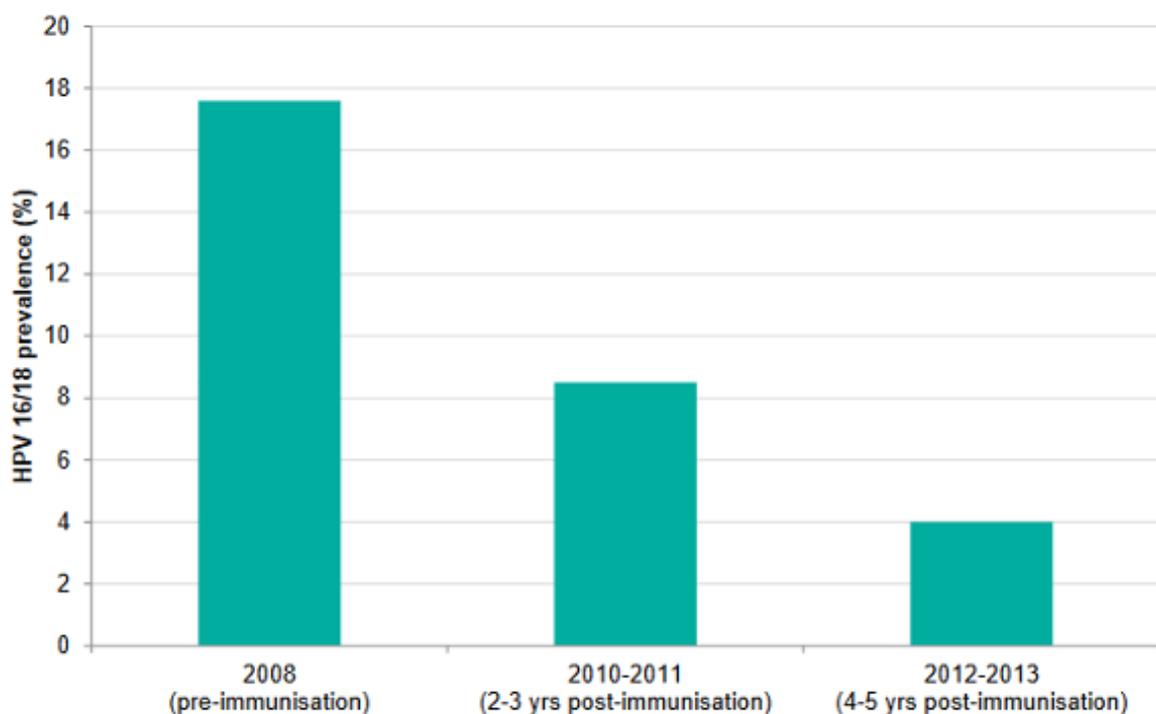


Figure 2. Prévalence des HPV 16/18 en pré et post vaccination chez des jeunes filles sexuellement actives de 16 à 18 ans au Royaume-Uni.

Ces études ont permis d'évaluer, au-delà des effets directs de la vaccination sur les populations ciblées, des effets indirects, tels qu'une immunité de groupe avec une protection des hommes et femmes non vaccinés, et une immunité croisée sur des types HPV non vaccinaux : 31, 33 et 45.

Au total, la réduction de prévalence des HPV 16 et 18 est estimée à 68% entre ère pré et post-vaccinale pour les pays ayant une couverture vaccinale féminine de plus de 50% avec une immunité de groupe et une immunité croisée. Celles-ci ne sont en revanche plus observées dans les pays avec une CV inférieure à 50%. [11]

2. Condylomes

Concernant la réduction de prévalence des condylomes, un impact évident de la vaccination a été retrouvé principalement en Australie, Canada, Royaume-Uni et Danemark, où plusieurs travaux ont été publiés.

Les effets les plus précoces ont été constatés en Australie dès 2008 après un an d'application du programme vaccinal, les nouveaux cas de condylomes diagnostiqués en centre de prévention des MST y avaient diminué de 25,1% (IC à 95% de 30,5% à 19,3%) chez les femmes de moins de 28 ans. [14]

En 2011, cette réduction a atteint 59% pour les jeunes filles et 28% pour les hommes pourtant non vaccinés à l'époque.

Au Danemark cette même année, une décroissance des diagnostics de condylomes de 27% et 33% a été notée chez les jeunes filles et garçons de 15 à 19 ans, respectivement. [15]

En 2013, en Australie, il est même retrouvé une réduction de 93% et 82% des verrues génitales chez les jeunes femmes et hommes de moins de 21 ans, et une diminution de 73% et 51% chez les femmes et hommes de 21 à 30 ans. [16]

Au Danemark et au Canada, la même comparaison est effectuée dans plusieurs études en 2014 et 2016 et retrouve une diminution significative de l'ordre de 50% de l'incidence des condylomes chez les garçons et filles de moins de 21 ans depuis l'introduction du programme de vaccination contre le HPV. [11]

3. Lésions précancéreuses

Concernant l'impact sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus, des études d'efficacité ont été réalisées particulièrement en Australie. Ce pays est bien placé pour évaluer l'impact du vaccin anti-HPV sur ce marqueur, puisque l'âge recommandé pour le dépistage du cancer du col utérin y est de 18 ans ou 2 ans après le début de l'activité sexuelle, ainsi le dépistage concerne déjà des jeunes filles vaccinées. Il y existe un registre national du dépistage qui enregistre systématiquement les résultats de cytologie et d'histologie des tests réalisés. Les données de ce registre croisées avec celles du registre national de vaccination permettent des estimations fiables de l'efficacité vaccinale.

Le travail de Gertig et al. réalisé en 2012, a estimé l'efficacité vaccinale à 47,5 % avec un schéma vaccinal complet et à 36,4% avec un schéma partiel pour la diminution des lésions de haut grade (vaccinées versus non vaccinées). [17] L'efficacité était plus élevée chez les femmes plus jeunes, c'est-à-dire celles qui étaient moins susceptibles d'être sexuellement actives avant la vaccination, et décroissait ensuite avec l'âge.

Une autre analyse y a été conduite localement sur les données des registres du dépistage et de vaccinations du Queensland pour des jeunes filles ayant reçu un

schéma vaccinal complet. L'efficacité vaccinale y a été estimée à 46% pour la prévention des lésions de haut grade. [18]

Parallèlement, le Danemark a publié en 2014 une étude portant sur les statuts individuels de vaccination et de dépistage de l'intégralité de sa population féminine adulte de 2006 à 2012. Parmi les femmes ayant reçu au moins une dose du vaccin, le risque d'atypie était réduit de manière statistiquement significative jusqu'à 60 %, et les risques pour les CIN de haut grade ont été réduits jusqu'à 80% par rapport aux non-vaccinés. [19]

L'efficience de la vaccination anti-HPV n'est donc plus à prouver. De multiples études à travers le monde sont concordantes et montrent des résultats probants, mais avec une corrélation significative au taux de couverture vaccinale observé dans le pays étudié. Il apparaît que la distribution du vaccin doit être optimale pour observer des résultats significatifs en termes d'impact au sein d'une population. Cette distribution est organisée par les programmes de vaccination nationaux dont les modalités et résultats varient géographiquement.

II. La couverture vaccinale anti-HPV

La couverture vaccinale (CV) est la proportion de personnes vaccinées dans une population-cible à un moment donné, rapportée au nombre de doses reçues. Sa connaissance et son suivi permettent de mesurer si un programme de vaccination est correctement appliqué, ainsi que son impact effectif au sein de cette population.

A. Programme et Statistiques français

En France, la vaccination anti-HPV est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans selon un schéma en deux doses (un schéma à 3 doses est possible pour Gardasil et Gardasil 9), et une mesure de rattrapage s'applique jusqu'à l'âge de 19 ans révolus avec trois doses de vaccin. Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les HPV ciblés par la vaccination.

Pour les patients transplantés ou en attente de transplantation, un schéma en 3 doses est recommandé dès l'âge de 9ans.

Pour les patients séropositifs au VIH, un schéma en 3 doses est également recommandé.

L'avis du 19 février 2016 du haut conseil de la santé publique publié le 2 mai 2016, recommande la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans. [20]

En termes de prise en charge du coût du vaccin, sur le site de l'assurance-maladie « Ameli.fr », on peut lire que « Le vaccin est pris en charge sur prescription médicale par l'Assurance Maladie et remboursé à 65 % sur la base de :

- 123,44 € par injection pour le Gardasil®
- 111,52 € par injection pour le Cervarix®

La prise en charge de l'injection se fait selon les modalités habituelles : elle est remboursée à 70 % si elle est effectuée par un médecin lors d'une consultation, ou à 60 % si elle est effectuée par une infirmière, sur prescription médicale. »

Le coût restant est remboursé, le cas échéant, par l'organisme d'assurance complémentaire. Pour les personnes qui bénéficient de la CMU-c, la prise en charge est à 100%, sans avance de frais. [21]

A noter qu'aucune information n'est à ce jour disponible sur ce site pour le GARDASIL9®.

Quatre ans après l'introduction du vaccin anti-HPV, une première étude a été menée auprès de la Sécurité Sociale française pour évaluer le taux de jeunes filles vaccinées, en se basant sur les remboursements effectués pour les 2 vaccins disponibles de 2007 à 2010. Elle a montré que la population-cible des jeunes filles de 14 ans était loin d'être la plus couverte, et que le pourcentage de ces jeunes filles ayant reçu un schéma complet baissait d'année en année.

La couverture pour au moins une dose chez ces patientes passe de 50,8% en 2007, à 41,7% en 2008 et 20,5% sur l'année 2009.

En prenant en compte les jeunes filles ayant reçu un schéma vaccinal complet, elle passe de 33,3% en 2007 à 23,7% en 2008. [22]

Pour l'année 2011, l'Institut de veille sanitaire nous donne les chiffres suivants :

45,3% des filles de 15 à 17 ans avaient initié le schéma fin 2011, et 30% l'avaient complété. [23]

Ces données sont confirmées par une seconde enquête : « Notre estimation est inférieure, mais reste comparable à celle de l'enquête Vaccinoscopie®, dans laquelle 34% des jeunes filles de 15 ans en 2011 étaient complètement vaccinées contre le HPV. Ces couvertures vaccinales basses montrent un suivi des recommandations vaccinales insuffisant et posent la question de la faible adhésion à cette vaccination », notent les auteurs. [24]

Le 27 août 2015, l'Institut de veille sanitaire a actualisé les différentes couvertures vaccinales, et à cette date, c'est seulement 21% des jeunes filles de 15 ans qui avaient initié leur vaccination et 14% avaient reçu un schéma complet. [25]

Avec un taux d'abandon entre la première dose et la troisième dose de 28 %, c'est le niveau le plus bas estimé depuis l'introduction de la vaccination pour cette dernière cohorte née en 1999 et vaccinée avec trois doses.

Ces données sont résumées dans la figure 3.

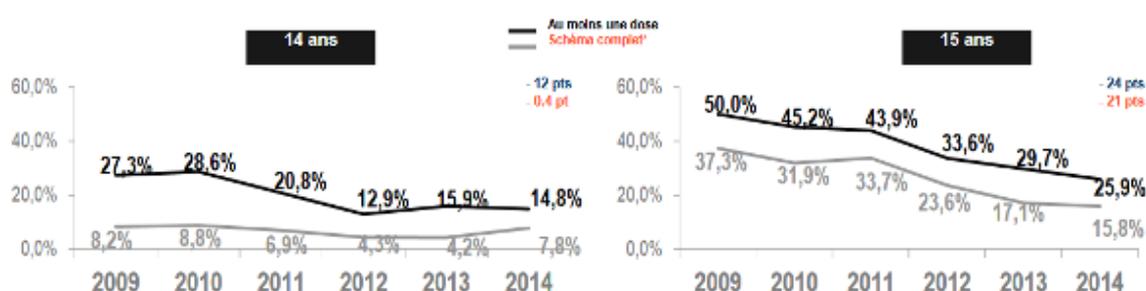


Figure 3. : Evolution de la CV entre 2009 et 2014 chez les 15-16 ans

Les dernières données de remboursement du Système National des Données de Santé (DCIR) montrent qu'en 2017, environ 26% des jeunes filles âgées de 15 ans avaient initié une vaccination contre les papillomavirus et 21% avaient reçu le schéma complet des deux doses recommandées. [26]

Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Couverture vaccinale 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2
Couverture vaccinale 3 doses à 16 ans (2 doses à partir de 2000)	25,3	22,4	17	15,7	13,2	19,5	21,4	-

Source : SNDS-DCIR, données au 31/12/2017.

Figure 4. : Evolution de la CV en % par année de naissance

Il est à noter que le mécanisme d'obtention des statistiques vaccinales en France n'est pas standardisé et se base sur l'utilisation des données de doses distribuées, puisque remboursées. Les sources de données sont multiples et variées.

B. Programmes et Données internationales

1. En Australie

L'Australie a été le premier pays à implanter et financer un programme national scolaire et gratuit de vaccination anti-HPV dès 2007

À ce jour, le vaccin est distribué aux jeunes filles de première année d'école « supérieure » âgées de 12 à 13 ans selon un schéma en 2 doses. En Australie, les vaccinations infantiles sont toutes recommandées et non obligatoires et le vaccin anti-HPV ne déroge pas à la règle. En fin d'année scolaire précédente où avant la rentrée des jeunes filles éligibles, des courriers informatifs sur le HPV ainsi qu'un formulaire d'autorisation parentale sont envoyés aux domiciles des parents d'élèves. [27]

Les médecins généralistes et les centres de soins communautaires sont mis à contribution pour la distribution gratuite en rattrapage pour les jeunes femmes sorties du système scolaire et ce jusqu'à 26 ans, avec un schéma en 3 doses.

Les garçons âgés de 12 à 13 ans ont été inclus dans le programme à partir de 2013.

Le programme vaccinal est couplé à un Registre national de vaccination anti-HPV ainsi qu'à une campagne de promotion du vaccin.

Dès 2009, la couverture vaccinale du vaccin quadrivalent avec 3 doses (recommandations initiales simplifiées par la suite) des jeunes filles vaccinées à 12-13 ans en milieu scolaire est supérieure à 70 % et dépasse les 30 % pour les jeunes femmes de 18-26 ans ciblées par le rattrapage communautaire. [28]

Sur le registre national de vaccination australien, on peut voir que la couverture vaccinale des jeunes filles entrant dans leur quinzième année est constante de 2012 à 2016 aux alentours de 70-80%, quelle que soit la région étudiée (Figure 4). [29-30]

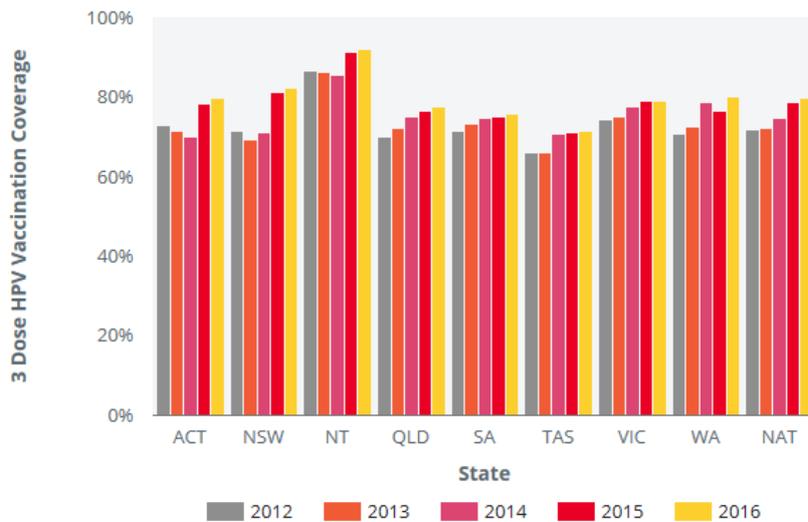


Figure 4. : CV schéma complet des 14-15 ans de 2012 à 2016

Au milieu de l'année 2018, 89% de la tranche d'âge 14-15 ans a initié son schéma et 80% a complété sa vaccination (Figure 5). [31]

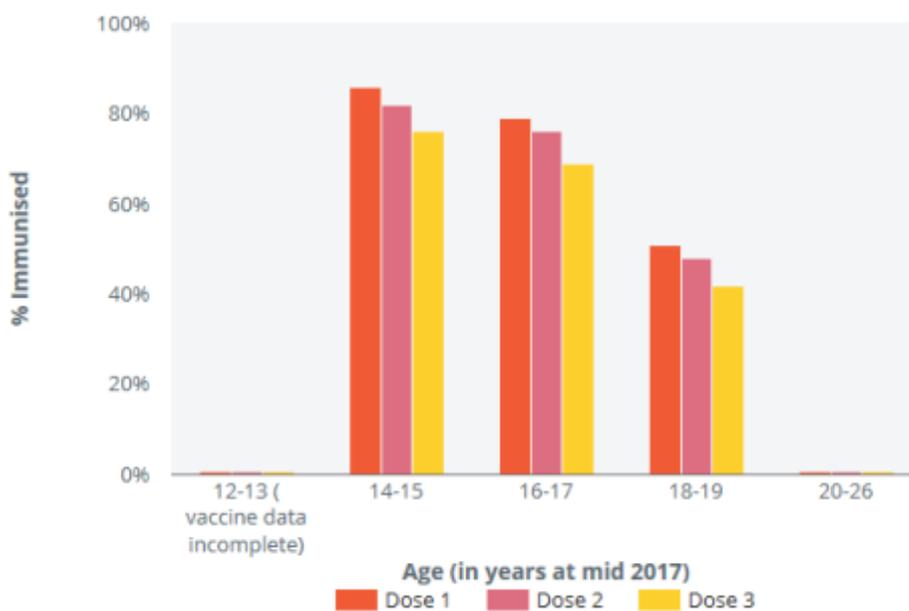


Figure 5.: CV par cohorte de naissance en 2018

2. Au Canada

De 2007 à 2010, toutes les provinces et territoires du Canada ont successivement implanté un programme de vaccination scolaire financé par l'état. Comme pour l'Australie, la vaccination n'est que recommandée et s'effectue après accord écrit des parents.

L'âge de mise en place du programme varie en fonction du territoire, les plus précoces débutant la vaccination en 4^{ème} année scolaire, ce qui correspond au CM1 Français, donc 9 ans, et les plus tardifs en 8^{ème} année ou 3^{ème} année de collège français donc 13 ans. (cf : Figure 6)

Le rattrapage s'effectue jusqu'à 26 ans, et ce gratuitement.

À noter cependant que les autorités de santé canadiennes conseillent vivement aux femmes de plus de 26 ans de réaliser le vaccin :

« Les vaccins VPH2, VPH4 sont recommandés pour la vaccination systématique des filles et des femmes âgées de 9 à 26 ans et peuvent être administrés chez les femmes de plus de 26 ans qui n'ont pas été vaccinées auparavant. » [32]

En date d'octobre 2016, les 13 juridictions canadiennes vaccinent les filles, et 6 juridictions ont élargi leur programme scolaire contre le HPV pour y inclure les garçons et les hommes.

Province/Territory	Routine Schedule (0, 2 and 6 months)	Date of Implementation of Routine Program	Catch-up Programs (Date of Implementation)
British Columbia	Grade 6	September 2008	Grade 9 (2008-2011)
Alberta	Grade 5	September 2008	Grade 9 (2009-2012)
Saskatchewan	Grade 6	September 2008	Grade 7 (2008-2009)
Manitoba	Grade 6	September 2008	
Ontario	Grade 8	September 2007	
Quebec	Grade 4 (doses 1 and 2), in 3 rd year of secondary school (dose 3)	September 2008	9 to 13 years of age (High Risk of HPV Infections) 14-17 years of age 9 to 17 years of age in First Nations communities 3 rd year of secondary school (2008-2013)
New Brunswick	Grade 7	September 2008	Grade 8 (2008-2009)
Nova Scotia	Grade 7	September 2007	Grade 10 (2009-2010 only) Grade 8 (2010-2011 only)
Prince Edward Island	Grade 6	September 2007	Grade 9 (2009-2010 only)
Newfoundland and Labrador	Grade 6	September 2007	Grade 9 (2008-2010)
Northwest Territories	Grade 4	September 2009	Grades 11 and 12 (2009-2010) Grades 10 and 11 (2010-2011) Grades 9 and 10 (2011-2012) Grade 9 (2012-2014)
Yukon	Grade 6	September 2009	Grades 7 and 8
Nunavut	Grade 6	March 2010	

Figure 6. Programme scolaire de vaccination anti-HPV par territoires au Canada.

Le taux de couverture vaccinale à l'été 2015 est estimé pour le pays (sans subdivision par territoires) à 72,1% en moyenne.

Les variations observées entre régions seraient le résultat de mises en place des programmes à des dates différées et des pratiques en matière de promotion de la santé différentes en fonction des territoires étudiés (Figure 7). [33]

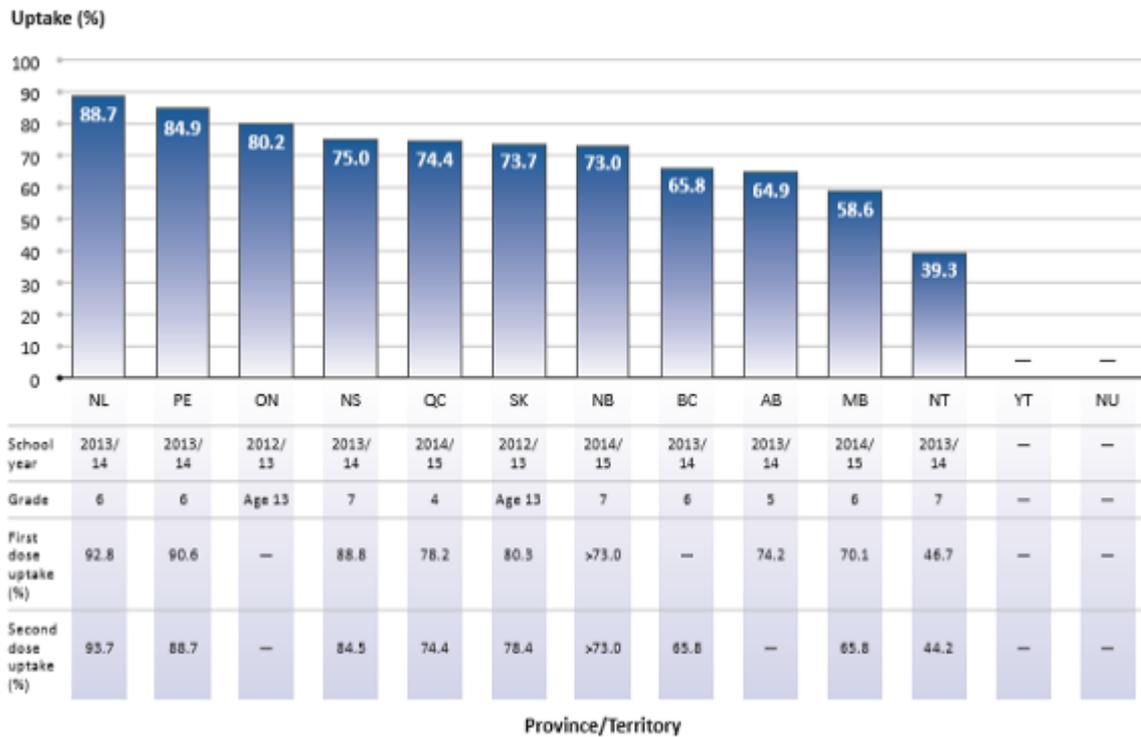


Figure 7. : Répartition par provinces canadiennes des pourcentages d'adolescentes ayant complété leur vaccination anti HPV en 2015.

3. Au Danemark

Le programme national de vaccination a été instauré en 2009, avec une vaccination gratuite et recommandée pour les jeunes filles de 12 à 14 ans révolus. Un programme de rattrapage a été mis en place d'octobre 2008 à décembre 2010, offrant gratuitement le vaccin aux filles nées de 1993 à 1995 (13 à 15 ans), tandis qu'un autre programme de rattrapage exécuté de septembre 2012 à décembre 2013 concernait les femmes nées de 1985 à 1992. Une réforme a été instaurée au 1er janvier 2014 pour repousser l'âge maximum de gratuité à 18 ans révolus.

Le schéma est en 3 doses, à 0, 2 et 6 mois. [34]

La vaccination peut être effectuée en centre de soins ou chez le médecin de famille, et des lettres de rappel sont envoyées aux familles dont une ou plusieurs adolescentes sont concernées. Une campagne d'information a été lancée pour assurer une couverture vaccinale élevée, elle comprenait un envoi de mail direct à toutes les filles âgées de 12 à 15 ans et leurs parents, du matériel d'information à l'intention des médecins généralistes et infirmières scolaires ainsi qu'un site Web désigné.

Un registre national de vaccination a été créé dans le cadre du programme vaccinal pour enregistrer chaque dose de vaccin administrée afin d'assurer un suivi statistique épidémiologique optimal.

En 2012, on estime pour les adolescentes de 14 à 16 ans une couverture à une dose de 87 à 90%, et de 74 à 82% en schéma complet. [35]

En 2016, les autorités de santé annoncent des couvertures vaccinales pour un schéma complet aux alentours de 90% pour les adolescentes de 14 à 16 ans, avec néanmoins une légère décroissance observée dans la population-cible en relation avec une récente campagne anti vaccination HPV menée dans les médias. [36] (Figure 8)

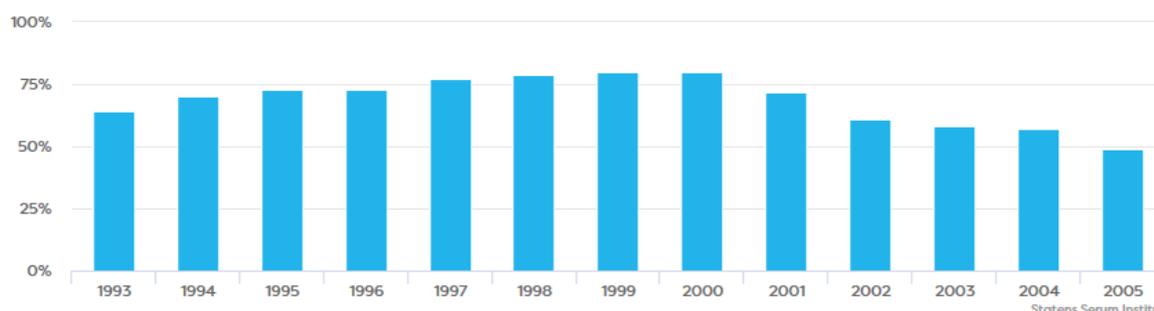


Figure 8. : Couverture vaccinale « schéma complet » par année de naissance en 2016

4. Au Royaume-Uni

Un programme national gratuit de vaccination a été instauré en 2008. La vaccination anti-HPV n'est que recommandée et non obligatoire pour les inscriptions scolaires. Un accord parental est actuellement demandé par les établissements scolaires, mais il est à noter qu'il n'est pas forcément nécessaire si une adolescente jugée apte à la compréhension des tenants et aboutissants de cette vaccination désire être immunisée malgré un désaccord parental.

La plupart des régions ont adopté un programme de distribution scolaire, et quelques-unes le délivraient à la fois à l'école et en établissements de soins de santé primaires. Moins de 5% des doses délivrées de 2008 à 2014 dans la population-cible du RU l'ont été en dehors du circuit scolaire comme nous le montrent les dernières statistiques du ministère de la santé britannique. [37] (Figure 9)

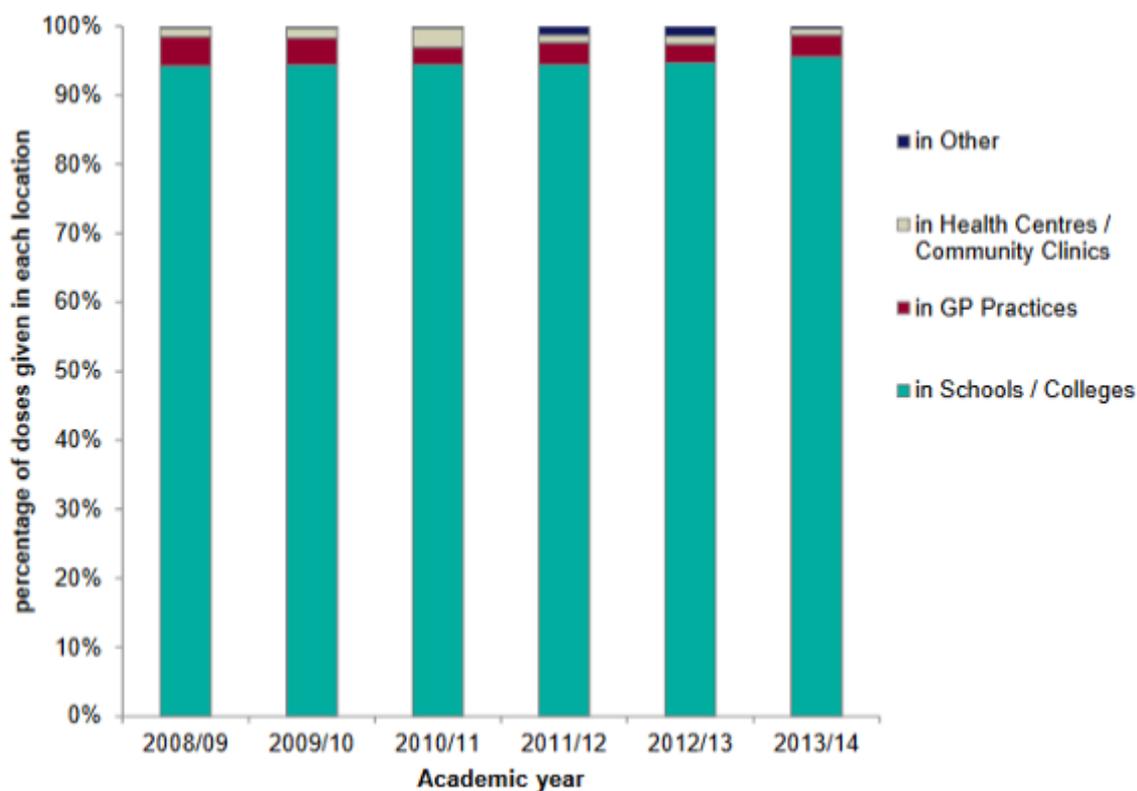


Figure 9 : Répartition des lieux de vaccination en Angleterre de 2008 à 2014

Selon les dernières recommandations de septembre 2014, encore en vigueur aujourd'hui, la première dose est offerte à l'école au cours de la 9^{ème} année (13/14 ans) et une seconde 12 mois plus tard.

Certaines régions ont cependant pris le parti d'offrir les deux doses durant la même année scolaire, à 6 mois d'intervalle.

Le rattrapage cible quant à lui les jeunes filles de 13 à 17 ans révolus, et est pratiqué soit en médecine scolaire soit en médecine générale. [38]

On peut également noter que le gouvernement du Royaume-Uni attribue dans ses rapports une importance capitale à ce que les données vaccinales de chaque adolescente soient enregistrées dans une base de données nationale, remplie lors des séances de vaccination, et consultable par tous les professionnels de santé.

Sur la période 2008-2014, la couverture vaccinale a avoisiné les 86% de façon régulière dans tout le pays. (Figure 10)

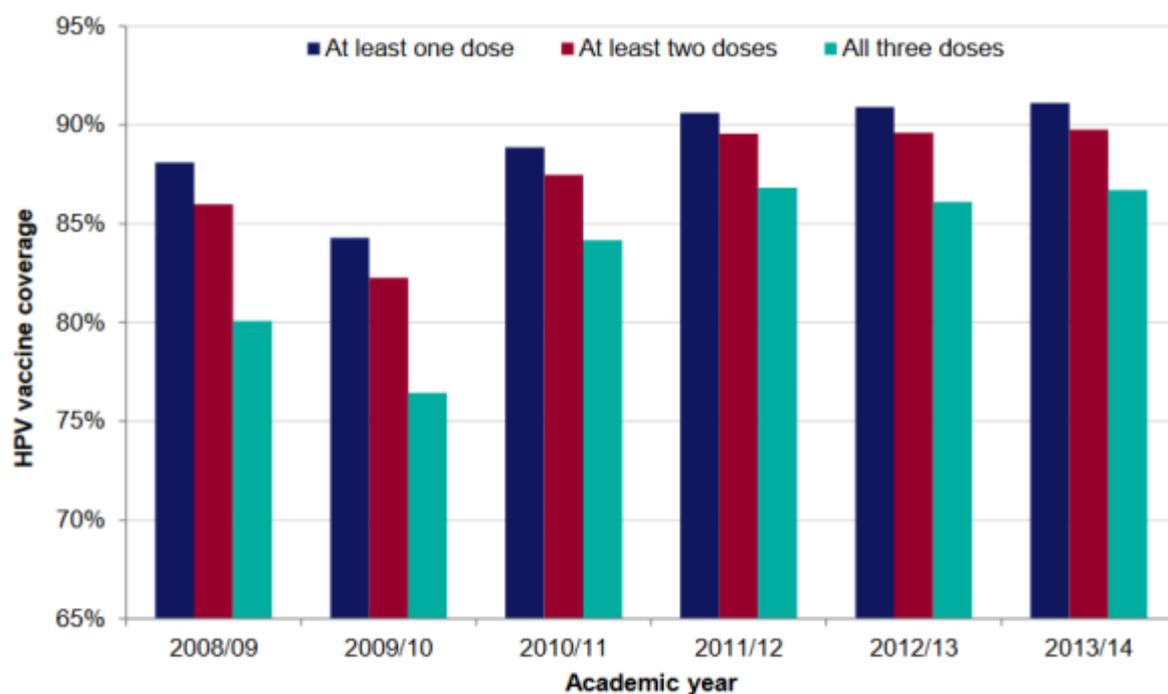


Figure 10 : CV en fin de 8^{ème} année scolaire de 2008 à 2014

Il est à noter que les régions ayant adopté un schéma à deux doses distribuées à six mois d'intervalle sur la même année scolaire, ont atteint des taux de couverture de 94%. [37]

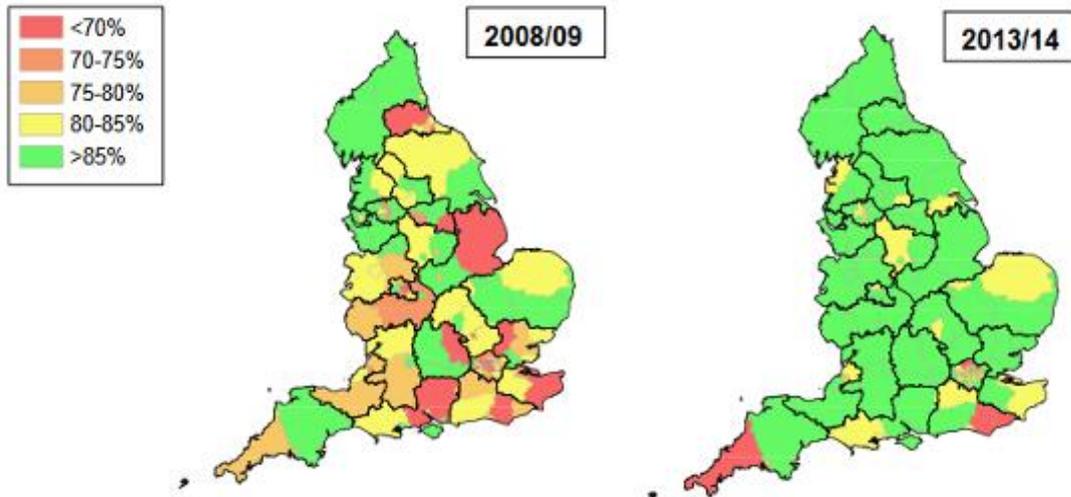


Figure 11 : CV schéma complet par régions de 2008 à 2014

83,8% des filles de la neuvième année ont terminé le cycle de vaccination en deux doses en 2017-2018, contre 83,1% en 2016-2017, 85,1% en 2015-2016 et 86,7% ayant suivi un traitement à trois doses en 2013-2014. La couverture vaccinale pour la dose initiale au cours de la huitième année en 2017/18 était de 86,9%, contre 87,2% en 2016/17, 87,0% en 2015/16 et 89,4% en 2014/15. [37] (Figure 12)

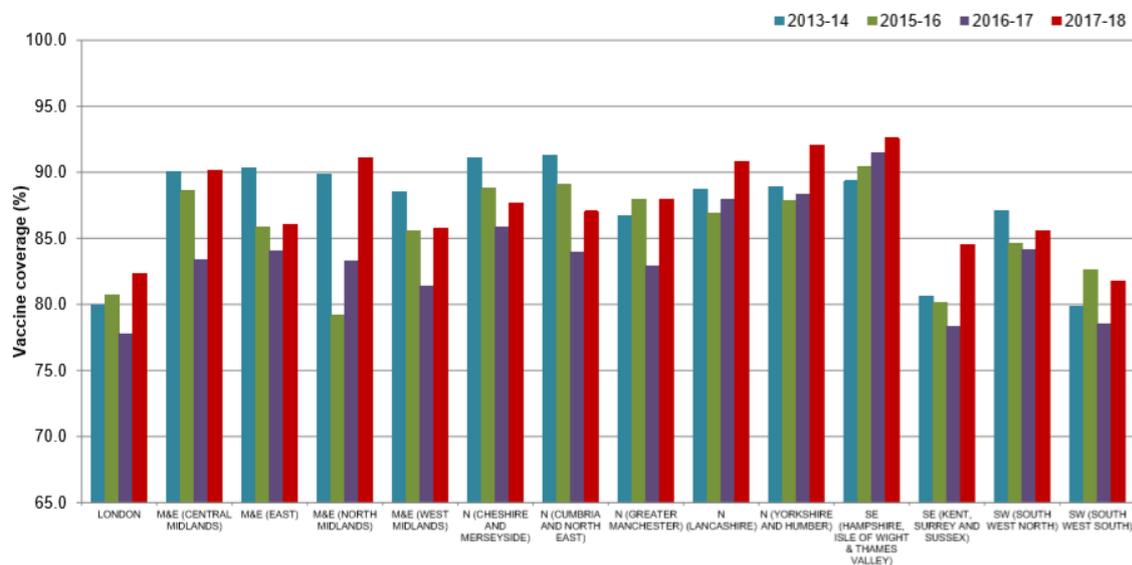


Figure 12 : CV schéma complet par régions de 2013 à 2018

5. En Norvège

Le vaccin contre le HPV est offert aux filles de 7^{ème} année scolaire dans le cadre du programme de vaccination des enfants depuis l'année scolaire 2009/2010. Depuis le 1^{er} novembre 2016, le vaccin est proposé aux femmes nées en 1991 ou plus tard dans le cadre d'un programme de rattrapage d'une durée de deux ans. Depuis la rentrée scolaire 2018/2019, le vaccin anti-VPH est également proposé gratuitement aux garçons dans le cadre du programme de vaccination scolaire.

Parallèlement au programme de vaccination, un programme de surveillance a été mis en place pour contrôler son efficacité, ses effets indésirables et sa couverture vaccinale, via le registre national de vaccination « SYSVAK ». Des informations sur les vaccins administrés, le nombre de doses et le moment de leur administration sont enregistrées pour chaque individu et les patients ont accès à leur historique et un certificat de vaccination en ligne.

Comme en témoigne le registre de vaccination norvégien, la couverture vaccinale contre le HPV chez les filles de 16 ans est passée de 67% à 81% entre 2013 et 2016. [39] (Figure 13)

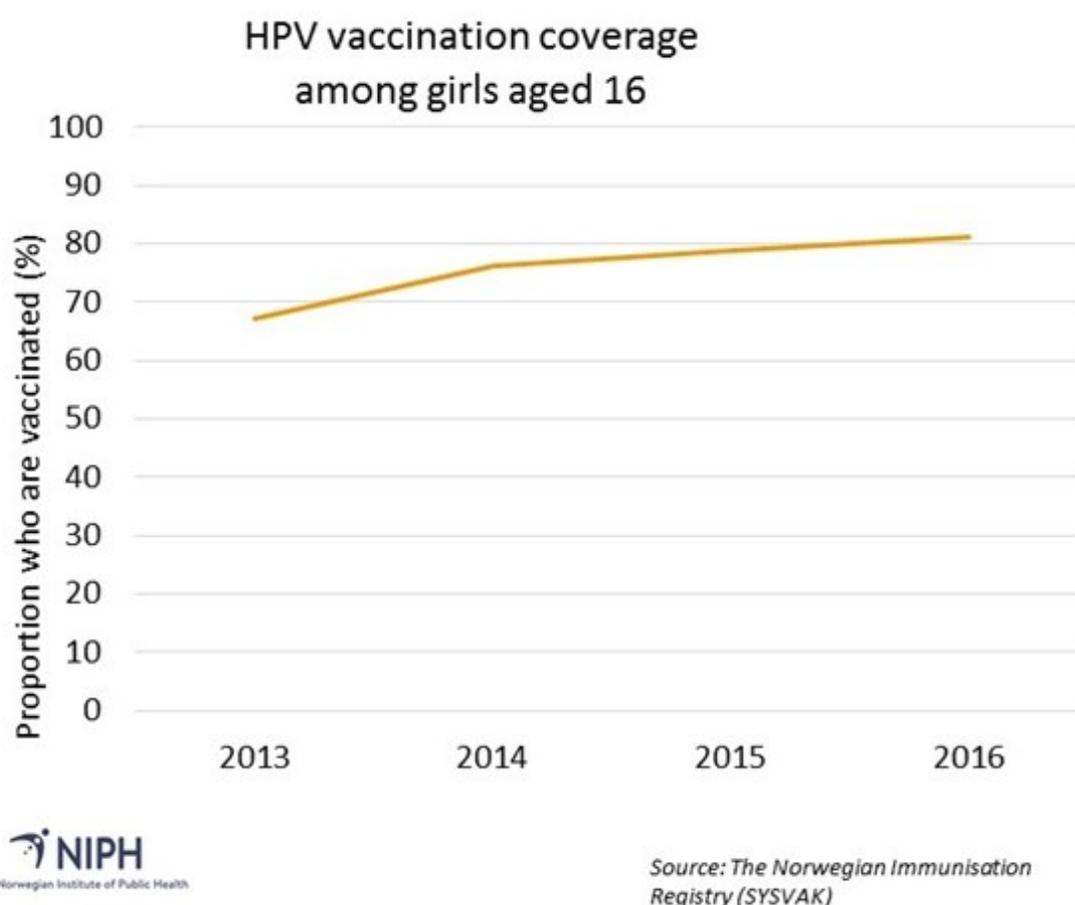


Figure 13 : CV chez les filles de 16 ans en schéma complet

C. De l'importance de la couverture vaccinale

La couverture vaccinale est un indicateur clé pour évaluer la performance d'un programme vaccinal et surveiller l'impact potentiel des vaccins anti-HPV sur les maladies liées au HPV.

Avant la mise en œuvre des programmes de vaccination, des modélisations médico-économiques ont été réalisées pour évaluer l'impact potentiel de la vaccination. Celles-ci suggéraient alors que les programmes devaient viser une couverture vaccinale contre le HPV en schéma complet de 80% ou plus pour assurer une protection maximale de la population. [40] En matière de balance coût-efficacité dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, le seuil de 70% a été retenu pour les pays développés [41].

L'impact en France d'une telle couverture vaccinale avait été estimé à une diminution de 40% des cancers diagnostiqués et de 35% des décès. [42]

Une autre modélisation de 2015 a estimé que ramener la couverture vaccinale française à 70% par rapport au taux actuel, permettrait d'éviter annuellement (Figure 14) : [43]

- 660 décès
- 1300 cancers du col
- 20 cancers de la vulve
- 415 cancers de l'anus

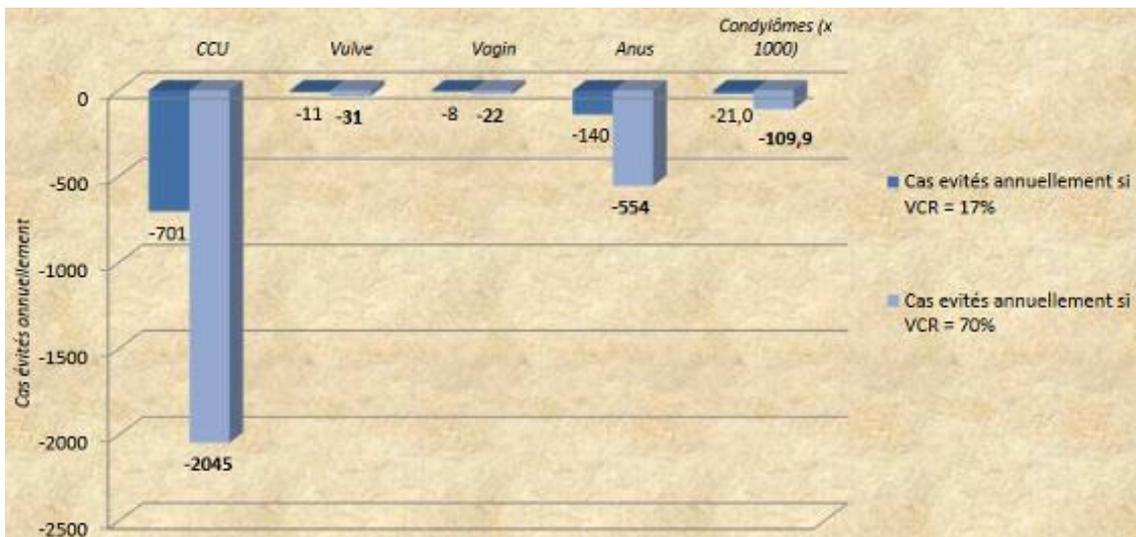


Figure 14 : Analyse du fardeau épidémiologique évitable selon les taux de CV

Ces études montrent bien la « perte de chance » française dans la lutte contre le HPV, liée à nos taux de couverture vaccinale suboptimaux.

Si la barre n'est pas redressée, les conséquences de santé publique et économiques pourraient être dramatiques, avec dans les cent prochaines années des chiffres de l'ordre de 85 000 cancers, 28 000 décès et 5 millions de maladies supplémentaires, pourtant potentiellement évitables par la vaccination. (Figure 15) [43]

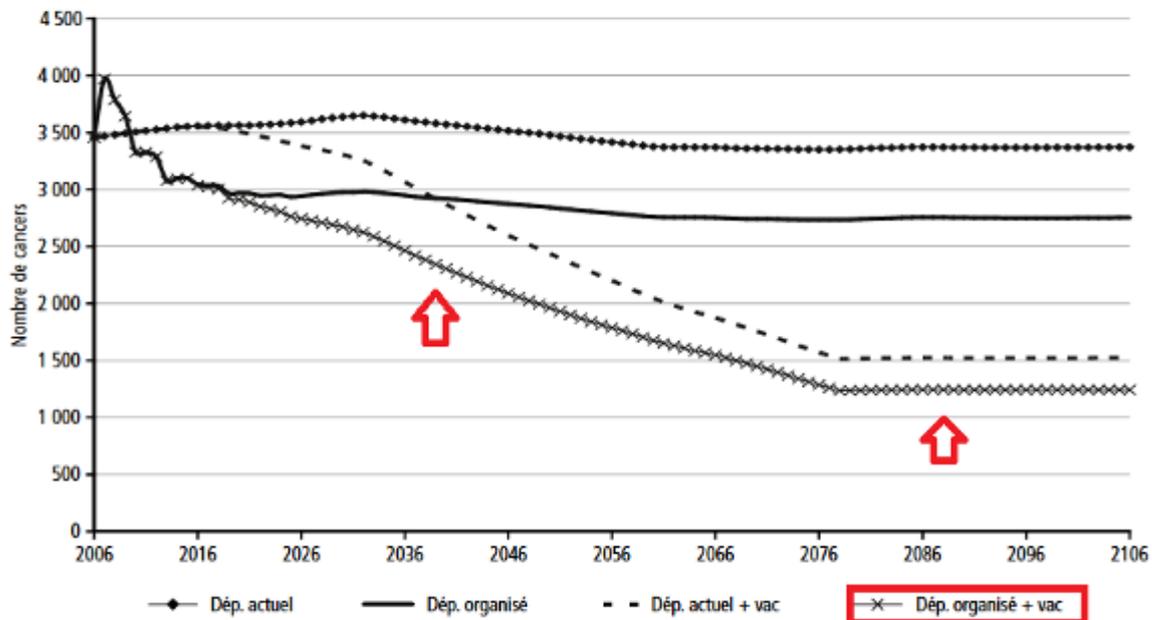


Figure 15 : Impact épidémiologique de l'organisation du dépistage et de la vaccination sur les cancers pour une CV de 80% vs CV actuelle

A contrario, et d'après une récente étude de modélisation, l'Australie semble en passe d'éliminer le cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique d'ici 2028

En conservant sa couverture vaccinale et ses taux de dépistage actuels, et en supposant une utilisation exclusive du vaccin nonavalent, l'incidence du cancer du col utérin en Australie pour 100 000 femmes pourrait diminuer à 6 nouveaux cas par an en 2020, 4 par an en 2028 et 0,75 par an en 2100.

Les taux de mortalité associée au cancer du col de l'utérus devraient diminuer pour atteindre 1 cas par an pour 100 000 femmes d'ici 2034 et jusqu'à moins de 0,15 cas par 100 000 femmes chaque année d'ici 2100 (ce qui équivaut à moins de trois cas par million de femmes). [44]

Il existe donc un fossé en termes d'implantation des programmes vaccinaux entre la France et ces pays à forte couverture vaccinale. Certaines modalités pratiques de mise en œuvre de ces programmes ne sont pas appliquées en France et pourraient en partie expliquer ces variations d'efficacité de la vaccination à travers le monde.

III. Stratégies des programmes vaccinaux

A. Modalités de distribution

1. Distribution scolaire

À ce jour, 64 pays et 12 territoires d'outre-mer ont mis en œuvre des programmes étendus de vaccination contre le HPV ; 67% ont adopté un programme de type « scolaire ».

Dès 2012, un état des lieux initial de la vaccination anti-HPV avait conclu que les pays ayant opté pour ce mode de distribution avaient une couverture vaccinale supérieure à celle obtenue par d'autres stratégies de mise en œuvre. Depuis, de nombreux succès ont été associés à ce type de distribution, [45-46] que ce soit pour la population-cible ou la population de rattrapage dans des pays comme l'Australie ou l'Écosse qui cherchent des stratégies d'optimisation de leur programme vaccinal.

En Écosse par exemple, les taux d'achèvement du schéma vaccinal étaient de 80% pour la cohorte vaccinée à l'école et de moins de 50% pour les jeunes filles sorties du système scolaire. [47]

Plusieurs méta-analyses et revues de la littérature internationale ont révélé que ces programmes scolaires sont généralement les plus efficaces dans les pays développés, mais ces résultats ont pu être observés au sein même de sept pays distribuant le vaccin de manière distincte selon leurs régions ou districts. Une couverture vaccinale supérieure de l'ordre de 16% est observée dans les régions ayant opté pour une distribution scolaire ou mixte « scolaire /centres de soins communautaires » comparativement à celles n'utilisant pas cette voie. [48]

Une distribution scolaire seule ou incluant les centres de soins communautaires et praticiens généralistes, permettrait donc d'atteindre des couvertures vaccinales élevées dans la tranche d'âge concernée par la vaccination HPV, en incluant également les jeunes filles ayant raté une dose par absentéisme, déménagement ou déscolarisation.

En plus d'être efficace sur le plan logistique, on retrouve l'item « distribution scolaire » dans les études visant à déterminer les facteurs d'acceptation de la vaccination anti-HPV. [49]

Cette pratique supprime différents obstacles à l'accès aux soins de santé, en éliminant le besoin de rendez-vous médicaux ou l'absentéisme, et donne un accès privilégié au groupe d'âge ciblé par le programme, qui ne consulte que peu en cabinet de ville et pour la plupart, n'a pas encore consulté de gynécologue. Elle est par ailleurs un acteur essentiel dans l'éducation à la santé, aux comportements responsables et à la citoyenneté, et ces missions peuvent y être exécutées en ciblant élèves comme parents. Les campagnes d'information en milieu scolaire ont ainsi été reconnues comme les seules stratégies de communication efficaces pour l'optimisation de la vaccination anti-HPV aux États-Unis, car permettant de réunir une population nombreuse et diversifiée indépendamment de l'accès individuel aux soins de santé. [50]

Cependant, il est à noter que le Danemark a atteint une couverture vaccinale importante grâce à un modèle de prestation financé publiquement et basé principalement sur la participation des médecins généralistes, ce qui suggère qu'une prestation organisée est efficace en général, et pas uniquement lorsqu'elle est scolaire.

2. Financement et distribution gratuite

Sur le plan économique, bien que la majorité des patientes françaises bénéficient d'une couverture complémentaire, force est de constater que le vaccin anti-HPV est onéreux, avec un coût par dose, frais de dispensation inclus, de 136.70 euros. En termes d'avance de frais, il convient d'ajouter le coût d'au moins trois consultations médicales (pour l'information, la prescription et les injections) au coût des 2 ou 3 doses.

Il apparaît que la majorité des pays étudiés, contrairement à la France, ont introduit le facteur « gratuité » ou plutôt « offre vaccinale » dans leur politique vaccinale anti-HPV.

Une étude française de 2012 visant à déterminer les facteurs déterminants de vaccination et de dépistage du cancer du col avait mis en évidence une association entre couverture vaccinale et indicateurs de niveau socio-économique. Les jeunes filles ne disposant pas d'une couverture complémentaire maladie privée et appartenant aux ménages aux plus bas revenus, avaient une probabilité bien moins importante d'être vaccinées en schéma complet, comparées aux jeunes filles appartenant aux ménages disposant d'une couverture complémentaire maladie privée et ayant les revenus les plus élevés. [51]

Une étude réalisée en Australie s'est intéressée au comportement des Hommes homosexuels âgés de 16 à 20 ans et a montré que 80 % (IC 95% : 72,2-87,2) n'achèteraient pas le vaccin du fait de son coût ; en revanche si le vaccin était offert gratuitement, 95 % (IC95% : 80-90) seraient prêts à révéler leur homosexualité à un professionnel de santé pour obtenir le vaccin. [52]

Ces résultats suggèrent que le facteur économique, c'est-à-dire le fait de pouvoir accéder ou non au vaccin selon les moyens dont on dispose, pourrait être un déterminant important de la couverture vaccinale. Cette hypothèse est plausible pour la vaccination anti-HPV, la plus chère parmi celles recommandées dans le calendrier vaccinal français.

L'efficacité de la réduction des coûts directs pour la vaccination en vue d'une augmentation de la participation est bien établie, particulièrement pour les personnes en privation financière, et s'inscrit dans la logique et le succès des programmes vaccinaux financés par l'État. [53]

B. Recommandations

1. Vaccination des garçons

Bien que la vaccination anti-HPV ait été initialement indiquée pour la prévention du cancer du col utérin et ciblée uniquement sur les filles, de plus en plus de pays recommandent et financent actuellement des programmes de vaccination anti-HPV mixtes comme c'est le cas en Autriche depuis 2008, aux États-Unis depuis 2011, au Canada depuis 2012, en Australie depuis 2013, et bientôt au Royaume-Uni ou en Norvège.

En France, bien qu'elle soit actuellement discutée, la vaccination des garçons n'est pas encore identifiée comme une priorité, seule une recommandation visant à vacciner les homosexuels hommes, plus exposés aux HPV que les hétérosexuels, a été émise en 2016. Le HCSP rappelle dans son rapport du 19 février 2016 que : « l'augmentation de la couverture vaccinale des jeunes filles reste la priorité pour la prévention des maladies liées à l'infection par les HPV et qu'une couverture vaccinale élevée chez les femmes procure une protection indirecte chez les hommes hétérosexuels ». [20]

Les raisons pour lesquelles les programmes destinés aux hommes n'ont pas été plus universellement appliqués se trouvent dans leur rapport coût-efficacité moins favorable que les programmes féminins au prix actuel des vaccins, la morbidité moindre des infections par HPV chez les hommes et leur protection indirecte par les programmes de vaccination féminins.

Pourtant, impliquer autant les garçons que les filles dans le programme de vaccination présente plusieurs avantages surtout dans les régions à faible couverture vaccinale

- Il a été démontré que pour une CV féminine inférieure à 40%, le rapport coût-efficacité de la vaccination masculine si elle est appliquée de manière efficace devient favorable. En effet, l'inclusion de la vaccination masculine systématique

contribue à majorer l'efficacité d'un programme en majorant la couverture vaccinale générale de la population et en induisant une protection indirecte des filles non vaccinées par immunité de groupe.

- Dans une méta-analyse récente, Drolet M et al. estiment que le risque de survenue de condylome chez les garçons âgés de moins de 20 ans est réduit de 44 % (10 % ; 53 %) lorsque la couverture vaccinale des filles est supérieure à 50 %, cette immunité de groupe a été observée en Australie, Nouvelle-Zélande et Danemark. À l'inverse lorsque cette couverture est inférieure à 50 % chez les filles âgées de 20 ans, l'argument de protection indirecte des garçons par la vaccination féminine n'est pas vérifié comme en Allemagne, Suède et USA. [54]
- Un programme de vaccination mixte pourrait dans un second temps « déssexualiser » le vaccin et en augmenter l'acceptabilité par les jeunes filles et par la même augmenter la couverture vaccinale féminine.

L'Australie étant à l'avant-garde des programmes de vaccination contre le HPV destinés aux femmes et maintenant aux hommes, le pays est bien placé pour fournir des données utiles concernant la dynamique de protection de la population. Les modélisations de programmes à forte couverture de population (90%) réalisées en 2008 ont montré que l'ajout de la vaccination masculine permet un contrôle plus rapide de l'infection à HPV, et suggère qu'elle est nécessaire pour parvenir à son éradication. [55] La dernière modélisation en termes d'impact au long cours de la vaccination anti-HPV montre que la perspective d'élimination du HPV serait retardée de 2 ans si les garçons n'étaient pas inclus dans leur programme. [44]

Dans les conclusions du rapport du HCSP, en défaveur de cette mixité, on peut lire que « les études médico-économiques conduites dans les pays développés montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace lorsque la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM des vaccins a été octroyée est considérée ». [20] Et pourtant, une revue critique de littérature conduite dans divers pays en 2013 a isolé plusieurs facteurs optimisant le rapport « coût-efficacité » de la vaccination des hommes tels que la prise en compte de l'ensemble des pathologies liées à l'infection par les HPV, une couverture vaccinale suboptimale ainsi qu'un prix de vaccin inférieur. [56]

Les études incluant des pathologies hors AMM comme les pathologies ORL secondaires aux HPV concluent ainsi à la rentabilité de la vaccination masculine. La couverture vaccinale des femmes joue également un rôle majeur puisque l'impact de la vaccination des hommes en dépend et lorsque la couverture vaccinale chez les femmes est au-dessous de 40 % comme c'est le cas en France, la vaccination des hommes se révèle attractive. [57] Enfin, la vaccination mixte est susceptible d'être coût-efficace lorsque le prix unitaire du vaccin est diminué [58], mais seule une

distribution de masse, par exemple scolaire, peut permettre aux États de négocier le prix d'achat des vaccins aux laboratoires.

Les programmes de vaccination mixtes « filles-garçons » semblent donc être la stratégie la plus efficace pour rompre la chaîne d'infection et la circulation du virus au sein de la population et constitueraient un élément stratégique important pour réduire l'incidence des cancers et maladies liés à l'HPV.

2. Avancer l'âge d'initiation

Le vaccin GARDASIL 9® (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu depuis 2015 une autorisation européenne de mise sur le marché selon un schéma à 3 puis 2 doses chez les filles et les garçons à partir de l'âge de 9 ans, qui est également l'âge d'initiation recommandé par l'OMS. [59]

Cette recommandation, appliquée dans la majorité des pays, dont l'Australie, n'est pas la norme pour la France, qui après avoir initialement recommandé le vaccin pour les jeunes filles de 14 ans, a avancé l'âge-cible à 11 ans. L'initiation à 9 ans est seulement réservée aux jeunes patientes et patients immunodéprimés, greffés ou en attente de transplantation.

Pourtant, vacciner plus précocement semble présenter plusieurs avantages et pourrait contribuer au succès d'autres programmes vaccinaux. Plusieurs études ont montré que le jeune âge à l'initiation était associé à des taux globaux d'achèvement du schéma vaccinal anti-HPV plus élevés. [60]

Cibler une population plus jeune permet d'obtenir une réponse immunitaire plus forte selon plusieurs études tout en protégeant efficacement tout au long de l'adolescence jusqu'au début de l'âge adulte, avec un taux d'anticorps en plateau durant huit à neuf ans. [61]

Sur le plan de l'exposition au HPV, il est démontré que le vaccin est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore eu de rapports sexuels, ce qui est le cas de minimum 97% des moins de 11 ans et 95% des moins de 12 ans selon diverses études conduites en Europe, [62] et pourtant, le pourcentage restant doit être pris en considération car il correspond à une population très exposée à ce virus. En effet, les rapports sexuels précoces sont associés à plusieurs cofacteurs connus pour l'infection à HPV (partenaires multiples, tabac). [63]

Par ailleurs, il apparaît qu'à l'âge de 15 ans, jusqu'à 23,4% des jeunes filles ont eu des rapports sexuels, ce qui souligne l'importance d'achever le schéma vaccinal le plus précocement possible.

L'initiation précoce de la vaccination offre également et logiquement plus de temps à la réalisation et à la réflexion parentale pour l'achèvement de la série vaccinale, et donc des taux de couverture plus élevés. Plusieurs études ont ainsi montré que le jeune âge était associé à des taux globaux d'achèvement du vaccin anti-HPV plus élevés [64] avec des facteurs de réussite cependant encore peu connus. Pour exemple, les pédiatres pourraient jouer un rôle plus important qu'ils ne le font actuellement en France, car ces spécialistes à l'aise avec les recommandations vaccinales et les procédures de suivi, semblent plus à même que d'autres de compléter les séries vaccinales comme cela a été constaté dans l'étude de Rubin et ses collègues en 2012. [65]

Vacciner à 9 ans permet d'éviter également certaines contraintes liées à l'adolescence :

Avec l'âge, la « compliance » à l'autorité parentale baisse et la préoccupation principale d'un adolescent n'est pas, comme le savent malheureusement trop bien les parents, son devenir à long terme et la prévention d'une pathologie susceptible de frapper 20 ans plus tard. Cette population de patients ne fréquente que peu les cabinets médicaux et ne consulte plus le pédiatre mais pas encore de gynécologue, le seul prestataire vaccinal restant est le médecin de famille.

Cette tranche d'âge est également associée à une augmentation du risque de première poussée ou récurrence d'une maladie auto-immune qui surviendrait fortuitement au décours d'une vaccination sans aucun rapport de causalité mais avec un lien temporel, comme cela a été le cas lors de la polémique du vaccin contre l'hépatite B. Le risque de survenue de thyroïdite auto-immune est ainsi multiplié par près de 20 dans cette population, le risque de lupus par 4, et le nombre de MICI et maladies démyélinisantes par 2, et ce en l'absence de toute vaccination anti-HPV. [66] Avancer l'âge de la vaccination réduit alors de façon considérable le risque de coïncidence temporelle avec la survenue de ces atteintes auto-immunes et peut contribuer à réduire l'argumentaire des polémiques anti-vaccinales.

C. Mise en place d'un registre de Vaccination

La mise en place d'un registre de vaccination contre le HPV, soit dans le cadre d'un registre de vaccination existant, soit comme base de données séparée et autonome peut apporter d'importants avantages à un programme de vaccination.

Ce type de registre a été mis en place en Australie, au Royaume-Uni, au Danemark et en Suède, en soutien aux programmes nationaux d'immunisation contre le HPV.

Y sont collectées les données de tous les états et territoires, et de tous les types de prestataires de vaccination :

- Type de vaccin, date d'administration, numéro de lot
- Données démographiques du patient et coordonnées
- Coordonnées et statut de la personne qui administre le vaccin

En fournissant un mécanisme centralisé de soutien au programme de vaccination, il permet par des estimations précises de la couverture vaccinale par âge et par zones géographiques de juger de la portée globale d'une vaccination. En croisant ces informations avec celles d'autres registres tels que ceux réalisés dans le cadre du dépistage cytologique, des statistiques pertinentes concernant l'efficacité des futures méthodes de cytologie ou l'incidence des anomalies cervicales ou cancers parmi les cohortes vaccinées et non-vaccinées peuvent être extraites.

Son second avantage concerne les patientes qui peuvent être indépendamment conseillées. Celles ayant achevé leur vaccination peuvent ainsi recevoir une déclaration de vaccination complète, et un portail d'accès Internet leur permet comme à leur médecin de consulter aisément leur statut vaccinal en cas de doute. A l'inverse, il permet d'envoyer des rappels postaux ou téléphoniques aux patientes qui doivent bénéficier d'un rappel de dose ou qui ont pris du retard dans leur schéma vaccinal.

L'efficacité de cette stratégie de suivi a été confirmée par une étude américaine qui a montré un taux d'achèvement de schéma vaccinal supérieur chez des patientes recevant des lettres de rappel (56,4% contre 46,6%) [67]

Un autre essai a d'ailleurs montré que cette stratégie peut être étendue avec succès à l'initiation de la vaccination chez les patientes éligibles et non seulement aux rappels (taux d'initiation de 26,5% contre 15,3%). [68]

Il est à noter que dans le cadre du registre national de vaccination infantile Australien, les généralistes sont rémunérés 6 dollars par dose notifiée comme administrée, et cette mesure a été étendue à la vaccination anti-HPV aussi bien dans la population-cible que dans la population de rattrapage. Ainsi en 2010, plus de 96% des généralistes concernés s'étaient inscrits pour recevoir des paiements du registre, et donc participaient au programme.

D. Stratégies de communication

En France, malgré le remaniement récent de la politique vaccinale à la suite de la concertation citoyenne et les 11 vaccins devenus obligatoires, des problèmes d'ambiguïté et de manque de confiance subsistent concernant l'utilisation de nombreux vaccins non obligatoires dont le GARDASIL.

Bien que les obligations en matière de vaccination soient considérées comme efficaces pour augmenter l'adhésion aux vaccins, ces stratégies, en plus de soulever des préoccupations concernant les libertés civiles, ne traitent pas de manière adéquate les causes sous-jacentes de l'hésitation et du refus.

La vaccination « obligatoire » doit s'accompagner d'informations claires et précises pour regagner la confiance des Français, et surtout ne pas favoriser l'amalgame « recommandé donc facultatif ... et peu sûr ».

1. Promouvoir l'information

La promotion de la vaccination est un facteur retrouvé massivement dans les études d'acceptabilité de la vaccination anti-HPV [69,70] et plusieurs pays ont mis en place des campagnes d'information conjointement à leurs programmes vaccinaux ; c'est le cas en Australie et au Danemark par exemple.

Toutefois, la communication en matière de vaccination n'est pas aisée et la majorité des études réalisées en la matière ont conclu à un manque de preuves tangibles quant à l'efficacité des « interventions » communicationnelles et éducatives mises en place dans ces programmes, que ce soit sur le plan individuel, scolaire ou communautaire. [71]

La prise de décision individuelle en matière de vaccination est complexe, impliquant des facteurs émotionnels, culturels, sociaux, spirituels ou politiques autant que des facteurs cognitifs, et ne se résume pas à un « déficit de connaissances ». Tirillées entre lobbies anti-vaccinaux et informations scientifiques, les personnes hésitantes face à la vaccination semblent ne pas répondre aux approches communicationnelles isolées et aux recommandations des autorités, et seule la promotion massive de la vaccination semble renforcer l'acceptabilité. [72]

Les médecins, par les informations fournies à leurs patients et leur intention propre de vacciner et de se vacciner, jouent un rôle central dans la procédure de décision parentale en matière de vaccination et constituent un facteur décisionnel majeur. [73] Mais à ce jour, seuls 60 % des généralistes français sont favorables à une vaccination HPV obligatoire et seulement 61% la conseillent à leurs patientes, probablement

lassés face à une population revendicatrice et méfiante, armée de son flot de désinformations. [74] Dans le contexte actuel de « défiance », il est important que les campagnes d'information soient adaptées au contexte national et accessibles aussi bien au grand public qu'aux prestataires de soins.

2. Lutter contre la désinformation

En 2018, la France a été identifiée comme le pays ayant le moins confiance dans la sécurité des vaccins parmi les 67 pays étudiés, et la vaccination anti-HPV ne fait pas exception. [75] Sa sécurité est pourtant aujourd'hui étayée par les données issues de plus de 270 millions de doses distribuées et par l'avis unanime des experts et des autorités de santé, dont l'OMS qui a réaffirmé en 2017 qu'elle considérait « le vaccin HPV comme extrêmement sûr ».

Face à la crainte d'hypothétiques effets secondaires liés à la vaccination, entretenue par des polémiques très médiatisées auxquelles n'ont que peu répondu les autorités de santé, on observe une défiance du public qui s'interroge sur la sécurité du vaccin anti-HPV.

Cette défiance ne concerne malheureusement pas que la France, mais aussi de nombreux pays d'Europe, où des syndromes controversés prétendument liés aux vaccins anti-HPV ont temporairement compromis certains programmes de vaccination très performants comme au Danemark et en Irlande.

Après des débuts très prometteurs du programme de vaccination anti-HPV, ces 2 pays ont été exposés en 2012 à une crise médiatique de grande ampleur, un certain nombre de syndromes ayant été soupçonnés d'être associés à la vaccination. Des documentaires télévisés ont relayé l'information et une attitude négative à l'égard de la vaccination a été largement diffusée sur les réseaux sociaux. Une corrélation significative a ainsi été établie entre la couverture médiatique et l'initiation de la vaccination dans la population puisque cette crise a été suivie d'une diminution spectaculaire de la couverture vaccinale contre le HPV, qui auparavant comprise entre 80 et 90% est passée à 20% pour le Danemark et 50% pour l'Irlande. [76]

Le suivi et la surveillance étroite de l'opinion des médias sociaux, en tant que nouvelle source d'informations pour les patients, sont nécessaires car leur influence est forte sur les processus de décision des parents vis-à-vis de la vaccination. [77,78]

Les stratégies de communication doivent en conséquence être adaptées, comme l'a fait l'Irlande face à cette crise, en mobilisant diverses organisations œuvrant dans les domaines de la santé, des droits des femmes et du bien-être de l'enfant afin de

promouvoir activement le vaccin, via une nouvelle campagne d'informations adaptée pour le public, mais aussi des programmes de formation en ligne pour les professionnels de santé. Cette alliance, fortement soutenue par les autorités sanitaires et politiques, a ainsi permis une inversion immédiate de tendance et une ré-augmentation progressive de la couverture vaccinale dans le pays. [79] (Figure 16)

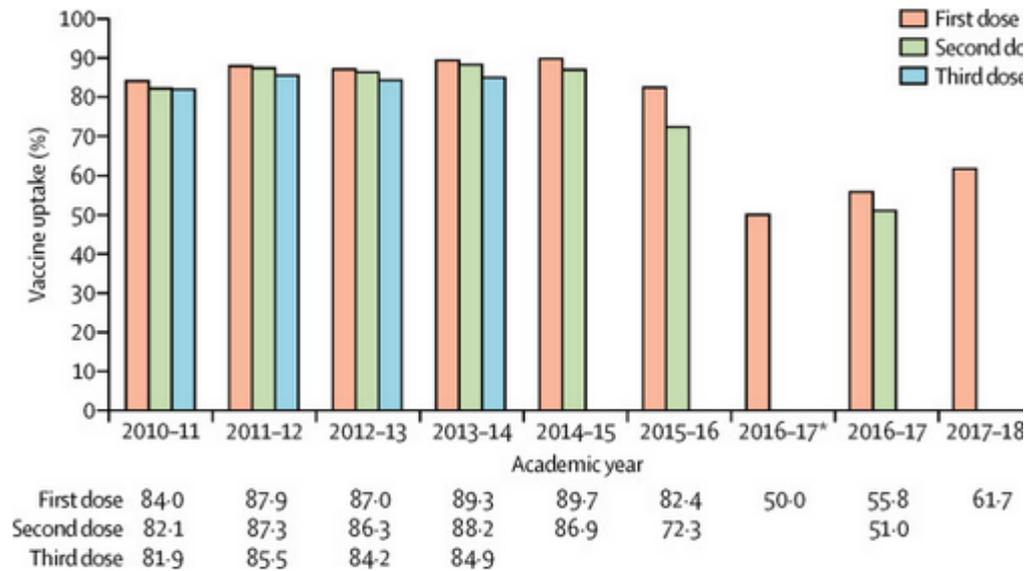


Figure 16 : CV par années scolaires en Irlande de 2010 à 2017

IV. DISCUSSION

Les programmes de vaccination prophylactique contre le virus du papillome humain constituent une initiative majeure de santé publique dans le monde entier. Les études d'observation rapportant l'impact ou l'efficacité de la vaccination anti-HPV sur l'infection, les verrues ano-génitales et les lésions précancéreuses montrent un impact de la vaccination dans le monde de plus en plus évident, en particulier chez les filles vaccinées avant l'exposition au HPV dans les pays à forte couverture vaccinale. Des réductions maximales d'environ 90% pour les infections à HPV 6/11/16/18, d'environ 90% pour les verrues génitales, d'environ 45% pour les anomalies cervicales cytologiques de bas grade et d'environ 85% pour les anomalies cervicales de haut grade prouvées histologiquement ont ainsi été rapportées. Le bénéfice escompté de la vaccination sur les taux de cancer liés au HPV ne peut pas encore être entièrement déterminé en raison des longues périodes de latence qui suivent l'exposition, mais la dernière modélisation réalisée en Australie semble prédire une raréfaction de ce virus dans les décennies à venir si le cap est maintenu dans cette région à forte couverture vaccinale.

Outre l'efficacité réelle du vaccin, l'évaluation de l'impact sur la population dépend de nombreux facteurs, notamment de l'ampleur du programme de vaccination (cohorte et rattrapage), l'exhaustivité et l'exactitude des sources de données, l'interprétation des résultats obtenus et la couverture vaccinale chez les femmes et les hommes.

Nous avons noté que le mécanisme d'obtention des statistiques vaccinales en France n'est pas standardisé et se base sur l'utilisation des données de doses distribuées puisque remboursées. Ces informations de remboursement, bien que facilement disponibles, ne sont pas jugées optimales pour une appréciation juste de la CV, car les vaccins distribués mais non utilisés sont pris en compte, les schémas complets et incomplets ne peuvent pas être estimés avec précision. Une des difficultés rencontrées durant notre étude a été de se procurer les statistiques vaccinales françaises de niveau national et surtout actualisées, alors que la consultation d'un seul site national de référence le permet pour d'autres pays.

La mise en place d'un registre vaccinal national en soutien au programme de vaccination semble être une mesure efficace. Il permet aux instituts sanitaires une analyse fiable de la pratique vaccinale et de son impact réel, une meilleure compliance au schéma complet par des relances aux patients, ainsi qu'un suivi au long cours pour assurer la continuité des soins avec le dépistage par frottis cervico-utérin, lié de fait à la vaccination. La constitution où la généralisation d'une base de données vaccinales et sa promotion au niveau régional ou national requièrent donc une organisation irréprochable et la mise en œuvre de moyens gouvernementaux adéquats car la

connaissance de ces statistiques vaccinales semble indissociable de la mise en œuvre et de la réussite d'un programme vaccinal.

Après bientôt 12 ans de recul sur les programmes vaccinaux anti-HPV, il apparaît qu'un impact épidémiologique important ne peut être atteint que si la couverture vaccinale atteinte est supérieure à 80%. Ces statistiques observées dans plusieurs pays permettent d'espérer à terme une efficacité sur l'incidence des cancers avérés du col de l'utérus et autres cancers associés, une baisse de la mortalité, et de surcroît une diminution des coûts investis dans la prise en charge de ces pathologies.

En France, la dynamique de vaccination connaît une inflexion depuis 2010 et le taux de couverture vaccinale reste très faible autant en termes d'initiation de vaccination qu'en schéma complet, et bien loin des objectifs de couverture de 60% fixés par les autorités de santé. L'évolution des taux de couverture vaccinale montre une désaffection vis-à-vis de la vaccination et une difficulté croissante à cibler les tranches d'âge les plus jeunes. Cette situation ne semble pas permettre d'obtenir les résultats d'ores et déjà observés dans les pays à forte couverture vaccinale, c'est pourquoi notre étude consistait à évaluer les stratégies vaccinales mises en place dans ces pays « modèles ».

Comparativement à ce qui est observé ailleurs dans le monde, les autorités sanitaires françaises ont fait le choix d'un programme vaccinal fondé majoritairement sur la prescription par le médecin libéral et ceci dans un éventail d'âge large. Cette prise en charge peut être trop opportuniste majeure des inégalités sociales et de santé au sein de la population de patientes dont une partie ne bénéficie d'aucune prévention, primaire. L'accessibilité de la vaccination aux populations socialement moins favorisées ou éloignées du système de soins est en effet un enjeu majeur, car la mortalité par cancer du col de l'utérus est révélatrice de fortes inégalités sociales.

Certains États ont adopté une politique vaccinale volontariste avec une vaccination précoce et prônée à l'école en collaboration avec les médecins généralistes, et affichent des couvertures vaccinales exemplaires.

La vaccination scolaire semble avoir un impact sur les couvertures vaccinales optimales observées à l'étranger. L'école occupe une place prépondérante dans la vie des adolescents et peut jouer un rôle éminent pour la promotion et l'acceptation d'un vaccin tout en gommant significativement les inégalités sociales. Mettre en place ce type de distribution en France soulève cependant le problème du manque d'intervenants disponibles, médecins comme infirmières, et nécessiterait de renforcer leurs effectifs ou d'envisager la possibilité de confier la vaccination aussi à des personnels extérieurs à l'établissement (généralistes, infirmières libérales, personnel de PMI et de centres de vaccination). A minima, il est essentiel que l'école reste un acteur privilégié de santé publique via l'éducation à la santé et que le principe de la vaccination soit intégré dans ce parcours. Les missions de sensibilisation, information

et formation doivent pouvoir être menées en s'aidant d'intervenants extérieurs et impliquent un engagement de l'administration des établissements scolaires, des équipes éducatives et des associations de parents d'élèves.

Ce type de distribution inclut la notion de gratuité du vaccin pour les patients qui a été adoptée par la majorité des pays européens et par tous les pays de notre étude dont les programmes vaccinaux anti-HPV sont financés par l'État. La dispense d'avance de frais de ce vaccin onéreux semble être une mesure susceptible d'influencer la pratique de la vaccination anti-HPV en atténuant l'effet des inégalités sociales au sein de la population de patients, mais cette disposition nécessite un engagement fort des pouvoirs publics.

Concernant les recommandations vaccinales, la population ciblée actuellement en France ne semble pas favoriser la réussite du programme. En plus d'être peu compliant et de consulter peu, elle majore le risque de temporalité avec l'apparition de maladies auto-immunes et restreint le nombre de spécialistes pouvant participer au programme vaccinal. Baisser l'âge de la vaccination comme cela a été fait avec succès en Australie et au Canada par exemple, permet de contourner ces obstacles et de réintroduire les pédiatres dans la stratégie vaccinale, tout en supprimant la connotation sexuelle du vaccin anti-HPV, préjudiciable et encore fortement ancrée dans les esprits à la suite des recommandations initiales de 2007.

Un élément doit cependant être pris en compte dans la modification éventuelle de recommandation de l'âge d'initiation, car vacciner précocement dissocierait alors l'injection anti-HPV de celle contre le DTCP maintenant obligatoire. Pourtant, depuis que ces deux vaccins doivent être réalisés « conjointement », les taux d'achèvement du DTP sont stables (90,3% chez les CM2 en 2015 contre 90,4% en 2005) mais aucun alignement de la CV anti-HPV n'est observable, ce qui remet en cause cette association.

Un second point de divergence dans les recommandations vaccinales des pays étudiés concerne la vaccination des garçons. Outre le bénéfice direct pour les hommes de l'extension de la vaccination HPV, ces programmes mixtes semblent être la stratégie la plus efficace pour rompre la chaîne d'infection et la circulation du virus et de la transmission hétérosexuelle comme homosexuelle des infections dues aux HPV au sein de la population et constituerait un élément stratégique important pour optimiser le programme vaccinal français. Il est également probable que cibler une orientation sexuelle dans une population-cible d'adolescents, comme c'est le cas actuellement en France, n'entraîne qu'une adhésion partielle chez de jeunes patients potentiellement stigmatisés par ce vaccin.

L'application de ces mesures en France permettraient certainement une optimisation des couvertures vaccinales observées et ceci indépendamment du niveau social, cependant, le succès des programmes vaccinaux anti-HPV observé à l'étranger ne repose pas que sur les modalités techniques de délivrance ou sur les recommandations appliquées. Il faut garder à l'esprit que la couverture vaccinale peut être affectée par les priorités et le financement de l'État, l'accès aux soins de santé, les troubles civils, les pratiques sexuelles et l'acceptation des vaccins au niveau national. Ces éléments conjoints déterminent l'impact mesuré dans des populations données et doivent pondérer les résultats de ces différentes études. Le contexte vaccinal dans ces pays n'est pas le même que celui de la France où la défiance à l'égard des vaccins est ancrée depuis le début du 20e siècle et où règne le spectre de l'obligation vaccinale.

Rétablir la confiance reste la clef de voûte d'une campagne vaccinale efficace et la France a tout à gagner sur ce point.

Une méta-analyse internationale a analysé la confiance globale dans la vaccination des habitants de 67 pays et a classé la France en tête des pays doutant le plus de l'innocuité de la vaccination en 2018, à 41%, alors que seuls 4% des Danois et 5% des Anglo-Saxons émettent des doutes quant à sa sécurité. Nous sommes également un des pays au monde où circulent le plus d'informations négatives à propos de la vaccination sur Internet. [80]

Dans ce contexte il est évident que la vaccination anti-HPV ne fait pas exception et que l'efficacité des stratégies vaccinales internationales étudiées, est indissociable d'un climat de confiance du grand public envers cette vaccination. Avant même d'envisager de tirer profit des outils précédemment cités, une importance capitale doit être accordée à rétablir la confiance du public dans ce vaccin, via des campagnes d'information et de communication vigoureuses. La diffusion de toutes les informations scientifiques et études d'experts disponibles doit être accessible au public afin que les décisions politiques soient plus facilement comprises. Cette transparence devrait concerner aussi bien les bénéfices attendus de la vaccination que les effets secondaires et indésirables possibles. Aujourd'hui, la masse d'informations disponibles plus ou moins validées et noyées dans la multitude de sites commerciaux et de comités anti-vaccinaux peut décourager les patients mais aussi les médecins voulant s'informer. Différents outils informatiques existent pourtant, qui pourraient s'avérer efficaces, mais sont sous exploités en France car méconnus des patients comme des professionnels de santé. C'est le cas du « Dossier médical partagé » et du carnet de vaccination en ligne « Mesvaccins.net ».

Le premier instauré officiellement depuis 2004, s'est heurté à divers obstacles d'ordre juridique avant d'être relancé en novembre 2018. Conçu pour mettre à disposition de chaque bénéficiaire de l'assurance maladie de plus de 16 ans un dossier électronique sécurisé accessible en ligne, il pourrait constituer un outil de suivi efficace sous réserve

qu'il soit régulièrement enrichi par les officines et professionnels de santé. Une de ses limites est néanmoins son incompatibilité avec une grande partie des logiciels utilisés par les médecins libéraux et hospitaliers, et dans le cas de la vaccination anti-HPV, l'âge d'inscription des patients fixé à 16 ans révolus.

Le Site « Mesvaccins.net » est quant à lui un outil complet qui présente des avantages comparables aux registres de vaccination avec un carnet de vaccination électronique, des possibilités de rappel, en plus d'une information actualisée et indépendante sur les vaccins accessible au grand public aussi bien qu'aux professionnels de santé. La promotion de ce site mis en place et actualisé depuis plusieurs années n'est malheureusement pas assez faite par les autorités de santé auprès des patients et des médecins.

Ces outils doivent être mis en avant et regroupés afin d'être reconnus et de pouvoir répondre aux interrogations de la population et des professionnels au sein d'un site unique et participatif.

La mise en place d'une stratégie de gestion de l'opinion publique reflétée dans les médias pourrait s'avérer également essentielle pour étendre l'impact vaccinal, les réseaux sociaux devenant une source importante d'information pour la population. Si les prestataires et les parents deviennent plus prudents en période de controverse, une surveillance étroite de l'opinion des médias et du public pourrait permettre aux autorités de santé une détection précoce des problèmes émergents et une action rapide en orientant les activités de communication. Les allégations relatives aux événements indésirables liés au vaccin pourraient ainsi être traitées efficacement, proactivement, de manière à communiquer rapidement, avec précision et transparence pour ne pas nuire à la confiance dans le vaccin. La gestion des perceptions erronées des risques de vaccination est en ce sens aussi importante que la gestion des risques scientifiquement confirmés.

Face au retard accumulé en France concernant la prévention du cancer du col de l'utérus, le gouvernement Français a réagi en 2014 avec le « plan Cancer 2014-2019 », dont l'objectif est simple : « Sur la durée du Plan, la France se donne donc pour objectif dans un premier temps d'atteindre une couverture vaccinale de 60 % ». [81]

Plusieurs actions y ont été planifiées qui reprennent les éléments identifiés comme « moteurs » dans les programmes vaccinaux internationaux de notre étude, et illustrent la nécessité d'agir à plusieurs niveaux pour améliorer la prévention du HPV. Pourtant en 2019, la vaccination anti-HPV n'apparaît pas dans les récentes réformes de la « concertation citoyenne pour la vaccination », et les taux de 60% ciblés sont bien loin d'être atteints.

Cette « concertation citoyenne sur la vaccination » destinée à restaurer la confiance des français dans la vaccination a été lancée en 2016. Un comité d'experts y affirmait alors initialement que « dans l'idéal, l'obligation vaccinale devrait s'effacer au profit

d'une adhésion de la population à l'acte vaccinal » [82]. Mais en 2018, et sur avis du comité d'orientation de cette concertation, est décidée l'extension de l'obligation vaccinale de 3 à 11 vaccins pour les nourrissons de moins de 18 mois. Cette réforme discutable semble plus destinée à contrer la défiance croissante de la population qu'à restaurer un climat de transparence et de confiance favorable à l'adhésion aux programmes vaccinaux. La France reste actuellement avec l'Italie (où le débat politique et public fait rage sur ce point) le seul pays d'Europe de l'Ouest pour lequel les vaccinations du nourrisson sont obligatoires, [83] cette pratique étant surtout observée dans les pays de l'ex Bloc Soviétique. Il est ainsi légitime de se demander si cette obligation ne va pas à l'encontre de la « démocratie » sanitaire.

Concernant la vaccination anti-HPV, elle devient de fait la seule non obligatoire dans le calendrier vaccinal infantile ce qui pourrait avoir pour conséquence d'alimenter l'argumentaire des opposants à cette vaccination qui vont y voir une mesure facultative donc moins importante voire dangereuse. On retombe alors dans les méandres de la dualité « obligatoire/recommandé » pour un vaccin qui a pourtant prouvé toute son importance en termes de santé publique.

Bien que ce travail se limite à la politique vaccinale anti-HPV, il reste évident que la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus repose non seulement sur la prévention primaire, mais aussi et surtout sur le dépistage individuel avec réalisation de frottis cervico-utérins.

En effet, même si la vaccination a fait ses preuves, elle ne protège pas de tous les types de HPV. Une politique de vaccination nationale aussi volontariste soit-elle, doit s'articuler avec un programme de dépistage organisé des lésions pré-cancéreuses accessible à toutes les femmes éligibles au frottis aujourd'hui, mais diagnostiquées trop tardivement. 43

CONCLUSION

Il reste encore de nombreux obstacles à surmonter avant que le fardeau français des maladies liées au HPV ne soit réduit davantage, le plein potentiel de la vaccination contre le HPV est malheureusement loin d'être réalisé.

Malgré la récente concertation citoyenne pour la vaccination, la couverture vaccinale anti-HPV reste toujours une des plus basse au niveau mondial, et aucune des mesures concrètes évoquées avec le plan cancer 2014-2019 n'a malheureusement vu le jour. En l'absence d'un programme vaccinal promu par la Haute Autorité de Santé, c'est aujourd'hui aux médecins généralistes, pédiatres et gynécologues seuls de promouvoir le vaccin auprès des familles et des adolescents.

Pourtant, certains pays affichent d'excellents résultats dans la lutte contre le HPV avec une couverture vaccinale élevée et une efficacité prouvée sur la diminution de prévalence des HPV vaccinaux, des condylomes et des lésions précancéreuses du col utérin. L'Australie, pays précurseur en termes de vaccination anti-HPV envisage même sa possible éradication dans un futur proche. Ce succès est en grande partie attribuable aux modalités des programmes vaccinaux mis en place dans ces pays depuis maintenant plus d'une décennie.

Une vaccination HPV précoce, organisée, médiatisée et volontariste semble être la clé dans plusieurs états d'une couverture vaccinale optimale et d'une bonne observance du schéma vaccinal, conditions non réalisées à ce jour en France. Une politique vaccinale nationale de santé publique permettrait par l'accès généralisé et gratuit au vaccin de gommer les actuelles inégalités sociales d'accès à la prévention primaire comme secondaire, et d'assurer un suivi au long cours par la création d'un registre national de vaccination.

Ces modalités techniques si elles peuvent améliorer nos statistiques de couverture vaccinale sont cependant indissociables d'un climat de confiance envers la vaccination, qui passe en partie par une meilleure gestion de l'information et des médias. La récente concertation citoyenne, si elle n'a pas permis d'apporter de mesures concrètes à la crise vaccinale anti-HPV a permis de mettre en lumière la nécessité d'accroître le partage et la transparence entre les instances politiques et sanitaires et le public.

Aller vers une politique volontariste et non plus opportuniste est donc du ressort de tous les acteurs de santé, médecins praticiens, mais aussi pouvoirs publics, afin d'optimiser et de réorganiser notre programme vaccinal anti-HPV.

Table des illustrations

Figure 1. Prévalence par types d'HPV en période pré et post-vaccinale en Australie.....	8
Figure 2. Prévalence des HPV 16/18 en pré et post vaccination chez des jeunes filles sexuellement actives de 16 à 18 ans au Royaume-Uni.	9
Figure 3. : Evolution de la CV entre 2009 et 2014 chez les 15-16 ans	13
Figure 4. : Evolution de la CV en % par année de naissance	14
Figure 4. : CV schéma complet des 14-15 ans de 2012 à 2016	15
Figure 5.: CV par cohorte de naissance en 2018	15
Figure 6. Programme scolaire de vaccination anti-HPV par territoires au Canada.	16
Figure 7. : Répartition par provinces canadiennes des pourcentages d'adolescentes ayant complété leur vaccination anti HPV en 2015.....	17
Figure 8. : Couverture vaccinale « schéma complet » par année de naissance en 2016	18
Figure 9 : Répartition des lieux de vaccination en Angleterre de 2008 à 2014.....	19
Figure 10 : CV en fin de 8 ^{ème} année scolaire de 2008 à 2014	20
Figure 11 : CV schéma complet par régions de 2008 à 2014	21
Figure 12 : CV schéma complet par régions de 2013 à 2018	21
Figure 13 : CV chez les filles de 16 ans en schéma complet.....	22
Figure 14 : Analyse du fardeau épidémiologique évitable selon les taux de CV	23
Figure 15 : Impact épidémiologique de l'organisation du dépistage et de la vaccination sur les cancers pour une CV de 80% vs CV actuelle	24
Figure 16 : CV par années scolaires en Irlande de 2010 à 2017	34

Bibliographie

- [1] Cancer du col de l'utérus / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus>
- [2] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*. 20 nov 2012;30:F12-23
- [3] De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1048–56.
- [4] Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al., High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship, *BJOG*, 2002;109(1):96–8.
- [5] Haute Autorité de Santé - CERVARIX [Internet]. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1232863/fr/cervarix
- [6] Haute Autorité de Santé - GARDASIL 9, vaccin papillomavirus humain 9-valent [Internet]. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2796800/fr/gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent
- [7] World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7–8 June 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92(28):393–402.
- [8] Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, & al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015; 313: 54-61. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, & al. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol*. 2014 Oct 20
- [9] A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines | Request PDF [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/233836598_A_Review_of_Clinical_Trials_of_Human_Papillomavirus_Prophylactic_Vaccines
- [10] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012; 206(11): 1645-51. doi: 10.1093/infdis/jis590. Epub 2012 Oct 19. PubMed PMID:23087430
- [11] Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 15 août 2016;63(4):519-27.
- [12] Söderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in Population Prevalences of Human Papillomavirus after Initiation of Vaccination: The High-Throughput HPV Monitoring Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 déc 2014;23(12):2757-64.
- [13] Meshher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, Beddows S, Gill ON. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013; 32(1): 26-32. doi:

- 10.1016/j.vaccine.2013.10.085. Epub 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24211166; PubMed Central PMCID: PMC3898718
- [14] Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009; 85(7): 499-502. doi: 10.1136/sti.2009.037788. Epub 2009 Oct 16. PubMed PMID: 19837728
- [15] Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis.* 2013; 40(2): 13035. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827bd66b. PubMed PMID:233249764
- [16] Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013; 346: f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032. Erratum in: *BMJ.* 2013;346:F2942. PubMed PMID: 23599297
- [17] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013; 11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227. PubMed PMID: 24148310; PubMed Central PMCID: PMC4015688.
- [18] Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, Whiteman DC. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014; 348: g1458. doi: 10.1136/bmj.g1458. PubMed PMID: 24594809; PubMed Central PMCID: PMC3942076.
- [19] Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia—Nationwide Follow-up of Young Danish Women | *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* | Oxford Academic [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article/106/3/djt460/981483>
- [20] HCSP. Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
- [21] L'assurance Maladie, Prévention du cancer du col de l'Utérus. 01/08/2013 <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/vous-former-et-vous-informer/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus/la-vaccination-hpv.php>
- [22] HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Lepetit H, Martinot A, et al;
- [23] Le Groupe d'étude Vaccinoscopie®. Couverture vaccinale : les ados en danger... Le point à l'occasion de la semaine de la vaccination. *Med Mal Infect.* 2012;42:139-40
- [24] Fonteneau L, Guthmann JP, 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. *BEH* 8-9 2013. Numéro thématique - De nouveaux outils pour améliorer la mesure de la couverture vaccinale en France.
- [25] Couverture vaccinale : le bilan reste contrasté en... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 18 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/7615-couverture-vaccinale-le-bilan-reste-contraste-en-2015>
- [26] Données de couverture vaccinale [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur:

- <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Donnees-de-couverture-vaccinale>
- [27] Health AGD of. Human Papillomavirus (HPV) [Internet]. Australian Government Department of Health. Disponible sur: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hp>
- [28] Gertig DM, Brotherton JM, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sex Health*. 2011 Jun;8(2):171-8. doi: 10.1071/SH10001. Review. PubMed PMID: 21592430.
- [29] Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis - PIIS2214-109X(16)30099-7.pdf [Internet]. [cité 3 mars 2017]. Disponible sur: [http://thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X\(16\)30099-7.pdf](http://thelancet.com/pdfs/journals/langlo/PIIS2214-109X(16)30099-7.pdf)
- [30] Australia: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016 - AUS_FS.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2017]. Disponible sur: http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/AUS_FS.pdf
- [31] National HPV Vaccination Program Register. HPV vaccination coverage by dose number (Australia) for males/females by age group in mid 2016. National HPV Vaccination Program Register, 2017. Available at www.hpvregister.org.au/research/coverage-data [Accessed 12 July 2017].
- [32] Ministère de la santé publique du canada Mise à jour des recommandations visant le calendrier d'immunisation relatif au vaccin contre le virus du papillome humain (VPH) [Internet]. aem. 2016. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/mise-a-jour-recommandation-visant-calendrier-immunisation-vaccin-contre-virus-papillome-humain.html>
- [33] Provincial / territorial screening and vaccine programs [Internet]. [cancerview.ca](http://www.cancerview.ca). [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cancerview.ca/preventionandscreening/cervicalcancercontrolincanada/provinciaterriortialscreeningandvaccineprograms/>
- [34] About HPV Vaccination - Statens Serum Institut [Internet]. Disponible sur: <http://www.ssi.dk/English/PublicHealth/Vaccination/The%20Danish%20Childhood%20Vaccination%20Programme/Q%20and%20A/HPV%20Vaccination.aspx>
- [35] No 20 - 2013 - EPI-NEWS - Statens Serum Institut [Internet]. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2013/No%2020%20-%202013.aspx>
- [36] Årsrapporter om børnevaccinationsprogrammet [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccinationsdaekning-og-aarsrapporter/arsrapporter-om-bornevaccinationsprogrammet>
- [37] Public Health England, Human papillomavirus coverage in adolescent females in England 2015-16.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2017]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/578729/HPV_vaccination-_2015-16.pdf
- [38] HPV vaccination programme: change from 3 to 2 doses - GOV.UK [Internet]. [cité 18 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/schedule-change-from-3-to-2-doses-in-the-hpv-vaccination-programme>

- [39] Vaccination for Human Papillomavirus (HPV) (Indicator 22) [Internet]. Norwegian Institute of Public Health. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.fhi.no/en/op/Indicators-for-NCD/vaccine-and-screening/hpv-vaccine-indicator-22/>
- [40] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:565–80.
- [41] Cuzick J, Castañón A, Sasieni P. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20–29 in the UK. *Br J Cancer*. 2 mars 2010;102(5):933-9.
- [42] Uhart et al. Loss Of Opportunity Linked With The Suboptimal Coverage Rate Of Hpv Vaccination In France. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A462. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1198. Epub 2015 Oct 20
- [43] Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal, *Cresge et InVS*, mars 2007
- [44] Hall MT, Simms KT, Lew J-B, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 1 janv 2019;4(1):e19-27.
- [45] Lim WT, Sears K, Smith LM, Liu G, Lévesque LE. Evidence of effective delivery of the human papillomavirus (HPV) vaccine through a publicly funded, school-based program: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *BMC Public Health* [Internet]. 3 oct 2014 [cité 10 févr 2019];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198791/>
- [46] (PDF) Human papillomavirus vaccine coverage among female Australian adolescents: Success of the school-based approach [Internet]. ResearchGate. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/258250508_Human_papillomavirus_vaccine_coverage_among_female_Australian_adolescents_Success_of_the_school-based_approach
- [47] (PDF) Achieving high and equitable coverage of adolescent HPV vaccine in Scotland [Internet]. ResearchGate. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/256201976_Achieving_high_and_equitable_coverage_of_adolescent HPV_vaccine_in_Scotland
- [48] Literature review of HPV vaccine delivery strategies: Considerations for school- and non-school based immunization program - ScienceDirect [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13016320>
- [49] Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: A systematic review | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/223962491_Factors_associated_with HPV_vaccine_uptake_in_teenage_girls_A_systematic_review
- [50] Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, et al. Interventions to Improve HPV Vaccine Uptake: A Systematic Review. *Pediatrics*. 1 juill 2016;138(1):e20153863.
- [51] Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU) Analyse de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1025

- [52] Zou H, Grulich AE, Cornall AM, Tabrizi SN, Garland SM, Prestage G, et al. How very young men who have sex with men view vaccination against human papillomavirus. *Vaccine*. 2014;32(31):3936-41.
- [53] (PDF) Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews [Internet]. ResearchGate. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/275278539_Strategies_intended_to_address_vaccine_hesitancy_Review_of_published_reviews
- [54] Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. mai 2015;15(5):565-80.
- [55] Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, Law MG. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. *Sex Health*. sept 2007;4(3):147-63.
- [56] Rubin RF, Kuttub HM, Rihani RS, Reutzel TJ. Patient adherence to three dose completion of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in a private practice. *J Comm Health*. 2012;37:1145–1150
- [57] Jiang Y, Gauthier A, Postma MJ, Ribassin-Majed L, LARGERON N, BRESSE X. A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. *Hum Vaccin Immunother*. 1 nov 2013;9(11):2285-95.
- [58] Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc*. 11 févr 2015;13(1):4.
- [59] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. *Vaccine*. 2015;33:4383–4384.
- [60] St Sauver JL, Finney Rutten LJ, Ebbert JO, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobson RM. Younger age at initiation of the Human Papillomavirus (HPV) vaccination series is associated with higher rates of on-time completion. *Prev Med*. août 2016;89:327-33.
- [61] Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, Castellsague X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF, Jr, Reisinger KS. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135–2145
- [62] Remschmidt C, Fesenfeld M, Kaufmann AM, Deléré Y. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC Public Health* [Internet]. 5 déc 2014 [cité 18 mars 2019];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289360/>
- [63] Godeau E, Vignes C, Duclos M, Navarro F, Cayla F, Grandjean H. [Factors associated with early sexual initiation in girls: French data from the international survey Health Behaviour in School-aged Children (HBSC)/WHO]. *Gynecol Obstet Fertil*. févr 2008;36(2):176-82.
- [64] Hirth JM, Tan A, Wilkinson GS, Berenson AB. Completion of the Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Series among Males with Private Insurance between 2006 and 2009. *Vaccine*. 6 févr 2013;31(8):1138-40.
- [65] Rubin RF, Kuttub HM, Rihani RS, Reutzel TJ. Patient adherence to three dose completion of the quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in a private practice. *J Comm Health*. 2012;37:1145–1150
- [66] Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans SJW, Black SB. Human papilloma virus

- immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2007;26(11):979-84.
- [67] A randomized intervention of reminder letter for human papillomavirus vaccine series completion. *J Adolesc Health.* 2015;56(1):85–90pmid:25438965
- [68] Effectiveness and net cost of reminder/recall for adolescent immunizations. *Pediatrics.* 2012;129(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/129/6/e1437pmid:22566415
- [69] Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, et al. Interventions to Improve HPV Vaccine Uptake: A Systematic Review. *Pediatrics.* 1 juill 2016;138(1):e20153863.
- [70] Williams N, Woodward H, Majeed A, Saxena S. Primary care strategies to improve childhood immunisation uptake in developed countries: systematic review. *JRSM Short Rep [Internet].* 25 oct 2011 [cité 13 févr 2019];2(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205560/>
- [71] Fu LY, Bonhomme L-A, Cooper SC, Joseph JG, Zimet GD. Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: A systematic review. *Vaccine.* 7 avr 2014;32(17):1901-20.
- [72] Ward K, Chow MYK, King C, Leask J. Strategies to improve vaccination uptake in Australia, a systematic review of types and effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health.* 2012;36(4):369-77
- [73] GD et al. Parents with doubts about vaccines: which vaccines and reasons why. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829793>
- [74] Vaccins anti-HPV: la couverture française et internationale [Internet]. REVUE GENESIS. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/vaccins-anti-hpv-la-couverture-francaise-et-internationale/>
- [75] The Vaccine Confidence Project [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vaccineconfidence.org/>
- [76] (PDF) Decline in HPV-vaccination uptake in Denmark - The association between HPV-related media coverage and HPV-vaccination [Internet]. ResearchGate. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/329554128_Decline_in_HP-vaccination_uptake_in_Denmark_-_The_association_between_HP-related_media_coverage_and_HP-vaccination
- [77] Witteman HO, Zikmund-Fisher BJ. The defining characteristics of Web 2.0 and their potential influence in the online vaccination debate. *Vaccine.* 28 mai 2012;30(25):3734-40.
- [78] The Impact of Social Networks on Parents' Vaccination Decisions [Internet]. ResearchGate. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/236186396_The_Impact_of_Social_Networks_on_Parents'_Vaccination_Decisions
- [79] Corcoran B, Clarke A, Barrett T. Rapid response to HPV vaccination crisis in Ireland. *The Lancet.* 26 mai 2018;391(10135):2103.
- [80] Heidi J Larson et al : Measuring vaccine confidence: analysis of data obtained by a media surveillance system used to analyse public concerns about vaccines : *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 606–13
- [81] Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014->

2019Plan cancer 2014-2019

- [82] Comité d'Orientation de la Concertation Citoyenne sur la Vaccination. *Rapport sur la vaccination*. Paris: Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, November 30, 2016 (<http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>).
- [83] Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.

Glossaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CMU-c : Couverture Maladie Complémentaire universelle
CV : Couverture Vaccinale
FCU : Frottis cervico-utérin
HAS : Haute autorité de santé
HCSP : Haut conseil de la santé publique
HPV : papillomavirus humain
InVS : Institut de veille sanitaire
IST : Infections sexuellement transmissibles
OMS : Organisation mondiale de la santé
RU : Royaume-Uni

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : Les programmes de vaccination prophylactique contre le virus du papillome humain constituent une initiative majeure de santé publique dans le monde entier. Selon les données actuelles, la couverture vaccinale en France reste parmi les plus basses au niveau des pays industrialisés. Le but de ce travail est de faire l'état des lieux de l'efficacité, des modalités de mise en place et des perspectives d'avenir de la vaccination anti-HPV en France et à travers le monde.

Matériel et Méthode : Une revue de la littérature a été réalisée pour cette étude. Dans un premier temps, nous avons recherché les données d'efficacité des essais cliniques pré-AMM des vaccins anti-HPV disponibles puis les données d'impact de cette vaccination dans le monde réel. Notre deuxième axe de recherche s'est appliqué à déterminer dans quel contexte vaccinal anti-HPV de tels résultats peuvent être réalisés, puis à le comparer au contexte français. En troisième lieu, nous avons cherché à évaluer dans quelle mesure les modalités appliquées dans les différents programmes vaccinaux internationaux leur permettait d'accéder à une couverture vaccinale jugée optimale.

Résultats et discussion : En France, la dynamique de vaccination connaît une inflexion et le taux de couverture vaccinale reste très faible et bien loin des objectifs fixés par les autorités de santé. Pourtant, l'impact des programmes de vaccination anti-HPV dans le monde réel est de plus en plus évident, en particulier dans les pays à forte couverture vaccinale. La stratégie des programmes vaccinaux adoptée dans ces pays diverge de la stratégie française en termes de recommandations ainsi que sur les modalités de distribution, de communication et de suivi. Une distribution scolaire mais aussi et surtout dans le cadre d'un programme gratuit apparaît comme un facteur clef de la réussite de ces programmes. La vaccination anti-HPV lorsqu'elle est mixte et débutée précocement semble également associée à une meilleure couverture vaccinale. D'autres outils tels que la mise en place d'un registre national de vaccination et une gestion optimale de la communication et de la médiatisation autour du vaccin peuvent apporter un soutien à la mise en œuvre d'un programme vaccinal. Dans le climat de défiance envers la vaccination actuellement observé en France, ces différents outils sont des points d'optimisation potentiels de la politique vaccinale française anti-HPV.

Conclusion : Une vaccination HPV précoce, organisée, médiatisée et volontariste semble être la clé dans plusieurs états d'une couverture vaccinale optimale et d'une bonne observance du schéma vaccinal, conditions non réalisées à ce jour en France. Une politique vaccinale nationale de santé publique permettrait par l'accès généralisé et gratuit au vaccin de gommer les actuelles inégalités sociales d'accès à la prévention primaire comme secondaire, et d'assurer un suivi au long cours par la création d'un registre national de vaccination.

Mots-clefs : Papillomavirus humain, programme vaccinal, vaccination anti-HPV, couverture vaccinale, efficacité vaccinale