



HAL
open science

Place de la vaccination anti-HPV dans la pratique des médecins généralistes

Marine Degoue

► **To cite this version:**

Marine Degoue. Place de la vaccination anti-HPV dans la pratique des médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02363661

HAL Id: dumas-02363661

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02363661>

Submitted on 14 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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

**PLACE DE LA VACCINATION ANTI-HPV
DANS LA PRATIQUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOMÉ D'ÉTAT

Marine DEGOUE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT AU CHU DE GRENOBLE

LE : 29/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Didier RIETHMULLER

Membres : Monsieur le Professeur Olivier ÉPAULARD (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Arnaud SEIGNEURIN

Madame le Docteur Mathilde COUDREUSE

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS PROFESSIONNELS

A Monsieur le Professeur Didier RIETHMULLER,

Je vous remercie de votre intérêt pour mon travail et de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Olivier ÉPAULARD,

Je vous remercie pour votre accompagnement et votre patience tout au long de ce travail de thèse. Merci pour le temps consacré et la rigueur de vos corrections et commentaires. C'est un honneur d'avoir pu travailler à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Arnaud SEIGNEURIN,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail ce jour. Soyez assuré de ma profonde considération.

A Madame le Docteur Mathilde COUDREUSE,

Je te remercie de tes conseils en tant que tutrice. Je suis touchée que tu fasses partie de mon jury aujourd'hui, merci.

A tous mes anciens maîtres de stage : chefs, assistants ou internes, merci pour tout ce que vous m'avez appris, vos conseils, votre bienveillance, votre implication dans votre travail et dans notre formation à tous.

A toutes les super équipes soignantes que j'ai pu avoir, merci pour votre accueil, votre soutien et votre sens du travail d'équipe ; sans oublier les craquages et vos talents pâtisseries !

Aux organismes qui ont accepté de diffuser le questionnaire, et à tous les médecins généralistes qui ont bien voulu prendre le temps de répondre mon questionnaire et ont rendu possible cette étude.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A ma famille, papy & mamie, papa & maman, Robin & Océane, merci juste pour tout, vous êtes irremplaçables et vous passerez toujours en premier ; je vous aime. Et aux animaux ...

*Aux copines qui sont là depuis le début, ou presque : **Valentine, Emilia, Marie, Solène, Sophie, Jessica**, je ne sais pas comment tout dire alors simplement merci pour tout ce qu'on a traversé sur ces dix années, ~~vos~~ ~~ponctualité~~ toutes vos qualités :p et surtout votre soutien tout du long.*

*A **Lauriane**, princesse mais pas toujours, pour ta franchise, ton soutien, tes avis boulot ou perso, les burgers et les ravioles au foie gras, avoir appris mon prénom à Agathe et aussi comment me mettre à la porte XD*

*A **Lucile**, pour toutes nos (trop nombreuses ?) crises compulsives, pour continuer à s'écrire pour tout et rien.*

*A la **team OASIS***

*Salomé, pour ton aide dans l'adversité, nos pétages de plombs et les compensations derrière, pour les paillettes et la fausse neige de partout, t'es au top **Binôme** !*

Marie, pour ton enthousiasme et ton jeté de cheveux ananas.

Florian, pour avoir soudé les troupes et, surtout, pour le fameux « No Way ! »

Aldric, pour ton phlegme légendaire, et être le seul à demander à bouffer avant moi.

Déborah, tu as fait honneur à ta profession même si tu n'as pas fait beaucoup d'efforts pour casser mes escarpins^^

Morgane, pour tes talents œnologiques :p

*A la bouteille de vin abandonnée dans le bureau, à Deliveroo[®], et aux Mo-ji-tos (façon **ALM** bien sûr)*

*A la **team ROCKET**,*

Florent, deux semestres à me supporter c'était osé, merci pour ta magnanimité :D

Sara, pour avoir su reconnaître notre génialité et t'y être associée.

Vous êtes intenables en période de coupe du monde mais pour le reste vous êtes au taquet !

*A mes **co-internes** de gynéco, plus particulièrement aux spé qui ont été bien patients et disponibles pour nous.*

SOMMAIRE

ABREVIATIONS ET ACRONYMES	9
I. INTRODUCTION	10
A/ LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS	10
1. INFECTION A HPV	10
2. CLAIRANCE VIRALE	11
3. POTENTIEL ONCOGENE	12
B/ CANCERS LIES A HPV	15
C/ VACCINATION	17
1. COMPOSITION	17
2. EFFICACITE	18
3. QUELQUES DONNEES A L'ETRANGER	18
4. CALENDRIER VACCINAL FRANÇAIS	20
5. COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE	20
6. RECOMMANDATIONS CHEZ LES HOMMES	22
II. MATERIEL ET METHODE	24
A/ TYPE D'ETUDE	24
B/ SUPPORT DE L'ETUDE	24
1. DESCRIPTION DU QUESTIONNAIRE	24
2. DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE	25
3. PERIODE D'ENQUETE	26
C/ POPULATION CIBLE	26
1. CRITERES D'INCLUSION	26
2. CRITERES D'EXCLUSION	26
D/ OBJECTIFS DE L'ETUDE	26
E/ RECUEIL DES DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES	27
F/ ETHIQUE	29
III. RESULTATS	30
IV. DISCUSSION	48
V. CONCLUSION	55
VI. RESUME	56
VII. ABSTRACT	57
VIII. ANNEXE	58
IX. BIBLIOGRAPHIE	63
X. SERMENT HIPPOCRATE	69

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

BCG	vaccin contre la tuberculose
CDK	kinase dépendante des cyclines
CIN	néoplasie cervicale intra-épithéliale
CIN 1	néoplasie cervicale intraépithéliale de bas grade
CIN 2	néoplasie cervicale intraépithéliale intermédiaire (souvent regroupée avec les CIN 3)
CIN 3	néoplasie cervicale intraépithéliale de haut grade
CMH1	complexe majeur d'histocompatibilité 1
dTcaP	vaccin combiné diphtérie tétanos coqueluche poliomyélite
dTP	vaccin combiné diphtérie tétanos poliomyélite
E6AP	protéine associée à E6
FCU	frottis cervico-utérin
HiB	<i>Haemophilus influenzae B</i>
HPV	papillomavirus humain
HPV-HR	HPV à haut risque oncogène
HSH	hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
HSPC	Haut Conseil de la Santé Publique
IFN	interféron
IFR	facteur de régulation de l'interféron
IL 10	interleukine 10
IST	infection sexuellement transmissible
IQT	interquartiles
JEDI	Journée d'Enseignement en Infectiologie
JPC	jonction pavimento-cylindrique
MenACWY	vaccin méningococcique quadrivalent ACWY
OR	odds ratio
pRB	protéine du rétinoblastome
ROR	vaccin combiné rougeole oreillons rubéole
RSPS	Réseau Social des Professionnels de Santé
TAP1	transporteurs associés à la protéine antigène 1
TERT	Reverse Telomerase Human Transcriptase
TNF alpha	facteur de nécrose tumorale alpha
URPS	Unions Régionales des Professionnels de Santé
USA	États-Unis d'Amérique
VHB	virus de l'hépatite B

I. INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus dont la prévalence à la fois chez les femmes et les hommes en fait la première infection sexuellement transmissible (IST) dans le monde. Or, une infection persistante par un génotype d'HPV à haut risque oncogène peut évoluer jusqu'à un cancer invasif notamment au niveau du col utérin (*Tableau 1*).

Ces virus sont également associés à d'autres types de lésions, bénignes et/ou malignes, chez les femmes mais aussi chez les hommes, qui pourraient reculer grâce à la vaccination et son expansion.

Cancer	Prévalence HPV ^{1 2 3}
Col de l'utérus	100%
Anal	> 85%
Oro-pharyngé	> 25%
Pénien, vaginal, vulvaire	Environ 50%

Tableau 1 : Prévalence HPV dans les cancers selon leur localisation

A/ Les papillomavirus humains

1. Infection à HPV

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN double brin, sans enveloppe, possédant un tropisme cutané et/ou muqueux en fonction duquel ils infectent différentes populations cellulaires, où ils peuvent engendrer différentes lésions^{4 5} (*Tableau 2*).

Localisation	Lésions retrouvées	Génotypes viraux associés
Peau	Verrues palmo-plantaires, vulgaires, planes	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 (27, 49, 75 à 77 et 60 chez ID)
	Epidermodysplasie verruciforme (EV)	3, 5 , 8 , 9, 10, 12, 14 , 15, 17 , 19, 20 à 25, 36, 46, 47 , 50
	Carcinome verruqueux	6, 16°, 11°
	Carcinome cutané à cellules squameuses	41, 48
Muqueuses génitales et anale	Cancer du col utérin, cancers ano-génitaux	16° , 18° , 31* , 33* , 34, 35, 39, 45* , 51, 52* , 56, 58* , 59, 66, 68, 69
	Lésions dysplasiques	6° , 11° , 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66 + génotypes du carcinome du col
	Condylome acuminé	6° , 11° , 34, 54
	Dyskératose vulvaire	16° , 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6°, 11°, 16°
Muqueuse laryngée	Papillome laryngé	6° , 11, 32
	Carcinome laryngé	16°, 18°

En gras : associés aux cancers cutanés sur EV

° : couverts par le GARDASIL[®]

*: couverts en plus par le GARDASIL9[®]

Tableau 2 : Génotypes HPV et lésions associées

2. Clairance virale

Dans plus de 80% des cas, on observe, après acquisition de l'infection, une élimination du virus par le système immunitaire en 6 mois à 2 ans (*Figure 1*).

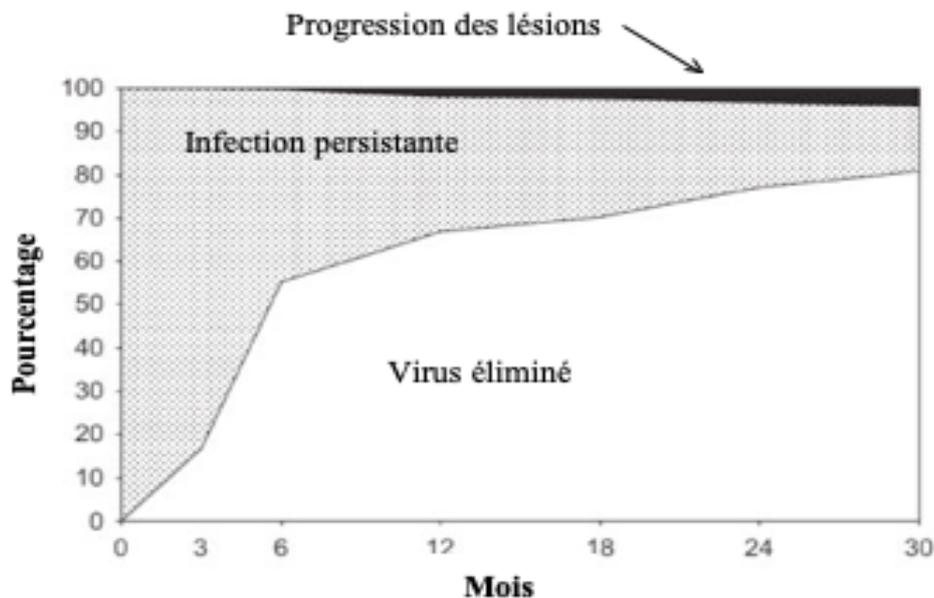


Figure 1 : Clairance des HPV oncogènes sur 30 mois (n=800 infections)⁶

3. Potentiel oncogène

En cas d'infection persistante, ces virus peuvent manifester leur potentiel oncogène^{7 8} qui varie selon le génotype viral (*Tableau 3*).

Haut risque oncogène (HR)	16°, 18°, 31*, 33*, 35, 39, 45*, 51, 52*, 56, 58* et 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque établi	6°, 11°, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
Risque indéterminé	2a, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 55, 57, 62, 67, 69, 71, 74, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91

Tableau 3 : Classification des types HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène

Les cellules-cibles des HPV sont les cellules de la couche basale de l'épithélium. Ils peuvent les atteindre soit directement au niveau de la zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC) du col de l'utérus, soit par le biais de microlésions de la surface épithéliale.

Les cellules infectées peuvent prendre un aspect de koïlocytes, caractérisés par la présence d'un noyau de grande taille et d'une vacuole contenant les particules virales (*Figure 2*).

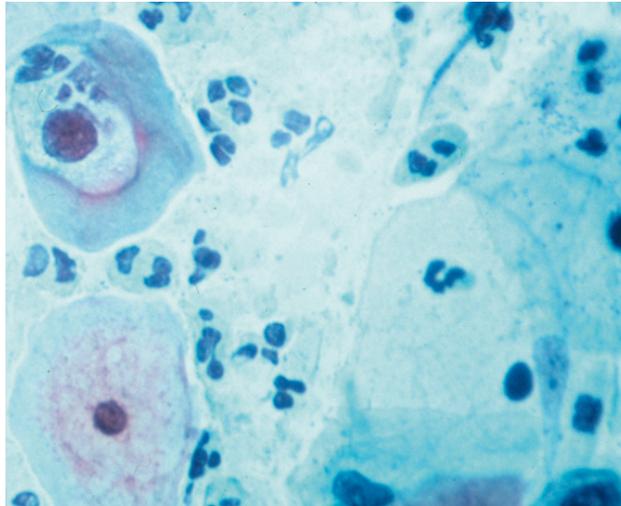


Figure 2 : koïlocytes (source : campus-cerimes)

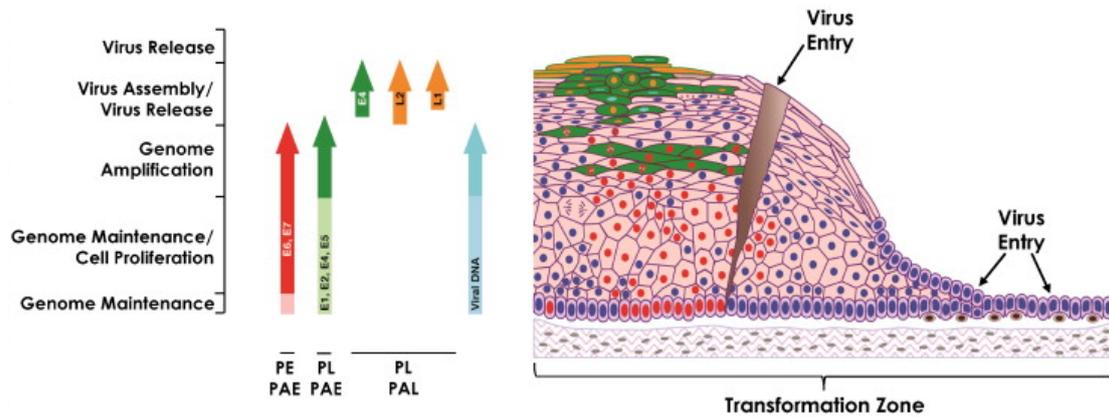
L'oncogénicité peut alors s'exercer grâce aux protéines oncogènes E6 et E7⁹ qui favorisent la progression du cycle cellulaire et inhibent l'apoptose via des interactions avec les produits des gènes suppresseurs de tumeur (*Figure 3*).

E6 se lie à la protéine associée à E6 (E6AP), qui fonctionne comme une protéine ligase d'ubiquitine. Le complexe E6 / E6AP lie ensuite la région centrale de p53, pour devenir la cible du protéasome via l'ubiquitination. Cette interaction de E6 avec la protéine p53 conduit à la destruction de cette dernière et a pour effet d'empêcher l'apoptose, et de lever l'inhibition de la réplication de cellules présentant des mutations. Plus particulièrement, la protéine E6 du HPV-16 peut activer la transcription du gène de la sous-unité protéique de la télomérase (TERT) et donc induire une activité télomérase dans les cellules épithéliales

empêchant le raccourcissement des télomères et conduisant à une prolifération continue des cellules infectées¹⁰.

E7, quant à elle, permet une dérégulation du cycle cellulaire grâce à de multiples interactions avec des protéines régulatrices du cycle cellulaire. Elle rompt le complexe protéine du rétinoblastome (pRB) / facteur de transcription E2F en se liant à pRB. E7 peut également activer les facteurs de transcription E2F1 et AP-1 directement. Par ailleurs, elle lève la répression de la transcription en se liant aux protéines p107 et p130 pour rompre les complexes formés avec les facteurs de transcription E2F4 et E2F5 ; et aux protéines p21 et p27, inhibitrices de la kinase dépendante des cyclines (CDK).¹¹

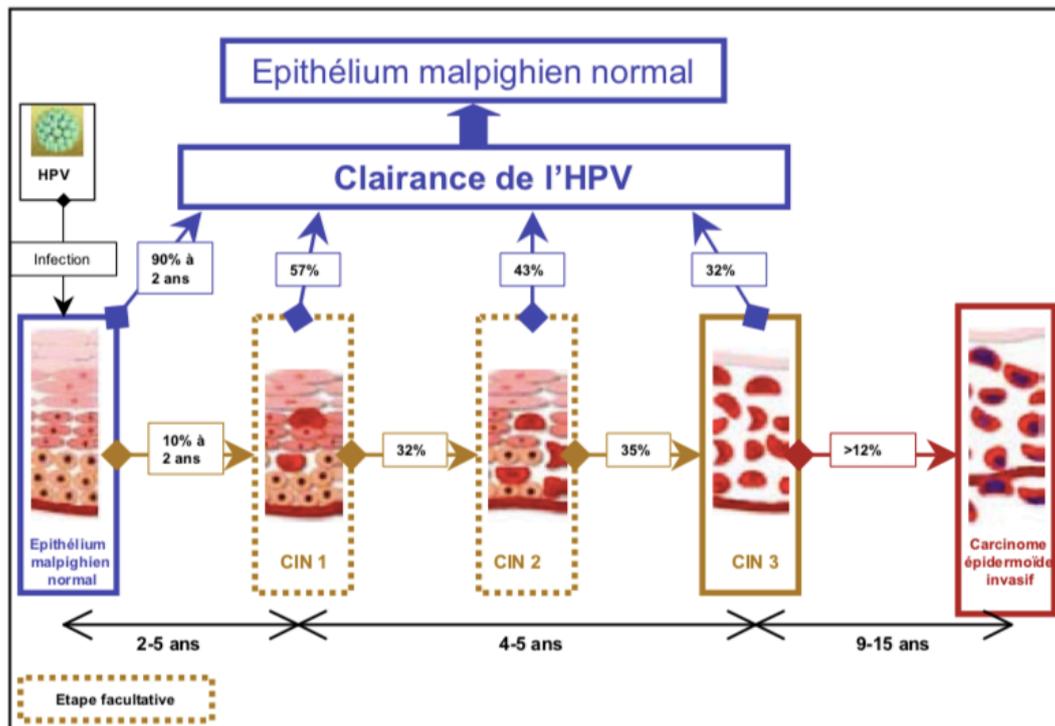
De plus, les E6 et E7 des HPV à haut risque oncogène agissent pour masquer l'infection au système immunitaire¹². E6 interfère avec le facteur de transcription IRF-3 et empêche ainsi la synthèse d'interféron β (IFN β) ; E7 interagit avec IRF-1 afin de prévenir la synthèse d'IFN α et β . E6 restreint la présentation des antigènes viraux aux cellules de Langerhans en diminuant les niveaux de la protéine d'adhésion (cadhérine-E), tandis que E7 réduit l'expression des transporteurs associés à la protéine antigène 1 (TAP1) et, en conséquence, l'action du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). Les deux onco-protéines minorent l'expression de la cytokine pro-inflammatoire, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et majorent celle de l'interleukine 10 (IL10), anti-inflammatoire.



*Figure 3 : Cycle des HPV-HR au sein de l'épithélium cervical*¹³

B/ Cancers liés à HPV

L'étude des cancers liés à HPV a notamment été réalisée via l'étude des lésions du col de l'utérus induites par les HPV 16 et 18. L'évolution depuis l'infection jusqu'au stade de cancer est un processus qui prend plus de 10 ans, d'où l'intérêt d'un dépistage régulier des lésions précancéreuses par FCU (*Figure 4*). Le cancer du col de l'utérus touchait 2920 femmes en France en 2018 avec une mortalité estimée à 1117 personnes (soit un taux d'incidence de 8,7/100 000 et un taux de mortalité de 3,3/100 000)¹⁴ ce qui en faisait la 12^{ème} cause de décès par cancer chez les femmes en terme de fréquence. Deux moyens de prévention existent face à ce cancer : la prévention primaire avec la vaccination et, la prévention secondaire, avec le dépistage organisé par frottis cervico-vaginal généralisé en 2010.



CIN = néoplasies cervicales intra-épithéliales

*Figure 4 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus*¹⁵

Le rôle des HPV a également été mis en évidence dans les lésions malignes d'autres sites anatomiques (*Tableau 1*). Ces autres cancers associés aux HPV sont majoritairement dus aux HPV 16 et 18 (86 à 95%¹⁶). En termes de prévalence, le cancer du col de l'utérus est suivi par les cancers de l'anus et de l'oropharynx qui touchent à la fois les femmes et les hommes, mais qui ne sont pas visés par des programmes de dépistage systématisé (*Figure 5*).

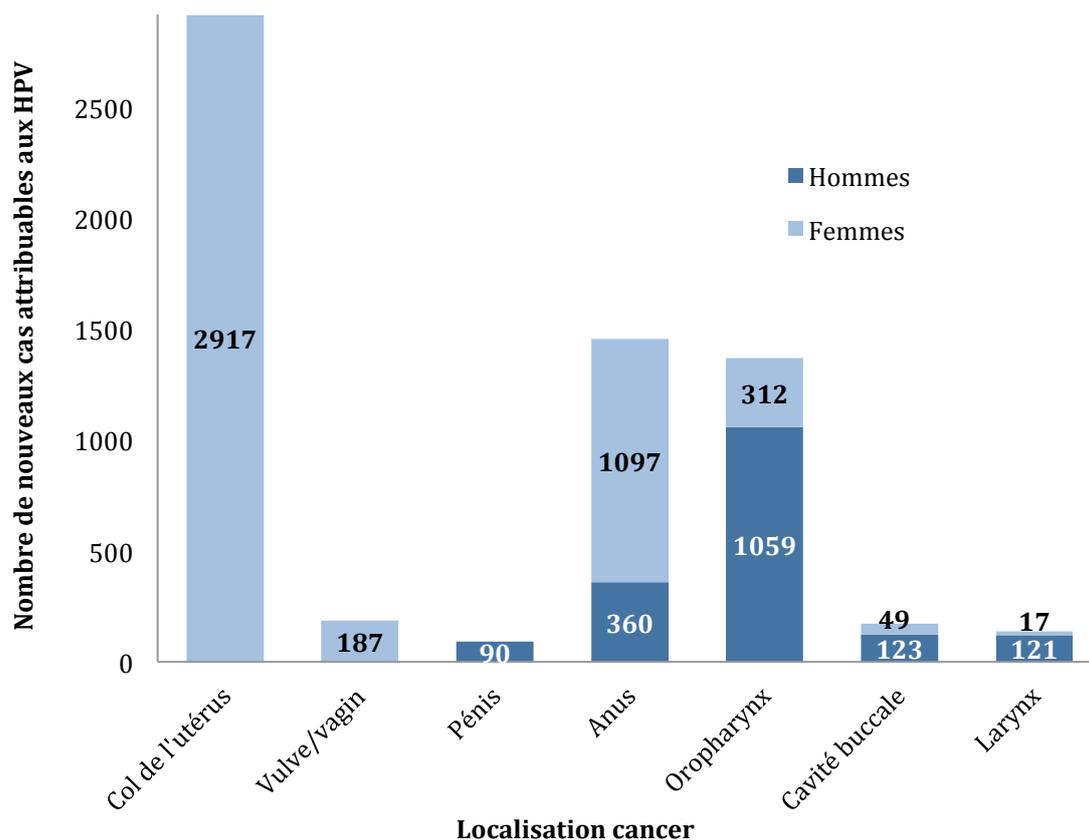


Figure 5 : Nombre de nouveaux cas de cancers liés aux HPV en 2015, en France, selon la localisation et le genre¹⁷

C/ Vaccination

1. Composition

La composition de chacun des vaccins anti-HPV est la même sur le plan antigénique : la protéine de capsid L1 de chaque génotype de HPV produite sur des cellules de levure grâce à la technique de l'ADN recombinant, multimérisée sous forme de pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure grâce à la technique de l'ADN recombinant ; et du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe comme adjuvant.

Le vaccin nonavalent couvre les HPV responsables de près de 90% des cancers du col utérin¹⁸.

2. Efficacité

L'efficacité vaccinale sur les lésions dues à HPV est particulièrement élevée si la vaccination survient avant la première exposition¹⁹. D'après l'analyse groupée de Kjaer & al.²⁰, l'efficacité du vaccin quadrivalent sur les lésions cervicales CIN2 ou plus avancées est de 98,2% (IC 95% : 93,3-98,8) en per protocole (femmes ayant reçu les 3 doses de vaccin en moins d'un an et séronégatives à l'inclusion et à M+1 de la troisième injection) et 51,5% (IC 95% : 40,6-60,6) en intention de traiter. Pour les lésions vulvaires et vaginales, l'efficacité sur les grades VIN2/3 ou plus avancées est de 100% en per protocole (IC 95% : 82,6-100) et 79% en intention de traiter (IC 95% : 56,4-91). Quant aux cancers anaux, selon l'étude de Palefsky et al.²¹ chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), l'efficacité du vaccin quadrivalent, en intention de traiter, est de 25,7% (IC à 95% : -1,1-45,6) pour les lésions dues à tout type de HPV et de 50,3% (IC 95% : 25,7-67,2) pour celles dues aux HPV 6, 11, 16 ou 18.

Une protection croisée contre les HPV 31, 33, 45 a été mise en évidence. Enfin, pour une couverture vaccinale supérieure à 50%, un bénéfice en termes de protection collective (pour les hommes et les femmes non vaccinées) a été mis en évidence^{22 23}.

3. Données à l'étranger : couverture vaccinale et impact

a) Angleterre

L'Angleterre a instauré la vaccination scolaire des jeunes filles avec le vaccin bivalent en 2008 ; la couverture vaccinale était estimée à 84% en 2016. L'augmentation de la couverture vaccinale a été associée à une diminution de la prévalence des génotypes 16 et 18

selon Mesher et al.²⁴ avec un effet de groupe sur les femmes plus âgées et une diminution des HPV 31, 33 et 35.

b) Etats-Unis d'Amérique

Aux USA, la vaccination des garçons de 11 à 12 ans a été introduite fin 2011, avec un rattrapage des 13-21 ans. La vaccination est également recommandée pour les HSH jusqu'à 26 ans et pour les personnes immunodéprimées. Les filles bénéficiaient du vaccin depuis 2006.

D'après Markowitz et al.²⁵, la vaccination a permis, entre 2003-2006 et 2011-2014, une diminution de 71% de la prévalence des 4 génotypes vaccinaux de HPV dans les échantillons cervico-vaginaux chez les 14 à 19 ans et de 61% chez les 20 à 24 ans ; une diminution de la prévalence des verrues anogénitales chez les filles âgées de 15 à 19 ans, passant de 2,9 / 100 000 personnes-année en 2006 à 1,8 / 100 000 personnes-année en 2010 ; ainsi qu'une diminution des lésions CIN2 et plus avancées.

Selon Han et al.²⁶, en 2017, la couverture vaccinale chez les garçons / jeunes hommes était de 10,7% contre 31,5% chez les filles / jeunes femmes. Dans ce contexte, la prévalence des HPV chez les hommes (prélèvements pénien) était supérieure à celle des HPV chez les femmes (prélèvements vaginaux) (45,2% vs 26,8%).

Dès 2015, l'incidence annuelle des cancers oro-pharyngés liés à HPV a dépassé, aux USA, celle des cancers du col utérin (le même phénomène a été constaté au Royaume-Uni en 2016²⁷).

c) Australie

L'Australie a implanté la vaccination anti-HPV en milieu scolaire avec le vaccin quadrivalent pour les filles en 2007, puis pour les garçons en 2013. La couverture vaccinale obtenue est de 70% permettant une diminution de la prévalence des HPV ciblés par le vaccin,

chez les femmes âgées de 18 à 35 ans, de 92% selon Machalek et al.²⁸, et une baisse significative des lésions cervicales de haut grade²⁹. Par ailleurs, avant la mise en place de la vaccination des garçons, une protection de groupe a été mise en évidence avec une baisse de la séroprévalence des 4 HPV vaccinaux et une baisse également des verrues génitales chez les femmes et les hommes hétérosexuels^{30 31}.

4. Calendrier vaccinal français

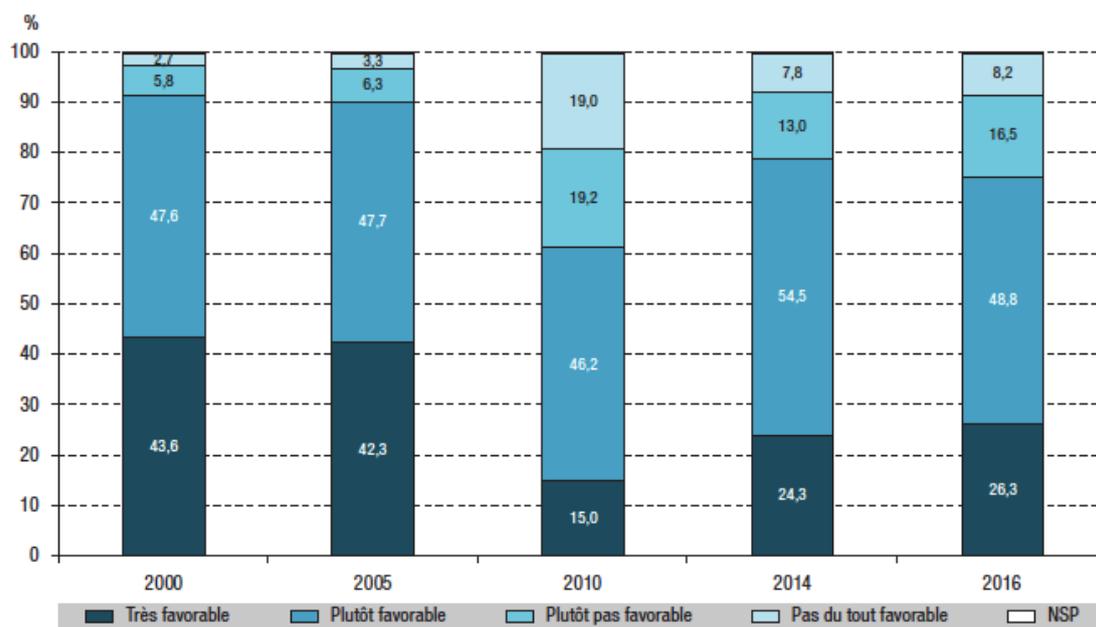
La vaccination anti-HPV a d'abord été recommandée en France à partir de 2007 chez les adolescentes qui n'avaient pas encore été exposées au risque d'infection par HPV, ou dans l'année qui suit les premiers rapports, entre 14 et 23 ans. Le calendrier a progressivement évolué : ainsi, en 2013, la vaccination a été recommandée chez les adolescentes de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus quelle que soit la date de leurs premiers rapports sexuels. Puis, en 2016, le Haut Conseil de la Santé Publique (HSPC) a étendu cette recommandation aux HSH jusqu'à 26 ans (recommandation inscrite au calendrier vaccinal à partir de 2017), tandis que l'âge limite pour le rattrapage chez les femmes était maintenu 19 ans³². Depuis 2018, c'est un vaccin nonavalent (Gardasil9[®]) qui remplace le Gardasil[®] quadrivalent, permettant une prévention complémentaire contre les génotypes oncogènes 31, 33, 45, 52, et 58.

5. Couverture vaccinale en France

En 2015, la couverture vaccinale française contre HPV chez les jeunes filles était inférieure à 20%^{33 34} ; il s'agit de l'une des plus basses d'Europe³⁵. Cela peut être, pour partie, dû au fait qu'en France, il existe un important niveau de défiance vis-à-vis des vaccins, en

général^{36 37} (*Figure 6*). Cette défiance découle sans doute, entre autres, des nombreuses polémiques survenues ces 20 dernières années : le vaccin contre l'hépatite B déclencherait la sclérose en plaques (la suspension de la vaccination scolaire en 1998 ayant apporté des arguments aux tenants de cette théorie), le Gardasil[®] aurait le même effet, les sels d'aluminium utilisés comme adjuvants provoqueraient une maladie appelée myofasciite à macrophages, l'immunité vaccinale serait moindre que celle engendrée par la maladie elle-même (par exemple pour la rougeole)...

Le seul lien statistiquement démontré entre la vaccination anti-HPV (Gardasil[®] et Cervarix[®]) et l'apparition de maladies auto-immunes est une augmentation du nombre de cas de Guillain-Barré de 1 à 2 cas pour 100 000³⁸, dans une seule étude, en France.



Sources : Baromètres santé 2000, 2005, 2010, 2014, 2016, Santé publique France. NSP : ne sait pas.

Figure 6 : Evolution de l'adhésion à la vaccination en général, en France (%) dans la population des 18-75 ans³⁹

6. Recommandations chez les hommes

Actuellement, en France, la vaccination anti-HPV est donc conditionnée par la sexualité chez les hommes ; à l'inverse, plusieurs pays ont décidé de vacciner indifféremment les deux sexes^{40 41 42}. Il s'agit des USA, du Canada, de l'Australie, de la Suisse, de l'Autriche, de la Croatie, du Liechtenstein, de la République Tchèque et, plus récemment, du Royaume-Uni (juillet 2018).

En effet, les lésions dues à HPV, y compris les cancers, ne sont pas l'apanage des femmes et, étant donnée la faible couverture vaccinale de ces dernières, les hommes hétérosexuels ne peuvent bénéficier d'une protection indirecte satisfaisante. Pour les HSH, la vaccination étant plus efficace lorsqu'elle est précoce (avant les premiers rapports contaminants), une vaccination indifférenciée filles / garçons à l'adolescence serait théoriquement plus bénéfique. Pour les deux sexes, contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe pas de dépistage organisé des cancers liés aux HPV.

En France, seuls les médecins (toutes spécialités confondues) et les sages-femmes (pour la femme, le nouveau-né et son entourage, jusqu'à 2 mois après l'accouchement) ont le droit de prescrire les différents vaccins (la vaccination antigrippale par les pharmaciens représentant encore une exception). A travers le statut de médecin traitant, les généralistes ont à la fois un rôle central dans le suivi individualisé des malades et un rôle à jouer pour la santé publique en termes de prévention. La vaccination s'intègre dans ces deux fonctions. Ainsi, pour chercher à comprendre la faible couverture vaccinale contre HPV dans le pays, nous avons voulu étudier la place de la vaccination anti-HPV dans la pratique des médecins généralistes : quelle en est leur opinion ? Comment la mettent-ils en œuvre, à la fois chez les jeunes filles et les HSH ? Quels freins expriment-ils à la réalisation de ce vaccin ? Quelles évolutions suggèrent-ils ?

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A/ Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative, descriptive basée sur un auto-questionnaire anonyme en ligne.

B/ Support de l'étude

1. Description du questionnaire

Le questionnaire (*Annexe A*) a été construit sur la plateforme en ligne Limesurvey. Il était constitué de trois parties distinctes :

- La première partie permettait de recueillir les données concernant le praticien telles que le sexe, l'âge, le secteur d'installation, la fréquence des consultations gynécologique, ainsi que la connaissance habituelle ou non de l'orientation sexuelle de leurs patients.
- La seconde partie concernait la vaccination contre HPV chez les filles et jeunes femmes. Les différentes questions abordaient l'adhésion des praticiens au vaccin, leur pratique de cette vaccination, les freins qu'eux-mêmes ressentent vis-à-vis de ce vaccin et, ceux qu'ils ont pu identifier chez les jeunes filles ainsi que chez les parents de ces dernières.
- La troisième partie concernait la vaccination contre HPV chez les garçons et hommes. Les questions exploraient leur connaissance ou non des dernières recommandations visant les HSH, leur adhésion au vaccin, s'ils avaient déjà vacciné des

garçons/hommes, leur avis quant à la politique vaccinale, les freins ressentis par eux-mêmes et leurs patients par rapport à ce vaccin.

Plusieurs questions étaient formulées sous forme d'une échelle de 0 à 100. Le temps moyen nécessaire pour compléter le questionnaire était de 10 min.

2. Diffusion du questionnaire

Une requête de diffusion du questionnaire a été soumise à chacune des Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) de médecins généralistes libéraux et chacun des organismes de dépistage organisé par mail. Ont répondu favorablement à cette demande : l'URPS de Corse, « DOCVIE 86 » et « Gard-Lozère dépistage ».

Les généralistes inscrits au JEDI (Journée d'Enseignement en Infectiologie, organisée chaque année par les infectiologues des centres hospitaliers de l'arc alpin pour les médecins généralistes) ont aussi été sollicités par e-mail.

De plus, 539 médecins généralistes ont été contactés directement par e-mail par différents moyens :

- grâce aux coordonnées laissées lors de leur inscription au Réseau Social des Professionnels de Santé (RSPS) sur le site « e-synaps.com » créée par l'URPS AuRA (URPS Auvergne Rhône-Alpes),
- lors de recherches de remplaçants sur les sites internet des différents conseils de l'ordre,
- sur le groupe Facebook « Propositions de remplacements en Rhône-Alpes pour jeunes généralistes ».

Chaque médecin contacté était également invité à transmettre le lien du questionnaire à ses confrères.

3. Période d'enquête

Le questionnaire a été accessible du 24 juin 2018 au 1^{er} janvier 2019 inclus.

C/ Population cible

1. Critères d'inclusion

Le questionnaire s'adressait à l'ensemble des docteurs en Médecine Générale exerçant en métropole et ayant une activité libérale.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient : les spécialités autres que la médecine générale (pédiatrie...), une installation hors métropole, un exercice en activité salariée exclusive.

D/ Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de connaître la mise en pratique de la vaccination anti-HPV par les médecins généralistes pour les deux sexes.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'adhésion des praticiens à ce vaccin, leur avis quant à la politique vaccinale, les facteurs qui les refreinaient et les freins qu'ils avaient pu identifier chez leurs patients.

E/ Recueil des données et analyses statistiques

Les données ont été importées à partir de la plateforme Limesurvey sur laquelle les participants ont répondu au questionnaire.

Au total, 501 personnes ont accédé au questionnaire, 17 n'ont répondu à aucune question et 143 n'ont pas rempli le questionnaire au-delà de la première partie, et ont donc été exclues. Sur les 341 participations restantes : 320 questionnaires étaient complets ; 15 participants n'ont pas complété la troisième partie et 2 n'ont répondu que partiellement à cette dernière partie et, ces 17 participations ont été inclus dans l'analyse. Quatre participations ont été exclues car il s'agissait de médecins d'autres spécialités ou de réponses aberrantes. Au final, 337 participations ont été retenues pour les analyses (cf. *Figure 7*).

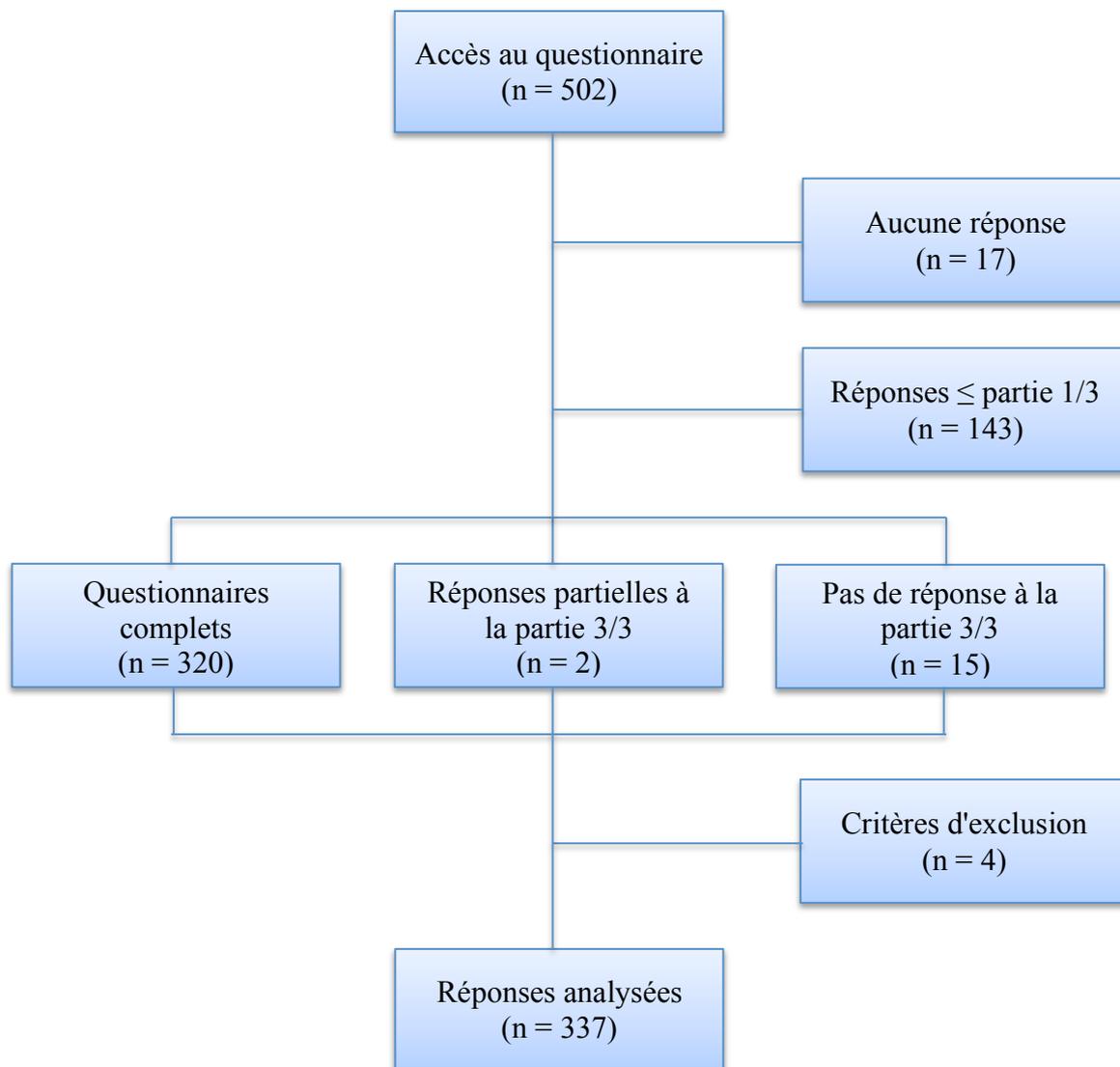


Figure 7 : Diagramme de flux

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Statview.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer deux groupes de valeurs quantitatives tandis que la corrélation entre les variables qualitatives bimodales était appréciée grâce au test du X^2 . Le lien entre 2 variables quantitatives était apprécié par le test de Spearman.

F/ Ethique

En introduction au questionnaire, les médecins participant étaient informés des objectifs de l'étude, de son caractère non obligatoire et, de la nature des informations recueillies. L'anonymat des réponses leur était assuré.

III. RÉSULTATS

A/ Données démographiques

Au total, 337 participations au questionnaire ont été retenues.

L'âge moyen des participants était de $44,4 \pm 12$ ans (extrêmes : 28 - 72 ans) ; il y avait 41,2% d'hommes et 58,8% de femmes.

Les médecins étaient installés depuis 9 ans en médiane [IQT 25-75 : 3-22]. Les secteurs d'installation « urbain » et « semi-rural » étaient prédominants (45,4% et 40,1% respectivement) face au secteur « rural » (14,5%) ; 52% étaient installés dans la région Auvergne-Rhône-Alpes (*Figure 8*).

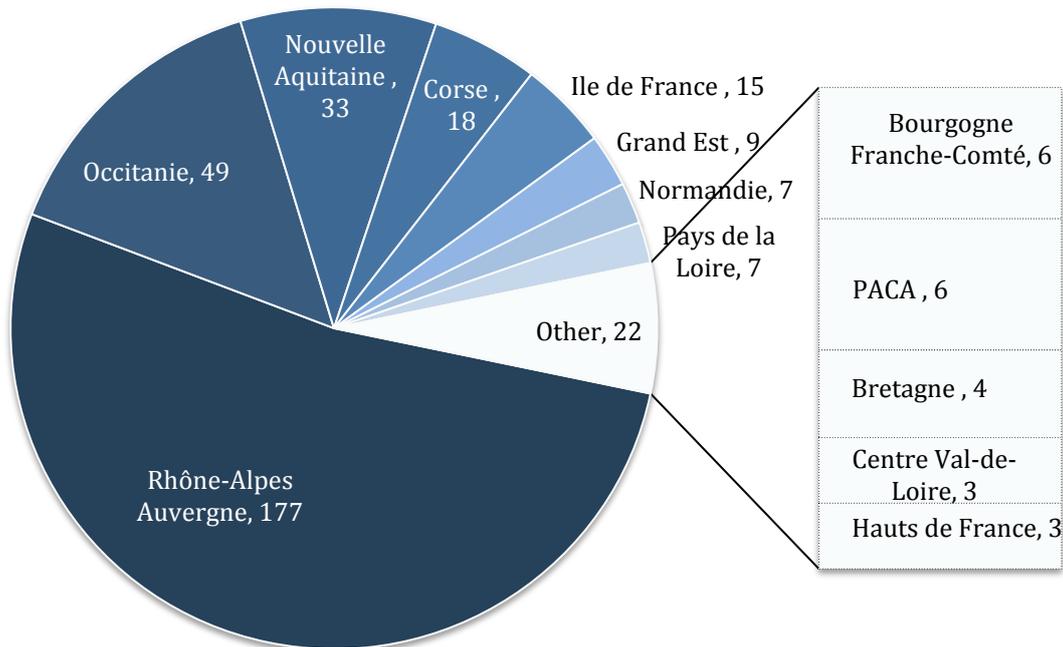


Figure 8 : Régions d'installation et effectifs

Les personnes âgées de 65 ans ou plus représentaient une minorité de leurs patients pour 46,9% des participants, environ la moitié de leur patientèle pour 45,4% d'entre eux, et plus de la moitié pour les 7,7% restants.

Un peu moins d'un tiers (31,75%) des médecins ayant répondu avait été maîtres de stage d'internes en médecine sur les 12 mois précédant le questionnaire.

La fréquence des consultations gynécologiques estimée par les praticiens se répartissait assez équitablement entre moins d'une par semaine (49,3%) et plus d'une par semaine (50,7%).

284 des praticiens (84,3%) déclaraient généralement connaître l'orientation sexuelle de leurs patients ; cependant 111 d'entre eux (32,9%) ne les interrogeaient pas ou rarement sur ce sujet. Les médecins qui réalisaient au moins une consultation gynécologique par semaine déclaraient plus fréquemment connaître l'orientation sexuelle de leurs patients que ceux réalisant moins d'une consultation gynécologique par semaine (60,1% *versus* 39,9%) ($p < 0,001$).

B/ Pratique du vaccin chez les filles / jeunes femmes

1. Scores de perception de la vaccination

Les médecins avaient, en règle générale, une perception positive du vaccin anti-HPV : sur l'échelle de 0 à 100, la médiane de « être favorable à la vaccination anti-HPV chez les filles » était de 99 [IQT 25-75 : 80-100], celle de l'évaluation de l'efficacité du vaccin de 80 [IQT 25-75 : 70-95] et celle de l'évaluation de la nécessité du vaccin de 90 [IQT 25-75 : 70-100].

Par ailleurs, la médiane de l'évaluation, sur une même échelle de 0 à 100, du caractère problématique des effets indésirables inhérents à ce vaccin était de 10 [IQT 25-75 : 0-30]. Ces réponses sont précisées dans la *Figure 9*.

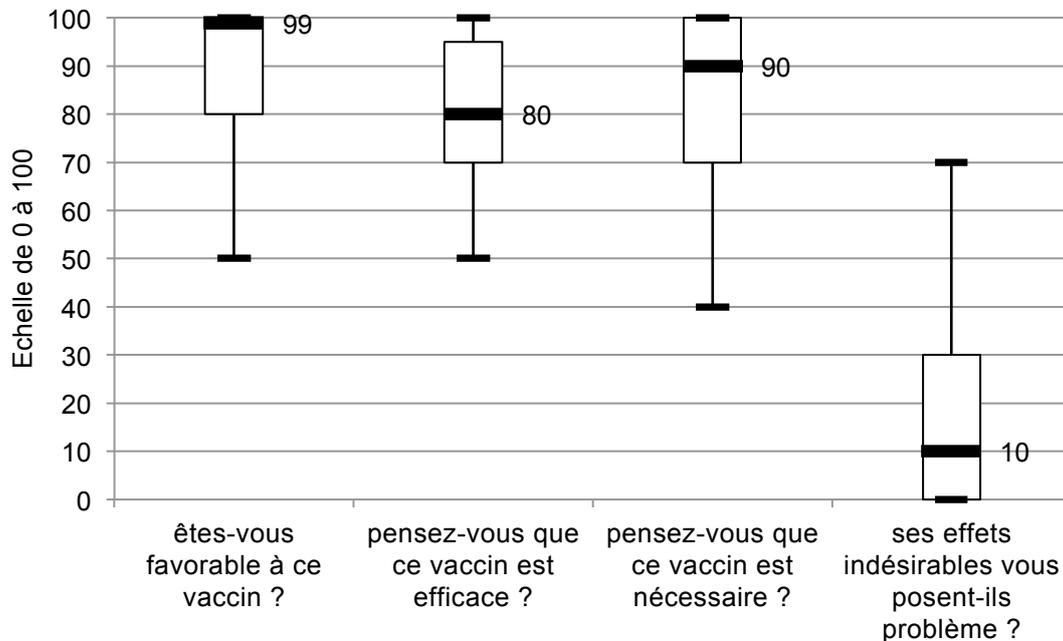


Figure 9 : Perception du vaccin anti-HPV (pour les jeunes filles) par les généralistes

2. Mise en œuvre de la vaccination chez les filles / jeunes femmes

A la question « Sur un score de 0 à 100, est-ce un vaccin que vous proposez habituellement lors d'une consultation avec une jeune patiente de 11 à 19 ans ? », la médiane des réponses était de 90 [IQT 25-75 : 70-100] (*Figure 10*).

En moyenne, les généralistes ont déclaré que $43,6 \pm 22\%$ de leurs patientes âgées de 11 à 19 ans étaient vaccinées, ou en cours de vaccination, contre HPV.

La pratique (évaluée de même, sur une échelle de 0 à 100) du statut vaccinal lors d'une prescription de contraception (initiation ou renouvellement) s'est avérée très variable avec une médiane du score à 60 et des interquartiles à 20 et 90 (*Figure 10*).

Les médecins âgés de 44 ans et plus avaient plus tendance à vérifier le statut vaccinal des femmes lors d'une prescription de contraception que les médecins de moins de 44 ans (médiane = 80 [IQT 25-75 : 30-100] vs 50 [IQT 25-75 : 20-80], $p = 0,0011$).

Le pourcentage déclaré de jeunes vaccinées ne différait pas selon la fréquence des consultations gynécologiques.

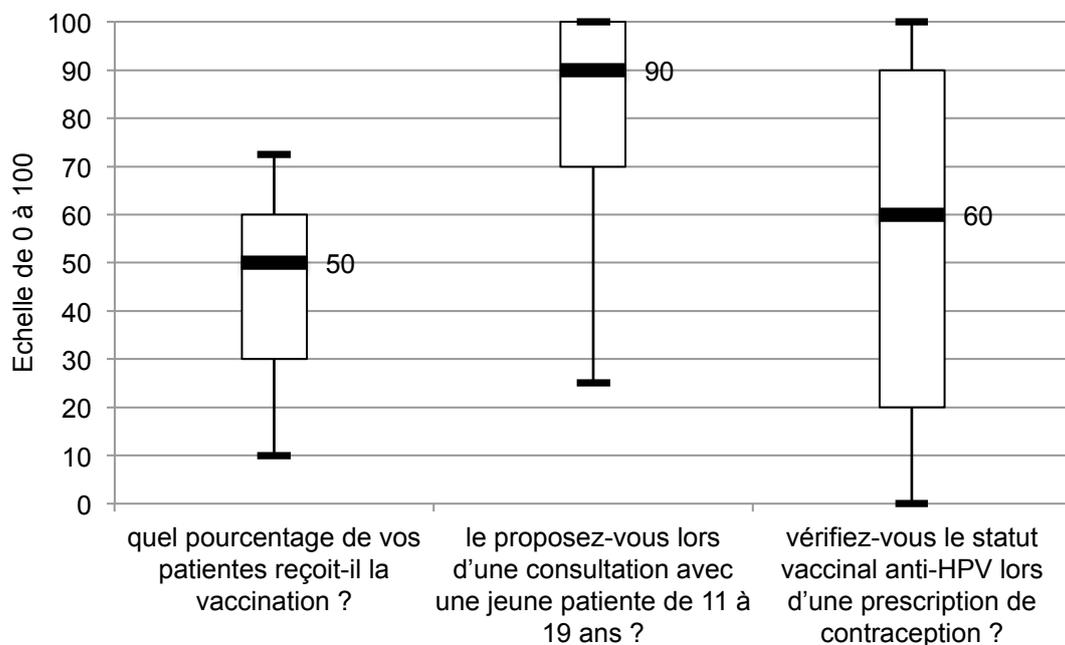


Figure 10 : Mise en œuvre de la vaccination anti-HPV chez les filles

A la question « proposez-vous le vaccin anti-HPV en même temps que de rappel du dTcaP des 11-12ans », 59,1% des praticiens répondaient « oui » (« systématiquement » ou « le plus souvent »), 22,8% « parfois oui, parfois non » et 18,11% « non » (dont 8,6% « jamais ») (détails *Figure 11*).

En parallèle, 52,2% des praticiens estimaient que l'adhésion des patientes à ce vaccin était meilleure lorsqu'il était proposé simultanément au rappel du dTcaP ; 24,4% ne voyaient pas de changement et 23,4% ne se prononçaient pas.

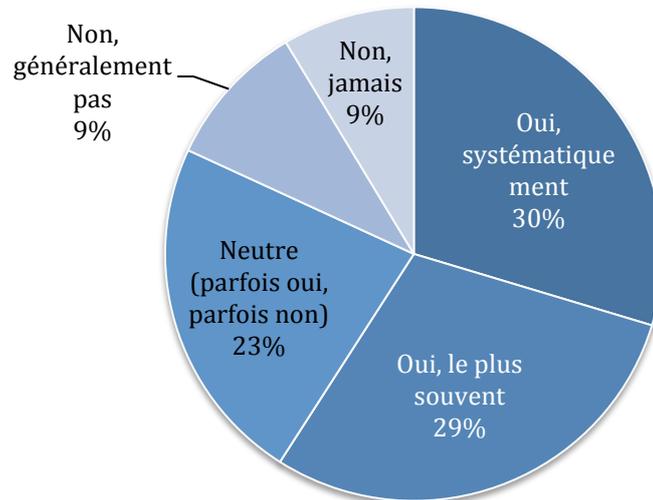


Figure 11 : Réponses à la question : « Proposez-vous la réalisation de la 1^{ère} dose du vaccin anti-HPV simultanément au rappel du DTcaP des adolescentes ? »

Par ailleurs, 31,5% des médecins interrogés pensaient qu'il serait plus facile de proposer le vaccin anti-HPV aux jeunes femmes s'il n'y avait pas de recommandations différentes par rapport aux hommes.

3. Freins à la vaccination

a) Freins ressentis par les médecins

Près de 2/3 des médecins (65,6%) ne voyaient aucun frein ce vaccin chez les jeunes filles. Les autres participants identifiaient différents freins (*Figure 12*).

- Les principaux freins, du point de vue des généralistes, étaient : une utilité moindre par rapport aux autres vaccins ou encore du fait de la prévention secondaire du cancer du col de l'utérus (dépistage par FCU).
- Quatre médecins ont spécifiquement souligné les cas de Guillain Barré en commentaire complémentaire.
- Parmi les trois qui déploraient une couverture partielle des différents génotypes oncogènes, un participant a évoqué le « risque d'éradiquer certaines souches au profit d'autres encore plus agressives ».
- Il est notable que l'aspect chronophage des explications a été exprimé 2 fois.
- Dans l'item « Autres », les participants précisaient leur position : une inefficacité vaccinale, un manque de preuve d'efficacité ou un manque de recul ; ou encore : « l'âge de la jeune fille », « le refus des patients », une utilité seulement pour « une population très précaire qui ne consulte que rarement ». Un généraliste estimait que ce n'était « pas une bonne approche de la cause des cancers ».

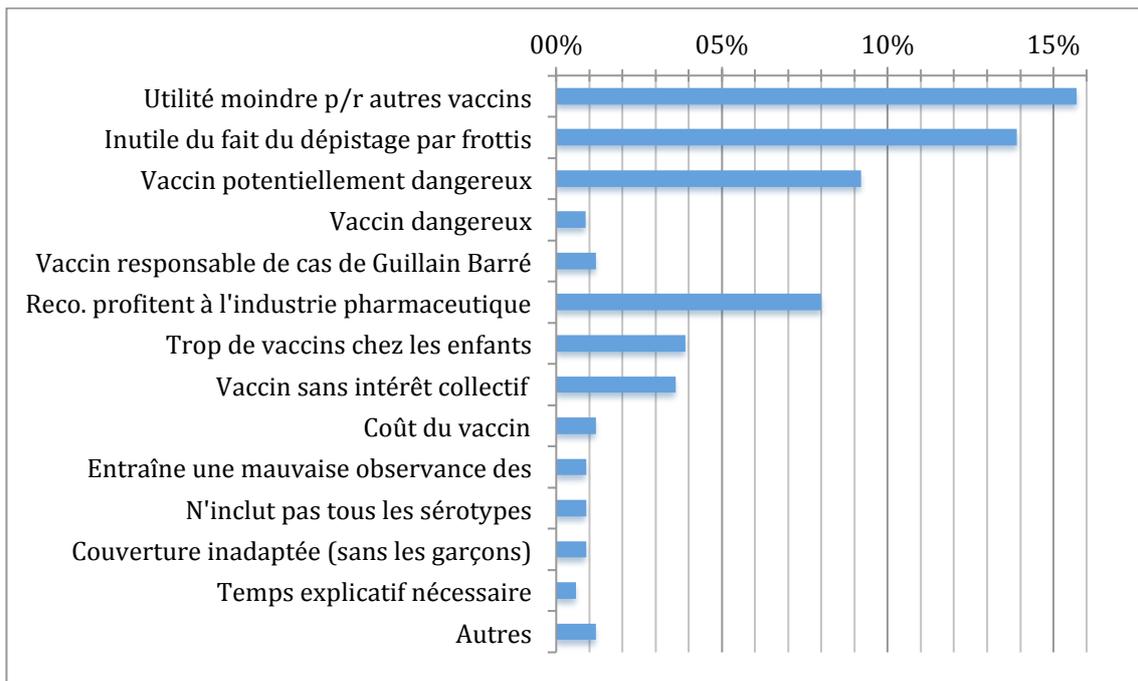


Figure 12 : Freins déclarés par les médecins à la vaccination des jeunes filles

b) Freins exprimés par les patientes (selon les médecins)

Il a été demandé aux médecins de rapporter le principal motif de refus de leurs patientes vis-à-vis du vaccin anti-HPV ; la répartition des différents freins est représentée sur la *Figure 13*.

Pour la majeure partie, soit 180 sur 337, le motif prédominant de refus était l'opposition des parents (présents en consultation). En seconde et troisième position, se trouvaient la crainte de maladies provoquées par ce vaccin (n=62) et le trop grand nombre de vaccins proposés (n=29). Venaient ensuite l'inutilité (n=21) et « autres » (n=21, en commentaire libre).

L'absence de vaccination des autres filles/femmes de la famille sans conséquence (n=12), la suspicion de conflit d'intérêt au profit des laboratoires pharmaceutiques (n=7), le coût à charge (n=3) et l'inefficacité (n=2) étaient plus rarement mentionnés.

Les commentaires libres, ou motifs « autres » comprenaient :

- Plusieurs voire tous les items (n=4)
- La douleur due à l'injection (n=4)
- Méconnaissance du vaccin (n=4)
- « Pas de volonté réelle », « trop jeune », « pas trop d'opinion » (n=4)
- Pas de refus des patientes, patientes peu réticentes (n=2)
- « Non concerné car préservatif » (n=1)
- « pas assez de recul » (n=1)
- Vaccin non proposé (n=1)

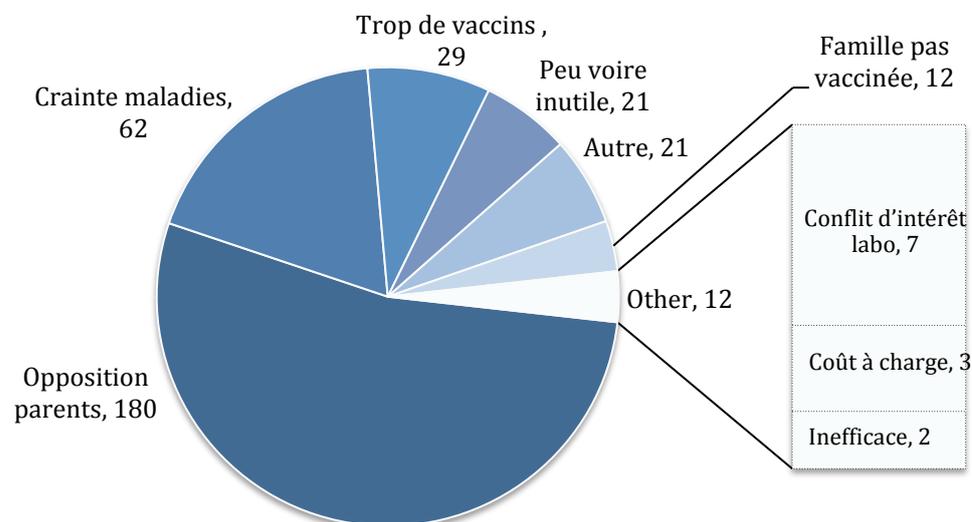


Figure 13 : Freins des patientes à la vaccination (selon les médecins) et effectifs

c) Freins exprimés, selon les médecins, par les parents des patientes

Pour les parents, la crainte de maladies provoquées par le vaccin était le principal frein à ce vaccin (n=209), suivie par le trop grand nombre de vaccins (n=58) puis le manque d'utilité (n=25). La part des différents freins est schématisée dans la *Figure 14*.

Les autres motifs (n=12), incluaient :

- Plusieurs des motifs sus-cités (n=3)
- L'absence de refus (n=2)
- Vaccin non proposé (n=1), « je ne sais pas » (n=1)
- Le manque de recul (n=1)
- Douleur (n=1)
- « Cela risque de les pousser à aller plus facilement vers des partenaires multiples » (n=1)
- « Avec une patientèle musulmane à 80 %, on parle difficilement des implications liées à la sexualité... Malgré toute ma bonne volonté de le faire progressivement... » (n=1)
- Une participante a coché « autre » sans compléter le champ dédié...

Les autres arguments d'opposition, à savoir la suspicion de conflit d'intérêt avec les laboratoires (n=11), l'absence de vaccination et de maladie chez les autres femmes de la famille (n=8), l'inefficacité (n=4) et le coût restant (n=1), étaient nettement moins évoqués.

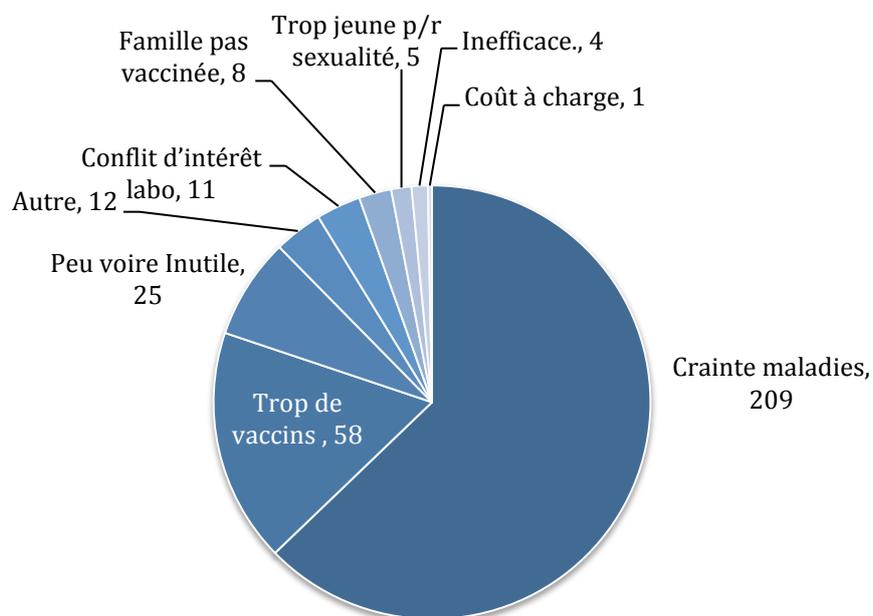


Figure 14 : Freins des parents des patientes à la vaccination (selon les médecins) et effectifs

C/ Pratique du vaccin chez les hommes

1. Opinions des médecins concernant la vaccination des hommes

Parmi les 337 participants, 201 (62,8%) connaissaient la recommandation de la vaccination anti-HPV chez les HSH émise en 2017 ; les praticiens informés de la recommandation étaient plus jeunes que ceux ne la connaissant pas ($42,9 \pm 11,4$ ans *versus* $46,6 \pm 11,8$ ans, $p = 0,037$).

A la question « Sur une échelle de 0 à 100, êtes-vous favorable à cet élargissement ? » la médiane des réponses était de 100 [IQT 25-75 : 71-100]. Une médiane de 100 [IQT 25-75 : 70-100] était aussi obtenue à la question « Sur un score de 0 à 100, vaccineriez-vous contre HPV un jeune homme mineur ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ? » (*Figure 15*).

Plus largement, les généralistes se déclaraient favorables à une vaccination totalement indifférenciée hommes / femmes : la médiane des réponses était de 100 [IQT 25-75 : 50-100] (*Figure 15*).

Malgré ces perceptions favorables, ces acteurs de la vaccination n'y pensaient que très rarement lors de leurs consultations avec des jeunes hommes âgés de moins de 27 ans : en effet, la médiane des réponses à la question « Sur une échelle de 0 à 100, lorsque vous voyez en consultation un jeune homme / homme de moins de 27 ans dont vous ne connaissez pas l'orientation sexuelle, la vaccination anti-HPV fait-elle partie des sujets auxquels vous pensez ? » était de 0 [IQT 25-75 : 0-10] (*Figure 15*).

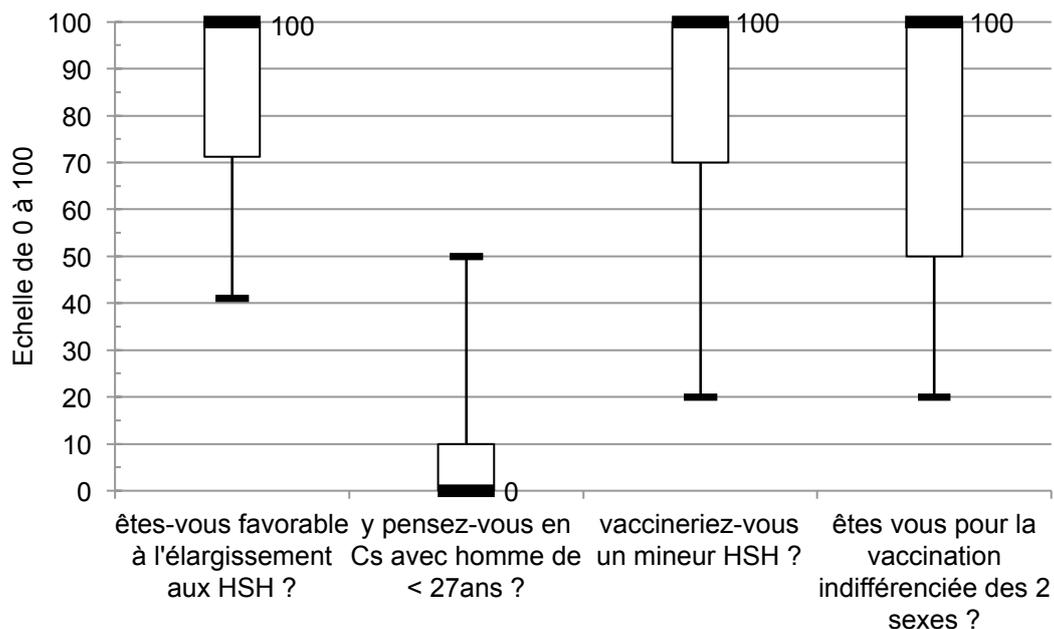


Figure 15 : Perception de la vaccination anti-HPV des HSH par les généralistes

Les médecins qui connaissaient l'orientation sexuelle des patients étaient plus favorables à la vaccination des HSH avec une médiane à 100 [IQT 25-75 : 85-100] *versus* 90 [IQT 25-75 : 50-100] pour ceux ne la connaissant pas ($p = 0,0011$; 15 manquants) ; ils étaient aussi plus favorables à la vaccination indifférenciée des deux sexes avec une médiane des réponses à 100 [IQT 25-75 : 80-100] *versus* 100 [IQT 25-75 : 50-100] pour ceux ne la connaissant pas ($p = 0,155$; 15 manquants). En revanche, il n'y avait pas de différence entre ces 2 groupes à la question « Vaccineriez-vous un HSH de moins de 18 ans ? ».

2. Mise en œuvre de la vaccination

Parmi l'ensemble des participants, 53 avaient déjà proposé ce vaccin à des hommes, soit 15,7% du total et 26,4% de ceux ayant eu connaissance de l'élargissement des recommandations. Cette répartition est visible sur la *Figure 16*.

Les généralistes ayant connaissance de la nouvelle recommandation avaient davantage proposé le vaccin à des jeunes hommes ($n = 53/201$ vs $n = 1/119$, $p < 0,0001$). A noter qu'une généraliste a répondu avoir déjà proposé ce vaccin à des jeunes hommes sans connaître la recommandation visant les HSH. Une des généralistes qui a participé à l'étude, a, quant à elle, signalé, par mail, avoir vacciné son fils en 2013, en calquant les recommandations américaines ; il est possible qu'il s'agisse de la même personne.

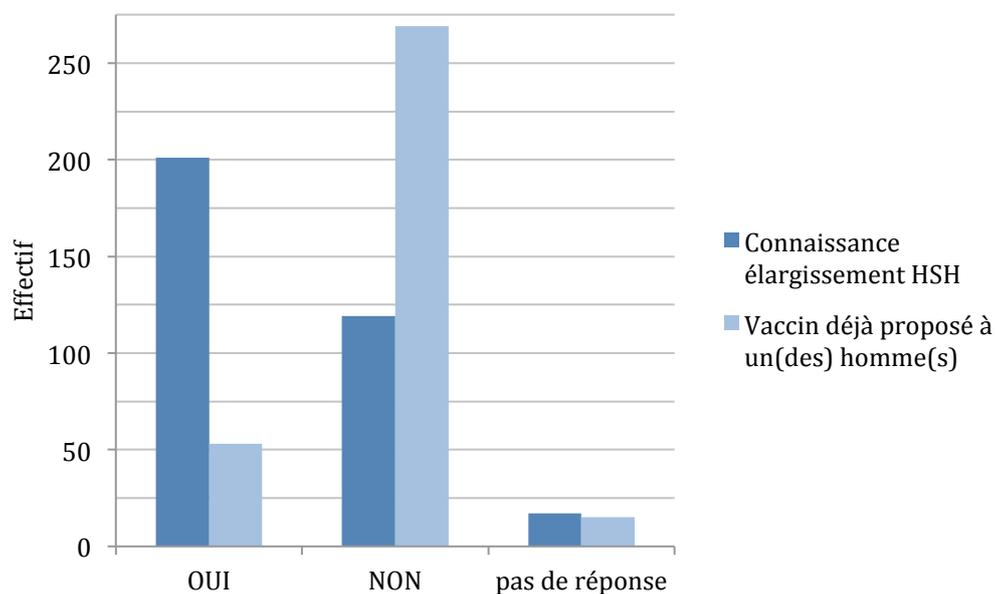


Figure 16 : Proposition du vaccin anti-HPV aux hommes selon le fait de connaître la recommandation vaccinales pour les HSH

La *Figure 17* montre que les 53 généralistes qui avaient déjà proposé le vaccin à des HSH étaient plus favorables à la vaccination de ces derniers (médiane des réponses à 100 [IQT 25-75 : 100-100] contre 99 [IQT 25-75 : 70-100] ; $p < 0,0001$; 15 manquants) ; ils pensaient également plus à la vaccination anti-HPV en consultation avec un hommes de moins de 27 ans (score médian à 25 [IQT 25-75 : 0-50] contre 0 [IQT 25-75 : 0-1] ; $p <$

0,0001 ; 15 manquants). Enfin, ils étaient plus enclins à vacciner les HSH mineurs (médiane à 100 [IQT 25-75 : 100-100] *versus* 90 [IQT 25-75 : 60-100], $p < 0,0001$; 16 manquants).

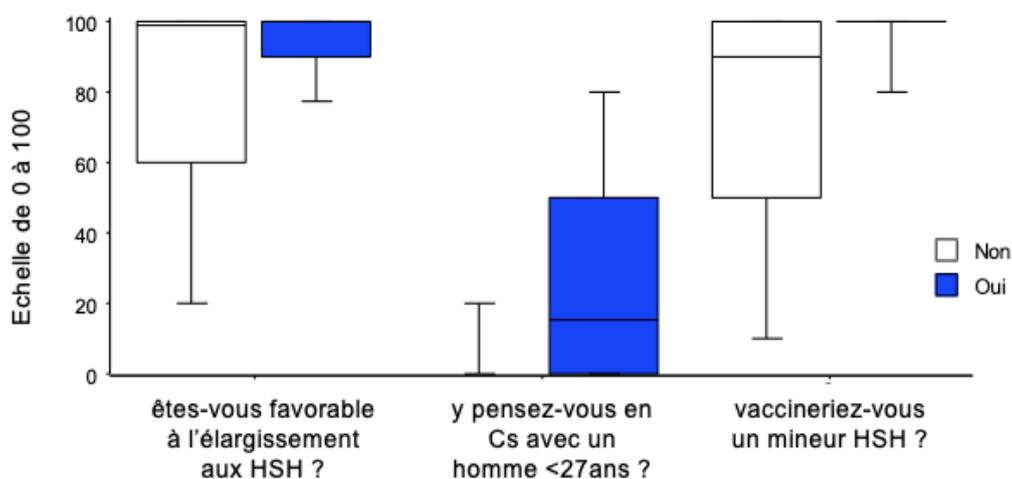


Figure 17 : Opinions et pratiques vis-à-vis de la vaccination anti-HPV des HSH selon le fait d'avoir ou non déjà proposé le vaccin à un homme

Les praticiens effectuant plus d'une consultation gynécologique par semaine pensaient davantage à la vaccination contre HPV en consultation avec des hommes de moins de 27 ans (20,5% *versus* 10,8% ; $p = 0,002$) ; et ils étaient plus disposés à vacciner les HSH mineurs (réponse médiane de 100 [IQT 25-75 : 80-100] *versus* 90 [IQT 25-75 : 52,5-100] ; $p = 0,0435$).

Les médecins connaissant l'orientation sexuelle de leurs patients avaient plus souvent proposé le vaccin anti-HPV aux jeunes hommes ($n = 52/284$ *vs* $n = 1/53$; $p=0,004$) et ils songeaient davantage à ce vaccin en consultation avec un homme de moins de 27 ans « dont on ne connaît pas l'orientation sexuelle » (médiane des réponses = 0 [IQT 25-75 : 0-10] *vs* 0 [IQT 25-75 : 0-2] ; $p = 0,0113$).

A la question : « Proposeriez-vous plus facilement ce vaccin s'il n'était pas conditionné à la sexualité du patient masculin ? », 69,4% des réponses étaient favorables, 14,5% neutres et 11,6% négatives (15 participants (4,5%) n'avaient pas répondu) (*Figure 18*).

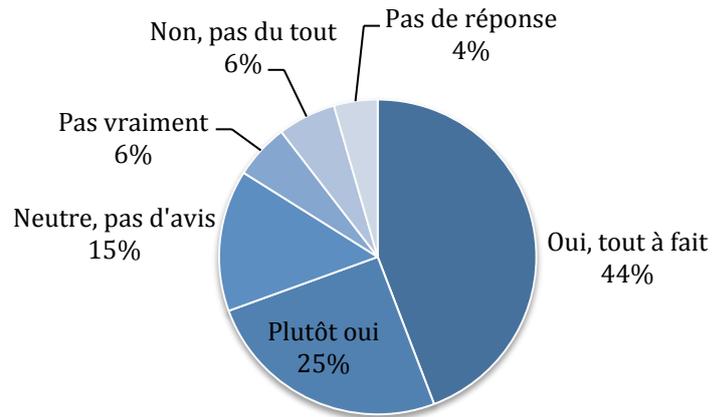


Figure 18 : Détail des réponses à la question "Proposeriez-vous plus facilement ce vaccin s'il n'était pas conditionné à la sexualité du patient masculin?"

3. Freins à la vaccination

a) Freins ressentis par les médecins

Une majorité des médecins (71,7%, 15 réponses manquantes) n'a identifié aucun frein à la vaccination anti-HPV chez les hommes ; les différents freins sont détaillés dans la Figure 19.

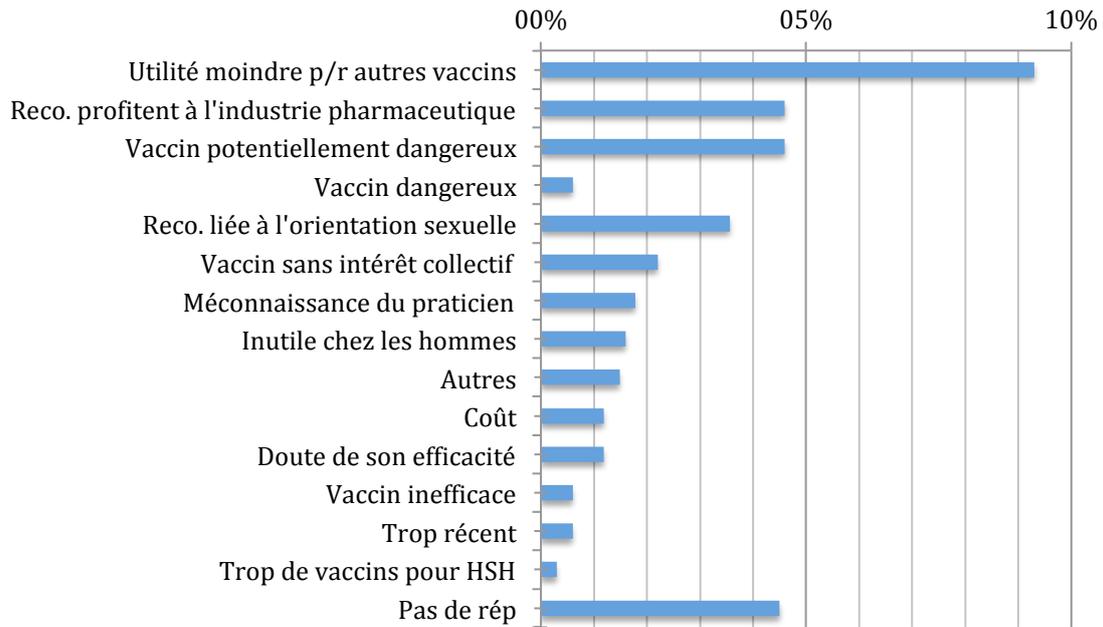


Figure 19 : Freins des médecins à la vaccination des hommes

- Les 3 principaux freins du point de vue des médecins, étaient, dans l'ordre, son utilité moindre par rapport aux autres vaccins (n=30), les recommandations excessivement en faveur des laboratoires pharmaceutiques (n=15) et la potentielle dangerosité pour (n=15).
- Parmi les autres freins : 12 (soit 3,6%) médecins critiquaient le lien avec l'orientation sexuelle du patient, soit le fait de l'aborder / la connaître (n=9), soit car ils trouvaient cela discriminant (n=2), soit car cela révèle cette donnée au pharmacien (n=1).
- 6 praticiens constataient leur méconnaissance (« ne savais pas », « pas fait le point sur les études », ...) et 2 participants estimaient que la recommandation était trop récente pour être rentrée dans les pratiques.
- 5 médecins pensaient que ce vaccin était inutile chez les hommes.
- Seul un généraliste a pensé qu'il y avait trop de vaccins chez les HSH.

- 5 réponses « Autres » incluait : « Les hommes hétérosexuels ne se sentent pas concernés », « refus du patient », « Éventuellement un problème (irrationnel) d'orgueil masculin », « ce n'est pas la bonne approche de la prévention des cancers »

b) Freins exprimés par les patients (selon les médecins)

La *Figure 20* montre les freins des patients à ce vaccin selon les participants ayant déjà proposé ce vaccin à des hommes.

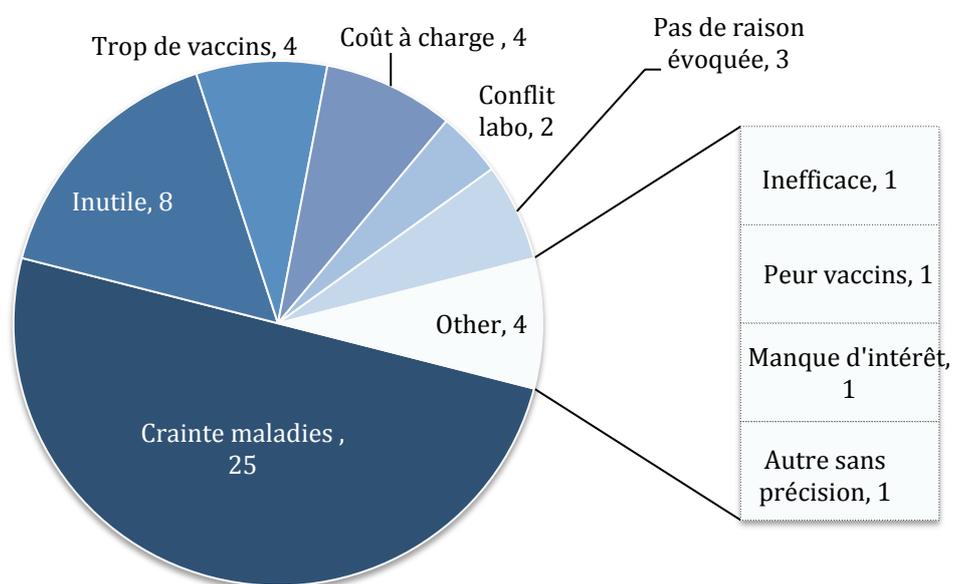


Figure 20 : Freins des patients vis-à-vis de la vaccination des HSH (selon les médecins) et effectifs

4. Chez les hommes immunodéprimés

Seuls 63 médecins (19,6%) (15 réponses manquantes) étaient informés de la recommandation de la vaccination anti-HPV chez les hommes immunodéprimés.

D/ Pistes d'amélioration

La *Figure 21* résume les réponses à la question : « De manière générale, qu'est-ce qui pourrait, selon vous, effectivement améliorer la couverture vaccinale anti-HPV (en général) en France ? » (plusieurs réponses possibles et un champ libre).

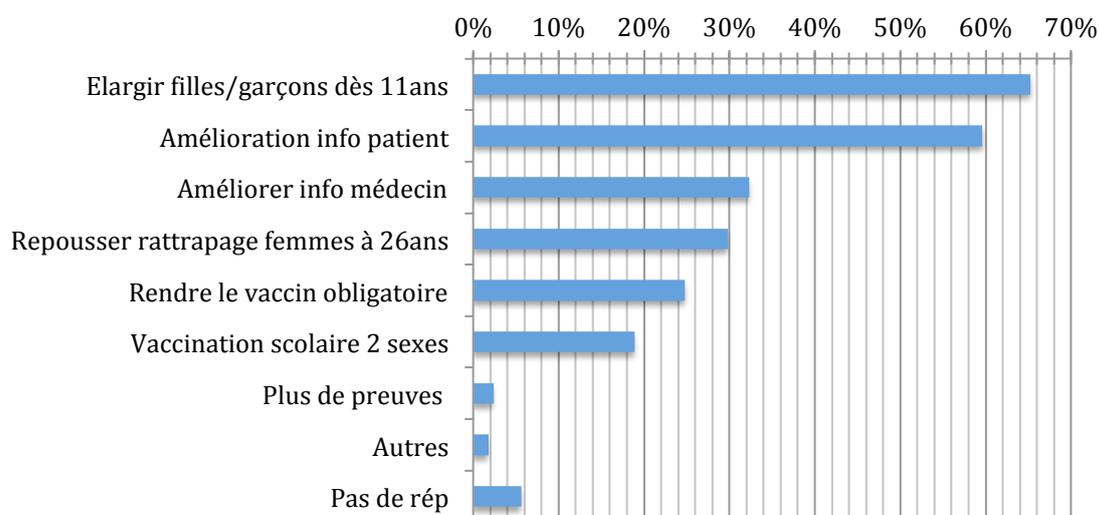


Figure 21 : Mesures suggérées par les médecins pour améliorer la couverture vaccinale contre HPV (de manière globale)

- Il est à noter que la majorité des participants pensaient qu'il serait profitable d'élargir les recommandations aux enfants des deux sexes dès 11 ans et d'améliorer l'information à disposition des patients.
- Près d'un tiers d'entre eux estimait qu'il fallait aussi améliorer l'information et la formation des médecins. Deux commentaires libres suggéraient une mésinformation des praticiens :
 - « chez les filles vaccinées, on recommande un dépistage tous les 2 ans et chez les autres femmes tous les 3 ans, cherchez l'erreur »

- « [...] Les convictions du médecin sont essentielles... Il y a une erreur dans un énoncé, c'est bien sûr le VHB qui est sexuellement transmissible. »
- Parmi les suggestions libres, les médecins appelaient surtout à plus de preuves d'efficacité notamment sur les cancers et d'innocuité du vaccin anti-HPV.
- Une personne évoquait un « vaccin combiné », qui n'existe actuellement pas ; un médecin souhaitait son remboursement. Un autre pensait qu'une vaccination avec une seule injection serait plus pratique.

IV. DISCUSSION

La couverture vaccinale contre HPV est très basse en France, moins de 20% pour les jeunes filles, et probablement bien moindre pour les HSH ; l'objectif de notre travail était de connaître la perception de cette vaccination par les médecins généralistes, et leur façon de la mettre en œuvre chez les jeunes filles et chez les jeunes hommes.

On remarque, d'après nos résultats, un profil de médecins généralistes paraissant avoir une pratique plus orientée sur la santé sexuelle. Les généralistes réalisant plus de consultations gynécologiques (plus d'une par semaine en moyenne) avaient, non seulement une attitude différente vis-à-vis de la vaccination des jeunes hommes, mais leurs réponses quant à la connaissance de l'orientation sexuelle des patients et quant au fait d'être en faveur de la vaccination des HSH ou des HSH mineurs étaient meilleures.

Les principaux freins au vaccin (pour les 2 sexes) pour les praticiens interrogés étaient : qu'il manquerait d'utilité par rapport aux autres vaccins et par rapport au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus par FCV chez les femmes, le fait que les recommandations leur paraissaient profiter à l'industrie pharmaceutique, et, concernant la vaccination des HSH, son conditionnement à l'orientation sexuelle. La dangerosité du vaccin a été invoquée avec, notamment, plusieurs mentions du syndrome de Guillain Barré. Cette remarque faisait probablement écho à l'étude française de Miranda S. et al.⁴³ étudiant la survenue de pathologies auto-immunes au décours de la vaccination contre HPV, publiée en août 2017, qui montrait une augmentation du risque de syndrome de Guillain Barré à 1,36 cas

/ 100 000 *versus* 0,37 cas / 100 000 (OR 3,78) dans le groupe non vacciné. La crainte des effets secondaires au vaccin est un élément constant dans le temps selon les différentes études à propos de la vaccination anti-HPV en France⁴⁴⁴⁵⁴⁶. Cette inquiétude a aussi été retrouvée au Canada chez près d'un médecin sur dix d'après la publication de Steben et al.⁴⁷ ; le coût du vaccin était cependant leur principal obstacle à la vaccination (92-95%) dans cette étude : en effet, en dehors de la vaccination scolaire, la totalité du prix du vaccin doit être payé par le patient, au Canada.

La crainte de maladies dues à ce vaccin était, d'après les médecins, le principal frein (à 62%) des parents à la vaccination de leur(s) fille(s) ; or, nos résultats suggèrent que les parents décidaient majoritairement de l'administration ou non du vaccin (toujours d'après les médecins, pour 53,4% des adolescentes le refus du vaccin est lié à l'opposition de leurs parents) à leur(s) fille(s). En 2017, Gilkey M et al.⁴⁸ ont analysé les motifs de refus ou report de la vaccination anti-HPV des parents aux USA. Dans ce travail, la proportion de parents évoquant la crainte de maladies liées au vaccin était proche de celui de notre étude avec un total de 68% (50% maladies chroniques et 18% maladies à court terme). En revanche, les motifs suivants différaient : le fait que leur enfant ne soit pas encore sexuellement actif (57% *vs* 2% dans notre étude), le besoin de plus d'informations (44%, mais qui n'a pas été rapporté dans notre étude), l'absence de nécessité pour leur enfant (34%), le doute sur son efficacité (19% *vs* 1,2% dans notre étude).

Notre étude met un nouvel obstacle en évidence, chez les patientes et leurs parents mais aussi, dans une moindre proportion, chez les médecins : le trop grand nombre de vaccins réalisés chez les enfants. Malgré l'espacement des rappels du dTP ± coqueluche ces dernières années, en France, des médecins estimaient qu'une certaine partie des patientes mais aussi de leurs parents (8,6% et 17,2% respectivement) pensait qu'elles recevaient « trop de vaccins ».

En y regardant de plus près, le nombre d'injections réalisées chez les enfants et jeunes adultes n'a pas beaucoup augmenté depuis les années 70, mais le nombre de maladies prévenues a doublé (10 *versus* 5) grâce aux vaccins combinés. L'évolution du calendrier vaccinal illustre cela : celui de 1970 imposait la vaccination contre la variole, la tuberculose, le dTP ; la vaccination contre la coqueluche était recommandée ; soit un total de 9 injections (le vaccin contre la poliomyélite était alors aussi disponible per os) entre la naissance et 18 ans. En 1990, le dTP était obligatoire et, BCG (contre la tuberculose), coqueluche, rougeole – oreillons – rubéole (ROR) étaient recommandés ; soit 10 injections entre 0 et 21 ans. En 2018, les obligations vaccinales du nourrisson ont été largement étendues avec le dTP, la coqueluche, l'*Haemophilus influenzae B* (HiB), l'hépatite B (VHB), le pneumocoque, le méningocoque C et le ROR ; le vaccin contre HPV était recommandé ; soit un total de 12 injections entre 0 et 25 ans. Tel qu'il était proposé dans le questionnaire, cet item « trop de vaccins » ne permettait, néanmoins, pas de savoir s'il s'agissait du nombre d'injections réalisées ou du nombre de pathologies ciblées qui posait problème aux patientes, à leurs parents, mais aussi à 4% des généralistes interrogés.

Chez les hommes, à près de deux ans de l'introduction de la vaccination des HSH, environ un tiers (35,3%) des participants ne connaissaient pas cette recommandation. Cette méconnaissance des dernières recommandations vaccinales par les généralistes a été aussi mise en évidence par Merriel S et al.⁴⁹, au Royaume-Uni. Par ailleurs, dans cette étude, les médecins pensaient moins avoir les compétences pour identifier les jeunes HSH pouvant bénéficier de la vaccination, doutaient qu'un jeune leur divulguerait leur orientation sexuelle et, étaient moins susceptibles d'en avoir déjà vacciné. Le principal frein à la vaccination des jeunes HSH était le manque de temps des médecins, puis, le fait de ne pas voir beaucoup de

patients HSH. Toujours dans cette étude, 79% des médecins avaient déclaré n'avoir aucune ou un faible niveau de connaissances concernant les HPV. Ce défaut de connaissances des généralistes est perceptible au travers de certaines réponses et de certains commentaires à notre questionnaire : un participant a commenté qu' « Il y a une erreur dans un énoncé, c'est bien sûr le VHB qui est sexuellement transmissible », 14% pensaient que le dépistage suffisait, 3,5% ne voyaient aucun intérêt collectif à ce vaccin, 1,8% ont noté l'efficacité de ce vaccin à 0/100, et 1,5% le trouvaient sans intérêt chez les hommes.

Dans notre étude, 30% des praticiens disaient proposer systématiquement l'initiation de la vaccination anti-HPV en même temps que le rappel du dTcaP des adolescentes. Ce regroupement pourrait optimiser la couverture vaccinale, comme le suggère l'étude de Stokley S et al.⁵⁰ menée aux USA de 2008 à 2012. Les auteurs de cette étude considéraient que la situation suivante pouvait être une « occasion manquée » d'initier la vaccination anti-HPV : une consultation médicale entre les âges de 11 et 13 ans au cours de laquelle l'adolescente a reçu au moins un vaccin mais pas la première dose du vaccin visant HPV. Ils estimaient que 83,7% des jeunes filles de 13 ans non vaccinées avaient eu au moins une occasion manquée et, que si toutes ces occasions manquées de vaccination contre HPV avaient été supprimées, la couverture vaccinale, pour au moins une dose, aurait pu s'élever à 91,3% ; soit une amélioration de 42,7% par rapport à la couverture vaccinale réelle. Dans leur étude réalisée entre 2010 et 2015, Espinosa C et al.⁵¹ montraient, quant à eux, que la vaccination contre les HPV était celle qui pâtissait le plus de ces opportunités manquées, à savoir une vaccination simultanée à un autre vaccin, en comparaison au dTP et au vaccin méningococcique quadrivalent (MenACWY) qui sont recommandés au même âge aux USA (50,7 à 60,8% *versus* 7 à 20,6% et 8 à 10,3% respectivement).

La vaccination des HSH étant, par définition, conditionnée par leur orientation sexuelle, nous avons cherché à savoir si les généralistes connaissaient cet aspect de leurs patients : 84,3% ont répondu oui et, cela faisait partie de l'interrogatoire systématique de la moitié des participants (51,3%). Ces praticiens qui connaissaient l'orientation sexuelle de leurs patients, pensaient davantage à la vaccination anti-HPV des hommes et l'avaient plus souvent proposé aux HSH. Dans un article australien⁵², sur 12475 hommes, 42% avaient leur orientation sexuelle enregistrée dans leur dossier médical ; à l'échelle des généralistes, l'enregistrement de l'orientation sexuelle des patients masculins dont ils étaient le médecin principal (qu'on pourrait assimiler au « médecin traitant » en France) était de 50% (score médian). D'autres travaux se sont intéressés à la question en interrogeant les populations-cibles :

- En France, l'étude HomoGen⁵³, publiée en 2019, était basée sur un questionnaire adressé aux HSH. Sur 1879 réponses, plus des 2/3 des participants (68,6%) estimaient qu'il était nécessaire de mentionner leur orientation sexuelle à leur médecin traitant mais, seuls 58% déclaraient que leur médecin la connaissait et, dans la grande majorité des cas (90,3%), cette mention était à leur initiative. Environ un quart (26,6%) des participants estimaient qu'il était « très facile » d'en parler à leur médecin ; le principal frein à cette mention était le fait de ne tout simplement pas avoir parlé de sexualité avec ce dernier. Il est notable que 8,6% des participants craignaient une réaction négative du médecin mais que seuls 2% de ceux ayant effectivement parlé de leur orientation sexuelle à leur médecin rapportaient une dégradation de leur relation avec ce dernier.
- En Ecosse, Metcalfe R et al.⁵⁴ ont demandé à 114 personnes si leur médecin généraliste connaissait leur orientation sexuelle et pourquoi ; 81% ont répondu que la question ne leur

avait jamais été posée, 73% ont dit que cela n'était pas pertinent et 57% qu'ils n'avaient jamais eu de consultation pour quoique ce soit en rapport avec le sexe. Il est important de noter que les patients présentaient des inquiétudes quant au fait de révéler cette information à leur médecin, à l'impact que cela pourrait avoir sur leur prise en charge, au respect du secret médical (« je serais inquiet de la confidentialité », « je ne veux pas être pigeoné par mon orientation sexuelle », « je ne veux pas que ce soit noté dans mon dossier médical »...)

- En Nouvelle-Zélande, dans une étude de Ludlam A et al.⁵⁵ portant sur 3168 HSH de plus de 16 ans, 50,5% pensaient que leur médecin habituel connaissait leur orientation sexuelle. Les participants dont le médecin savait qu'ils avaient des rapports avec des hommes étaient plus susceptibles d'avoir déjà eu un dépistage du VIH, un dépistage des IST, et d'avoir eu une IST diagnostiquée sur l'année écoulée.

Ces publications montrent qu'il faut, mais ne suffit pas, de poser la question de leur orientation sexuelle aux patients ; mais qu'il faut également les rassurer entre autres sur la confidentialité de leur dossier médical et leur expliquer que cela est utile à leur prise en charge.

Dans notre étude, les médecins interrogés étaient favorables à un élargissement des recommandations, que ce soit la vaccination des HSH mineurs, mais aussi, plus simplement, la vaccination indifférenciée des deux sexes : cela permettrait pour 31,5% d'entre eux de proposer plus facilement le vaccin chez les femmes et, pour 69,4% d'entre eux, chez les hommes. Cependant, seuls 2 participants ont mentionné l'absence de vaccination des garçons comme un obstacle à la vaccination des filles, 11 d'entre eux voyaient la question de l'orientation sexuelle comme un obstacle à la vaccination des HSH (parmi eux, 2 ont parlé de « discrimination » / « stigmatisation »). Le Royaume-Uni, par exemple, est récemment revenu

sur sa décision de ne vacciner que les jeunes femmes et les HSH suite au rapport du *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) de juillet 2018. Dans ce rapport, le comité mettait en valeur l'immunisation directe des hommes vis-à-vis d'HPV et maladies liées aux HPV vaccinaux (malgré une couverture vaccinale très élevée chez les femmes offrant une protection indirecte) ainsi que d'une meilleure immunisation des HSH qui seraient alors vaccinés avant le début de leur vie sexuelle. Par ailleurs, ce comité considérait le rapport coût-efficacité d'une vaccination indifférenciée des deux genres comme meilleur en comparaison à l'absence complète de vaccination. L'égalité des sexes a été évoquée mais le comité considérait que cela ne faisait pas partie de ses prérogatives. Cette recommandation indifférenciée filles – garçons à l'adolescence serait probablement bénéfique en France où la couverture vaccinale est très basse chez les femmes et ne permet pas une protection de groupe pour les hommes ayant des relations hétérosexuelles.

Cette étude présente quelques biais, et en particulier un biais lié à la participation. Il paraît vraisemblable que les praticiens s'intéressant à la vaccination, et plus particulièrement à la vaccination anti-HPV, étaient plus enclins à participer à l'étude : notre étude n'est donc peut-être pas représentative de la population des médecins généralistes. La longueur du questionnaire peut, par ailleurs, expliquer que 28% des médecins ayant accédé au lien ne sont pas allés au terme du questionnaire ; des médecins dont le profil était peut-être différent.

V. CONCLUSION

L'adhésion des médecins généralistes à la vaccination contre HPV est globalement forte mais une part non négligeable d'entre eux présente des doutes quant à son innocuité, son utilité et son intérêt collectif. Plus d'un tiers des participants ne connaissait tout simplement pas les dernières recommandations vaccinales visant les HSH ; la question de l'orientation sexuelle des patients ne faisait pas systématiquement partie de leur interrogatoire ; par ailleurs, quelques-uns trouvaient ces recommandations discriminantes.

Les deux mesures les plus sollicitées par les médecins ayant participé à notre enquête pour améliorer la couverture vaccinale contre HPV en France étaient :

- l'élargissement des recommandations vaccinales aux filles et garçons dès 11 ans,
- l'amélioration de l'information des patients à propos de ce vaccin.

L'ensemble des résultats montre des occasions manquées de vacciner les patients contre HPV. La proposition systématique du vaccin en même temps que le rappel du dTcaP des 11-12ans et la vérification du statut vaccinal lors des prescriptions de contraception permettraient vraisemblablement d'améliorer cet aspect chez les filles. Ces occasions manquées semblent d'autant plus importantes chez les hommes, du fait de la méconnaissance des recommandations et du conditionnement de la vaccination à la sexualité du patient. L'homogénéisation des recommandations avec une vaccination indifférenciée des deux sexes dès 11 ans serait certainement propice à un renforcement de la couverture vaccinale anti-HPV en général. Par ailleurs, les praticiens semblent demandeurs de plus d'informations à leur intention et à celle des patients. Malgré les nombreuses données rassurantes vis-à-vis des effets secondaires du vaccin, ces derniers restent un obstacle à la vaccination qui perdure dans le temps.

VI. RÉSUMÉ

Marine DEGOUE

PLACE DE LA VACCINATION ANTI-HPV DANS LA PRATIQUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

RÉSUMÉ :

Introduction – En France, la vaccination anti-HPV est recommandée chez les jeunes filles jusqu'à 19 ans et chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 27 ans. La couverture vaccinale est inférieure à 20% chez les filles et probablement moindre chez les HSH. Nous avons souhaité évaluer la pratique de ce vaccin par les médecins généralistes vis-à-vis de ces deux populations.

Matériel et méthode – L'étude a été menée de juin 2018 à janvier 2019 grâce à un questionnaire anonyme, en ligne, qui explorait les perceptions et pratiques des médecins quant à ce vaccin.

Résultats – Au total, 337 réponses ont été analysées ; 50,7% des participants réalisaient au moins une consultation gynécologique par semaine et 84,3% pensaient généralement connaître l'orientation sexuelle de leurs patients. Sur une échelle de 0 à 100, l'adhésion des médecins au vaccin pour les filles et les HSH était élevée (médianes de 99 [80-100] et 100 [71,25-100] respectivement). Chez les filles, les médecins vérifiaient le statut vaccinal contre les HPV lors d'une prescription de contraception à une médiane de 60 [20-90], et 59,1% le proposaient avec le rappel du dTcaP des 11-12 ans. 62,8% des participants connaissaient la recommandation visant les HSH et 15,7% avaient déjà proposé ce vaccin à des hommes. Ils se disaient favorables à une vaccination indifférenciée filles/garçons à une médiane de 100 sur 100 [50-100].

Conclusion – L'adhésion à la vaccination anti-HPV des généralistes ayant participé à cette étude est forte, mais il subsiste des occasions manquées de vacciner dans les deux populations. La vaccination indifférenciée des deux sexes améliorerait probablement cet aspect.

MOTS CLÉS : HPV / MG / prévention / vaccination / HSH / freins à la vaccination

FILIÈRE : D.E.S. MÉDECINE GÉNÉRALE

VII. ABSTRACT

Marine DEGOUE

PLACE OF HPV VACCINATION IN THE PRACTICE OF GENERAL PRACTITIONERS

ABSTRACT:

Introduction – In France, HPV vaccination is recommended for girls up to 19 years old and for men who have sex with men (MSM) up to age 27. Vaccine coverage is below 20% for girls and probably lower for MSM. We wanted to evaluate the practice of this vaccine by general practitioners (GPs) regarding these two populations.

Material and method – The study was conducted from June 2018 to January 2019, based on an anonymous online questionnaire, which explored physician perceptions and practices related to this vaccine.

Results – A total of 337 responses were analyzed ; 50.7% of participants performed at least one gynecological consultation per week, and 84.3% thought they generally knew the sexual orientation of their patients. On a 0 to 100 scale, physicians' adherence to the vaccine was high for girls and MSM (median 99 [80-100] and 100 [71-100] respectively). As regards girls, GPs checked HPV vaccination status on a contraceptive prescription at a median of 60 [20-90] and, 59.1% proposed it with the 11-12 years old DTPP booster. 62.8% of GPs were aware of the last recommendation including MSM and 15.7% had already offered this vaccine to men. Doctors supported an equal vaccination of both sexes at a median of 100 on a 0 to 100 scale [50-100].

Conclusion – Adherence to HPV vaccination among GPs in this study is strong, but missed opportunities to vaccinate remain in both populations. Undifferentiated vaccination of both sexes would likely improve this aspect.

KEY WORDS: HPV / GP / prevention / vaccination / MSM / brakes to vaccination

CHAIN: GENERAL MEDICINE

VIII. ANNEXE

Annexe A : Questionnaire

Praticien

1. Vous un êtes : une femme un homme
2. Quel est votre âge ? __ ans
3. Quel est votre secteur d'installation ?
 Urbain Semi-rural Rural
4. Quel est votre département d'installation ? (1-99)
5. Depuis combien d'années êtes-vous installé-e ?
6. Combien comptez-vous de patients dans votre patientèle de médecin traitant ? _ _ _ _
_ _
7. Les personnes âgées (≥ 65 ans) représentent-elles ?
 La majorité de vos patients
 Environ la moitié
 Une minorité de vos patients
8. Avez-vous accueilli des internes de médecine en stage ces 12 derniers mois ?
 Oui
 Non
9. A quelle fréquence réalisez-vous des consultations de gynécologie ?
 Jamais
 < 1 x / mois
 < 1 x / semaine
 < 10 / semaine
 > 10 / semaine
10. Certains vaccins sont recommandés en fonction de l'orientation sexuelle des personnes ; plus particulièrement, les vaccins contre le virus de l'hépatite A et contre les HPV sont recommandés pour les hommes ayant (de façon exclusive ou non) des partenaires sexuels masculins.
Connaissez-vous l'orientation sexuelle de vos patients ?
 Oui, toujours ou presque (cela fait partie de mon interrogatoire systématique)
 Oui, en général, mais je ne leur demande pas systématiquement
 Oui, en général, mais je ne leur demande que rarement voire jamais

- Je la connais parfois ; mais, en général, non
- Non, je considère que cela ne fait pas partie du champ de la médecine générale

Vaccination des filles et jeunes femmes

11. Sur un score de 0 à 100, êtes-vous favorable à la vaccination anti-HPV chez les filles ?
_ _ _
12. Sur un score de 0 à 100, pensez-vous que cette vaccination est efficace ? _ _ _
13. Sur un score de 0 à 100, considérez-vous que ce vaccin soit nécessaire ? _ _ _
14. Sur un score de 0 à 100, les effets indésirables de cette vaccination vous posent-ils problème ? _ _ _
15. La vaccination anti-HPV est actuellement recommandée chez les filles de 11 à 19 ans. Dans votre patientèle, quel pourcentage, environ, des patientes ciblées par ces recommandations reçoit-il la vaccination ? (vaccination en cours ou achevée) ? _ _ _
16. Sur un score de 0 à 100, est-ce un vaccin que vous proposez habituellement lors d'une consultation avec une jeune patiente de 11 à 19 ans ? _ _ _
17. En ce qui vous concerne, voyez-vous des freins à ce vaccin chez les jeunes filles ?
- Non, aucun
 - Il est peu utile, car il y a le dépistage par frottis
 - Son utilité est moindre par rapport à d'autres vaccins.
 - Il est inefficace
 - Il est potentiellement dangereux
 - Ce vaccin est dangereux
 - Je pense que l'on fait trop de vaccins chez les enfants
 - Ce vaccin n'a aucun intérêt collectif
 - J'estime que les recommandations excessivement en faveur de l'industrie pharmaceutique
 - Autre :
18. Dans votre expérience, quelle est la principale raison évoquée par les patientes lors d'un refus de cette vaccination ?
- Ce vaccin est peu voire inutile
 - Cette vaccination est inefficace
 - Trop de vaccins sont proposés / administrés
 - Leur(s) parent(s) s'y oppose(nt)
 - Les autres filles / femmes de la famille ne sont pas vaccinées (et pas malades)
 - La crainte de maladies qui seraient déclenchées par le vaccin (par exemple SEP...)
 - Le prix restant à charge
 - Une suspicion de conflit d'intérêt au profit des laboratoires pharmaceutiques
 - Autre :

19. Dans votre expérience, quelle est la principale raison évoquée par les parents de la patiente lors d'un refus de cette vaccination ?
- Ce vaccin est peu voire inutile
 - Cette vaccination est inefficace
 - Trop de vaccins sont proposés / administrés
 - La crainte de maladies qui seraient déclenchées par le vaccin (par exemple SEP...)
 - Le prix restant à charge
 - Une suspicion de conflit d'intérêt au profit des laboratoires pharmaceutiques
 - Autre :
20. Sur une échelle de 0 à 100, vérifiez-vous habituellement le statut vaccinal, vis-à-vis de l'HPV, des jeunes filles / jeunes femmes lors d'une prescription ou un renouvellement de contraception ? _ _ _
21. Proposez-vous la réalisation de la première dose du vaccin anti-HPV simultanément au rappel du DTcP des adolescentes ?
- Oui, systématiquement
 - Oui, le plus souvent
 - Neutre (parfois oui, parfois non)
 - Non, généralement pas
 - Non, jamais
22. Dans votre expérience, la proposition d'une injection en même temps que le DTcP permet-elle une meilleure adhésion des patientes ?
- Oui, tout à fait
 - Plutôt Oui
 - Neutre
 - Pas vraiment
 - Non pas du tout
 - Non concerné-e (réponse « Non jamais » à la question précédente)
23. Proposeriez-vous plus facilement ce vaccin contre HPV sans différenciation hommes / femmes ?
- Oui, ce serait tellement plus facile
 - Oui, ce serait un peu plus facile
 - Ni plus facile, Ni plus difficile
 - Non, pas vraiment plus facile
 - Non, ce ne serait pas du tout plus facile

Vaccination des garçons & hommes

24. Depuis 2017, la cible vaccinale du vaccin anti-HPV inclut les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans. Etiez-vous au courant de cette recommandation ?
- Oui

Non

25. Sur une échelle de 0 à 100, êtes-vous favorable à cet élargissement ? _ _ _

26. Sur une échelle de 0 à 100, seriez-vous favorable à une vaccination totalement indifférenciée entre filles et garçons ? _ _ _

27. Avez-vous déjà proposé cette vaccination à des jeunes hommes / hommes ?

Oui

Non

28. Sur un score de 0 à 100, lorsque vous voyez en consultation un jeune homme / homme de moins de 27 ans, dont vous ne connaissez pas l'orientation sexuelle, la vaccination anti-HPV fait-elle partie des sujets auxquels vous pensez ? _ _ _

29. En ce qui vous concerne, voyez-vous des freins à la réalisation de cette vaccination chez les hommes ?

Aucun

Cette vaccination est inutile chez les hommes

Son utilité est moindre par rapport à d'autres vaccins

Elle est inefficace

Il est potentiellement dangereux

Il est dangereux

Il y a trop de vaccins à faire chez les patients ayant des rapports homosexuels.

Cela n'a aucun intérêt collectif

Les recommandations sont excessivement en faveur de l'industrie pharmaceutique

Autre :

30. Dans votre expérience, quelle est la principale raison évoquée par les patients lors d'un refus de cette vaccination ?

Non concerné (vaccin non proposé)

Elle est inutile

Elle est inefficace

On leur injecte trop de vaccins

La crainte de maladies qui seraient déclenchées par le vaccin (par exemple SEP...)

Le coût restant à charge

Une suspicion de conflit d'intérêt au profit des laboratoires pharmaceutiques

Autre :

31. Sur un score de 0 à 100, vaccineriez-vous contre HPV à un jeune homme mineur ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ? _ _ _

32. Saviez-vous que la vaccination anti-HPV est également recommandée chez les patients hommes immunodéprimés ?

Oui

Non

33. Proposeriez-vous plus facilement ce vaccin s'il n'était pas conditionné à la sexualité du patient masculin ? (comme c'est le cas aux USA, au Canada, au Royaume-Uni, en Australie, en Suisse...)
- Oui, tout à fait
 - Plutôt Oui
 - Neutre, pas d'avis
 - Pas vraiment
 - Non pas du tout
34. De manière générale, qu'est-ce qui pourrait, selon vous, effectivement améliorer la couverture vaccinale anti-HPV (en général) en France ?
- Elargir aux filles et garçons sans distinction dès l'âge de 11 ans
 - Repousser la limite de rattrapage chez les femmes à 26 ans
 - Rendre ce vaccin obligatoire
 - Instaurer une vaccination scolaire (garçons et filles)
 - Améliorer les supports d'information aux médecins
 - Améliorer les supports d'information aux patients
 - Autre :

THÈSE SOUTENUE PAR : Marine DEGOUE

TITRE :

**PLACE DE LA VACCINATION ANTI-HPV
DANS LA PRATIQUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES**

CONCLUSION :

L'adhésion des médecins généralistes à la vaccination contre HPV est globalement forte mais une part non négligeable d'entre eux présente des doutes quant à son innocuité, son utilité et son intérêt collectif. Plus d'un tiers des participants ne connaissait tout simplement pas les dernières recommandations vaccinales visant les HSH ; la question de l'orientation sexuelle des patients ne faisait pas systématiquement partie de leur interrogatoire ; par ailleurs, quelques-uns trouvaient ces recommandations discriminantes.

Les deux mesures les plus sollicitées par les médecins ayant participé à notre enquête pour améliorer la couverture vaccinale contre HPV en France étaient :

- l'élargissement des recommandations vaccinales aux filles et garçons dès 11 ans,
- l'amélioration de l'information des patients à propos de ce vaccin.

L'ensemble des résultats montre des occasions manquées de vacciner les patients contre HPV. La proposition systématique du vaccin en même temps que le rappel du dTcaP des 11-12ans et la vérification du statut vaccinal lors des prescriptions de contraception permettraient vraisemblablement d'améliorer cet aspect chez les filles. Ces occasions manquées semblent d'autant plus importantes chez les hommes du fait de la méconnaissance des recommandations et du conditionnement de la vaccination à la sexualité du patient. L'homogénéisation des recommandations avec une vaccination indifférenciée des deux sexes dès 11 ans serait certainement propice à un renforcement de la couverture vaccinale anti-HPV en général. Par ailleurs, les praticiens semblent demandeurs de plus d'informations à leur intention et à celle des patients. Malgré les nombreuses données rassurantes vis-à-vis des effets secondaires du vaccin, ces derniers restent un obstacle à la vaccination qui perdure dans le temps.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 30/09/15

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Didier RIETHMULLER

IX. BIBLIOGRAPHIE

¹ Chaturvedi, A. K. (2010). Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV-Related Cancers Among Men and Women. *Journal of Adolescent Health* , 46 (4), S20–S26.

² Adamski da Silva Reis A, A. D. (2012). The Impact of Human Papillomavirus on Cancer Risk in Penile Cancer. In *Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective*.

³ St Guily JL, J. A.-D. (2011). Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *Journal of Clinical Virology* , 51, 100-104.

⁴ Beaudin S, M. N. (2014-2015). *Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances*. Retrieved 01 08, 2019, from Université de Lyon: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf>

⁵ Alain S, S. H. (2010, Janv-Fév). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection . *MT Pédiatrie* , 13 (1).

⁶ Rodríguez AC., M. S. (2008). Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. *Journal of the National Cancer Institute* , 100 (7), 513-517.

⁷ Segondy, M. (2008). Classification des papillomavirus (HPV). *Revue Francophone des Laboratoires* , 405, 23-25.

⁸ Munoz N, X. C. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* , 24 (3), S3/1–S3/10.

⁹ Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology* , 32, S7-15.

¹⁰ Tomaić, V. (2016). Functional Roles of E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Induced Malignancies at Diverse Anatomical Sites. *Cancers* , 8 (10), 95.

¹¹ Ghittoni R., R. A. (2009). The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* , 40 (1), 1-13.

¹² Emma J Crosbie, M. H. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* , 382, 889-899.

-
- ¹³ Doorbar J, Q. W. (2012). The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* , 30 (suppl 5), F55-F70.
- ¹⁴ A.S. Woronoff, B. T. (2019, 03). Col de l'utérus. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 , 99-106.
- ¹⁵ Duport, D. N. (2008). Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - État des connaissances - Actualisation 2008. 13.
- ¹⁶ Gillison M.L., A. K. (2008). HPV Prophylactic Vaccines and the Potential Prevention of Noncervical Cancers in Both Men and Women. *Cancer* , 113 (10) , 3036-3046.
- ¹⁷ Shield K.D., C. M. (2017). New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents : a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* , 33 (3), 263-274.
- ¹⁸ Hartwig S., J. L.-F. (2017). Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe . *Infectious Agents and Cancer* , 12 (1).
- ¹⁹ Arbyn M, X. L.-H. (2018). Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (5).
- ²⁰ Kjaer S.K., K. S.-E.-A.-E. (2009). A Pooled Analysis of Continued Prophylactic Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine against High-grade Cervical and External Genital Lesions. *Cancer Prevention Research* , 2 (10), 868–878.
- ²¹ Palefsky J.M., A. R. (2011). HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia . *New England Journal of Medicine* , 365, 1576-1585.
- ²² Drolet M., É. B.-C.-M. (2015). Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* , 15 (5), 565-580.
- ²³ Wheeler C.M., S. K.-E.-A.-E. (2009). The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16–26 Years. *The Journal of Infectious Diseases* , 199 (7), 936-944.
- ²⁴ Mesher, D. P. (2018). The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010–2016. *The Journal of Infectious Diseases* , 218 (6), 911-921.

²⁵ Markowitz L.E., J. G. (2018). Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Academic Pediatrics* , 18 (2), 3-10.

²⁶ J Han J, C. M. (2017). Variation in genital human papillomavirus infection prevalence and vaccination coverage among men and women in the USA. *Future Oncology* , 13 (13), 1129-1132.

²⁷ Lechner M., O. S. (2019). Gender-neutral HPV vaccination in the UK, rising male oropharyngeal cancer rates, and lack of HPV awareness. *The Lancet Infectious Diseases* , 19 (2), 131-132.

²⁸ Machalek D.A., S. M. (2018). Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases* , 217 (10), 1590-1600.

²⁹ Patel C, J. M. (2018). The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* , 23 (41).

³⁰ Pillsbury, A. J. (2017). Population-Level Herd Protection of Males From a Female Human Papillomavirus Vaccination Program: Evidence from Australian Serosurveillance. *Clinical Infectious Diseases* , 65 (5), 827-832.

³¹ Garland SM, C. A. (2018). Final analysis of a study assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women, following eight years of a national vaccination program. *Vaccine* , 36 (23), 3221-3230.

³² Calendrier Vaccinal 2017, 2018

³³ Haut Conseil de la santé publique. (2014, 07 10). Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. 16.

³⁴ Santé Publique France. (2018, 04 19). *Données de couverture vaccinale*. Retrieved 05 21, 2018, from vaccination-info-service.fr: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Donnees-de-couverture-vaccinale>

³⁵ Nguyen-Huu N-H, N. T. (2018). Human papillomavirus vaccination coverage and policies across 31 EU/EEA countries. *28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Madrid.

³⁶ Larson H.J., A. d. (2016). The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine* , 12, 295-301.

³⁷ Cour des comptes . (2018, 02). Rapport public annuel 2018. 205-242.

³⁸ ANSM/CNAMTS. (2015, 09). Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. 33-39.

³⁹ Gautier A, K. C.-B. (2017, 10 19). Adhésion à la vaccination en France : Résultats du baromètre santé 2016. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (Hors série Vaccination)* , 21-27.

⁴⁰ Dorothy A, M. E. (2017). Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. *Journal of Infectious Diseases* , 215 (2), 202-208.

⁴¹ Van Dyne EA, H. S. (2018). Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* , 67, 918-924.

⁴² Catalifaud, C. (2018, 08 24). *Cancers liés au HPV aux États-Unis : le col de l'utérus en baisse, l'oropharyngé en forte hausse*. Retrieved 12 28, 2018, from Le Quotidien du Médecin: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/08/24/cancers-lies-au-hpv-aux-etats-unis-le-col-de-luterus-en-baisse-loropharynge-en-forte-hausse_860300

⁴³ Miranda S., C. C.-S. (2017). Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* , 35 (36), 4761-4768 .

⁴⁴ Piana L., G. N. (2009). Opinions et pratiques des médecins généralistes face à la vaccination anti-Papillomavirus. *Médecine et Maladies Infectieuses* , 39 (10), 789–797.

⁴⁵ Lasset C., J. K.-M. (2014). Practices and opinions regarding HPV vaccination among French general practitioners: evaluation through two cross-sectional studies in 2007 and 2010. *International Journal of Public Health* , 59 (3), 519–528.

⁴⁶ Bouvret P., C. J.-L. (2016). Pratiques et attitudes des médecins généralistes de Besançon vis-à-vis de la vaccination anti-HPV. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* , 45 (8), 972-978.

⁴⁷ Steben M., D. N (2018). A National Survey of Canadian Physicians on HPV: Knowledge, Barriers, and Preventive Practices. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*, 1-9.

⁴⁸ Gilkey M. B., W. A. (2017). Parents who refuse or delay HPV vaccine: Differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* , 13 (3), 680–686.

⁴⁹ Merriel S., C. F. (2018). Knowledge and Attitudes of General Practitioners and Sexual Health Care Professionals Regarding Human Papillomavirus Vaccination for Young

Men Who Have Sex with Men. *International Journal of Environmental Research and Public Health* , 15 (1), 151.

⁵⁰ Stokley S., J. J. (2014). Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States. *Morbidity Mortality Weekly Report (CDC)* , 63 (29), 620-624.

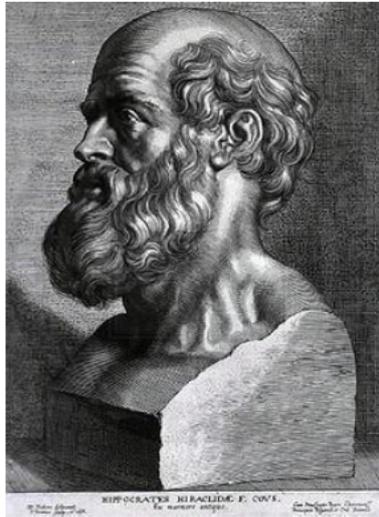
⁵¹ Espinosa C.M., G. S. (2017). Missed Opportunities for Human Papillomavirus Vaccine Initiation in an Insured Adolescent Female Population. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society* , 6 (4), 360-365.

⁵² Callander D., C. B. (2014). Recording the sexual orientation of male patients attending general practice. *Family Practice* , 32 (1), 35-40.

⁵³ Potherat G., J. O. (2019). Men who have sex with men and general practitioners: Mention of sexual orientation by patients and impact on health care relationship (HomoGen study). *BEH* (12), 204-210.

⁵⁴ Metcalfe R., G. L. (2015). Don't ask, sometimes tell. A survey of men who have sex with men sexual orientation disclosure in general practice. *International Journal of STD & AIDS* , 26 (14), 1028-1034.

⁵⁵ Ludlam A.H., P. J. (2015). General practitioner awareness of sexual orientation among a community and internet sample of gay and bisexual men in New Zealand. *Journal of Primary Health Care* , 7 (3), 204-212.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.