



HAL
open science

Le papillomavirus humain et la vaccination anti-HPV en France : comparaison au système australien et étude mettant en évidence les freins à cette vaccination

Alice Farne

► To cite this version:

Alice Farne. Le papillomavirus humain et la vaccination anti-HPV en France : comparaison au système australien et étude mettant en évidence les freins à cette vaccination. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02417224

HAL Id: dumas-02417224

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417224>

Submitted on 18 Dec 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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°100

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue le 8 novembre 2019

Par

Alice FARNE

Née le 17 avril 1994 à Dax

<p>Le papillomavirus humain et la vaccination anti-HPV en France : comparaison au système australien et étude mettant en évidence les freins à cette vaccination</p>
--

Directrice de thèse

Madame le professeur Marie Edith LAFON

Jury

Madame le professeur Véronique DUBOIS,

Président

Madame le professeur Marie Edith LAFON,

Juge

Monsieur le professeur Loïc RIVIERE,

Juge

REMERCIEMENTS

A Mme DUBOIS Véronique,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger ce travail.

A M RIVIERE Loïc,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger ce travail.

A Mme Lafon Marie-Edith,

Pour avoir accepté de conduire et de juger ce travail.

Pour votre disponibilité et tout le temps que vous m'avez accordé.

Pour m'avoir conseillé et aidé dans la mise en place de cette thèse.

A mes parents,

Merci de m'avoir permis de mener ses études de pharmacie, de m'avoir encouragé et soutenu durant ses sept années d'études. Merci de m'avoir supporté en période d'examens, de m'avoir laisser envahir la salle à manger pendant des semaines et d'avoir fait semblant de m'écouter quand je vous réciter mes cours.

Sans vous je n'en serai pas là. Merci pour tout.

A ma sœur Julie,

Merci de m'avoir supporté et aidé durant ces sept années d'études, de m'avoir fait réviser les dimanches soir et apporter toutes tes connaissances et conseils sur le métier de pharmacien. A toutes nos chamailleries et rigolades de nos deux années de coloc'. A toutes nos aventures qui nous restent encore à partager.

A Thomas,

Merci pour le soutien que tu m'as apporté et ta confiance en moi. Merci de m'avoir laissé te réciter mes cours les week-ends ou au téléphone et de m'avoir encouragé en période d'examens. Merci pour tous ces aller-retours à Bordeaux.

Ça y est les études c'est fini, une nouvelle vie commence pour nous.

A Laurence,

Merci pour tout ce que tu m'as appris durant ces six mois de stage, pour tes conseils et ta confiance en moi.

A Jonathan,

Merci de m'avoir aidé dans la réalisation des brochures et de m'avoir laissé réviser chez vous.

A « tonton mimi et tatie Annick »,

Merci pour tout ce que vous faites pour nous et pour votre générosité. Merci d'être toujours là quand on a besoin.

A mamie Jo,

Merci pour ton soutien.

A ma famille,

Pour leur soutien et leur amour.

A Coralie, Morgane, Camille et Margaux,

Merci de ne pas m'avoir oublié suite à mes deux années de paces ! Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble et à tous les prochains. Voilà maintenant 10 ans que notre amitié a commencé et elle n'est pas prête de s'arrêter.

A Chloé

A cette amitié qui a commencé à la classe de Téthieu et toutes nos soirées passées ensemble.

A Maeva et Mathilde,

Pour notre amitié qui durent maintenant depuis plus de dix-huit ans.

A Morgane, Célia, Caroline, Angéline, Alexiane,

Pour nos cinq années passées ensemble, pour nos aventures, nos soirées, nos rires et nos pleurs. Je suis très contente de vous avoir rencontrés sur les bancs de la fac, ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Une nouvelle vie nous attend mais j'espère que nous continuerons à nous voir même si nous sommes toutes dans des endroits différents maintenant.

A Ornella, Océane et Margaux

A nos soirées étudiantes et nos études passées et réussies ensemble.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	5
Introduction	10
PARTIE I :	12
Etude bibliographique	12
I/ Les infections par le papillomavirus :	13
1/ Le virus	13
1.1/Introduction	13
1.2/ Histoire.....	13
1.3/ Phylogénie et classification	13
1.3.1/ Phylogénie :	13
1.3.2 /Classification	14
1.4/ Structure	16
1.5/ Cycle viral et multiplication	17
1.5.1/ Le cycle viral	17
1.5.2/ La multiplication virale	19
2/ Epidémiologie	23
2.1/ Mode de transmission	23
2.2/ Les facteurs favorisants.....	24
2.3/ Répartition géographique :	24
2.4/ Fréquence des infections associées au papillomavirus humain en France	26
3/ Clinique :	27
3.1/ Les lésions bénignes associées aux HPV :	27
3.1.1/ Les verrues vulgaires, palmaires et plantaires et les verrues planes	27
3.1.2/ Les condylomes	28
3.1.3/ Papillomatose respiratoire récurrente	30
3.2/ Les lésions malignes associées au papillomavirus	31
3.2.1/ Epidermodysplasie verruciforme	31
3.2.2/ Tumeur de Buschke-Lowenstein	32
3.2.3/ Cancers associés aux infections par HPV	32
3.2.3.1/ Cancer du col de l'utérus.....	33
3.2.3.1.1/ Définition :	33
3.2.3.1.2/Epidémiologie :	33
3.2.3.1.3/Facteurs de risques	33
3.2.3.1.4/Symptômes	34
3.2.3.1.5/ Dépistage ou prévention secondaire.....	35

3.2.3.1.6/ Traitements :	36
3.2.4/ Autres cancers : cancer de l’anus, vaginal, vulvaire, pénien :	37
3.2.4.1/ Cancer de l’anus	37
3.2.4.1.1/ Définition :	37
3.2.4.1.2/ Epidémiologie :	37
3.2.4.1.3/ Facteurs de risques :	37
3.2.4.1.4/ Diagnostic :	38
3.2.4.1.5/ Traitements :	38
3.2.4.2/ Cancer du vagin	38
3.2.4.2.1/ Définition :	38
3.2.4.2.2/ Epidémiologie :	38
3.2.4.2.3/ Facteurs de risques :	38
3.2.4.2.4/ Diagnostic :	39
3.2.4.2.5/ Traitements	39
3.2.4.3/ Cancer vulvaire	39
3.2.4.3.1/ Définition :	39
3.2.4.3.2/ Epidémiologie :	40
3.2.4.3.3/ Facteurs de risques :	40
3.2.4.3.4/ Diagnostic :	40
3.2.4.3.5/ Traitement :	40
3.2.4.4/ Cancer pénien	40
3.2.4.4.1/ Définition :	40
3.2.4.4.2/ Epidémiologie :	41
3.2.4.4.3/ Facteurs de risques :	41
3.2.5.4.3/ Diagnostic :	41
3.2.5.4.4/ Traitements :	41
II/ Vaccination anti HPV : intérêts et impacts	41
1/ La vaccination	41
1.1/ Immunité post vaccinale	41
1.1.1/ Mécanisme d’action du système immunitaire face à une infection	41
1.1.2/ L’échappement du système immunitaire face à une infection à HPV	45
1.1.3/ Réalisation des vaccins anti-HPV	47
1.1.4/ Principaux composants des vaccins	48
1.1.5/ Immunité induite par la vaccination	49
1.2/ Les vaccins anti HPV	50
1.2.1/ Le Cervarix®	50

1.2.2/ Le Gardasil®	52
1.2.3/ Le Gardasil 9®	53
1.2.4/ Remarques	55
2/ Comparaison du programme de vaccination anti HPV en Australie par rapport à la vaccination anti HPV en France	55
2.1/ La vaccination en France	55
2.1.1/ Recommandations françaises	55
2.1.2/ Schéma vaccinal :	56
2.1.3/ Données épidémiologique :	57
2.1.3.1/ Couverture vaccinale en France	57
2.1.3.2/ Taux de couverture vaccinale en fonction des régions et du niveau socioéconomique	57
2.1.4/ Efficacité du vaccin.....	58
2.1.5/ Prix et remboursement :	58
2.1.6/ Vaccin et maladie auto-immunes.....	59
2.2/ Programme national de vaccination australien.....	60
2.2.1/Mise en place du programme de vaccination anti HPV :.....	60
2.2.2/Déroulement de la vaccination dans les écoles	61
2.2.2.1/ Jours précédant la vaccination :	61
2.2.2.2/Le jour de la vaccination :	61
2.2.2.3/Après le jour de la vaccination :	62
2.2.3/Prise en charge de la vaccination :	62
2.2.4/Données sur la couverture vaccinale par Le Registre National du Programme de Vaccination contre le VPH (NHVPR).....	62
2.2.5/Efficacité du programme national de vaccination :.....	62
2.3/ Conclusion :	64
PARTIE II :	65
Freins à la vaccination en France : questionnaires réalisés auprès des médecins généralistes, pharmaciens d'officine et de la population et analyse des résultats.....	65
I/ Mise en place des questionnaires :	66
1/ Objectifs :	66
2/ Méthode	66
3/ Conception des questionnaires.....	67
4/ Questionnaires.....	68
4.1/ Questionnaires destinés aux professionnels de santé :	68
4.2/ Questionnaires destinés à la population :	68
II/ Analyses des résultats :	74

1/ Résultats du questionnaire destiné aux professionnels de santé :	74
1.1/ Identification des professionnels de santé.....	74
1.2/ Rôle d'acteur de santé publique dans la prévention anti HPV	74
1.3/ Informations de la population :	75
1.4/ Couverture vaccinale en France :	76
1.5/ Conclusion.....	78
2/ Résultats du questionnaire destiné à la population :	79
2.1/ Identification de la population	79
2.2/ Connaissance générale du papillomavirus :	79
2.3/ La vaccination et le papillomavirus	84
2.4/ L'information sur le papillomavirus et sa vaccination	86
2.5/ Conclusion :	88
3/ Discussion :	89
3.1/ Comparaison des points de vue :	89
3.2/ Critiques des questionnaires.....	90
3.3/ Les points positifs :	91
4/ Réponses aux questionnaires :.....	91
5/ Perspectives	94
Conclusion.....	95
Liste des figures :.....	97
Abréviations :	98
Bibliographie :	100

Introduction

La vaccination en France est souvent controversée. Beaucoup de polémiques se trouvent autour des vaccins et la population s'interroge de plus en plus sur l'impact d'un vaccin sur la santé. Des interrogations sur la peur d'apparition d'effets indésirables ou des maladies à la suite de la vaccination sont souvent soulevées.

Depuis janvier 2018, onze vaccins sont rendus obligatoires pour que les enfants puissent rentrer en collectivité mais certains parents s'y refusent pensant qu'il pourrait y avoir un risque pour leur enfant.

Les vaccins obligatoires semblent rencontrer des difficultés pour faire l'unanimité. Mais quand est-il des vaccins non obligatoires et notamment du vaccin contre le papillomavirus ?

Le vaccin contre le papillomavirus est seulement recommandé en France et le schéma vaccinal commence chez les jeunes filles vers l'âge de 11 ans. Cependant le taux de couverture vaccinale pour ce vaccin est faible en France.

Quelles en sont les raisons ? Pourquoi les personnes ne veulent-elles pas réaliser cette vaccination ? La population est-elle bien informée sur le papillomavirus, ses modes de transmissions et les maladies que cela peut engendrer ? Quel est le rôle des professionnels de santé ? Font-ils assez de prévention, informe-t-il assez la population ? Comment les autres pays (notamment l'Australie) ont-ils fait pour obtenir un taux de couverture vaccinale anti-papillomavirus proche des 80% ?

Nous avons donc essayé de répondre à ces diverses questions au cours de cette thèse. Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux infections par le papillomavirus et aux intérêts et impact de la vaccination anti-papillomavirus. Puis nous allons comparer le système de vaccination anti-papillomavirus en Australie à celui de la France.

Dans un second temps, nous exposerons notre étude de terrain qui vise à mettre en évidence les freins à la vaccination anti-papillomavirus en France. Il s'agit de la réalisation de deux questionnaires : un questionnaire destiné au public et un questionnaire destiné aux pharmaciens et médecins généralistes.

PARTIE I :
Etude bibliographique

I/ Les infections par le papillomavirus :

1/ Le virus

1.1/Introductionⁱ

Le papillomavirus humain est un virus appartenant à la famille *Papillomaviridae* (du latin *papilla* signifiant bouton et du grec *-ome* désignant un caractère tumoral) et au genre *Papillomavirus*. C'est un virus à un tropisme cutanéomuqueux responsable de lésions bénignes de la peau et des muqueuses (verrues, condylomes...) ou de cancers cutanés ou muqueux (notamment le cancer du col de l'utérus).

1.2/ Histoire^{ii iii}

Les premières données évoquant les verrues génitales remontent à 500 avant JC, on parlait à l'époque de ficus ou thymions. D'autres données sont retrouvées en – 25 ans avant JC où le rôle de la transmission sexuelle est évoqué dans l'ouvrage *De Arte Medica*. L'origine virale des verrues n'est prouvée qu'en 1907 par G. Ciuffio. Puis, au milieu des années 1970, les approches moléculaires du professeur allemand Harald Zur Hausen ont permis de mettre en cause le papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales. Ce dernier recevra le prix Nobel de médecine en 2008 pour sa détection et l'isolement de l'ADN des HPV 16 et 18 provenant du cancer du col de l'utérus.

1.3/ Phylogénie et classification^{iv}

1.3.1/ Phylogénie :

L'évolution des papillomavirus est très ancienne, les papillomavirus ont co évolué durant des centaines de milliers d'années et ils se sont régulièrement adaptés à leur hôte. Ainsi, ces virus présentent une spécificité d'hôte mais aussi une spécificité tissulaire : ils sont épithéliotropes strictes c'est-à-dire qu'ils ne peuvent infecter que des épithéliums muqueux ou cutanés.

L'arbre phylogénique des papillomavirus [Figure 1] s'est constitué à partir du séquençage génomique du gène L1 codant pour la protéine majeure de la capsid. Ce gène L1 s'est conservé tout le long de l'évolution du virus. Malgré la structure identique entre les différents papillomavirus, leur degré d'homologie génomique n'est que de 40%.

On a alors regroupé les papillomavirus en cinq genres humains : HPV α , β , γ , μ et ν et sept genres animaux. Le degré d'homologie entre les genres est inférieur à 60%. Ces genres sont subdivisés en espèces dont le degré d'homologie est de 60 à 70%, elles sont désignées par un chiffre. Au sein des espèces sont désignés des types possédant 71% à 89% d'homologie (ex : HPV 16, HPV 18...). Puis au

sein des types il existe des variants ayant une homologie de 98% (dû à la variation d'une ou quelques paires de bases).

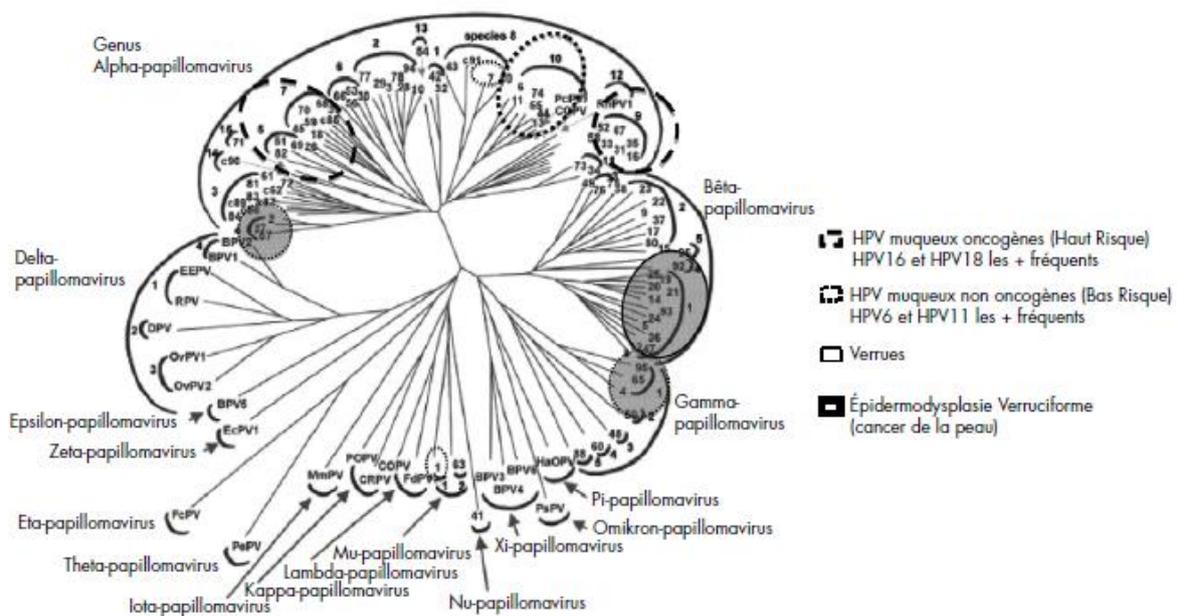


FIGURE 1 : CLASSIFICATION DES PAPILOMAVIRUS HUMAINS ET ANIMAUX^v

Le pouvoir oncogène du papillomavirus humain ne dépend ni de son genre ni de son espèce, mais de son variant.

1.3.2 /Classification^{vi vii viii}

Parmi les deux cents espèces de papillomavirus, une centaine est spécifique de l'Homme. La classification peut être réalisée en fonction du pouvoir oncogène du papillomavirus ou en fonction de son tropisme tissulaire.

❖ Classification fonction du pouvoir oncogène :

Les papillomavirus humains sont classés en fonction de leur pouvoir oncogène : HPV à haut risque (HPV HR), HPV à risque intermédiaire ou HPV à bas risque oncogène (HPV BR).

Les HPV à haut risque sont responsables de l'apparition de divers cancers. Ils sont responsables de 100% des cancers du col de l'utérus, 90% des cancers anaux, 50% des cancers péniens, 40% des cancers vulvaires, 70% des cancers du vagin et 25% des cancers de l'oropharynx.

Niveau de risque	Génotypes HPV muqueux Ou HPV du genre α	Génotypes HPV cutanés
1 : oncogènes	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	-
2A : probablement oncogènes	68	-
2B : possiblement oncogènes	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97	5, 8
3 : non classés	6, 11	HPV genre β (sauf 5 et 8) et γ

❖ Classification fonction de leur tropisme tissulaire

Il existe une centaine de génotypes du papillomavirus humain dont 40 génotypes sont à tropisme anogénital. Comme vu précédemment, les HPV humains sont répartis en cinq genres : α , β , γ , μ et ν .

Les HPV du genre alpha ont principalement un tropisme muqueux. Ce genre α rassemble les HPV à tropisme muqueux à haut risque oncogène et à bas risque oncogène ainsi qu'à tropisme cutané à bas risque oncogène.

Les HPV du genre β , γ , μ et ν ont un tropisme cutané. Le genre beta regroupe les HPV à tropisme cutané à haut et bas risque ayant la capacité de proliférer chez les immunodéprimés. Chez les sujets immunocompétents, ils peuvent être responsables de lésions inapparentes. Les genres gamma, mu et nu regroupent les HPV à tropisme cutané n'entraînant que des lésions bénignes.

❖ Lésions causées par HPV :

Localisation	Lésions	Types viraux
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 24 et 49 chez les immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 56, 57, 58, 61, 62, 66

	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke-Lowenstein	6, 11, 54
	Maladie de Bowen	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

1.4/ Structure ix x xi xii xiii xiv xv

Le papillomavirus humain est un virus nu, de petite taille (45 à 55 nanomètres de diamètre), résistant et présent dans l'environnement.

Il est constitué d'une capsidie icosaédrique à symétrie cubique comprenant 72 capsomères. Cette capsidie est formée par l'assemblage de 360 protéines L1 (constituants majeurs de la capsidie) et 12 copies de la protéine L2 (constituant mineur) sachant que cinq protéines L1 et une protéine L2 s'associent pour former un capsomère. L'assemblage des capsomères est permis par des liaisons ioniques et des ponts bisulfures intermoléculaires se créant entre les extrémités C terminales des protéines L1 de deux capsomères opposés.

Le papillomavirus possède un ADN bicaténaire circulaire (environ 8 000 paires de bases) dont un seul brin est codant. Ce brin codant comprend trois régions : deux régions codantes (E et L) et une région non codante régulatrice (LCR) [Figure 2].

La région E (early) est la région dite précoce comprenant les gènes E1, E2, E4, E6 et E7 qui codent pour des protéines non structurantes responsables de la réplication, transcription et de la transformation cellulaire. Le gène E1 est responsable de la réplication de l'ADN viral, E1 est la seule enzyme codée par le virus possédant une activité ADN hélicase. Le gène E2 joue un rôle dans la réplication et régulation de la transcription (rôle de transactivateur mais aussi de trans répresseur des gènes E6 et E7) ainsi que dans le transfert du génome viral aux cellules filles lors de la division des cellules hôtes. Le gène E4 est responsable de la maturation et du relargage des particules virales par interaction avec le cytosquelette. De plus, E5 est l'une des trois oncoprotéine codée par le virus, elle est impliquée dans la stimulation de la prolifération cellulaire (par liaison à l'ATPase H⁺ vacuolaire et au facteur de croissance PDGF). Quant aux gènes E6 et E7, ce sont les deux autres oncoprotéines codées par le virus qui sont impliquées dans la transformation cellulaire. En effet, E6 et E7 interagissent

avec des protéines de régulation du cycle cellulaire : E6 se lie à la protéine p53 (ou protéine gardienne du génome) et E7 à la protéine p105RB (protéine rétinoblastome de 105kDa).

La deuxième région est la région L (late) ou région tardive, elle comprend les gènes L1 et L2 qui codent pour les protéines structurantes formant la capsid. Le gène L1 code pour la protéine majeure constituant la capsid, elle représente 80% du virion. De plus, L1 a des propriétés d'autoassemblage en pseudo particules virales (VLP) qui serviront de base dans les vaccins prophylactiques afin d'induire la production d'anticorps neutralisants. Le gène L2 code pour une protéine mineure de capsid.

Enfin, la troisième région LCR (long control region) est une région non codante, comprise entre L1 et E6/E7. Elle est constituée de promoteurs de gènes précoces, des séquences de régulation de la réplication (site *ori*) et de la transcription (séquences *cis*).

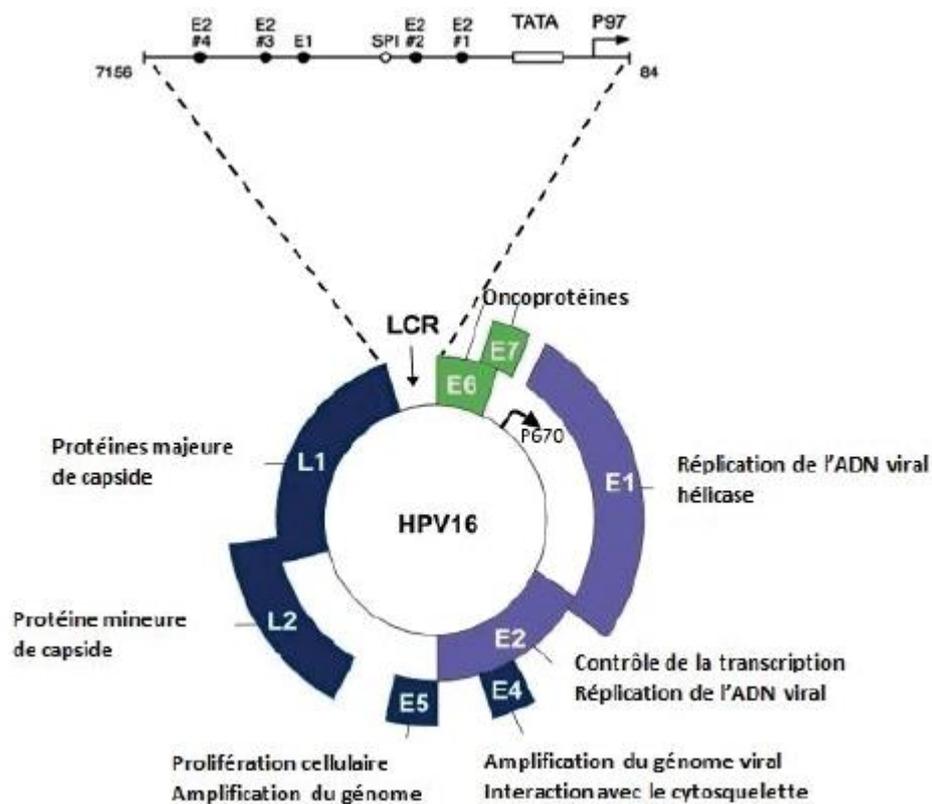


FIGURE 2 : SCHEMA DU GENOME DE HPV 16^{xvi}

1.5/ Cycle viral et multiplication

1.5.1/ Le cycle viral :^{xvii xviii}

1/ Rencontre avec la cellule cible [Figures 3 et 4]. Il a été observé *in vivo*, qu'avant de se lier aux kératinocytes, les virions se lient à la membrane basale via des protéoglycanes (principalement l'héparane sulfate). L'héparane sulfate protéoglycane est un récepteur retrouvé dans la matrice extra

cellulaire et à la surface de nombreuses cellules. Les virions se lient à l'héparane sulfate protéoglycane 1 (HSPG1) de la matrice extra cellulaire via leur protéine L1 de la capside. La laminine 5, présente dans la matrice extra cellulaire, aurait aussi été mis en évidence dans cette liaison mais aurait un rôle moins important. Ensuite, les virions seraient transférés à un autre récepteur héparane sulfate protéoglycane 2 (HSPG2) présent à la surface des kératinocytes. Cette interaction entraînerait un changement de conformation conduisant à l'exposition de la partie N-terminale de la protéine L2 et à l'apparition du site de clivage à la furine. Il s'en suit un clivage protéolytique qui va à nouveau entraîner un changement de conformation permettant de diminuer l'affinité pour le récepteur à l'héparane sulfate protéoglycane ou de faire apparaître un nouveau site de liaison entraînant un transfert sur un second récepteur conduisant à l'endocytose.

Certaines hypothèses suggèrent que l'intégrine alpha 6 serait le second récepteur, mais ses hypothèses sont controversées.

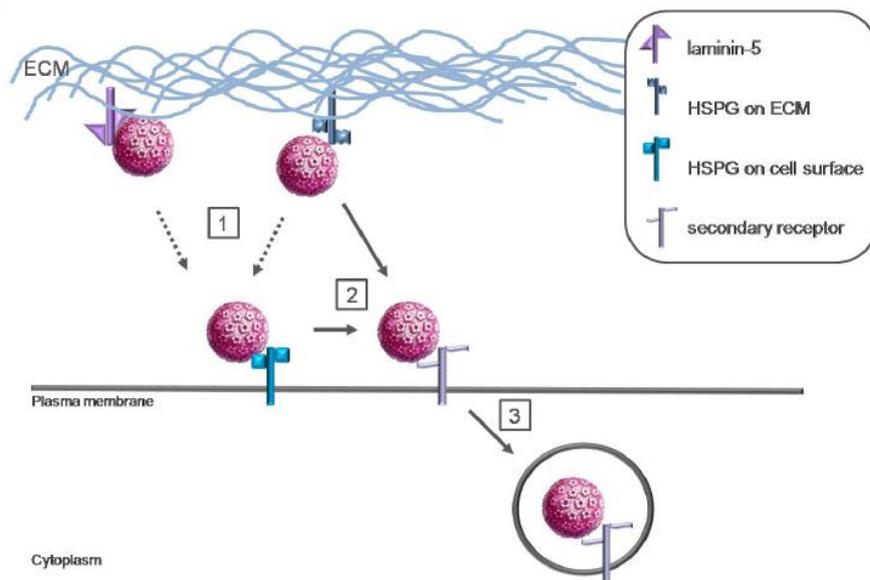


FIGURE 3 : « MECHANISMS OF CELL ENTRY BY HUMAN PAPILLOMAVIRUSES »^{xix}

2/ Entrée du virus dans la cellule. L'HPV entre par une lente endocytose dont le mécanisme dépendrait du type d'HPV. Les HPV 16 et 58 ont un mécanisme d'endocytose via les clathrines alors que l'HPV 31 fait intervenir les cavéoles. Puis le virus se dé capside, par rupture des ponts bisulfure entre les capsomères, migre vers le noyau et y libère le génome viral. Le génome peut rester à l'état de latence sous forme épisomale ou intégrer le génome de la cellule.

3/ Expression et amplification du génome viral. Une fois le génome viral libéré, il va y avoir expression des protéines virales et réplication du génome afin de former de nouveaux virions.

4/ Assemblage des virions et libération de ces derniers par desquamation.

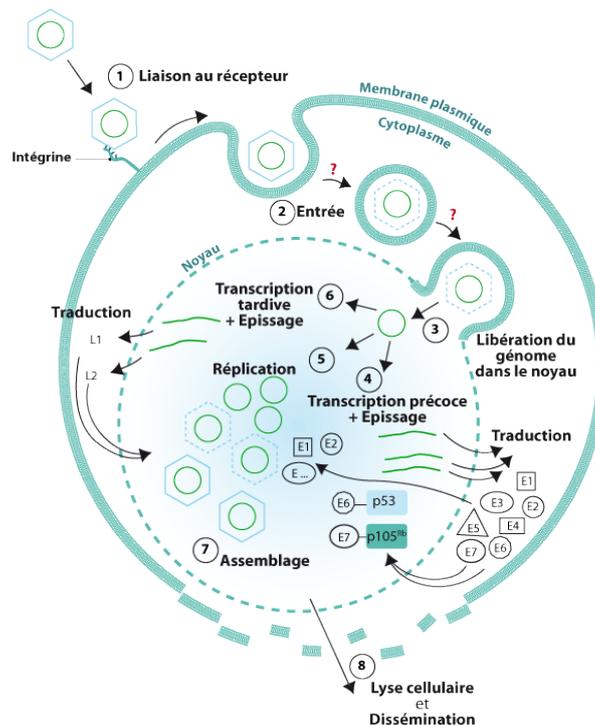


FIGURE 4 : CYCLE VIRAL DU PAPILOMAVIRUS HUMAIN ^{XX}

1.5.2/ La multiplication virale ^{xxi xxii xxiii xxiv xxv xxvi xxvii}

Le Papillomavirus humain a une spécificité d'hôte étroite. Il infecte les cellules germinales des épithéliums malpighiens de la peau et des muqueuses.

Ce virus va passer par trois phases réplcatives [Figure 8].

1/ Infection productive [Figure 5]:

Lors de la présence d'une brèche dans l'épithélium, le virus va en profiter pour pénétrer dans les cellules basales de l'épithélium et exprimer ses gènes précoces. Cela entraîne une expansion clonale des cellules infectées conduisant à une prolifération cellulaire bénigne appelé papillome.

Par la suite, les cellules germinales vont se différencier et migrer vers les couches superficielles kératinisées. C'est la phase tardive du cycle où vont s'exprimer les gènes L1 et L2 responsables de la synthèse de la capsid. Les particules virales vont se former et seront libérées lors de la desquamation des kératinocytes. Ainsi, la multiplication virale est étroitement corrélée à la différenciation cellulaire. Cette différenciation cellulaire est à l'origine de l'effet cytopathique appelé la koïlocytose.

La koïlocytose est la formation de cellules anormales, les koïlocytes, qui ont un noyau très volumineux et périphérique ainsi qu'une chromatine irrégulière.

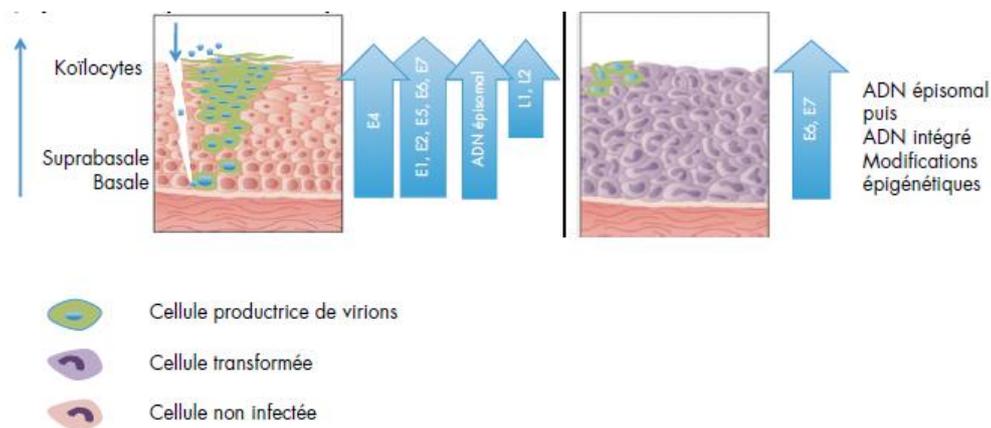


FIGURE 5 : CYCLE VIRAL DU PAPILOMAVIRUS ^{xxviii}

Donc le cycle viral est dépendant de la différenciation cellulaire. Au niveau des cellules basales, seuls les gènes précoces sont exprimés donc aucune particule virale n'est présente. Par contre, les cellules en voie de kératinisation garantissent un cycle viral complet et la production de particules virales qui seront libérées lors de la desquamation [Figure 6].

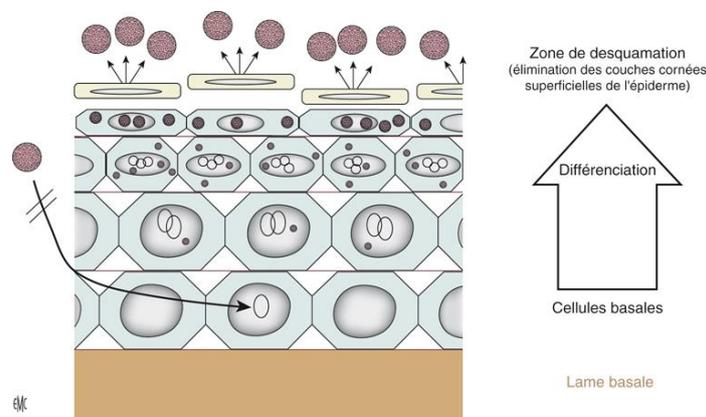


FIGURE 6: REPLICATION DU PAPILOMAVIRUS PARALLELEMENT A LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE ^{xxix}

2/ Infection latente :

La primo-infection passe inaperçue quel que soit le type d'HPV. Suite à cette primo-infection, le portage du virus est d'environ quinze mois. Ensuite, dans plus de 80% des cas, le système immunitaire élimine le papillomavirus. Mais pour le pourcentage restant, l'infection persiste, le papillomavirus peut rester « latent » encore plusieurs mois pouvant entraîner à long terme des lésions puis un cancer.

Lorsque l'infection reste latente, l'ADN viral perdure sous forme épisomale (c'est-à-dire qu'il n'est pas intégré au génome de la cellule). Mais sous l'influence de différents facteurs endogènes ou exogènes, l'état de latence peut être rompu et évoluer à nouveau vers une infection productive à l'origine de récives.

3/ Infection transformante :

Lors d'infection à HPV à haut risque, l'ADN viral peut intégrer le génome de la cellule infectée. Pour cela, l'ADN viral va être coupé au niveau des gènes E1/E2 afin d'être linéarisé, entraînant une délétion de E1/E2 et un réarrangement du génome viral. Ainsi E2 n'exerce plus son rôle de répresseur sur les gènes E6 (lié à la protéine p53) et E7 (lié à la protéine p105RB) et ont leur transcription augmentée.

Les protéines p53 et p105RB (protéine rétinoblastome de 105kDa) participent à la régulation du cycle cellulaire, ce sont deux protéines suppresseurs de tumeurs. En effet, la protéine p53 est impliquée dans l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 : elle conduit à l'apoptose de la cellule lors de la présence d'anomalies génomiques non réparables. La protéine p105RB intervient dans la progression de la cellule dans le cycle cellulaire en fonction de son état de phosphorylation. En effet, elle est de plus en plus phosphorylée lors de son avancer dans le cycle lors des phases G1 et S, puis elle reste phosphorylée lors du passage de la phase S en G2 et se dé phosphoryle lors de la phase M. Elle séquestre alors avec le facteur de transcription E2F. Puis au cours d'un nouveau cycle, p105RB va être à nouveau phosphorylé et va se détacher des facteurs E2F qui pourront alors exercer leur rôle d'activer les gènes impliquer dans la synthèse de l'ADN. La phosphorylation de la protéine p105RB est donc impliquée dans le passage de la cellule du point de restriction en phase G1.

Lors de l'intégration au génome de la cellule, E6 et E7 ne sont plus réprimés [Figure 7]. E6 en présence d'une protéine E6-AP (E6 associated protein, présente uniquement lors de HPV HR) va se lier et va transférer une ubiquitine sur la protéine p53 ce qui entraîne sa dégradation. Ainsi, le cycle cellulaire n'est plus contrôlé, les anomalies génomiques vont s'accumuler entraînant l'apparition d'un génotype malin. Quant à la protéine E7, elle a la capacité de se lier fortement à p105RB entraînant la dissociation du complexe p105RB/E2F. E2F alors libre, active les gènes impliqués dans la synthèse de l'ADN et dans la progression cellulaire. De plus, la protéine E7 peut aussi se lier aux cdk/cyclines et aux protéines apparentées à p105RB dont la p107 et p130.

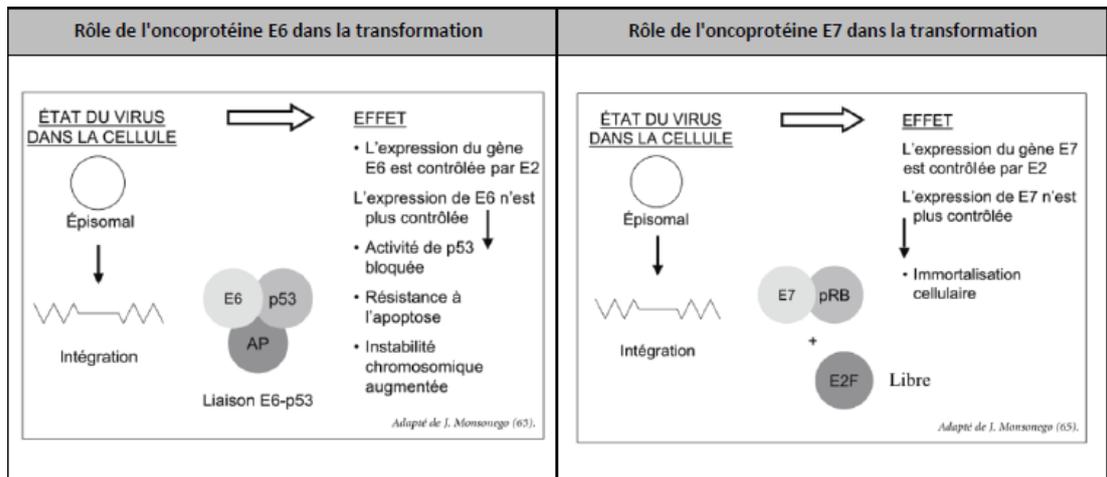


FIGURE 7 : RÔLE DES ONCOPROTEINES E6 ET E7 DANS LA TRANSFORMATION CELLULAIRE ^{xxx}

Tout cela conduit alors à une transformation cellulaire ayant pour conséquence l'apparition de lésions pré cancéreuses ou cancéreuses. L'évolution vers un cancer n'est pas systématique, 32% à 57% des lésions précancéreuses peuvent régresser naturellement de manière opposée à leur grade. Un cancer se développe au bout de plusieurs années (environ une quinzaine d'années) et le passage de lésions précancéreuses à cancéreuses est lié aux HPV à haut grade.

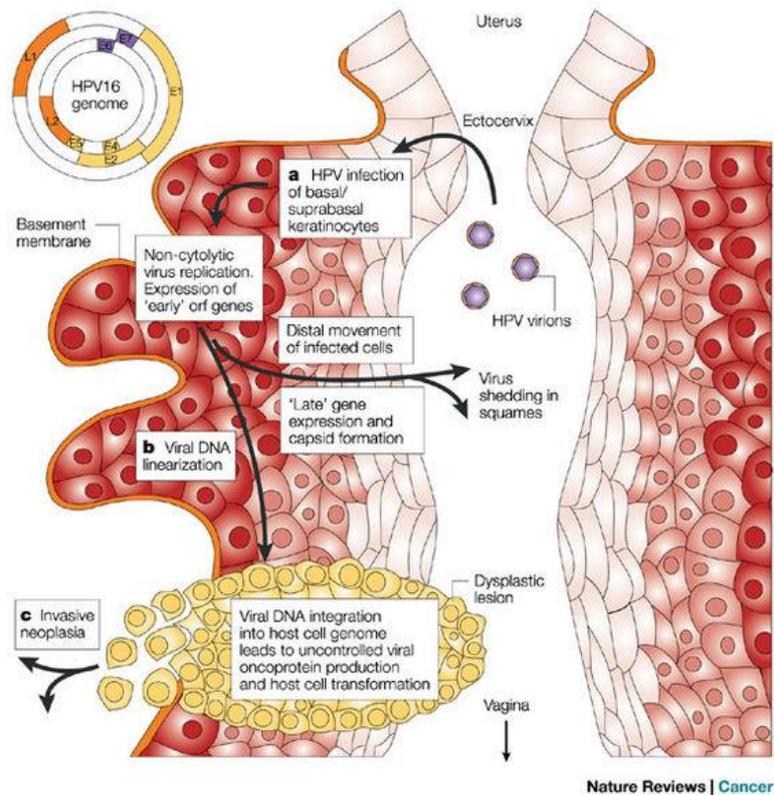


FIGURE 8 : MULTIPLICATION DU PAPILOMAVIRUS ^{xxxi}

2/ Epidémiologie ^{· xxxiixxxiii}

Le Papillomavirus humain est un virus nu, résistant qui peut être retrouvé dans l'environnement.

Environ huit femmes sur dix seront exposées à ce virus au cours de leur vie, sachant que dans 60% des cas, l'infection à HPV se fait au début de la vie sexuelle. A 20 ans, 40% des jeunes femmes ont été infectées par le papillomavirus humain. Mais les femmes ne sont pas les seules susceptibles de contracter le virus, on estime que 75% des hommes et femmes sexuellement actifs seront contaminés au cours de leur vie. Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente au monde.

2.1/ Mode de transmission ^{xxxiv xxxv xxxvi xxxvii xxxviii xxxix}

La transmission du papillomavirus est essentiellement directe par contact de peau à peau ou muqueuse à muqueuse. La transmission par voie sexuelle est la voie de transmission principale s'expliquant par la forte charge virale au niveau ano-génitale. La contamination a principalement lieu lors des premiers rapports sexuels (entre 18 à 25 ans en moyenne). Le contact des peaux et muqueuses des organes sexuels peuvent suffire pour transmettre le virus. De plus, le virus peut être présent au niveau des poils pubiens ou des sécrétions génitales. La transmission peut se faire lors de rapports oraux ou anaux et en l'absence de pénétration. Le préservatif ne protège donc que partiellement de cette infection. Des études ont montré que les partenaires de femmes ayant eu un cancer du col de l'utérus ont plus de chance de développer un cancer oral HPV positif et qu'une infection par HPV persistante chez l'un des partenaires multiplie par dix le risque chez l'autre partenaire de développer un cancer oral HPV positif.

Le papillomavirus humain étant très résistant à l'environnement et aux températures, il peut aussi se transmettre de manière indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés (linges, sols, piscines, eau, sauna, bains, matériels, mains...) et par auto ou hétéro contamination par une verrue vulgaire.

Une contamination mère/enfant est possible lors de l'accouchement par voie naturelle ou par passage transplacentaire si la mère est porteuse d'une infection. Cela peut conduire chez l'enfant à un papillome laryngé.

Le papillomavirus humain ne peut pas se transmettre ni par voie sanguine ni par voie salivaire et n'est pas présent dans le sperme.

L'infection concomitante ou successive par plusieurs types d'HPV est possible. On estime que 20 à 30% des femmes infectées et 51% des hommes infectés sont en réalité co-infectés.

2.2/ Les facteurs favorisants :^{xl}

Certains facteurs vont influencer l'apparition ou la récurrence de l'infection à HPV.

Les facteurs exogènes pouvant jouer un rôle sont : le tabac, la mauvaise alimentation, l'âge, la précocité des rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels, les contraceptifs hormonaux, les antécédents d'infections sexuellement transmissibles, ou la présence d'infection cervicogénitale.

Les facteurs endogènes dépendent du type de papillomavirus contracté, du système immunitaire de l'hôte (SIDA, prise d'immunosuppresseur) et des hormones endogènes (grossesses, statut ménopausique).

2.3/ Répartition géographique :^{xli xlii xliii}

Dans le monde, le papillomavirus humain de type 16 prédomine dans tous les pays sauf en Indonésie où le HPV 18 est majoritaire. Le papillomavirus humain de type 16 est responsable dans le monde de la majorité des cancers du col de l'utérus (54,4%) suivi du papillomavirus humain de type 18 (15,9%). Les lésions de haut grade sont à 45.5% des cas causés par les HPV 16 et celles de bas grades à 20.3% causés aussi par les HPV 16 [Figure 9].

Le HPV 16 est prédominant dans les carcinomes épidermoïdes alors que le HPV 18 est majoritaire dans les adénocarcinomes et tumeurs adénosquameuses.

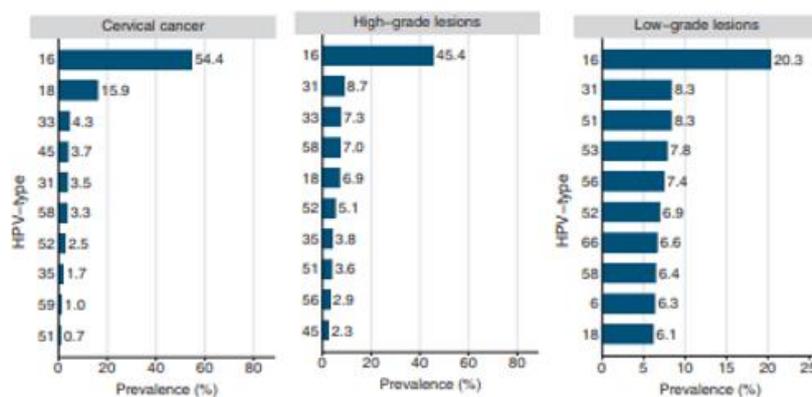


FIGURE 9 : PREVALENCE DANS LE MONDE DU TYPE HPV^{xliv}

On peut observer une hétérogénéité intercontinentale quant à la répartition des HPV muqueux génitaux [Figure 10].

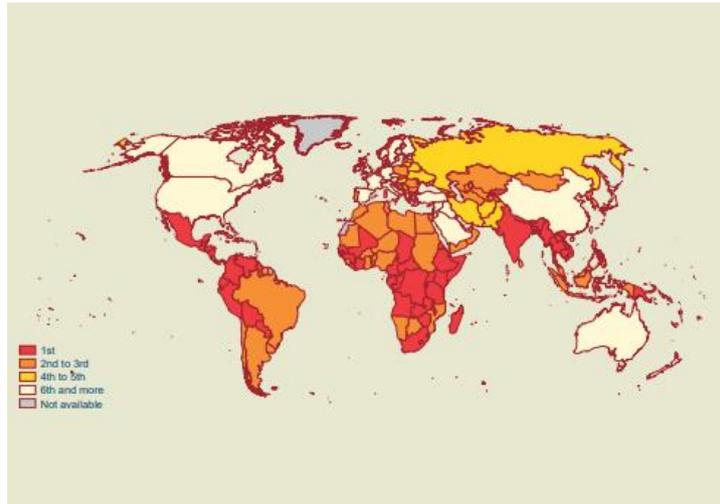


FIGURE 10 : INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE ^{xlv}

En Afrique, 24.9% des femmes sont infectées par le papillomavirus. La grande majorité des cancers du col de l'utérus sont attribués aux HPV 16 et 18 (70.1%). En effet, les HPV de type 16 sont majoritaires dans l'Afrique du Nord, du Sud et de l'Ouest suivi par les HPV de type 18 en Afrique du Nord et du Sud et par les HPV 45 dans l'Afrique Occidentale.

En Amérique, l'infection par HPV touche environ 15.6% des femmes. Les papillomavirus humains de type 16 et 18 sont majoritairement responsables des cancers du col de l'utérus (70.7%). Les HPV 39 et 59 ne sont quasiment retrouvés qu'en Amérique du Sud et Amérique centrale (responsables de 5% des cancers du col de l'utérus) et les HPV 31 et 33 sont quant à eux impliqués dans plus de 10% des cancers.

Le HPV 45 n'est retrouvé qu'en Afrique occidentale et Amérique du Nord (impliqué dans 13% des lésions malignes).

En Asie, on estime que 8.3% des femmes sont infectées par le papillomavirus humain et les cancers du col de l'utérus sont à 66.7% des cas causés par les HPV 16 et 18.

En Europe, l'infection par le papillomavirus concerne 6.6% des femmes et 73.3% des cancers du col de l'utérus sont entrainer par les HPV 16 (56,6%) suivi des HPV 18 (12,8%).

En Océanie, 77.6% des cancers du col de l'utérus sont attribué aux HPV 16 (56,4%) suivi par les HPV 18 (21,1%).

2.4/ Fréquence des infections associées au papillomavirus humain en France ^{xlvi xlvii xlviii}

Le papillomavirus humain est impliqué dans 90% des cas dans l'apparition des condylomes. Ce sont principalement les HPV 6 et 11. En France, environ 50 000 cas sont diagnostiqués tous les ans et ces chiffres ne cessent d'augmenter.

Le papillomavirus humain est responsable de 5 900 nouveaux cas de cancer par an.

Il est impliqué dans 100% des cas de cancer du col de l'utérus dont 70% des cas sont imputables aux HPV à haut risque de type 16 et 18. Le cancer du col de l'utérus touche 3 000 nouveaux cas par an et entraîne le décès de 1 100 personnes par an. Malgré un dépistage efficace et une prise en charge précoce permettant de diminuer le taux de mortalité, il a été observé que depuis les années 2000 le nombre de nouveaux cas ne diminuent pas.

Il est aussi responsable d'environ 90% des cancers anaux. Ce sont les HPV de types 16 et 18 qui en sont responsables. On estime environ 720 femmes et 280 hommes nouvellement diagnostiqué chaque année. La prévalence de ce cancer en France est faible (<2/100 000 personnes) mais augmente chez les populations à risque. En effet, les femmes présentant des antécédents de cancer du col de l'utérus ont un risque multiplié par cinq de développer ce cancer (10/100 000), les femmes et les hommes infectés par le VIH ont un risque fortement augmenté (20 à 70/100 000 femmes et 40 à 80/100 000 hommes) et les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes ont un risque multiplié par 30 (60 à 95/100 000).

Le papillomavirus humain est aussi impliqué dans environ 50% des cancers de la vulve, du vagin et du pénis. Il entraîne l'apparition de 140 nouveaux cas de cancer du pénis, 170 nouveaux cas de cancer du vagin, 120 nouvelles femmes atteintes du cancer de la vulve.

Ce virus est également attribué dans 25% des cancers des voies aérodigestives supérieures ou cancers oropharyngés. On estime que 230 femmes et 1220 hommes sont concernés, touchés par le cancer de la bouche et de la gorge.

3/ Clinique :

3.1/ Les lésions bénignes associées aux HPV :

3.1.1/ Les verrues vulgaires, palmaires et plantaires et les verrues planes :^{xlix | li}

Définition :

Les verrues sont des infections cutanées fréquentes et bénignes caractérisées par une excroissance cutanée.

Elles sont causées majoritairement par la présence de papillomavirus humain du genre beta : la prévalence du genre beta est de 55 à 70% entre la naissance et l'âge de quatre ans et de 50 à 90% à l'âge adulte. La charge virale contenue dans une verrue est faible (moins d'une copie par cellule), elle augmente avec l'âge et l'immunosuppression.

Les HPV du genre mu peuvent aussi être responsables de verrues, le genre alpha est plus rarement retrouvé.

Epidémiologie :

Les verrues cutanées sont très fréquentes, elles affectent une personne sur quatre en France et concerne tous les âges mais en particulier les enfants de 5 à 15 ans. Dans un tiers des cas, les verrues disparaissent spontanément dans les deux ans.

La contamination se fait par auto-inoculation ou transmission interhumaine via la dissémination dans l'environnement de squames cutanées infectées par le HPV. La transmission inter humaine est favorisée par les milieux chauds et humides (piscine, douche publique, sauna, salle de sport, vestiaire) et les contacts étroits entre les personnes (école, vie en collectivité...). De plus, des facteurs prédisposants tels que les traumatismes, les plaies et une immunosuppression peuvent entraîner l'apparition de verrues.

Différents types de verrues :

Il existe différents types de verrues, classées en fonction du type d'HPV responsable, de la localisation et de l'aspect de la verrue.

Les verrues vulgaires sont entraînées par une contamination par les HPV 1,2,4, 27 et 57. Ces verrues sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent s'avérer douloureuses lorsqu'elles sont mal localisées. Elles se présentent sous forme de lésions kératosiques bien délimitées, rugueuses, aux bordures rêches et de couleur chair. Elles se forment en général au niveau des régions de traumatismes tels que les doigts, les coudes, les genoux...

Les verrues palmaires et plantaires sont provoquées par une contamination par les HPV 1 et 2. Elles apparaissent au niveau des mains et des pieds, leur contour est hyperkératosique et elles s'avèrent douloureuses.

Les verrues planes sont causées par les HPV 3, 10, 28 et 49. Ce sont des papules lisses et rondes, de couleur chair. Ces verrues se situent habituellement au niveau de la face, du cou, sur le dos des mains ou sur les avant bras.

Traitements :

Même si dans la majorité des cas les verrues disparaissent spontanément, elles peuvent persister plus longtemps mais sans gravité. Certaines personnes peuvent faire appel à des traitements notamment pour des raisons esthétiques.

Il est possible d'utiliser des méthodes physiques pour détruire la verrue. Parmi ces méthodes, la cryothérapie est la plus souvent employée. La cryothérapie consiste à brûler la verrue à l'azote liquide à l'aide d'un coton tige laissé appliquer dix secondes ou d'un spray. Cette opération peut être amenée à être répétée pour obtenir une disparition totale de la verrue. Une autre méthode existe, la vaporisation au laser de CO₂, mais elle est plus coûteuse et laisse dans la moitié des cas des cicatrices. Pour les verrues volumineuses, il est possible de réaliser un curetage chirurgical, mais les cicatrices peuvent s'avérer douloureuses.

La méthode chimique par kératolytiques est très souvent employée, le patient peut réaliser cette méthode seule et elle est indolore. Ce sont des préparations à base d'acide salicylique de 10% à 60% utilisée pour décaper la verrue.

3.1.2/ Les condylomes : ^{lii} ^{liii}

Définition :

Les condylomes appelés aussi verrues génitales sont des lésions génitales externes bénignes causées par une contamination par le papillomavirus humain. Les papillomavirus humains responsables des condylomes sont des HPV à bas risques oncogène, dans 90% des cas il s'agit des HPV 6 et 11. C'est une maladie qui peut récidiver dans 30% des cas.

Epidémiologie :

Les condylomes touchent préférentiellement les personnes âgées de 16 à 25 ans et le nombre de personnes atteintes est en augmentation dans les pays développés.

La contamination a lieu dans la majorité des cas lors des premiers rapports sexuels, c'est une transmission par contacts directs avec les lésions. Le risque est de 60% à 70% après un seul contact

sexuel contaminant. Mais comme vu précédemment, le virus sera éliminé la plupart du temps quelques mois après la contamination. Cependant, 10% des personnes infectées resteront des porteurs asymptomatiques et 1% d'entre eux développeront des condylomes.

Le papillomavirus humain étant très résistant dans l'environnement, la contamination peut aussi être indirecte par l'eau, la piscine, le sauna, le matériel souillé, le linge contaminé. Il est aussi possible de se contaminer par auto-inoculation avec des verrues génitales.

Les différents condylomes :

Il existe différentes formes de condylomes.

Dans les aspects cliniques communs, on retrouve les condylomes acuminés, plans et papuleux. Les plus fréquents sont les condylomes acuminés également appelé « crêtes de coq ». Ce sont des petites masses charnues hérissées de varicosités kératosiques mesurant 0,2 à 1 cm, de couleur rosacées ou grisâtre, plus ou moins pédiculées, localisées ou multiples.

Les condylomes plans sont des macules isolées ou en nappe, pouvant être de couleur rosé ou parfois invisibles mis en évidence avec de l'acide acétique à 5%.

Les condylomes papuleux sont des papules multiples lisses, de couleur de la peau normale ou de couleur rosée, isolées ou en nappe.

Dans les aspects cliniques à forme particulière, on trouve les condylomes géants de Buschke-Lowenstein et la papulose bowénoïde.

Chez les femmes, on peut retrouver des condylomes vulvaires qui s'étendent des grandes et petites lèvres, clitoris et vestibule jusqu'au vagin, périnée et région péri anale.

Chez l'homme, les condylomes sont le plus souvent retrouvés au niveau de la face interne du prépuce, le sillon et le frein balanopréputial. Ils sont plus rarement retrouvés au niveau du gland et fourreau de la verge.

Diagnostic :

Le diagnostic des condylomes est basé exclusivement sur l'examen clinique. Lors de la recherche de condylome génital, une colposcopie ou péniscopie (application d'acide acétique 5% suivi d'un examen à la loupe) devra venir compléter l'examen clinique. Pour les condylomes anaux, il faudra réaliser un examen proctologique complet.

Une biopsie ne sera réalisée qu'en cas de suspicion néoplasique ou de doute sur le diagnostic.

De plus, le diagnostic de condylome nécessite de réaliser un bilan de maladies sexuellement transmissibles et un examen du ou des partenaires sexuels.

Traitements :

Le traitement curatif permettra de faire disparaître les lésions macroscopiques visibles mais l'infection à HPV peut persister. Ainsi, il existe un risque de rechute de 30% après le traitement.

Dans les traitements curatifs, on en distingue trois sortes : les traitements chimiques, les traitements physiques et chirurgicaux, et les traitements immunomodulateurs. Le choix du traitement sera fonction du nombre, de la localisation et de l'étendue des lésions.

Dans les traitements physiques, on retrouve la cryothérapie utilisée en priorité lorsque les lésions sont peu étendues et peu nombreuses, le laser CO2 qui est très douloureux donc réalisé sous anesthésie locale ou générale, l'électrocoagulation s'effectue lorsque les lésions sont exubérantes ou nombreuses sous anesthésie locale et l'exérèse chirurgicale peut être discutée en deuxième intention pour des lésions bien localisées.

Dans les traitements chimiques, on retrouve l'application de podophyllotoxine 5% qui est un traitement de première intention utilisée quand les condylomes sont petits et peu nombreux, pouvant être appliqué par le patient (matin et soir sur 3 jours consécutifs en semaine jusqu'à disparition des lésions), l'acide trichloracétique 80% est quant à lui appliqué par le médecin 1 à 2 fois par semaine durant 3 semaines et le 5 fluorouracile est appliqué en crème surtout pour la région vulvaire au nombre de 3 applications par semaine durant 6 semaines maximum.

L'imiquimod 5% est le traitement immunomodulateur s'appliquant sous forme de crème 3 fois par semaine pendant 16 semaines.

Le traitement est nécessaire en raison du caractère transmissible du papillomavirus.

3.1.3/ Papillomatose respiratoire récurrente : ^{liviv}

Définition :

Le papillome est une tumeur épithéliale bénigne d'origine virale causé par les HPV 6 et 11. C'est la plus fréquente des tumeurs bénignes des voies respiratoires.

La papillomatose respiratoire récurrente se caractérise par des papillomes se développant au niveau des voies respiratoires, le plus souvent au niveau du larynx. Elle peut aussi se développer au niveau des bronches, de la trachée ou des poumons.

Epidémiologie :

La transmission se fait par contact sexuel ou lors de l'accouchement quand la mère a de verrues génitales.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les modifications de la voix (voix rauque ou inaudible), une toux chronique et des difficultés respiratoires par obstruction progressive des voies respiratoires. La papillomatose respiratoire récurrente n'est pas transmissible.

Traitements :

Le seul traitement possible est l'exérèse. L'objectif du traitement chirurgical est d'empêcher l'obstruction respiratoire. Il est possible d'utiliser le laser CO2 ou un micro-débrideur.

3.2/ Les lésions malignes associées au papillomavirus :^{lvi}

3.2.1/ Epidermodysplasie verruciforme^{lvii}

Définition :

L'épidermodysplasie verruciforme est une affection cutanée rare d'origine génétique (génodermatose) caractérisée par une infection chronique au papillomavirus du genre beta dont 80% de la responsabilité est imputée aux HPV 5 et 8.

Cette maladie est causée par une mutation perte de fonction de l'un des deux gènes EVER1/TMC6 ou EVER2/TMC8 localisé sur le chromosome 17 entraînant une susceptibilité anormale du revêtement cutané à l'infection à papillomavirus humain du genre beta.

L'épidermodysplasie verruciforme est caractérisée par des lésions cutanées polymorphes présentant un risque élevé de développer un cancer de la peau. Les lésions décrites de cette pathologie sont des macules squameuses et papules pouvant évoluer de façon exubérante se localisant principalement au niveau des zones exposés au soleil (tronc, cou, visage, avant-bras, mains, pieds).

Epidémiologie :

L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie orpheline, seulement 200 cas ont été recensés. Cette pathologie se déclare dans la petite enfance (7,5% des cas), dans l'enfance (61,5% des cas) et dans l'adolescence (22% des cas). Parmi les patients touchés 30 à 60% d'entre eux développeront un cancer de la peau dont le carcinome épidermoïde qui se développe autour de 40 à 50 ans.

Traitements :

Les traitements utilisés sont la cryothérapie, l'imiquimod, le 5-fluorouracile, les rétinoïdes, l'interféron alpha. L'excision chirurgicale peut aussi être utilisée notamment pour les carcinomes épidermoïdes. La protection solaire est indispensable ainsi que la surveillance clinique.

3.2.2/ Tumeur de Buschke-Lowenstein^{lviii lix}

Définition :

La tumeur de Buschke-Lowenstein est un condylome acuminé géant rare causé par les papillomavirus. Les papillomavirus 6 et 11 sont souvent associés à cette lésion. Sa classification nosologique entre lésion bénigne, lésion à potentiel malin et lésion carcinomateuse est difficile à définir.^{lx}

Cette tumeur est caractérisée par son caractère récidivant après traitement et son potentiel dégénératif. Elle est décrite par des lésions bourgeonnantes plus ou moins ulcérées au niveau des régions génitales ou périanales.

A la différence des condylomes acuminés, le condylome acuminé géant pénètre plus profondément dans les tissus sous-jacents entraînant leur compression et leur déplacement sans altérer la membrane basale. De plus, à la différence des carcinomes épidermoïdes, il n'entraîne pas de métastase ni d'invasion histologique.

La tumeur de Buschke-Lowenstein a localisation périanale peut dans 30 à 56% des cas évoluer vers le caractère malin.

Epidémiologie :

Il s'agit d'une maladie sexuellement transmissible plus fréquente chez l'homme et les patients immunodéprimés se développant au niveau génital ou périanal.

Traitements :

Le traitement consiste en une large exérèse chirurgicale. Les autres traitements utilisés dans les condylomes banaux n'ont aucune efficacité sur les condylomes acuminés géants.

Il est indispensable de coupler à cette chirurgie une surveillance post opératoire fréquente lié au risque récurrence et à la possibilité de transformation maligne.

3.2.3/ Cancers associés aux infections par HPV :^{lxi}

En 2015 en France, 6 300 cancers seraient imputables à une infection par HPV : 44% concernent les cancers du col de l'utérus, 24% les cancers de l'anus et 22% les cancers de l'oropharynx.

La majorité des cas de cancers par HPV concerne les femmes avec 2 900 cancers du col de l'utérus. Cependant, un tiers des cancers liés aux HPV touchent les hommes.

Chez l'homme, cinq localisations sont référencées : cancers de l'oropharynx (1060 cas), de l'anus (360 cas) et de la cavité orale, du larynx et du pénis (300 cas).

3.2.3.1/ CANCER DU COL DE L'UTERUS : ^{lxii} ^{lxiii}

3.2.3.1.1/ DEFINITION :

Les cancers du col de l'utérus sont en grande partie des carcinomes. Dans 80 à 90% des cas, ce sont des carcinomes épidermoïdes formés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. Dans 10 à 20 % des cas, il s'agit d'adénocarcinomes développés à partir d'épithélium cylindrique recouvrant le canal endocervical ou l'endocol.

3.2.3.1.2/ EPIDEMIOLOGIE :

Tous les cancers du col de l'utérus sont liés à une infection par HPV.

En France^{lxiv}

En France, le cancer du col de l'utérus est le 12^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes (environ 3 000 nouveaux cas par an) et le 10^{ème} cancer le plus mortel (1 100 décès par an). L'âge moyen au diagnostic est de 54 ans. C'est 35 000 lésions cancéreuses ou précancéreuses dépistées chaque année nécessitant une intervention chirurgicale ou un suivi particulier.

Le cancer se développe environ 10 à 15 ans après une infection latente.

Au niveau de la survie, 66% des femmes ont une survie estimée à 5 ans et 59% ont une survie supérieure à 10 ans.

Dans le monde :

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est situé à la 4^{ème} place des cancers féminins les plus fréquents.

Les pays en voies de développement sont beaucoup plus touchés par ce cancer que les pays développés. En effet, les pays développés ont recours à des moyens médicaux et préventifs permettant un dépistage précoce et une prise en charge rapide du cancer.

3.2.3.1.3/ FACTEURS DE RISQUES : ^{lxv} ^{lxvi}

Le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus est l'infection à HPV à haut risque. En effet, le papillomavirus humain à haut risque est responsable de 99% des cancers du col de l'utérus

dont 70% sont imputables aux HPV 16 et HPV 18. De plus, 80% des femmes seront exposées au moins une fois dans leur vie à ce virus.

D'autres facteurs de risques ont été mis en évidence.

En effet, la consommation de tabac augmenterait le risque par trois de développer ce cancer. Le tabac entraîne une excrétion d'hydrocarbures dans la glaire cervicale conduisant à une toxicité locale.

Le risque peut aussi être multiplié par deux si les premiers rapports sexuels sont précoces (avant dix-sept ans) en raison d'une immaturité cellulaire de la jonction pavimento-cylindrique. Le nombre de partenaires sexuels est aussi un facteur de risque, le risque est proportionnel à ce nombre de partenaires.

De plus, les personnes immunodéprimées par la prise de corticoïdes au long court, d'immunosuppresseurs ou encore atteintes d'une maladie immunosuppressive (VIH par exemple) ont plus de chance de contracter une infection à HPV à haut risque dû à leur système immunitaire affaibli.

La multiparité (au moins cinq grossesses) présenterait elle aussi un risque augmenté. Cependant, cette augmentation du risque pourrait aussi s'expliquer par une exposition augmentée de la zone de jonction cervicale durant la grossesse et par l'imprégnation des stéroïdes sexuels.

La contraception oestroprogestative au long cours (prise de plus de cinq ans) serait associée à la persistance d'infection à l'HPV et ce risque augmenterait avec la durée d'utilisation de la contraception.

Un niveau socio-économique bas pourrait aussi faire partir des facteurs de risque.

Certains facteurs génétiques comme les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) conduiraient à un risque augmenté de développer un cancer du col de l'utérus.

Des études effectuées par le CIRC (centre international de recherche sur le cancer) montrent l'implication de l'exposition in utéro au diéthylstilbestrol dans le cancer du col de l'utérus.

3.2.3.1.4/SYMPTOMES

On estime que 80% des personnes ayant eu des rapports sexuels ont été exposées au HPV sans pour autant avoir développé de cancer. Parmi elles, 90% des femmes infectées élimineront le virus un à deux ans après la contamination sexuelle. Seul 10% d'entre elles développeront une infection persistante entraînant des lésions pré cancéreuses qui pourront évoluer en 10 à 15 ans vers un cancer [Figure 11]. La plupart des infections à HPV n'entraînent pas de symptômes, ce n'est qu'à un stade avancé que quelques-uns peuvent apparaître. Dans ce cas, les femmes pourront observer des saignements vaginaux irréguliers et inters menstruels, des saignements anormaux après leur rapport sexuel, des pertes vaginales malodorantes, des gênes, des douleurs dans le bas du dos et dans la région

pelvienne, des douleurs et des œdèmes dans les jambes, une fatigue persistante, une perte de poids et d'appétit.^{lxvii}

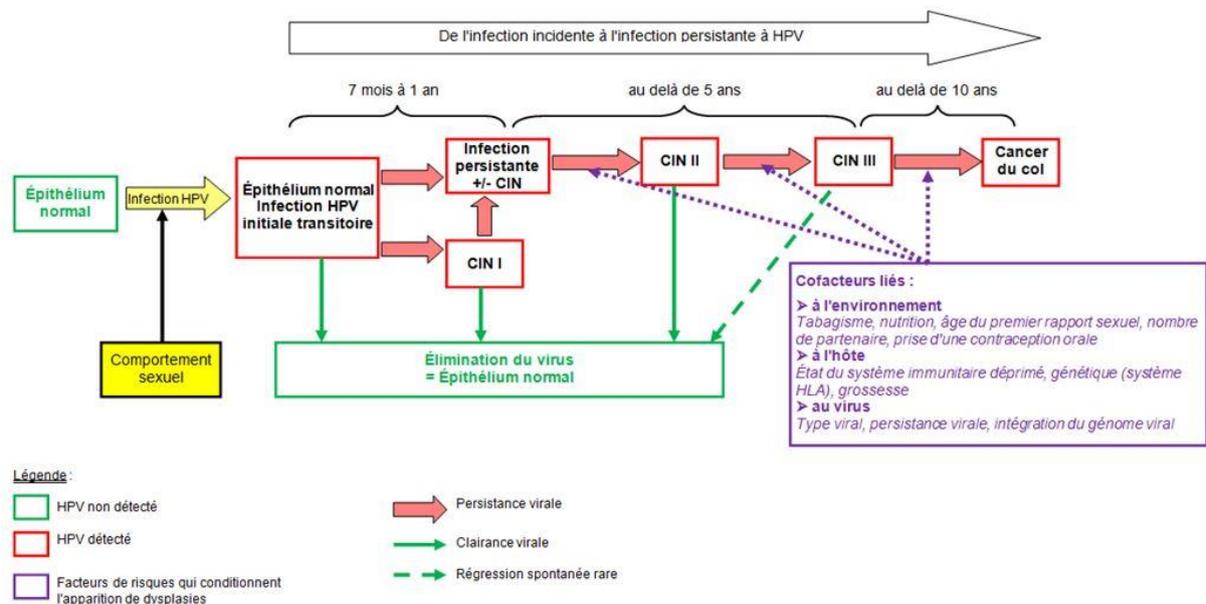


FIGURE 11 : HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A HPV^{lxviii}

3.2.3.1.5/ DEPISTAGE OU PREVENTION SECONDAIRE :^{lxix}

Dépistage cytologique :

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est réalisé grâce au frottis cervico-utérin (FCU). Cet examen vise à prélever les cellules exfoliées du col afin de réaliser une analyse cytologique. Cette analyse vise à dépister toute anomalie cellulaire traduisant la présence de lésions pré cancéreuses ou de cancer du col de l'utérus. L'objectif étant une prise en charge rapide pour augmenter les chances de guérison.

En France, les FCU sont réalisées tous les trois ans chez les femmes âgées de 25 à 65 ans ayant ou ayant eu une activité sexuelle.

Deux techniques de FCU peuvent être réalisées :

- Technique standard sur lames (une lame pour le frottis de l'endocol et une lame pour le frottis exocol et jonction endocervicale) où le prélèvement des cellules est réalisé à l'aide d'une spatule d'Ayre ou d'une brosse. Une fois le prélèvement étalé sur la lame, cette dernière est ensuite fixée et colorée par la technique Papanicolaou pour être interprétée. Cette technique doit être réalisée à 48 heures du dernier rapport sexuel, en dehors des périodes menstruelles, de tout médicaments locaux (ovules, pommades) et d'infections.

- Technique en milieu liquide par l'intermédiaire d'une brosse spéciale permettant le recueil des cellules de l'exocol, jonction endocervicale et de l'endocol. Les cellules sont mises en suspension dans un liquide de conservation puis le flacon est envoyé au laboratoire.

Le FCU peut mettre en évidence des anomalies cellulaires allant de la dysplasie au carcinome in situ. Nous parlerons de la classification CIN (néoplasies intra cervicales) divisée en trois groupes :

- ❖ CIN 1 : dysplasie légère
- ❖ CIN 2 : dysplasie modérée
- ❖ CIN 3 : dysplasie sévère et carcinome in situ

Cependant, le FCU n'a une sensibilité que d'environ 58% donc il est nécessaire de renouveler régulièrement le FCU pour éviter de passer à côté du développement de lésions et cela à un coût. De plus, le FCU a un fort taux de faux négatifs et une couverture faible de la population.

Dépistage virologique :

Le dépistage virologique met en évidence la présence d'ADN viral dans le tractus génital féminin. Ce test permet d'éviter les faux négatifs rencontrés lors des dépistages cytologiques. Il présente aussi une valeur prédictive négative proche de 100% et une très bonne sensibilité. Il permet d'espacer d'environ cinq ans l'intervalle entre deux dépistages.

Ce dépistage a deux indications : surveillance post-thérapeutique des CIN de type 2 et 3 ainsi que pour les femmes de plus de 30 ans ayant un frottis présentant cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée.

3.2.3.1.6/ TRAITEMENTS :

Pour les lésions de bas grade, il existe deux possibilités : la vaporisation laser et la surveillance par frottis et colposcopie à 6 mois. Le choix prendra en compte que dans 85% des cas, ces lésions de bas grade vont régresser spontanément dans les deux ans et que le risque d'évoluer vers des lésions de haut grade dépend de la charge virale et du type d'HPV.

Pour les lésions de haut grade, si les dysplasies sont bien délimitées, si elles ne dépassent pas 2cm² et que la patiente est observante, un traitement destructeur peut être mis en place. Dans le reste des cas, la méthode de référence est la conisation. La conisation peut être réalisée par un bistouri froid ou à l'anse diathermique (méthode de référence utilisant des courants de haute fréquence) afin d'adapter la hauteur de la conisation en fonction de l'étendue des lésions.

Le choix de la méthode prendra en compte l'âge et le désir de grossesse.

De plus, le risque de cancer est multiplié par quatre chez les femmes traitées pour ce type de lésions ce qui justifie un suivi renforcé et prolongé.

3.2.4/ Autres cancers : cancer de l'anus, vaginal, vulvaire, pénien :

3.2.4.1/ CANCER DE L'ANUS lxx lxxi lxxii lxxiii

3.2.4.1.1/ DEFINITION :

Le cancer de l'anus est dans 85% des cas un cancer épidermoïde du canal anal et dans 15% des cas un cancer épidermoïde de la marge anale.

L'infection par le papillomavirus humain est retrouvée dans 80 à 90% des cas de cancer épidermoïde de l'anus. L'introduction du HPV a lieu au niveau d'un épithélium de transition entre un épithélium malpighien et glandulaire. Il s'agit principalement du HPV 16, responsable de 75% des cas, suivi par l'HPV 18 et 33.

3.2.4.1.2/ EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer de l'anus est rare et ne représente que 5% des cancers colorectaux. Ce cancer touche préférentiellement les femmes (1.2/100 000) que les hommes (0.7/100 000).

3.2.4.1.3/ FACTEURS DE RISQUES :

Le principal risque de développer un cancer épidermoïde de l'anus est l'infection par HPV [Figure 12]. Le risque de développer un cancer anal est multiplié par dix voire trente en présence d'une infection par les HPV 16 ou 18.

Les facteurs favorisants seraient le tabac, une inflammation ou irritation chronique de l'anus, le nombre de partenaire sexuel, la présence de maladie vénérienne chez le partenaire, les rapports anaux avant l'âge de 30 ans et une infection au VIH.

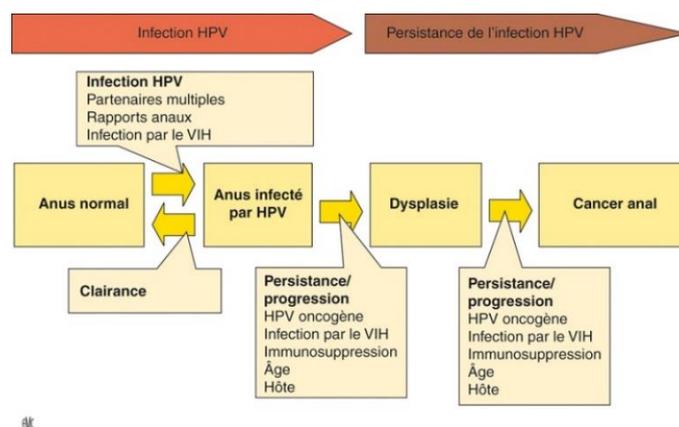


FIGURE 12: HISTOIRE NATURELLE DU CANCER ANAL lxxiv

3.2.4.1.4/ DIAGNOSTIC :

Le diagnostic est réalisé grâce à un examen proctologique. En effet, les lésions sont le plus souvent asymptomatiques, parfois un prurit anal ou la visualisation d'une lésion par le patient peut conduire au diagnostic.

L'examen proctologique consiste en l'examen de la marge suivi d'une anoscopie afin d'examiner le canal anal. Une biopsie sera réalisée devant toute lésion anormale.

3.2.4.1.5/ TRAITEMENTS :

Deux types de traitements peuvent être utilisés : les traitements chimiques ou physiques.

Le traitement chimique principal est l'imiquimod. Il permet de stimuler à la fois l'immunité innée et l'immunité acquise afin de diminuer le taux d'ADN HPV et le nombre de type d'HPV. Ce traitement est réalisé pendant 8 à 16 semaines, il consiste à appliquer l'imiquimod deux à trois minutes trois fois par semaine.

Un autre traitement chimique peut être utilisé : le cidofovir en pommade ou injection sous lésionnelle. C'est un médicament anti viral mais qui est encore peu étudié.

Le traitement physique de référence est l'électrocoagulation au bistouri électrique.

3.2.4.2/ CANCER DU VAGIN ^{lxxv}

3.2.4.2.1/ DEFINITION :

Le cancer du vagin est rare. Il s'agit principalement d'un carcinome épidermoïde (dans 80 à 90% des cas). L'adénocarcinome, développé au dépend de la glande de Bartholin, est quant à lui rare (5% des cancers).

3.2.4.2.2/ EPIDEMIOLOGIE :

Dans 70 à 80% des cas, le cancer du vagin touche les femmes de plus de 60 ans.

3.2.4.2.3/ FACTEURS DE RISQUES :

Les principaux facteurs de risques sont infectieux et mécaniques. Nous retrouvons une infection à HPV, des antécédents d'hystérectomie, des antécédents de radiothérapie pelvienne, le port prolongé d'un pessaire, l'exposition in utéro au DES.

L'infection à HPV peut induire l'apparition de lésions néoplasiques qui vont évoluées vers un carcinome épidermoïde. C'est le papillomavirus de type 16 qui est principalement responsable de ces cancers.

3.2.4.2.4/ DIAGNOSTIC :

Le diagnostic fait souvent suite à la présence de saignements vaginaux anormaux conduisant à une consultation ou il peut aussi être établi à la suite d'un frottis cervicovaginal. Le diagnostic ne sera confirmé que par une biopsie.

3.2.4.2.5/ TRAITEMENTS :^{lxxvi}

Le traitement prendra en compte différents critères : l'âge de la patiente, le type histologique et le stade de la lésion. Le traitement consiste à associer chirurgie et radiothérapie. Cependant, la chirurgie est rendue difficile par la proximité avec certains organes tels que le rectum, la vessie. Ainsi, la radiothérapie est souvent couplée avec une curiethérapie avant de réaliser la chirurgie. La curiethérapie consiste à introduire un élément radioactif au contact de la tumeur ou dans cette dernière afin de réduire la taille et de faciliter la chirurgie.

3.2.4.3/ CANCER VULVAIRE^{lxxvii}^{lxxviii}

3.2.4.4/ DEFINITION :

Les cancers vulvaires sont dans 90% des cas des cancers épidermoïdes. Le cancer vulvaire est précédé de lésions précancéreuses ou néoplasies intra épithéliales. Ces lésions précancéreuses sont de deux types : néoplasies intraépithéliales indifférenciées HPV induites et néoplasies intraépithéliales différenciées non HPV induites.

Parmi les néoplasies intra épithéliales HPV induites se trouvent la maladie de Bowen et la papulose bowenoïde.

La maladie de Bowen se caractérise par une lésion blanche, unique et bien délimitée qui s'étend progressivement, touchant principalement les femmes ménopausées. En l'absence de traitement, la maladie de Bowen va évoluer lentement vers un carcinome épidermoïde vulvaire invasif (dans 3 à 20% des cas).

La papulose bowenoïde touche particulièrement les sujets jeunes. L'aspect clinique est proche de celui des condylomes, ce sont des papules ou macules multiples, planes ou verruqueuses, blanches ou rosées, plus ou moins dispersées. Ces lésions sont souvent bénignes et la régression spontanée de ses lésions est possible. L'évolution vers un cancer vulvaire est à craindre en cas d'immunodépression ou de persistance des lésions après la ménopause.

Le cancer vulvaire survient dans 70% des cas sur les grandes et petites lèvres et dans 10% des cas sur le clitoris. Lorsqu'il est HPV induit, deux types de carcinomes sont possibles : carcinome basaloïde et le carcinome condylomateux.

Le pronostic dépend de l'invasion du cancer et du diamètre de la tumeur mais le principal facteur de pronostique est lié à l'atteinte ganglionnaire.

3.2.4.3.2/ EPIDEMIOLOGIE :

Les cancers vulvaires sont des cancers rares représentant 4 à 5% des cancers génitaux chez la femme. Ils sont souvent de mauvais pronostics car leur diagnostic est habituellement tardif.

3.2.4.3.3/ FACTEURS DE RISQUES :

Le nombre de partenaire sexuels et les antécédents de condylomes sont des facteurs de risques de cancer invasif vulvaire HPV induit mais les condylomes causés par des HPV à bas risque (6 et 11) n'évolueront pas vers un cancer.

De plus, l'immunodépression dont le VIH et le tabagisme seraient des facteurs favorisant la survenue de carcinome épidermoïde HPV induit.

3.2.4.3.4/ DIAGNOSTIC :

Le carcinome épidermoïde vulvaire peut entraîner des douleurs vulvaires, des saignements, des troubles mictionnels, des prurits chroniques conduisant à la consultation. Son aspect clinique de bourgeon, saignant au contact, étant plus au moins ulcéré peut pousser à la consultation ou orienter le diagnostic.

Le diagnostic consiste en la réalisation d'un examen histologique de la lésion par biopsie.

3.2.4.3.5/ TRAITEMENT :

Le traitement de référence du cancer vulvaire est chirurgical avec une vulvectomie partielle et plus ou moins un curetage en fonction de l'atteinte ganglionnaire. Une radiothérapie peut être mise en place dans certains cas.

3.2.4.4/ CANCER PENIEN ^{lxxix lxxx lxxxi}

3.2.4.4.1/ DEFINITION :

L'infection à HPV est retrouvée dans environ 40% des cancers du pénis dont 63% sont causés par l'HPV 16. Le papillomavirus humain est responsable de l'apparition de carcinome basaloïde et de carcinome condylomateux.

3.2.4.4.2/ EPIDEMIOLOGIE :

Le carcinome pénien représente moins de 1% des cancers chez l'Homme en Europe et en Amérique du Nord mais à une incidence beaucoup plus élevée (plus de 10%) en Asie, Afrique et Amérique du sud.

Le nombre de nouveau cas par an est de 26 300.

3.2.4.4.3/ FACTEURS DE RISQUES :

Les facteurs de risque sont l'absence de circoncision néonatale, un phimosis, les défauts d'hygiène locale, une infection virale aux HPV à haut risque oncogène, l'exposition à certains agents chimiques (insecticides, fertilisants...) ou physiques (exposition aux UV).

3.2.5.4.3/ DIAGNOSTIC :

Quelques signes cliniques peuvent orienter le diagnostic tel qu'une lésion en bourgeon au niveau du gland, d'un écoulement ou de saignement. Ainsi, afin de poser le diagnostic, un PET-scan, une tomographie par émission de positon ou un scanner sera proposé.

3.2.5.4.4/ TRAITEMENTS :

Le traitement du cancer du pénis est la chirurgie. La circoncision peut parfois être suffisante mais souvent une ablation partielle voire totale du pénis peut être nécessaire lorsque le cancer s'est propagé. Lorsque les ganglions sont atteints, ces derniers seront retirés.

Une radiothérapie ou chimiothérapie peuvent être couplées à la chirurgie dans certaines situations.

II/ Vaccination anti HPV : intérêts et impacts

1/ La vaccination

1.1/ Immunité post vaccinale

1.1.1/ Mécanisme d'action du système immunitaire face à une infection^{lxxxii}

Notre système immunitaire fait coopérer deux immunités : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée est aussi appelée immunité naturelle ou immunité non spécifique de l'antigène et se met en place de manière non spécifique à l'antigène. Dans l'immunité adaptative, nous trouvons deux types d'immunité : à médiation cellulaire et humorale.

Lors d'une infection, l'immunité innée est d'abord activée et il s'agit d'une réponse non spécifique à l'antigène. Elle ne génère pas de mémoire. L'activation de l'immunité innée nécessite la reconnaissance du non-soi (agent pathogène) et la présence d'une inflammation.

Nos cellules de l'immunité innée présentent à leur surface des récepteurs appelés PRRs (Pattern Recognition receptors) qui sont des récepteurs capables de détecter des motifs CPG (motifs du non soi) présentés par le pathogène sur ses récepteurs PAMPs. Les PRR font partis d'une famille de facteur, les TLRs ou Toll Like Receptors [Figure 13]. Ainsi l'immunité innée est motif-spécifique mais non antigène spécifique.

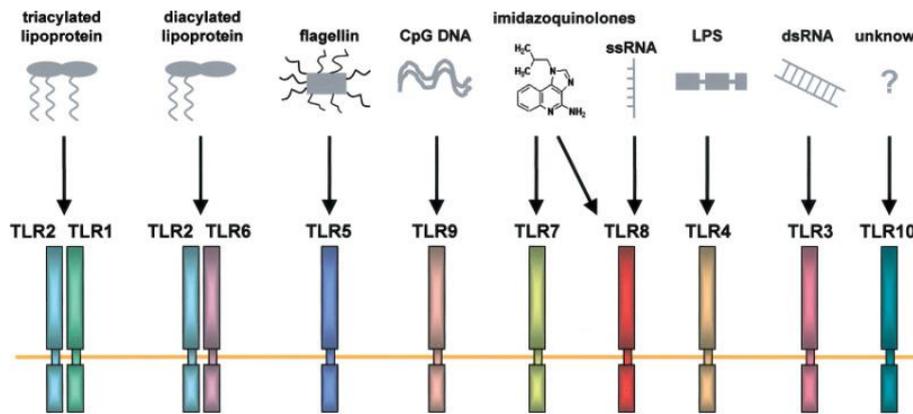


FIGURE 13 : TOLL-LIKE RECEPTORS lxxxiii

L'activation des TLRs conduit à la phagocytose du pathogène puis à une cascade de signalisation.

Cette cascade [Figure 14] entraîne la production de cytokines inflammatoire (TNFalpha, IL1, IL6) déclenchant une réaction inflammatoire et s'il s'agit d'une infection virale à la production d'interférons. Les cytokines sont indispensables à la protection de l'organisme.

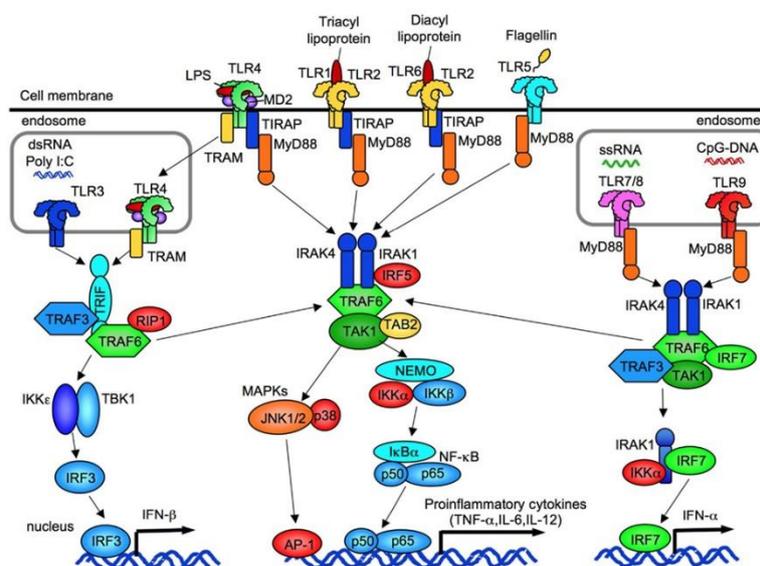


FIGURE 14 : CASCADE DE SIGNALISATION INDUITE PAR L'ACTIVATION DES TLRs lxxxiv

La production de TNF alpha active la phagocytose par les macrophages et polynucléaires neutrophiles conduisant à la mort des cellules infectées. Les interférons alpha et beta activent les mécanismes anti viraux.

En effet, l'interféron peut agir soit directement en inhibant la réplication virale (en se liant aux récepteurs autocrines de cellule infectée qui répond en inhibant la réplication du virus) soit indirectement en activant par récepteurs autocrines les cellules NK (naturellement tueuse) [Figure 15]. Les cellules NK sont capables de produire une réponse immunitaire sans avoir vu l'antigène. Elles ont une action cytotoxique entraînant la mort des cellules infectées et un rôle dans la production de cytokines et chémokines recrutant d'autres cellules de l'immunité innée mais aussi les lymphocytes T.

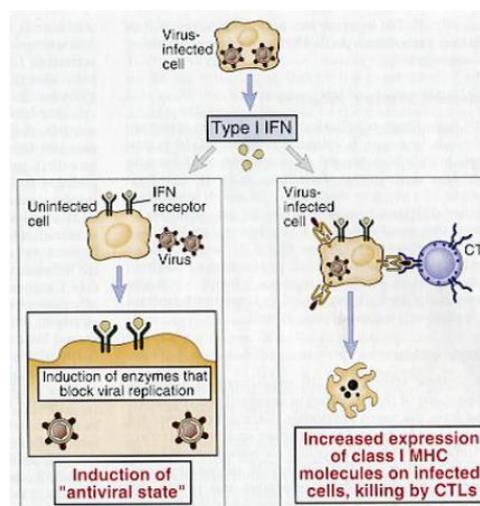


FIGURE 15 : CASCADE DE L'INTERFERON ^{lxv}

De plus, les cellules infectées vont produire des cytokines et chémokines qui vont attirer d'autres cellules immunitaires. Parmi ces cellules immunitaires, nous retrouvons les phagocytes (cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) qui vont phagocyter l'agent pathogène. La phagocytose va induire une réponse inflammatoire par la production de cytokines pro-inflammatoire IL1, IL6, TNFalpha, IL8 et IL12. Et à la suite de la phagocytose, les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) vont couper le pathogène en peptides et venir présenter l'antigène sur leur CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) aux lymphocytes T qui le reconnaissent via leur récepteur TCR [Figure 16]. Les cellules présentatrices d'antigènes vont faire le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

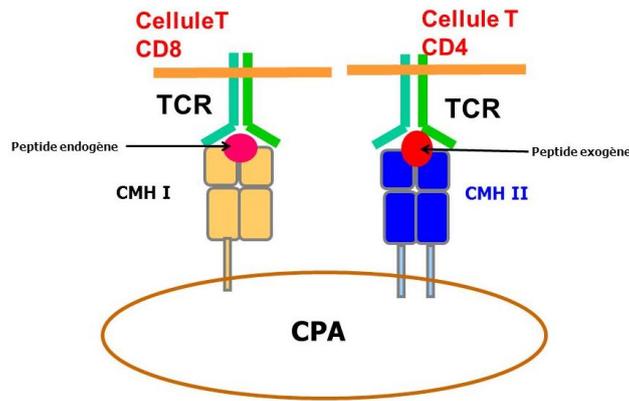


FIGURE 16 : ACTIVATION DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE PAR L'IMMUNITE INNEE^{lxxxvi}

La réponse adaptative est alors activée [Figure 17]. Cette immunité adaptative confère l'immunité spécifique à l'antigène. Elle utilise l'immunité cellulaire (activation des lymphocytes) et humorale (production d'anticorps) et elle est augmentée lors d'une seconde exposition (mémoire, vaccin).

La présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ va entraîner leur différenciation en lymphocytes T helper ou auxiliaires (dont les lymphocytes Th1 et Th2) pour les CD4+ et en lymphocytes T cytotoxiques pour les CD8+.

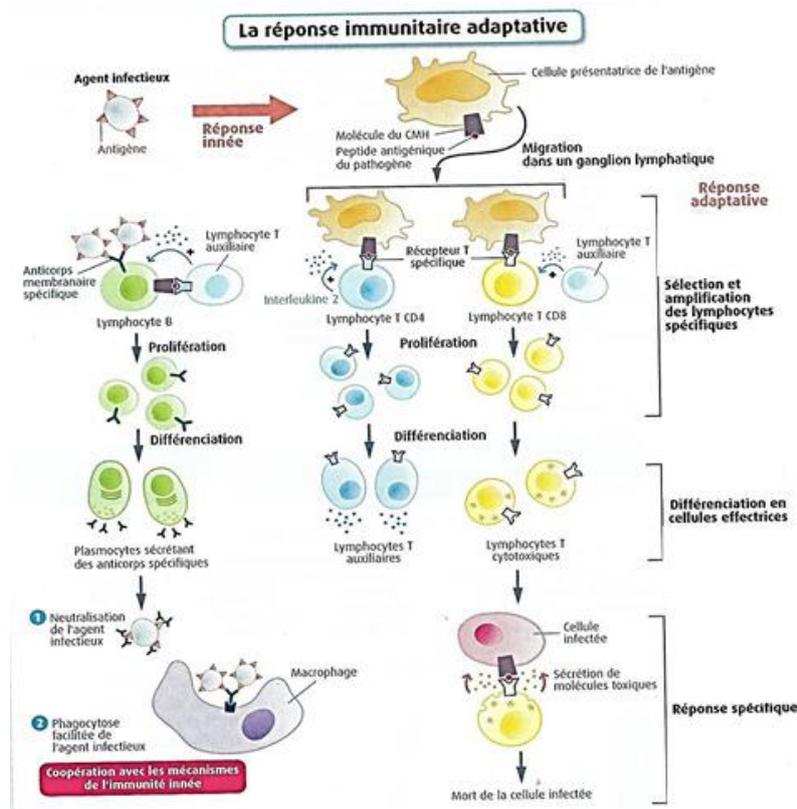


FIGURE 17 : IMMUNITE ADAPTATIVE^{lxxxvii}

Les lymphocytes Th1 sont une aide pour l'immunité cellulaire, les cellules NK, les macrophages... Lorsque ces cellules sont activées, elles vont sécréter des cytokines inflammatoires dont l'interféron gamma. L'interféron gamma est responsable de la différenciation et de la sur activation des macrophages permettant d'amplifier la réponse immunitaire. De plus les lymphocytes Th1 favorisent l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK par sécrétion d'interleukines 2.

Les lymphocytes Th2 sont les auxiliaires des lymphocytes B, ils les aident à s'activer par l'intermédiaire de l'IL4. De plus, les lymphocytes B font partis des cellules présentatrices d'antigènes. Ils présentent les antigènes aux lymphocytes Th2 qui en retour leur envoient des cytokines pour qu'ils s'activent, s'amplifient et se différencient soit en lymphocytes B mémoires soit en plasmocytes pour produire des anticorps spécifiques d'antigènes.

De plus, l'activation des lymphocytes Th vont conduire à leur différenciation en lymphocytes T helper mémoires.

Ainsi notre système immunitaire, par l'intermédiaire des cellules de l'immunité innée et spécifique, est capable de détruire l'agent pathogène, de détruire les cellules infectées, de produire des anticorps spécifiques du pathogène et de former des lymphocytes T et B mémoires prêts à agir en cas d'une seconde exposition.

1.1.2/ L'échappement du système immunitaire face à une infection à

HPV lxxxviii lxxxix xc

Tout d'abord, la muqueuse génitale de la femme [Figure 18] est un mauvais site de défense de notre organisme.

En effet, l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, sous tendu par un chorion non glandulaire, du vagin et de l'exocol ne comporte ni follicules lymphoïdes, ni nodules, ni sécrétion active d'IgA sécrétoire. Les cellules M sont elles aussi absentes alors qu'elles permettent de présenter les antigènes viraux aux cellules présentatrices d'antigènes. Les plasmocytes sont très peu nombreux dans ces muqueuses alors qu'ils sont impliqués dans la synthèse des immunoglobulines. Ainsi, la muqueuse vaginale, de l'exocol et de la jonction pavimato-cylindrique sont des zones appelées de « fragilités ». A la différence, la muqueuse de l'endocol et l'utérus possèdent un épithélium cylindrique avec un chorion glandulaire présentant des nodules, plasmocytes à IgA et follicules lymphoïdes.

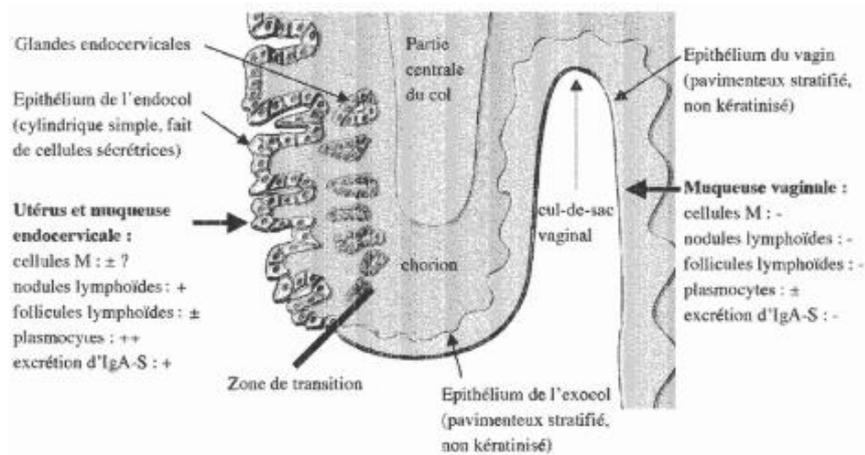


FIGURE 18 : MUQUEUSE GENITALE DE LA FEMME^{xcii}

Deuxièmement, des études ont montré la capacité du virus à diminuer la réponse immunitaire.

En effet, concernant la réponse immunitaire innée, des études *in vivo* montrent que chez les patients infectés, le nombre de TLR est fortement diminué. De plus, des études *in vitro* relèvent que l'expression des oncoprotéines E6 et E7 des HPV 16 conduisent à une réduction de l'expressions des ARNm codant pour les TLR9.^{xcii} L'activation des TLR9 conduit à la production de cytokines inflammatoires, d'interférons ayant un rôle important dans l'activation de l'immunité innée, la réponse anti infectieuse et l'apoptose cellulaire. Ainsi, la diminution des TLR9 par l'infection à HPV16 abaisse la réactivité de la réponse innée.

Les oncoprotéines E6 et E7 sont aussi capables de réduire la sécrétion des cytokines et des chimiokines produites à la suite d'une infection à HPV et ainsi diminuer la migration des cellules immunitaires au site de l'infection. L'expression de ces oncoprotéines inhibe la transcription du gène codant pour l'interleukine 8 (chimiokine attirant les polynucléaires neutrophiles, basophiles et les lymphocytes T), elles bloquent la voie de l'interféron et l'oncoprotéine E6 de l'HPV 16 conduit à la dégradation de l'interleukine 18 (cytokine pro-inflammatoire). Ainsi, le papillomavirus humain abaisse fortement le nombre de cytokines produites entraînant une diminution de la migration des cellules immunitaires sur le site d'infection.

L'infection par HPV entraîne également la diminution de l'expression des CMH par les cellules cancéreuses, empêchant les cellules de présenter correctement le peptide viral aux lymphocytes CD8+. Le lien entre immunité innée et adaptative est donc altéré.

Lors de lésions évolutives, le taux de lymphocytes T CD8+ est supérieur au taux de lymphocytes CD4+ : un abaissement du taux CD4+/CD8+ est un marqueur de mauvais pronostic. En effet, lors de lésions régressives, le taux de lymphocytes CD4+ est supérieur à celui des CD8+ donc un taux élevé de CD4+/CD8+ serait un marqueur en faveur d'une régression des lésions.

Dans environ 10% des cas, l'infection virale au papillomavirus persiste. Mais dans plus de 80% des cas, les patients se débarrassent du papillomavirus humain. Ils présentent une expression des TLR plus élevée, une infiltration de cellules présentatrices d'antigènes, un ratio CD4+/CD8+ élevé et une immunité à médiation cellulaire active.

1.1.3/ Réalisation des vaccins anti-HPV :^{xciii}

Le papillomavirus est difficile à mettre en culture *in vitro*, il est donc impossible de réaliser un vaccin à partir d'un virus vivant ou atténué.

L'étude du virus a mis en évidence la capacité d'auto assemblage en pseudo particule virale (VLP) que détient la protéine majeure L1 de la capsid. Les vaccins ont donc été conçus en s'appuyant sur cette propriété.

La réalisation du vaccin nécessite l'utilisation de systèmes eucaryotes (cellules d'insectes infectées par un baculovirus ou levures) dans lesquels il a été introduit par génie génétique le gène codant pour la protéine L1. Ainsi, les cellules d'insectes infectées par le baculovirus ou les levures vont produire des protéines L1 qui vont s'auto assembler par cinq pour former des capsomères. Une fois les capsomères produits, ils vont à leur tour s'auto assembler par soixante-douze et former des pseudos particules virales (VLP) [Figure 19].

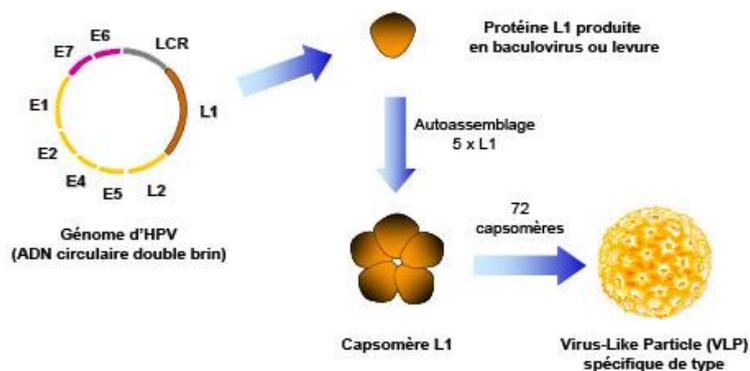


FIGURE 19 : PRINCIPE DE FORMATION DU VACCIN ANTI-HPV ^{xciv}

Ces pseudos particules virales ont une morphologie quasi-identique aux virions, ils imitent les épitopes des virions permettant d'induire une réponse immunitaire protectrice. En effet, ils ont la capacité d'induire une très forte production d'anticorps qui viennent tapisser les muqueuses empêchant ainsi la pénétration du virus en neutralisant les protéines L1 de la capsid du virus. De plus, les pseudos particules virales ne contiennent pas de génome viral, il n'y a donc aucun risque oncogène ni infectieux.

1.1.4/ Principaux composants des vaccins^{xcv xcvi xcvii}

Les vaccins sont constitués d'un composant antigénique afin d'induire une réponse immunitaire.

Les vaccins anti HPV sont des vaccins sous unitaire c'est-à-dire qu'ils sont formés de protéines antigéniques obtenus par génie génétique.

Afin de stimuler le pouvoir antigénique du vaccin, ce dernier est aussi composé d'adjuvants. Ce sont des molécules, composés ou complexes de macromolécules qui vont booster, stimuler, amplifier la puissance et/ou la durée de la réponse immune spécifique d'un antigène, sans causer de toxicité ni d'effet direct à long terme.

Les adjuvants sont obligatoirement employés dans les vaccins non vivants afin d'augmenter la réponse immunitaire de l'organisme et donc l'efficacité du vaccin. Il s'agit le plus souvent d'aluminium sous forme de phosphate ou d'hydroxyde d'aluminium. L'aluminium est l'adjuvant le plus efficace et le mieux toléré. Les quantités d'aluminium contenu dans les vaccins sont très faibles, environ 0.2 à 0.5 milligrammes par vaccin sachant que notre organisme en absorbe quotidiennement 3 à 5 milligrammes par jour (notamment par l'alimentation).

En plus des adjuvants, divers excipients peuvent être utilisés dans les vaccins notamment les agents conservateurs, émulsifiants et stabilisants : sucres, gélatines, glycine, lactose, glutamate, phenoxyethanol, sels de potassium, phosphate disodique déshydraté, polysorbate 80, borate de sodium ...

Le polysorbate 80 est un émulsifiant permettant de mélanger deux parties non miscibles (eau/huile).

Le borate de sodium est utilisé en très petite quantité dans les vaccins pour ses propriétés antiseptique, antifongique et tampon. Ce minéral est retrouvé naturellement dans l'eau, les fruits et légumes et nous en consomment en moyenne 1 à 2 mg par jour.^{xcviii} Nous ne devons pas dépasser une administration de 0.2 milligramme par kilogramme et par jour de bore. Or dans le vaccin Gardasil® nous ne trouvons que 4.2mcg de bore.

Dans les vaccins sont aussi retrouvés les solvants comme l'eau pour préparation injectable et le sérum physiologique.

Pour finir, les vaccins peuvent contenir des traces résiduelles des milieux de culture utilisés (œufs, cellules, levures...), d'agents inactivant formaldéhyde (formol), d'antibiotiques (néomycine, gentamicine), de particules de latex... Ces éléments de trace peuvent entraîner des allergies.

1.1.5/ Immunité induite par la vaccination ^{xcix c}

Le principe de la vaccination est d'entraîner la formation d'une mémoire immunitaire afin que lorsque notre organisme sera exposé à l'agent pathogène, notre système immunitaire réagisse directement et de manière renforcée.

Lors de la primo vaccination, nos pseudos particules virales vont être reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes qui vont présenter ces antigènes vaccinaux aux lymphocytes T CD4 naïfs qui sont essentiels à l'immunité vaccinale. Ces lymphocytes T CD4 sont indispensables pour activer les lymphocytes B et entraîner la production d'anticorps. En effet, sans les lymphocytes T CD4, au contact de l'antigène, les lymphocytes B ne vont induire qu'une production d'anticorps type IgM qui ont une faible efficacité et qui n'engendrent pas de mémoire. Alors que l'activation du lymphocyte B par le lymphocyte T CD4 va induire la production d'anticorps protecteurs type IgG et IgA qui ont une forte affinité pour l'antigène et vont induire une mémoire. Pour se faire, la coopération entre lymphocyte T CD4 et lymphocyte B entraîne plusieurs modifications génétiques du lymphocyte B. Ces changements génétiques sont le remplacement isotypique des gènes qui codent pour les IgM vers les IgG ou IgA, des mutations génétiques pour former des anticorps plus efficaces et la transformation de lymphocytes B en plasmocytes afin de produire des anticorps en grande quantité et former une mémoire de lymphocytes B et plasmocytes spécifiques de l'antigène.

Ainsi, lors d'une prochaine exposition, les anticorps seront capables d'identifier directement l'agent infectieux ou l'antigène vaccinal sans passer par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigènes. Ces anticorps neutralisants stopperont l'antigène avant qu'il ne puisse rentrer dans une cellule cible. Les IgG et IgM circulent préférentiellement dans le plasma ou liquide biologique et les IgA sont retrouvés surtout au niveau des muqueuses.

Les vaccins anti HPV ne sont pas des vaccins vivants mais des vaccins sous unitaires ainsi leur réaction immunitaire est moins vive. Afin d'y palier, des adjuvants y sont rajoutés pour accroître la réponse immunitaire. Les adjuvants augmentent l'amplitude et la durée de la réponse immunitaire pour avoir une réponse vaccinale identique à celle des vaccins entiers. De plus, les adjuvants permettent de réduire la quantité d'antigènes injectés et le nombre d'injection en permettant une activation importante des cellules présentatrices d'antigènes.

Les adjuvants présents dans les vaccins anti-HPV vont conduire à différents mécanismes immunitaires.

La présence d'adjuvant phospholipide (comme l'AS04 présent dans le Cervarix®) active les TLR4. Les TLR4 vont conduire à la production d'IL 6 et du TNF alpha venant activer les cellules présentatrices d'antigènes. De plus, cet adjuvant induit la transformation des lymphocytes en lymphocytes Th1.

Un autre adjuvant, l'hydroxyphosphate d'aluminium, retrouvé dans nos trois vaccins anti HPV, entraîne une différenciation des lymphocytes vers des lymphocytes Th2 impliquer dans l'activation des lymphocytes B mémoires et plasmocytes. De plus, les sels d'aluminium activeraient les caspase 1 responsables de la libération de diverses cytokines (IL1 β , IL18 et 33) activant à leur tour les lymphocytes Th2.

Tous ces mécanismes permettent de construire une mémoire vaccinale. Ainsi lors de l'exposition à l'agent pathogène, les lymphocytes T et B se transforment très rapidement en cellules tueuses et en plasmocytes. La mémoire immunitaire des lymphocytes B leur permet en quelques jours de former des anticorps IgG et IgA directement efficaces et à haute affinité pour l'antigène. Ainsi l'infection est rapidement neutralisée.

1.2/ Les vaccins anti HPV ^{ci cii ciii civ}

1.2.1/ Le Cervarix®

Le Cervarix® est un vaccin bivalent ne protégeant que contre les HPV 16 et 18 donc contre les HPV à haut risque responsables du développement de cancer mais il n'a pas d'action sur la prévention des condylomes.

Production du vaccin :

Le Cervarix® est produit par le laboratoire GSK par génie génétique (technique de l'ADN recombinant) utilisant des cellules d'insectes (cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de Trichoplusia ni) infectés par des baculovirus.

Composition du vaccin :

Le Cervarix® est constitué de deux substances actives : les protéines L1 des HPV 16 et 18 formants des pseudo particules virales et un adjuvant : AS04 combinant l'hydroxyde d'aluminium et le 3-deacylated monophosphoryl lipid A (MPL). Chaque dose du vaccin, soit 0.5 ml, contient 20 μ g de protéine L1 du HPV-16 et 20 μ g de protéine L1 du HPV-18 absorbé sur l'adjuvant constitué de 500 μ g d'hydroxyde d'aluminium et 50 μ g de lipide A.

Il contient aussi divers excipients que sont le chlorure de sodium, le phosphate monosodique dihydraté et l'eau pour préparation injectable (eau ppi).

Indication :

Le Cervarix® est un vaccin indiqué à partir de l'âge de 9 ans dans la prévention des lésions anogénitales précancéreuses du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus, ainsi que dans la prévention des cancers du col de l'utérus et de l'anus causés par certains types d'HPV.

Mode d'administration et conservation :

Le Cervarix® se présente sous suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0.5 ml avec une aiguille. Il doit être administré par voie intramusculaire au niveau du muscle deltoïde.

Ce vaccin doit être conservé au réfrigérateur entre 2 à 8 °C, il ne doit en aucun cas être congelé ni sorti de son emballage pour rester à l'abri de la lumière. Cependant, sa stabilité a été démontrée lorsqu'il reste hors du réfrigérateur trois jours avec une température comprise entre 8 et 25°C et un jour quand la température est comprise entre 25 et 37°C.

Schéma posologique :

Chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans, l'administration se fait en deux doses de 0.50 ml chacune. Ces deux doses se font dans un intervalle de 5 à 13 mois. Si la deuxième dose est réalisée avant 5 mois d'intervalle, une troisième dose sera obligatoirement administrée.

Chez les jeunes filles de 15 ans ou plus de 15 ans, le schéma vaccinal se fait en trois doses de 0.50 ml chacune. La deuxième dose est réalisée à un mois de la première et la troisième dose à six mois de la première.

Contre-indications :

Le Cervarix® est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin (substance active ou excipient), en cas de grossesse ou de grossesse envisagée, en cas d'un état fébrile sévère et aigue ou infectieux du sujet. De plus, il est contre-indiqué de réaliser l'injection par voie intravasculaire ou intradermique.

Il est déconseillé de réaliser ce vaccin avant l'âge de 9 ans et en cas d'allaitement. L'administration par voie sous cutané est elle aussi déconseillée.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont des douleurs et réactions au niveau de l'injection, des douleurs musculaires, une fatigue, des maux de tête. La fièvre, les vomissements ou nausées, les douleurs abdominales, les démangeaisons, une éruption cutanée, urticaire et douleurs

articulaires sont aussi fréquemment retrouvés. Plus rarement, il a été retrouvé que suite à la vaccination, le patient pouvait présenter des vertiges, des infections respiratoires et plus rarement une réaction allergique et malaise lors de la vaccination.

1.2.2/ Le Gardasil®

Le Gardasil® est un vaccin quadrivalent protégeant contre quatre types d'HPV : deux HPV à haut risque (HPV 16 et HPV18) responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus et deux HPV à bas risque (HPV 6 et 11) responsable dans 90% des condylomes.

Production du vaccin :

Ce vaccin est produit par le laboratoire de Sanofi Pasteur MSD par génie génétique (technique de l'ADN recombinant) en utilisant comme système eucaryote des *Saccharomyces cervisiae*.

Composition du vaccin :

Le Gardasil® est constitué de quatre substances actives permettant la protection contre quatre types HPV (6, 11, 16 et 18). Ces substances actives sont constituées des protéines L1 des papillomavirus 6, 11, 16 et 18. Dans chaque dose de Gardasil® (soit 0.5mL) se trouve 20 µg de protéines L1 de HPV 6, 40 µg de protéines L1 de HPV 11, 40 µg de protéines L1 de HPV 16 et 20 µg de protéine L1 de HPV 18 toutes absorbées sur 225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium (adjuvant).

De plus, le vaccin contient différents excipients : eau pour préparation injectable (eau ppi), L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, chlorure de sodium.

Indication :

Le Gardasil® est indiqué à partir de 9 ans dans la prévention des verrues génitales et dans les préventions des lésions anogénitales pré cancéreuses (du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et anal causés par certains types d'HPV.

Mode d'administration et conservation :

Le Gardasil® se présente sous suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0.5 mL avec deux aiguilles. Il est administré par voie intramusculaire dans la partie supérieure du bras ou de la cuisse.

Le vaccin doit être conservé au réfrigérateur avec une température comprise entre 2°C et 8°C. Il peut rester quelques heures à température ambiante (<25°C) sans altérer son efficacité : permettant le transport de la pharmacie au domicile ou de la pharmacie ou domicile au médecin. Le vaccin ne doit en aucun cas être congelé.

Schéma posologique :

Pour les jeunes filles de 9 à 13 ans, deux doses doivent être administrées à six mois d'intervalle. Si la deuxième dose est réalisée moins de 6 mois par rapport à la première, une troisième dose devra être envisagée.

Pour les jeunes filles de 14 ans ou plus de 14 ans, trois injections devront être réalisées. Les deux premières injections seront séparées de deux mois, et la troisième injection devra être espacée de 6 mois par rapport à la première.

Contre-indications :

Il est contre-indiqué d'utiliser le Gardasil® en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin (substance active ou excipient), en cas de grossesse et d'état fébrile sévère et aiguë. Il est aussi contre-indiqué de l'administrer par voie intravasculaire.

Il est déconseillé d'administrer ce vaccin par voie sous cutané ou intra dermique. De plus, en cas d'hypersensibilité déclarée à la première injection, la deuxième injection ne sera pas réalisée.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents font suite à l'injection : douleur, rougeur, gonflement au point d'injection et maux de tête. D'autres effets indésirables se produisent fréquemment comme la fièvre, les nausées ou des douleurs au niveau des extrémités. Les patients peuvent aussi se sentir fatigués, avoir des douleurs musculaires et articulaires ou encore faire une réaction allergique.

Des cas exceptionnels d'atteinte cérébrale ont été déclarés : Syndrome de Guillain-Barré.

1.2.3/ Le Gardasil 9®

Le Gardasil 9® est le dernier vaccin commercialisé contre le HPV. Il protège contre 9 types d'HPV causant 90% des cancers du col de l'utérus et 90% des verrues génitales. En effet, ce vaccin permet de s'immuniser vis-à-vis des HPV à haut risque 16 et 18, des HPV 31, 33, 45, 52 et 58 qui sont souvent responsables du développement du cancer du col de l'utérus. De plus, il protège contre deux HPV à bas risque, les HPV 11 et HPV 6, responsables de l'apparition de verrues génitales.

Production du vaccin :

Le Gardasil9® est produit par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD par génie génétique (technique de l'ADN recombinant) en utilisant comme système eucaryote des *Saccharomyces cervisiae*.

Composition du vaccin :

Le vaccin est composé des protéines L1 des HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Son adjuvant est le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Il contient comme excipients du chlorure de sodium, de la L-histidine, de l'eau pour préparation injectable, du polysorbate 80 et du sodium borate.

Indications :

Le Gardasil9[®] est indiqué à partir de 9 ans dans l'immunisation active contre les verrues génitales, contre les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus causés par les HPV contenu dans ce vaccin.

Mode d'administration et conservation :

Le Gardasil 9[®] se présente sous suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0.5 mL avec deux aiguilles. Il est administré par voie intramusculaire dans la partie supérieure du bras ou de la cuisse.

Comme les autres vaccins, il doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C et conserver dans son conditionnement pour rester à l'abri de la lumière. Il ne doit en aucun cas être congelé. Ce vaccin doit être administré assez rapidement après la sortie de réfrigérateur. Cependant, les études de stabilités montrent que le Gardasil 9[®] peut rester stable pendant 72 heures lorsque la température est de 8 à 25 °C ou entre 0 à 2°C. Si ce délai est dépassé ou les conditions de conservation ne sont pas respectées, le vaccin devra être jeté.

Schéma posologique :

Ce vaccin peut être initié à partir de 9 ans. De 9 ans à 14 ans, deux schémas vaccinaux sont possibles. Le premier schéma peut être réalisé en deux doses qui doivent être espacées de 6 à 12 mois. Si la deuxième dose est réalisée avant le cinquième mois, une troisième dose devra être réalisée. Le deuxième schéma possible se déroule en trois doses sur moins d'un an : la deuxième dose se fait deux mois après la deuxième et la troisième à six mois d'intervalle de la première.

Pour les personnes de 15 ans ou plus, le schéma requière 3 doses sur 6 mois. C'est-à-dire que la deuxième dose doit être réalisée deux mois après la première et la troisième dose quatre mois après la deuxième. Ce schéma vaccinal doit être réalisé sur moins d'un an.

Contre-indications :

Il est contre-indiqué d'administré ce vaccin en cas d'hypersensibilité à l'un des constituant du vaccin, en cas de grossesse ou d'état fébrile sévère et aigue. De plus, il est contre indiqué de l'administré par voie intradermique, intravasculaire ou sous cutané.

En cas d'hypersensibilité déclarée à la première injection, la deuxième injection ne sera pas réalisée.

Effets indésirables :

Les effets indésirables très fréquemment retrouvés sont les douleurs, érythèmes et gonflements au point d'injection et les céphalées. Les nausées, les vertiges, la fièvre, la fatigue et le prurit et ecchymose au niveau du site d'injection sont fréquents.

1.2.4/ Remarques :

Ces vaccins ne sont pas interchangeables, tout schéma vaccinal commencé avec l'un des vaccins devra se terminer avec le même vaccin. Cependant, un schéma vaccinal par Gardasil 9[®] peut être réalisé après un schéma vaccinal complet par Gardasil[®].

Ces trois vaccins sont des vaccins inertes, ils ne contiennent aucun ADN du virus ni virus vivant, ils sont donc dépourvus de tout pouvoir infectant.

Attention, la vaccination ne protège pas contre tous les types d'HPV pouvant entraîner un cancer du col de l'utérus. Il est donc important que les femmes âgées de 25 à 65 ans réalisent un frottis tous les trois ans.^{cv}

2/ Comparaison du programme de vaccination anti HPV en Australie par rapport à la vaccination anti HPV en France

2.1/ La vaccination en France

La France a introduit en 2006 la vaccination anti HPV dans le calendrier vaccinal. Elle utilise maintenant trois vaccins afin de prévenir cette infection virale : le Gardasil[®], le Cervarix[®] et le Gardasil9[®]. Mais les vaccins anti-HPV ne font pas partis des onze vaccins obligatoires en France. Ils font partis des vaccins recommandés.

Le Gardasil[®] a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en septembre 2006 et le Cervarix[®] en septembre 2007. Depuis août 2018, un troisième vaccin a été mis sur le marché en France : le Gardasil 9[®] permettant une protection encore plus large contre neuf types d'HPV.

2.1.1/ Recommandations françaises : ^{cvi} ^{cvii}

Les recommandations françaises actuelles sont de vacciner les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans. Un rattrapage de vaccination peut se faire jusqu'à l'âge de 19 ans en l'absence d'activité sexuelle ou moins d'un an après le premier rapport sexuel. En effet, la vaccination est plus efficace si la jeune fille n'a pas encore été exposée au risque d'infection par le papillomavirus humain.

Ce choix de l'âge de 11 ans a quatre raisons. Les deux premières raisons sont que le système immunitaire répond mieux avant l'âge de 15ans et que les vaccins ont une meilleure efficacité si les jeunes filles n'ont pas encore été au contact du virus. Ensuite, si le schéma vaccinal est débuté à cet âge, il ne nécessite que deux doses. La dernière raison est d'ordre pratique, réalisé le vaccin anti HPV à 11 ans permet de faire cette vaccination lors du rendez-vous de rappel du vaccin DTcP (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite) réalisé entre 11 à 13 ans.^{cviii}

De plus, des recommandations particulières ont été mises en place pour les hommes homosexuels et les personnes immunodéprimées. Il est recommandé aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes de se faire vacciner jusqu'à l'âge de 26 ans. Pour les enfants ou adolescents des deux sexes transplantés ou séropositifs, la vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 19 ans et elle est recommandée dès l'âge de 9 ans chez les enfants qui vont recevoir une greffe d'un organe solide.

Les recommandations vaccinales de 2019 sont de faire en première intention une vaccination avec le Gardasil9®.

2.1.2/ Schéma vaccinal : ^{cixcx}

Premier schéma vaccinal de référence destiné aux jeunes filles à partir de 11 ans :

	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil9®
1 ^{ère} injection	Entre 11 à 13 ans	Entre 11 à 14 ans	Entre 11 à 14 ans
2 ^{ème} injection	6 mois plus tard	6 mois plus tard	6 à 13 mois plus tard

Deuxième schéma vaccinal destiné aux jeunes filles plus âgées :

	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil9®
1 ^{ère} injection	Entre 14 à 19 ans	Entre 15 à 19 ans	Entre 15 à 19 ans
2 ^{ème} injection	2 mois après la 1 ^{ère} injection	1 mois après la 1 ^{ère} injection	2 mois après la 1 ^{ère} injection
3 ^{ème} injection	5 mois après la 2 ^{ème} injection	5 mois après la 2 ^{ème} injection	5 mois après la 2 ^{ème} injection

Schéma vaccinal pour les hommes ayant des rapports avec les hommes jusqu'à 26 ans révolus :

	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil9®
1 ^{ère} injection	Avant 26 ans	-	Avant 26 ans
2 ^{ème} injection	2 mois après la 1 ^{ère} injection	-	2 mois après la 1 ^{ère} injection
3 ^{ème} injection	5 mois après la 2 ^{ème} injection	-	5 mois après la 2 ^{ème} injection

2.1.3/ Données épidémiologique :

2.1.3.1/ COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE :^{cxii}

La France est en retard comparée aux autres pays européens. Son taux de couverture vaccinale n'est que de 14% alors qu'il est de 88% en Angleterre, 87% au Portugal, 79% en Norvège, 73% en Espagne, 71% en Italie, 57% au Danemark et 40% en Allemagne.^{cxii}

L'Institut National de Veille Sanitaire et Santé Publique France ont observé le taux de couverture vaccinale anti HPV en fonction de l'année de naissance des jeunes filles (de 1995 à 2002) [Figure 20]. Nous pouvons observer que le taux de couverture vaccinal a diminué jusqu'à l'année de naissance 1999 pour augmenter ensuite chez les filles nées de 2000 à 2002. Le taux de jeunes filles nées en 2001 ayant réalisé une dose à 15 ans est de 23.6% et en 2002 de 26.2%. Pour les jeunes filles à 16 ans ayant réalisées un schéma complet le taux de couverture ne s'étend qu'à 21.4%.

Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/17)								
Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Couverture 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2
Couverture « Schéma complet » à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	-

FIGURE 20 : TAUX DE COUVERTURE VACCINALE DE 1995 A 2002^{cxiii}

Ensuite le taux de couverture vaccinale chez les jeunes filles a augmenté jusqu'en 2010 puis à partir de 2011, toutes les cohortes ont chuté. En effet, de 2011 à 2014, le taux de couverture vaccinale a diminué d'année en année.^{cxiv}

2.1.3.2/ TAUX DE COUVERTURE VACCINALE EN FONCTION DES REGIONS ET DU NIVEAU SOCIOECONOMIQUE :

On observe une inégalité régionale quant à la répartition du taux de schéma complet de vaccination anti-HPV à 16 ans [Figure 21].

Les régions du Nord présentent un taux de couverture supérieure aux régions du Sud.

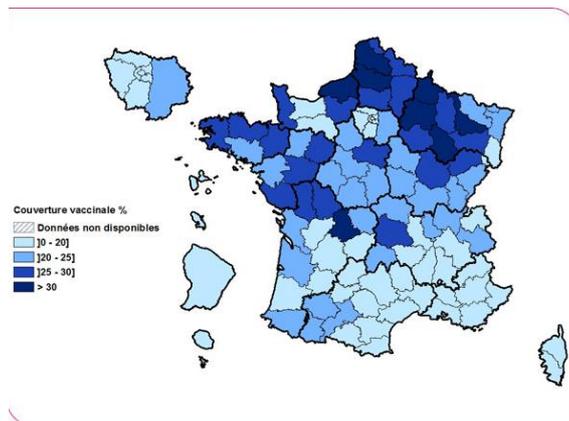


FIGURE 21 : TAUX DE COUVERTURE VACCINALE SELON LES REGIONS^{cxv}

2.1.4/ Efficacité du vaccin :^{cxvi}

Le Haut conseil de santé publique a établi les efficacités attendues des trois vaccins [Figure 22].

TABLEAU 1. EFFICACITÉ ATTENDUE DES VACCINS CONTRE LES HPV						
LOCALISATIONS	COL DE L'UTÉRUS		ANUS	VULVE	VAGIN	CONDY- LOMES
	HSIL*	CANCER				
CERVARIX® HPV 16-18	47 %	71 %	78 %	40 %	55-60 %	0
GARDASIL® HPV 16-18 + 6-11	47 %	71 %	78 %	40 %	55-60 %	90 %
GARDASIL®9 HPV 16-18-6-11 + 31, 33, 45, 52, 58	81 %	90 %	80 %	>40 %	>55-60 %	90 %

*HSIL: lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

FIGURE 21 : EFFICACITE ATTENDUE DES VACCINS ANTI-HPV^{cxvii}

Nous n'avons pas le recul suffisant en France pour évaluer l'impact des vaccins sur le développement des cancers. En effet, il faut une quinzaine d'années à la suite de la primo-infection par le HPV pour qu'un cancer se développe.

Néanmoins, une véritable efficacité a été démontrée pour les anomalies cervicales de haut grade.

Chez les sujets indemnes de toute infection, l'efficacité est proche de 100% lorsque le schéma vaccinal a été bien conduit. En revanche, une vaccination effectuée tardivement (après le début de la vie sexuelle) ne pourra pas protéger la jeune fille contre une contamination antérieure par HPV.

2.1.5/ Prix et remboursement :

En France, le Gardasil®, le Cervarix® et le Gardasil9® sont remboursés à 65% par l'assurance maladie. Les 35% restant sont pris en charge par les organismes complémentaires.

2.1.6/ Vaccin et maladie auto-immunes : cxviii

De nombreuses préoccupations et polémiques sont survenues concernant le lien entre le vaccin anti HPV et l'apparition de maladies auto immunes conduisant à de nombreuses études.

L'assurance maladie et l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ont mené une étude nationale sur 2,2 millions de jeunes filles de 13 à 16 ans. Parmi elles, 840 000 filles vaccinées et 1.4 millions non vaccinées. Cette étude consiste à comparer la fréquence de survenue entre ces deux groupes de quatorze pathologies : « *affections démyélinisantes du système nerveux central incluant la sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, lupus, sclérodermies, vascularites, polyarthrite rhumatoïde / arthrites juvéniles, myosites, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type 1, thyroïdites et pancréatite* ». Les résultats de l'étude sont rassurants [Figure 23], ils n'ont pas montré d'augmentation du risque de développer une maladie auto-immune à la suite de la vaccination.

Cependant, l'étude a montré une incidence augmentée pour les pathologies inflammatoires de l'intestin et le Syndrome de Guillain-Barré.

Concernant les pathologies inflammatoires de l'intestin, les responsables de l'étude et le Comité scientifique n'ont pas conclu à une association à risque entre vaccin anti HPV et la survenue de MICI en raison de la très faible association statistique.

L'augmentation probable du risque de développer le syndrome de Guillain-Barré est d'un à deux cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées. Ce risque est notifié dans l'AMM et la rareté de cette maladie fait pencher la balance bénéfices-risques est en faveur de la vaccination.

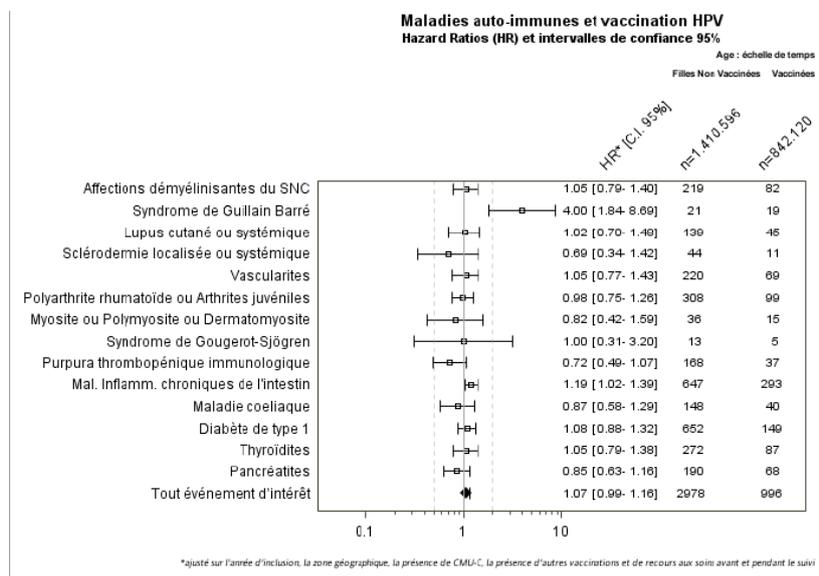


FIGURE 22 : ASSOCIATION ENTRE VACCINATION ANTI-HPV ET SURVENUE DE MALADIES AUTO-IMMUNES cxix

L'OMS n'a pas trouvé d'autres études pouvant confirmer l'étude française sur la relation entre le vaccin anti HPV et le Syndrome de Guillain barré. Une étude anglaise visant à étudier le risque de développer ce syndrome à la suite de la vaccination anti HPV n'a trouvé aucune augmentation de risque.^{cxx} D'autres études américaines sélectionnant le syndrome de Guillain-Barré comme critère de jugement en utilisant entre autres le système de déclaration des effets indésirables des vaccins (vaccine adverse events reporting system) n'ont établi aucun lien entre le vaccin et sa pathologie auto-immune.^{cxxi}

Une étude québécoise réalisée en 2008 a comparé le nombre d'hospitalisation pour le syndrome de Guillain Barré entre un groupe de jeunes filles vaccinées et un groupe de jeunes filles non vaccinées. Aucune augmentation d'incidence d'hospitalisation n'a été observé pour le groupe de jeunes filles vaccinées.^{cxxii}

2.2/ Programme national de vaccination australien .^{cxxiii}

2.2.1/Mise en place du programme de vaccination anti HPV :

L'Australie est l'un des premiers pays au monde à avoir mis en place un programme national de vaccination. Ce programme inclut les filles et les garçons, propose un programme de rattrapage pour ceux n'ayant pas effectué la vaccination et y joint un programme de dépistage.

Le Ministre de la santé australien met en place en novembre 2006 la budgétisation de la vaccination anti HPV via le Gardasil®. Ce vaccin quadrivalent est introduit dans le programme national d'immunisation pour les jeunes filles âgées de 12-13 ans par l'intermédiaire des écoles.

De juillet 2007 à décembre 2009, un programme de rattrapage de deux ans est introduit pour les filles âgées de 12 à 26 ans. Ce rattrapage est organisé par le milieu scolaire et des initiatives communautaires pour les jeunes filles âgées de 12 à 18 ans et il est effectué par les médecins généralistes et cliniques de soins de santé primaire pour les femmes de 18 à 26 ans.

A la fin du mois de mai 2009, un bilan sur le programme national de vaccination est effectué. On constate une couverture vaccinale d'environ 80% chez les fillettes de 12-13 ans avec 5 millions de doses de vaccin distribuées. Quant au programme de rattrapage des jeunes femmes âgées de 18 à 26 ans, on observe une couverture vaccinale d'environ 60% avec une distribution de 1,9 millions de doses de vaccins par les médecins généralistes. Ce programme a permis aussi de vacciner les jeunes filles des zones rurales, où le taux de couverture vaccinale est monté à 70%.

Une difficulté à réaliser le schéma vaccinal complet en 3 doses a été rencontrée pour les femmes de 18 à 26 ans. Le gouvernement a alors mis en place une large campagne médiatique afin de pousser les généralistes à promouvoir la vaccination et sensibiliser les jeunes femmes.

En 2013, la vaccination s'étend aussi aux garçons âgés de 12 à 13 ans dans les collèges. De plus, un programme de rattrapage pour les garçons de 14 à 15 ans a été établi au cours des années 2013 et 2014.

L'Australie sera sûrement le premier pays à éradiquer le cancer du col de l'utérus en combinant fort taux de couverture vaccinale, dépistage précoce et prise en charge appropriée.

2.2.2/Déroulement de la vaccination dans les écoles :^{cxxiv}

2.2.2.1/ JOURS PRECEDANT LA VACCINATION :

Une personne est désignée comme coordinateur scolaire de vaccination. Elle est nommée à la fin de l'année scolaire précédente et est mise en contact avec le coordinateur de l'équipe locale d'immunisation. Cette personne devra s'occuper de recueillir les formulaires de consentement des parents ou tuteurs légaux distribuer lors des inscriptions. Les consentements seront ensuite récupérés par le coordinateur local de la vaccination avant ou le jour de la vaccination. Ils sont utilisés le jour de la vaccination pour enregistrer les vaccinations données.

De plus, le coordinateur scolaire se doit de communiquer sur ce programme de vaccination. Les informations sont fournies aux parents ou tuteurs par l'intermédiaire de courriers explicatifs accompagnés de brochures, articles, incluant le numéro de l'équipe locale pour avoir des informations complémentaires et le numéro du Service d'Interprétation Téléphonique au cas où les parents ne savent pas lire ou ne parlent pas bien anglais.

Le programme national de vaccination recommande aussi aux écoles de sensibiliser et d'informer les enfants avant ou peu de temps après le retour des formulaires de consentement. Des informations relatives aux papillomavirus, aux vaccins anti HPV et aux cancers associés à l'infection par HPV leur sont délivrés.

2.2.2.2/LE JOUR DE LA VACCINATION :

Le coordinateur scolaire devra être présent tous les jours de vaccination. De plus, pour le bon déroulement, un membre du personnel sera chargé de vérifier les formulaires de consentement à l'entrée et un autre membre de surveiller les enfants 15 minutes après leur vaccination.

Le schéma vaccinal à l'école est réalisé en deux doses espacées de 6 à 12 mois. Le premier jour de vaccination est réalisé en début d'année afin de finir le schéma vaccinal cette même année scolaire.

2.2.2.3/APRES LE JOUR DE LA VACCINATION :

Si un enfant est absent le jour du programme de vaccination, un courrier sera envoyé aux parents et à l'élève afin de les informer sur les démarches à suivre pour rattraper la dose.

2.2.3/Prise en charge de la vaccination :

Dans le cadre de ce programme national de vaccination contre le papillomavirus humain, les jeunes filles et jeunes garçons de moins de 19 ans reçoivent deux doses de vaccins gratuites. Pour les enfants de 12 à 13 ans la vaccination est réalisée gratuitement à l'école et pour les enfants plus âgés elle sera réalisée par le médecin généraliste ou les cliniques de soins de santé primaire. De plus, la troisième dose de vaccin pour les plus de 15 ans est elle aussi financée.

Cependant, pour les femmes et les hommes âgés de plus de 20 ans la vaccination n'est pas prise en charge.

2.2.4/Données sur la couverture vaccinale par Le Registre National du Programme de Vaccination contre le VPH (NHVPR)^{xxxv xxxvi}

Le gouvernement australien a créé The Victorian Cervical Cytology Registry (VCCR) afin de collecter les informations sur le programme vaccinal et d'en évaluer l'impact sur le cancer du col de l'utérus en les mettant en liaison avec les registres de dépistage cytologique. De plus, il est utilisé pour réunir les informations concernant les doses et les dates de l'administration des vaccins pour recenser le taux de couverture vaccinale en fonction des tranches d'âge.

Les fournisseurs des vaccins ont l'obligation de signaler la vaccination destinée aux 12-18 ans. Ces données sont collectées au niveau de systèmes locaux : Immunisation Provider System (ImPS).

Ainsi, ce registre permet de mieux suivre l'efficacité et l'impact et d'avoir une meilleure communication des organismes de santé publique et du gouvernement avec la population. Il permet aussi de contacter les personnes en cas de nécessité d'effectuer un rappel et envoie une lettre à la personne lorsque toutes les doses de son schéma vaccinal ont été administrées.

2.2.5/Efficacité du programme national de vaccination :

La quasi-totalité des écoles ont choisi de participer à ce programme. Ainsi, plus de 9 millions de doses de vaccin anti HPV ont été distribuées.

Taux de couverture vaccinale :

Une étude publiée en 2013 révèle au niveau national le taux de couverture vaccinale chez les jeunes filles âgées de 12 à 17 ans au 30 juin 2007. Celle-ci montre que 83% des jeunes filles ont reçu la première dose du vaccin, 78% d'entre elles ont reçu la deuxième dose et 70% les trois doses. De plus,

combiné au programme de rattrapage des 18-26 ans, on estime qu'au 30 juin 2007, la moitié des jeunes femmes australiennes âgées de 13 à 26 ans sont vaccinées contre l'HPV.^{cxxvii}

Efficacité de la vaccination :

Dès 2013, des premières études mesurant l'impact de la vaccination anti HPV sont publiées.

Une étude sur le taux de verrues génitales a réuni les données de huit services de santé sexuelle (regroupant les années 2004 à 2011). Sur 85 770 patients qui ont été vus pour la première fois durant cette période dans ces services, 9% d'entre eux présentaient des verrues génitales. L'étude consiste à comparer le taux de verrues génitales nouvellement diagnostiquées entre la période pré vaccinale (2004 à mi 2007) et la période post vaccinale (mi 2007 à 2011). Le résultat de l'étude montre une baisse significative du nombre de verrues génitales. En effet, chez les jeunes femmes de moins de 21 ans le taux de diagnostic est passé de 11.5% en 2009 à 0.85% en 2011 et chez les femmes âgées de 21 à 30 ans ce taux est passé de 11.3% en 2007 à 3.1% en 2011. Cependant aucune différence significative n'a été observée chez les femmes de plus de 30 ans.^{cxxviii}

Une cohorte a été réalisée en croisant les données du registre de cytologie cervicale de Victoria et le registre national du programme de vaccination contre le HPV créant un groupe de femmes non vaccinées et un groupe de femmes vaccinées. Il s'agit d'étudier entre le 1^{er} avril 2007 et le 31 décembre 2011 le nombre d'anomalies cervicales. Cette étude compte 14 085 femmes non vaccinées et 24 871 femmes vaccinées qui ont été éligibles au programme scolaire de vaccination, dont 85% ont reçu trois doses de vaccin. Le résultat montre que les taux d'anomalie cervicale de haut grade (HG) histologiquement confirmé et de cytologie de haut grade (HCG) sont plus faibles chez les femmes vaccinées (quel que soit le nombre de doses reçues). Pour les femmes non vaccinées, on observe un taux d'anomalie cervicale de haut grade de 6.4 personnes pour 1000 personnes par an et 15.3 personnes pour 1000 personnes par an pour les anomalies cervicales cytologiques de haut grade. Chez les femmes vaccinées, le nombre d'anomalie cervicale de haut grade histologiquement confirmé a diminué à 4.8 personnes pour 1000 personnes par an et le nombre d'anomalies cervicales cytologiques de haut grade est passé à 11.9 pour 1000 personnes par an.^{cxxix}

Une autre étude consiste à analyser la prévalence des HPV vaccinaux (6, 11, 16 et 18) suite au programme de vaccination. Elle compare deux groupes de jeunes femmes âgées de 18 à 24 ans : un groupe dans la période pré vaccinale (2005 à 2007) et un groupe dans la période post vaccinale (2010 à 2011). Le résultat de l'étude montre que la prévalence des infections aux HPV vaccinaux a chuté de

28.7% à 6.7%. De plus, la prévalence des infections aux HPV oncogènes non vaccinaux à légèrement diminuer chez les femmes vaccinées, en passant de 37.6% à 30.8%.^{CXXX}

Les premières études sur ce programme relèvent son efficacité. En effet, on observe une réduction de 77% des types HPV causant 75% des cancers du col de l'utérus, de 50% de l'incidence des anomalies cervicales de haut grade chez les jeunes filles de moins de 18 ans, de 90% des verrues génitales chez les hommes et les femmes de moins de 21 ans.

Le cancer du col de l'utérus est un cancer à développement lent, il met une dizaine d'année pour se développer. Ainsi, la répercussion de ce programme national de vaccination sur le cancer du col de l'utérus ne peut pas encore être mise en évidence.

2.3/ Conclusion :

Une grande différence quant à la vaccination anti HPV est observée entre la France et l'Australie.

Tout d'abord, une différence de prise en charge. La France ne rembourse les vaccins anti HPV qu'à 65%, les 35% restant sont dépendants de la complémentaire santé alors qu'en Australie la prise en charge est de 100% jusqu'à l'âge de 20 ans.

Ensuite, une différence de politique vaccinale. La France n'a pas organisé de programme national de vaccination comme l'a fait l'Australie. De plus, la vaccination anti HPV en France est recommandée et non obligatoire et elle est réalisé sur rendez-vous médical chez le médecin. L'Australie a étendu la vaccination anti HPV aux jeunes garçons, ce n'est pas encore le cas en France.

Pour finir, une opinion méfiante vis-à-vis des vaccins chez la population française. En effet, la France fait l'objet depuis quelques années de nombreuses polémiques liant les vaccins anti HPV à certaines maladies auto immunes.

Toutes ses raisons peuvent expliquer un taux de couverture vaccinale plus faible en France. Les recommandations françaises vont peut-être évoluer dans les années à venir. Face au faible taux de couverture vaccinale en France, une proposition de loi datant de juin 2018 souhaite inscrire le vaccin anti HPV comme vaccin obligatoire. De plus, la Haute autorité de santé (HAS) serait en train d'étudier l'élargissement de la vaccination anti HPV aux jeunes garçons et la ministre de la santé s'y dit favorable.

PARTIE II :

Freins à la vaccination en France : questionnaires
réalisés auprès des médecins généralistes,
pharmaciens d'officine et de la population et
analyse des résultats.

I/ Mise en place des questionnaires :

1/ Objectifs :

Le taux de vaccination anti-HPV en France est largement inférieur aux taux de vaccination anti-HPV de nombreux pays (Portugal, Royaume Uni, Suède, Australie, Etats Unis...).

Les objectifs de cette étude sont de comprendre les raisons pouvant expliquer cette faible couverture vaccinale France en s'intéressant aux points de vue de la population mais aussi des professionnels de santé.

2/ Méthode

Afin d'y parvenir, deux questionnaires sont réalisés. Le premier questionnaire est destiné à deux professionnels de santé : les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine. Le deuxième questionnaire s'adresse à la population.

Pour les questionnaires destinés à la population, deux formats ont été sélectionnés : papier et numérique. Le format numérique permet de toucher une population jeune et de diffuser largement le questionnaire. De plus, il permet une analyse rapide et automatique des résultats. Cependant, ce format ne permet pas de toucher une population plus âgée donc le questionnaire est aussi sous format papier afin de le diffuser à une population de plus de 35/40 ans.

Le questionnaire numérique a été créé sur la plateforme de googledrive, il permet de synthétiser et résumer les résultats obtenus sous forme de graphiques et pourcentages facilitant la lecture des résultats. Ainsi, les questionnaires papiers récupérés sont ensuite ajoutés sur cette plateforme pour que l'analyse des résultats comprenne toutes les réponses.

En plus, il a fallu créer un fichier excel afin d'analyser les résultats en fonction de l'âge du sexe de la personne interrogée.

Pour le questionnaire destiné aux professionnels de santé, le format papier a été choisi préférentiellement pour les pharmaciens d'officine. Cette méthode semblait plus simple vis à vis de ces professionnels de santé « en accès libre », permettant d'interagir directement avec eux et d'augmenter leur participation à l'étude. Le contact direct permet de mieux communiquer sur l'objectif et de déposer plusieurs questionnaires en fonction du nombre de pharmaciens présents dans l'officine.

Pour les médecins généralistes la diffusion de questionnaire papier est plus compliquée. En effet, leur accessibilité est moindre et la diffusion par la méthode de « porte à porte » semblait longue et difficile.

Ainsi, un questionnaire destiné au professionnel de santé a été créé sur la plateforme googledrive permettant de transmettre le questionnaire par e-mail aux médecins.

Le choix de cibler les médecins généralistes et pharmaciens s'expliquent par le fait qu'ils sont les premiers à être confrontés aux jeunes filles de 11 ans ou plus et donc en première ligne pour informer, répondre aux questions et parler de vaccination aux parents et aux jeunes filles.

Une fiche explicative est associée avec chacun des questionnaires afin d'expliquer le but l'étude.

3/ Conception des questionnaires

Le questionnaire destiné à la population est organisé en trois parties. La première partie vise à évaluer les connaissances générales sur le papillomavirus humain, la deuxième partie à cerner leur avis sur la vaccination anti-HPV et la dernière partie concerne leur point de vue à propos du rôle des professionnels de santé dans la prévention du papillomavirus. Le questionnaire doit être simple et rapide afin de s'assurer qu'un maximum de personnes prenne le temps de s'y pencher et d'y répondre.

Le début du questionnaire demande le sexe, l'âge et la profession. Ces données semblent intéressantes à étudier : l'homme et la femme peuvent avoir des visions et connaissances très différentes sur le papillomavirus et sa vaccination, les générations ont connu des époques médicales distinctes qui peuvent influencer sur leurs réponses. La majorité des questions sont fermées à choix multiples permettant de faciliter le recueil des réponses et de traduire plus aisément les résultats en statistiques. De plus, ces questions fermées à choix multiples contiennent plusieurs propositions de réponses permettant à la personne n'ayant pas une bonne maîtrise du sujet et n'ayant pas osé répondre à une question ouverte la possibilité de réfléchir et de cocher ce qui lui semble le plus approprié. Quelques questions comportent des questions mixtes c'est-à-dire avec la réponse « autre » permettant à la personne de répondre différemment des réponses proposées. Deux questions sont ouvertes afin de laisser la personne s'exprimer sur les raisons d'une opposition à la vaccination anti-HPV.

Le questionnaire destiné aux médecins généralistes et pharmaciens d'officine est divisé en plusieurs parties. Tout d'abord l'identification par la profession (médecin ou pharmacien) et l'âge. L'âge peut être pertinent : l'expérience professionnelle, la formation médicale par exemple peuvent influencer leurs décisions. La partie qui suit concerne leur rôle d'acteur dans la prévention anti HPV, elle compile questions fermées à choix multiples permettant de jauger leur ressenti sur leur fréquence de prévention, questions ouvertes pour justifier s'ils réalisent peu ou jamais de prévention anti HPV et une question mixte dans le cas où ils sont acteurs dans la prévention permettant de citer d'autres moyens mis en place non proposés. Il s'en suit une autre partie sur l'information de la population sur

le papillomavirus et les raisons de ce manque d'information traduite par des questions fermées et mixtes pour faciliter le traitement des données. La dernière partie questionne sur la couverture vaccinale avec des questions fermées mais aussi ouvertes pour permettre aux professionnels de s'exprimer sur le sujet de la vaccination, des moyens d'amélioration.

4/ Questionnaires

4.1/ Questionnaires destinés aux professionnels de santé :

Disponibles aux deux pages suivantes : 69-70

4.2/ Questionnaires destinés à la population :

Disponibles aux pages : 71-72-73

Questionnaire destiné aux professionnels de santé :

(Parmi les questions, **vous pouvez cocher une ou plusieurs réponses**. Ce questionnaire est totalement **anonyme**).

Quelle profession exercez-vous ?

- Médecin généraliste
- Pharmacien

Quelle est votre tranche d'âge ?

- 25-30ans
- 30-40 ans
- 40-50 ans
- 50-60 ans
- > 60 ans

A quelle fréquence pensez-vous informer la population sur les risques et les moyens de se prémunir contre une infection à HPV ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Régulièrement (dès que l'occasion se présente)

Si vous avez répondu « jamais » ou « rarement », quelles en sont les raisons ?

Si vous avez répondu « parfois » ou « régulièrement », quels moyens mettez-vous en œuvre ?

- Dialogue
- Prospectus d'information
- Affiches
- Autres : _____

Pensez-vous que la population est suffisamment informée sur le papillomavirus humain ?

- Oui
- Non

Selon vous, quels freins peuvent expliquer une non information des professionnels de santé auprès de la population ?

- Un manque de temps
- Une mauvaise maîtrise du sujet
- Eviter un sujet à polémique
- Autres : _____

Les patients viennent-ils spontanément demander des informations sur la vaccination anti-HPV ?

- Oui
- Non

Sachant que la vaccination des jeunes filles est réalisée entre l'âge de 11 à 14 ans, à qui vous adressez vous lorsque vous parlez de la prévention contre le papillomavirus humain ?

- Aux parents : le père comme la mère sans distinction
- A la mère de l'enfant : sujet de la sexualité plus facile à aborder
- Au père de l'enfant
- A l'enfant directement

Selon vous, quels sont les freins de la vaccination contre le papillomavirus auprès de la population ?

- Méfiance vis-à-vis des vaccins en général
- Polémique autour du Gardasil®
- Manque d'informations à ce sujet
- Informations parasitées par les médias ou l'entourage
- Vaccination anti HPV fait référence auprès de la population à la sexualité : sujet tabou des parents
- Autres : _____

Pensez-vous que la France est en retard sur la vaccination anti-HPV par rapport aux autres pays ?

- Oui
- Non

Si oui, selon vous, quels moyens pourrions-nous mettre en place ou comment pourrions-nous augmenter la couverture vaccinale ?

Avez-vous entendu parler du programme national de vaccination anti HPV en Australie qui a permis d'obtenir une couverture vaccinale d'environ 80% ?

- Oui
- Non

Si oui, que pensez-vous de ce programme de vaccination et du fait que ce programme ait étendu la vaccination aux jeunes garçons ?

Selon vous, serait-il possible en France d'élargir la vaccination anti HPV aux jeunes garçons ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ?

De manière générale, êtes-vous ?

- favorable aux vaccins
- opposé aux vaccins

Questionnaire destiné au public

(Parmi les questions, **une ou plusieurs réponses sont possibles**. Ce questionnaire est **anonyme**).

Je suis :

- Un homme
- Une femme

Age : _____

Profession: _____

Comment peut-on contracter le papillomavirus humain ?

- Rapport sexuel avec pénétration
- Rapport sexuel sans pénétration
- Par l'alimentation
- Par l'eau de piscine
- Par du linge contaminé

Le préservatif permet de me protéger entièrement du papillomavirus ?

- Oui
- Non

Une infection par papillomavirus peut entraîner... ?

- Verrues
- Cancer de l'anus
- Cancer du vagin
- Cancer du col de l'utérus
- Cancer oro pharyngé

En combien de temps se développe un cancer suite à l'infection par HPV ?

- Quelques semaines
- Quelques mois
- 2 à 3 ans
- 5 à 10 ans

Quels facteurs peuvent favoriser une infection à HPV ?

- Tabac
- Précocité des rapports
- Multiplicité des rapports sexuels
- Alcool

L'homme peut-il contracter le papillomavirus ?

- Oui
- Non

A votre avis, combien de % de femmes seront au contact du virus durant leur vie ?

- 5-15%

- 25-45%
- 55-65%
- 75-80%

Etes-vous vacciné contre HPV ?

- Oui
- Non

Si non pourquoi ?

- Mes parents n'ont pas voulu et je suis d'accord avec eux
- Mes parents n'ont pas voulu et j'aurais aimé le faire
- C'était mon choix je suis contre
- Je suis un homme hétérosexuel
- Manque d'information à ce sujet
- La vaccination contre le papillomavirus n'existait pas à mon époque
- Autre : _____

Si oui, pourquoi?

- C'était mon choix
- Mes parents m'ont vacciné, je ne l'aurais sinon pas fait
- Mes parents m'ont vacciné et je suis d'accord
- Autre : _____

Si vous êtes contre la vaccination du papillomavirus, quelles en sont les raisons ?

Seriez-vous en faveur de l'extension de la vaccination contre le papillomavirus aux hommes ?

- Oui
- Non

Avez-vous entendu parler de la polémique sur le vaccin contre le papillomavirus (le Gardasil®) et le développement de maladie auto immune ?

- Oui
- Non

Si oui ? Par qui ?

- Médias : journaux, télé, radios
- Pharmaciens
- Médecins
- Entourage
- Autres : _____

Cela vous a-t-il influencé dans votre prise de décision concernant votre vaccination ou celle de vos enfants ou futurs enfants?

- Oui
- Non

Si oui, pour quelles raisons ?

De manière générale, êtes-vous ?

- favorable aux vaccins
- opposé aux vaccins

Pensez-vous être bien informé par vos professionnels de santé sur le papillomavirus, ses modes de transmission, les risques qu'il engendre et sur la vaccination?

- Oui
- Non

Seriez-vous preneur de plus d'informations par vos professionnels de santé à ce sujet ?

- Oui
- Non

II/ Analyses des résultats :

1/ Résultats du questionnaire destiné aux professionnels de santé :

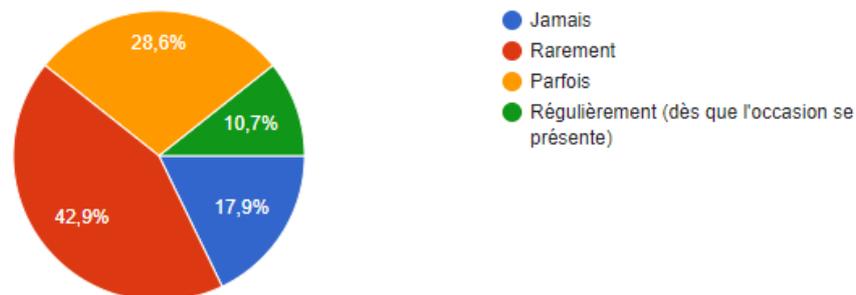
1.1/ Identification des professionnels de santé

Le questionnaire a été distribué auprès de cinq cabinets de médecins généralistes et de dix-huit pharmacies d'officine de ville et de campagne se situant dans les régions Gironde et Landes. Nous avons obtenu 28 réponses de la part des pharmaciens et huit réponses de la part des médecins. Parmi les pharmaciens, 31.1% ont entre 31 et 40 ans, 28.6% entre 25 et 30 ans, 17.9% entre 41 et 50 ans, 17.9% entre 51 et 60 ans et 3.6% plus de 60 ans. Parmi les huit médecins généralistes ayant répondu : deux ont entre 25 et 30 ans, un entre 30 et 40 ans, deux entre 40 et 50 ans et deux médecins entre 50 et 60 ans.

1.2/ Rôle d'acteur de santé publique dans la prévention anti HPV

Dans la deuxième partie du questionnaire, la troisième question interroge les professionnels de santé sur la fréquence d'information de la population sur le papillomavirus humain.

Parmi les pharmaciens, seuls 10,7% estiment informer les patients au comptoir de manière régulière. La grande majorité des pharmaciens n'informent que rarement (42.9%) voir jamais (28.6%) la population sur ce sujet.



Les pharmaciens n'informent que rarement ou jamais la population ont donné plusieurs raisons à cette non-information. Tout d'abord un manque de temps et un oubli (« manque d'occasion », « manque de temps/ confidentialité au comptoir ? », « manque de temps, oubli », « je n'y pense pas »), ensuite le peu de demande spontanée de la part des patients (« peu de demande, peu de jeunes filles au comptoir », « aucune demande de la part des patients », « pas de question spontanée de la patientèle », « l'occasion ne se présente pas forcément ») et la peur d'aborder un sujet à polémique (« mauvaise réputation du vaccin », « vaccin trop controversé »). Les raisons qui viennent

ensuite sont la difficulté à aborder au comptoir le sujet du HPV (« difficulté à aborder ce sujet », « le sujet peut être abordé en cas de rapport non protégé (au comptoir) mais pour la majorité de la population ayant une vie sexuelle active, le préservatif = uniquement pour ne pas tomber enceinte, donc le HPV n'est pas une priorité. »), un manque de connaissance des pharmaciens sur le sujet (« Le vaccin est-il efficace à 100% ? ») et la relation pharmacien-médecin (« délicat parce qu'on ne sait pas si le médecin l'a fait et on s'impose vis-à-vis de lui »).

Les pharmaciens informant la population mettent en place comme moyen de communication majoritairement le dialogue, seulement 38.5% d'entre eux distribuent des prospectus et 7.7% mettent des affiches dans leur officine.

Quant aux médecins généralistes, ils informent parfois (37.5%) ou régulièrement (62.5%) la population grâce majoritairement au dialogue (100%) puis par l'intermédiaire d'affiches et prospectus (25%).

1.3/ Informations de la population :

La partie du questionnaire qui suit interroge les professionnels de santé sur leur vision de la connaissance générale de la population sur le papillomavirus.

La totalité des pharmaciens et médecins sont conscients que la population n'est pas assez informée sur le sujet.

Selon les pharmaciens, les freins de cette non-information des professionnels de santé auprès de la population sont : un manque de temps (46.3%), une mauvaise maîtrise du sujet (46.3%), un sujet à polémique (46.3%) et d'autres raisons pour 10.7%. Parmi ces autres raisons, les pharmaciens expliquent qu'ils ne sont pas prescripteur donc l'occasion d'aborder le sujet est moins fréquente (« Frein = pas prescripteur, le pharmacien n'est pas prescripteur, il a donc moins l'occasion d'aborder le sujet »), que le sujet du papillomavirus peut être délicat (« sujet délicat à aborder pour un mineur à la pharmacie », « la peur des vaccins »), une mauvaise maîtrise du sujet chez les pharmaciens (« mauvaise maîtrise du sujet (pharmaciens) sauf les spécialistes (gynécologue) ») et la relation pharmacien/médecin (« autre frein = médecin »).

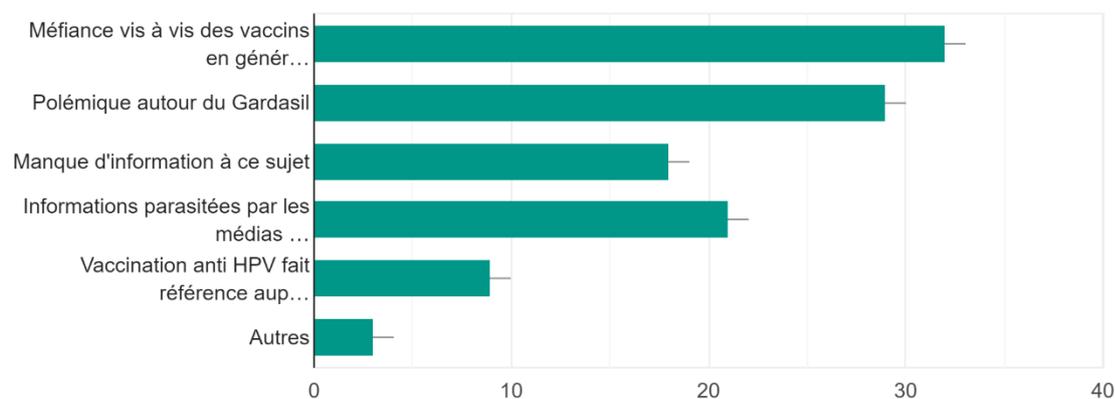
Pour les médecins généralistes, le frein principal de cette non-information est la mauvaise maîtrise du sujet (62.5%), suivi du sujet polémique du Gardasil® (50%) et d'un manque de temps (37.5%).

Les professionnels de santé estiment à 72.2% que les patients ne viennent pas demander spontanément des informations sur le vaccin anti HPV.

La question qui suit demande aux professionnels de santé vers qui ils se tournent pour parler de la vaccination anti HPV chez les jeunes filles de 11 à 14 ans. La majorité d'entre eux (52.8%) s'adressent à la mère de l'enfant, 47.2% d'entre eux à la mère comme au père et seul 33.3% d'entre eux s'adressent directement à l'enfant.

Ensuite, nous les interrogeons sur leur opinion concernant les freins de la population vis-à-vis de la vaccination anti HPV.

Selon les pharmaciens, la raison principale (89.3%) est la méfiance en général de la population vis-à-vis des vaccins, suivi de la polémique autour du Gardasil® (78.6%). Les médecins généralistes pensent aussi que ces deux raisons sont les freins principaux de la population (87.5%). Ensuite, ils pensent que l'information sur la vaccination est parasitée par les médias (57.1% pour les pharmaciens/50% pour les médecins) et que la population manque d'informations (46.4% pour les pharmaciens/50% pour les médecins). Pour finir, 21,4% des pharmaciens et 37.5% des médecins mettent en avant le sujet tabou de la sexualité auprès des parents.



1.4/ Couverture vaccinale en France :

La dernière partie du questionnaire interroge sur la couverture vaccinale en France.

Selon 77.8% des professionnels de santé (71.4% des pharmaciens et 100% des médecins) ayant répondu à ce questionnaire, la France est en retard sur la vaccination anti HPV. Nous leur demandons alors quels moyens pourrions-nous mettre en place pour remédier à cela. Plusieurs pistes sont énoncées :

- Obligation vaccinale du vaccin anti HPV (« obligation vaccinale », « vaccination obligatoire », « en faire un vaccin obligatoire », « rendre le vaccin obligatoire », « Rendre la vaccination obligatoire pour tous les adolescents car on ne sait pas leur future orientation sexuelle », « rendre obligatoire la vaccination »)

- Informations et formations auprès de la population (« informations dans les collèges », « informer le public sur le sujet », « campagne publicitaire par le ministère de la santé + informations dans les écoles (collège/lycée), « informations par les médias », « envoyer de la documentation aux familles concernées », « faire plus d'informations (pédiatre, école) », « expliquer les vaccins à l'école, en off des parents », « information ciblée de la population concernée, faire une campagne nationale », « campagnes par les médias, école, pharmacie, cabinet médical », « mettre en place à l'école des journées d'informations, faire participer les média et autorités sanitaires dans la diffusion d'informations sur le HPV et la vaccination », « Sensibiliser les jeunes filles et également jeunes hommes dès l'entrée au collège, à l'âge de 11ans, en les informant sur la sexualité hetero mais également homosexuelle, les conduites à risque d'infection à HPV et les moyens de prévenir ces infections dont la vaccination, afin qu'ils puissent en discuter avec leurs parents et que la décision ne revienne pas seulement aux parents qui nous disent souvent qu'il s'agit d'un sujet qui n'est pas d'actualité pour leur enfant », « campagne d'information nationale », « réaliser des campagnes d'informations dans les collèges et lycée »)
- Combattre les fausses informations vis-à-vis des vaccins anti HPV (« combattre les mauvaises informations », « répondre au sujet à polémique contre le Gardasil et reportages contre ce virus par les autorités sanitaires »)
- Meilleure formation des professionnels de santé sur le sujet (« former les pharmaciens », « formation des professionnels de santé, étude et analyse des freins des professionnels », « améliorer la formation des professionnels de santé sur la vaccination »)
- Implications des médecins généralistes (« implication des généralistes », « campagne expliquant les réels bienfaits du vaccin anti HPV avec une explication simple et précise de la part des médecins », « campagne d'information nationale relayée par les médecins de famille »)
- « Implication de la CPAM », « campagne de vaccination dans les collèges et lycée. Bon de consultation systématique comme le dépistage le cancer du sein à 50 ans», « dialogue avec les infirmières spécialisées dans l'éducation thérapeutique, la prévention ».

Nous abordons ensuite le programme national de vaccination en Australie et nous pouvons remarquer que seuls 21.4% des pharmaciens et 25% des médecins en ont entendu parler. Nous indiquons ensuite que ce programme a permis d'étendre la vaccination anti HPV aux jeunes garçons et les retours sur ce programme australien sont très bien accueillis par les pharmaciens et médecins : « toute campagne gratuite et scolaire à l'âge idéal faite de manière massive touche d'avantage de population », « très bonne idée », « C'est bien , cela veut dire qu'ils sont moins sceptiques sur les

vaccins que nous », « Effectivement ce vaccin devrait être proposé aux jeunes des deux sexes », « positif car les cancers liés au HPV vont disparaître petit à petit d'après les chiffres », « Je n'en ai pas entendu parler mais trouve que l'extension aux jeunes garçons est une très bonne chose car on ne peut pas prédire leur future orientation sexuelle », « excellent : très bonne prévention », « logique voire indispensable », « c'est logique les garçons sont autant exposés que les jeunes filles », « « Bien ! Meilleure éradication du virus ? » ».

Nous demandons ensuite aux professionnels de santé s'ils pensent qu'en France, il serait possible d'élargir la vaccination anti HPV aux jeunes garçons. La majorité (75% des pharmaciens/100% des médecins) pense que cela est possible.

Parmi les 25% des pharmaciens pensant le contraire, les freins sont le sujet polémique du vaccin (« déjà sujet à polémique alors si on le fait aux garçons ... », « déjà compliqué avec les filles ») et l'association papillomavirus et sujet gynécologique (« la question gynécologique reste restreinte à la femme... difficile d'impliquer le sexe masculin »).

Sur nos 28 pharmaciens, 96.4% sont favorables aux vaccins.

L'étude en fonction des réponses et de l'âge des professionnels de santé n'a pas été concluante, elle n'a relevé aucune valeur ajoutée pour cette étude.

1.5/ Conclusion

Cette étude met en avant le manque d'informations des pharmaciens envers le public au sujet du papillomavirus et du vaccin anti HPV. En effet un manque de temps, un manque de formation des professionnels de santé sur la vaccination et le HPV et la peur de lancer un sujet à polémique en seraient à l'origine.

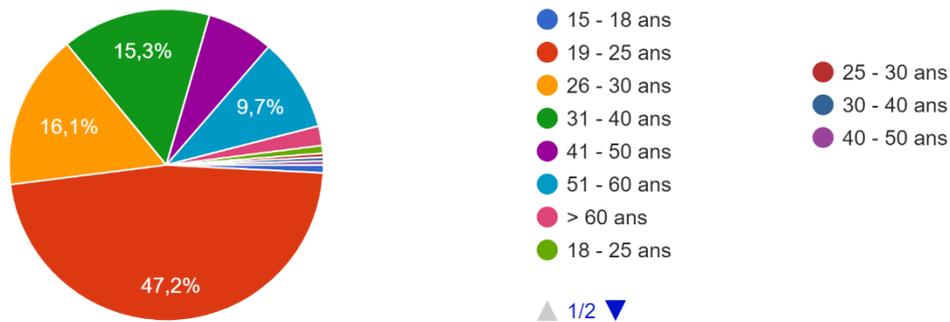
De plus, les pharmaciens et les médecins soulèvent les freins potentiels de la population à ce sujet : polémique sur le Gardasil®, méfiance des vaccins en général, une opinion pouvant être parasitée par les médias et un manque d'information de la population sur le papillomavirus.

Les professionnels de santé sont dans la grande majorité conscient du retard de la France sur la vaccination anti HPV. Ils proposent plusieurs solutions pour y remédier passant par une information plus importante de la population et une meilleure formation des professionnels de santé sur la vaccination. Ensuite, ils proposent de revoir le programme vaccinal français en mettant peut être en place des campagnes nationales de vaccinations à l'école, en rendant la vaccination obligatoire. Ils semblent aussi être favorables à l'extension de la vaccination aux jeunes garçons comme réalisée en Australie.

2/ Résultats du questionnaire destiné à la population :

2.1/ Identification de la population

Le questionnaire a été rempli par 248 personnes dont 81% sont des femmes. Parmi ces personnes, 47.2% ont entre 19 et 25 ans.

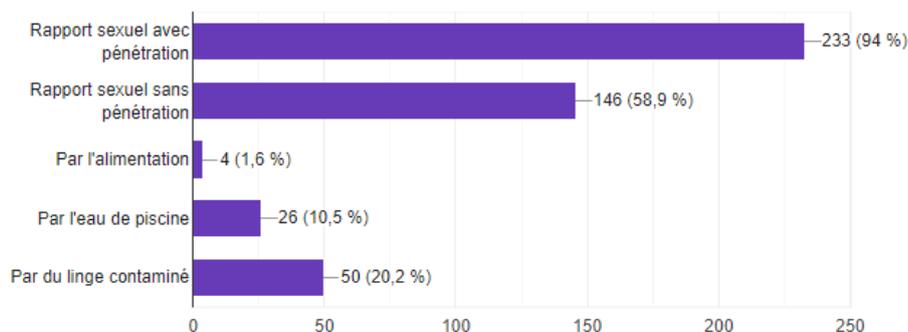


2.2/ Connaissance générale du papillomavirus :

La première partie du questionnaire consiste à évaluer les connaissances générales concernant le papillomavirus.

La première question interroge les personnes sur le mode de transmission du papillomavirus. 94% des personnes sont conscientes que l'infection virale est contractée par rapport sexuel avec pénétration et 58,9% d'entre elles lors de rapport sexuel sans pénétration. La notion de transmission sexuelle des papillomavirus est donc assez bien connue par la population.

Seuls 50% pensent que le papillomavirus peut être transmis par le linge contaminé. La notion de résistance du virus dans le milieu extérieur est inconnue pour la moitié d'entre eux.

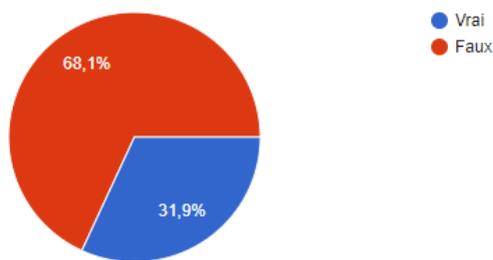


Si nous nous intéressons aux réponses en fonction du sexe.

La totalité des femmes sont conscientes que le papillomavirus se transmet par rapport sexuel avec pénétration et environ 57 % d'entre elles qu'il peut aussi s'attraper avec un rapport sexuel sans pénétration. Cependant, la notion de résistance du virus au milieu extérieur et de contamination hors rapport sexuel n'est connue que pour un nombre moindre de femmes : 20% des femmes pensent qu'il est possible de l'attraper par le linge contaminé et 9% par l'eau des piscines. Une partie infime de femmes (1.48%), âgée de 18 à 40 ans, pensent que le papillomavirus s'attrape par l'alimentation.

Quant aux hommes, 82% ont répondu que le papillomavirus s'attrape par rapport sexuel avec pénétration et 67% sans pénétration. De plus, 17% d'entre eux pensent qu'il est possible de se contaminer par l'eau des piscines ou le linge contaminé et 2.17% par l'alimentation.

Pour tous les groupes d'âges, la réponse majoritairement sélectionnée est le rapport sexuel avec pénétration suivi par le rapport sexuel sans pénétration. Ensuite tous les groupes d'âge ont répondu linge contaminé suivi de près par l'eau des piscines. La réponse de l'alimentation n'a été que peu choisie et uniquement par les groupes d'âge : 18/25 ans, 26/30 ans et 31/40 ans.

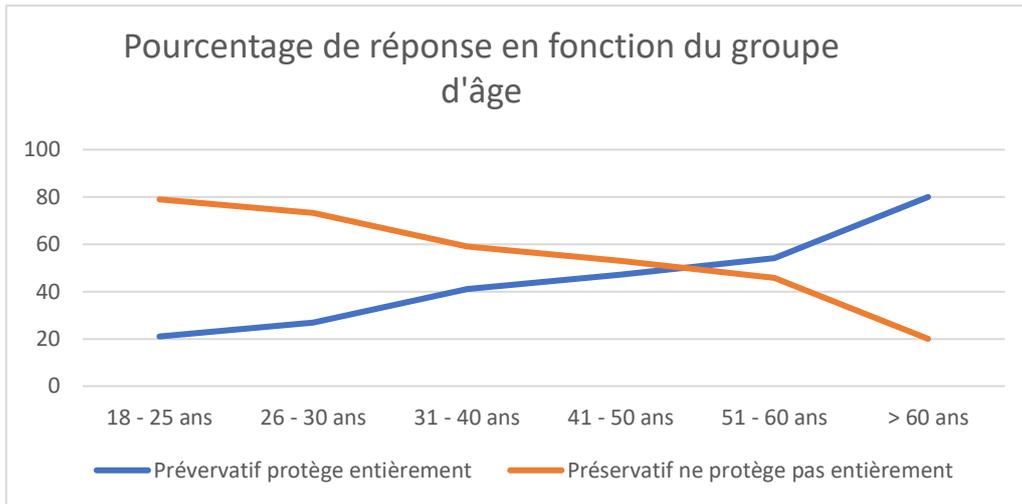


La deuxième question porte sur la protection vis-à-vis du virus via le préservatif. Nous pouvons observer que 68.1% ont bien répondu en disant que le préservatif ne protège pas entièrement du virus

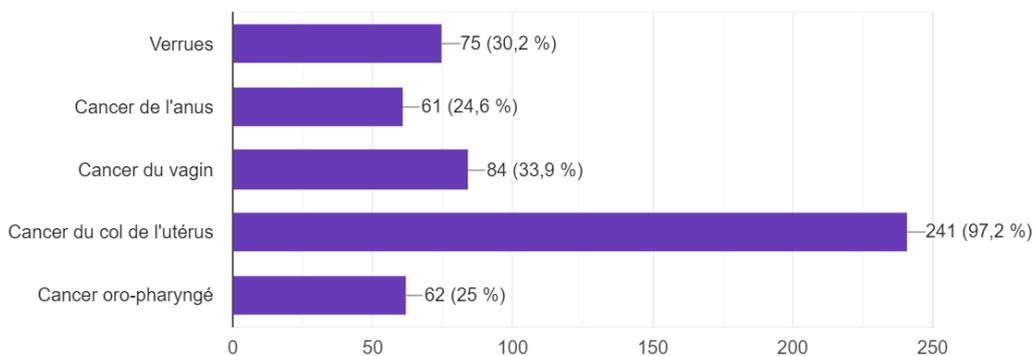
Les femmes sont conscientes à 69.5% et les hommes à 59.57% que le préservatif ne protège pas entièrement du virus contre 30.5% des femmes et 40.42% des hommes qui pensent que ce dernier les protège entièrement.

Cependant, la question peut se poser quant à la connaissance véritable de cette information par la population. La question étant fermée, ne proposant que « vrai » ou « faux » et l'évocation de cette information peut faire douter les gens sur leur connaissance et les faire changer de réponse.

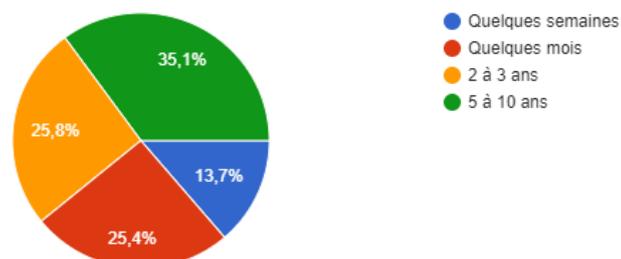
Si nous analysons la réponse en fonction de l'âge, plus en avance en âge plus nous observons que les personnes pensent que le préservatif les protège du papillomavirus.



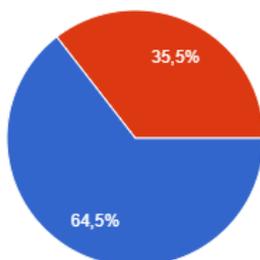
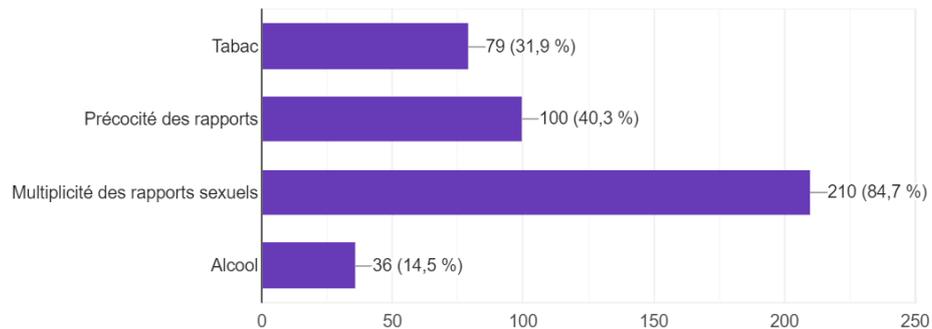
Ensuite, nous abordons les risques associés aux infections par papillomavirus. Toutes les réponses proposées étaient justes : verrues, cancer de l'anus, cancer oropharyngé, cancer du vagin et cancer du col de l'utérus. La réponse du cancer de col de l'utérus a été répondu en masse (97.2%) ce qui met en évidence l'association quasi systématique de cancer du col de l'utérus et papillomavirus. Les autres réponses ont moins été choisies. Le cancer du vagin arrive en deuxième position avec 30% de réponses. Les personnes associent manifestement les papillomavirus au cancer de la femme.



La notion du temps de développement d'un cancer à la suite d'une infection par le papillomavirus est posée dans la troisième question. Seuls 35,1% des personnes pensent ou savent que le cancer ne se développe qu'à partir de 5 ans d'infection.



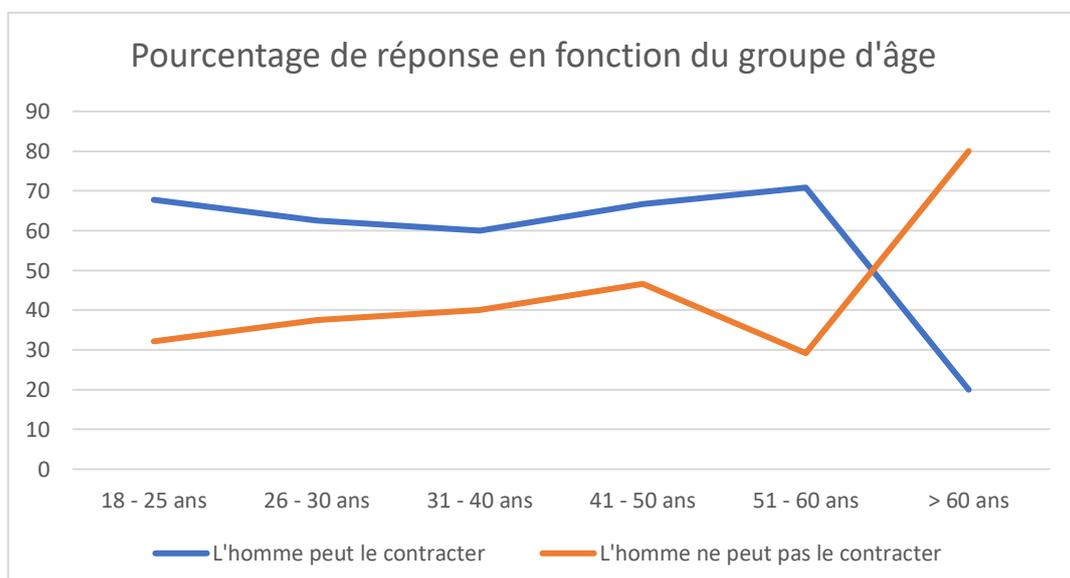
La quatrième question interroge les personnes sur les facteurs pouvant favoriser le développement d'un cancer après infection par les papillomavirus. La multiplicité des rapports sexuels expose les personnes à un risque beaucoup plus important de contracter le virus, 84.7% ont bien répondu à cette question. De plus, 40.3% sont conscients que la précocité des rapports sexuels peut aussi être un facteur de risque. Le tabac est quant à lui un facteur de risque très fréquent, impliqué dans la plupart des cancers et 31.9% des personnes ont bien répondu. L'alcool n'a pas été impliqué comme facteur de risque de cancer à papillomavirus mais 14.5% pensent que oui.



● Oui
● Non

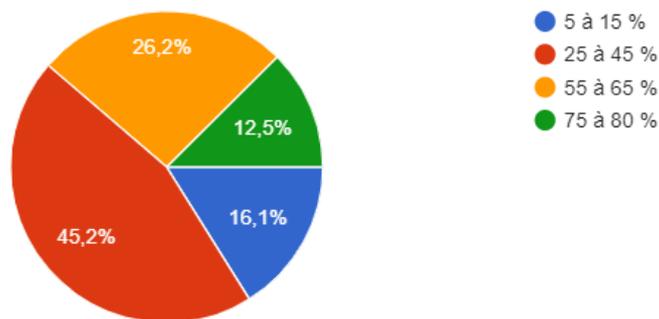
Nous demandons ensuite si l'homme peut contracter le papillomavirus. Seuls 35.5% des personnes pensent que l'homme ne peut pas l'attraper alors qu'en réalité il le peut comme le pensent 64.5% des autres personnes.

Si nous regardons en fonction du sexe : 62.19% des femmes et 76.09% des hommes pensent qu'il peut l'attraper contre 23.91% des hommes et 37.81% des femmes qui pensent le contraire.



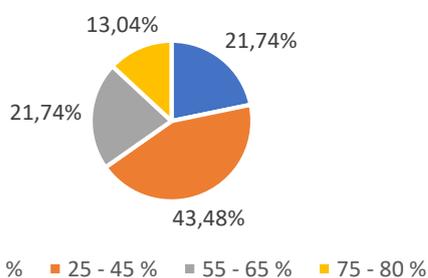
Cette question soulève le même problème que précédemment, cette question peut faire interroger les gens sur leur connaissance et entrainer un changement de point de vue.

La dernière question de cette première partie interroge sur le nombre de femmes qui seront au contact du virus durant leur vie. Seulement 12.5% ont bien répondu. La majorité de la population sous-estime le nombre de femmes qui rencontreront le virus. En effet, plus de 75% des femmes seront en contact.

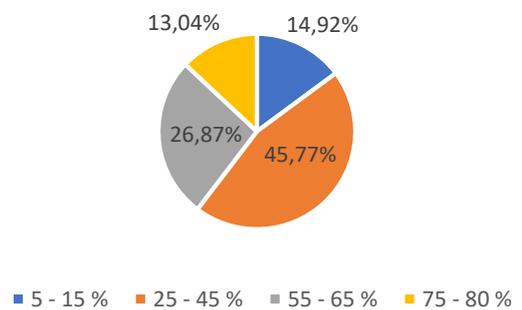


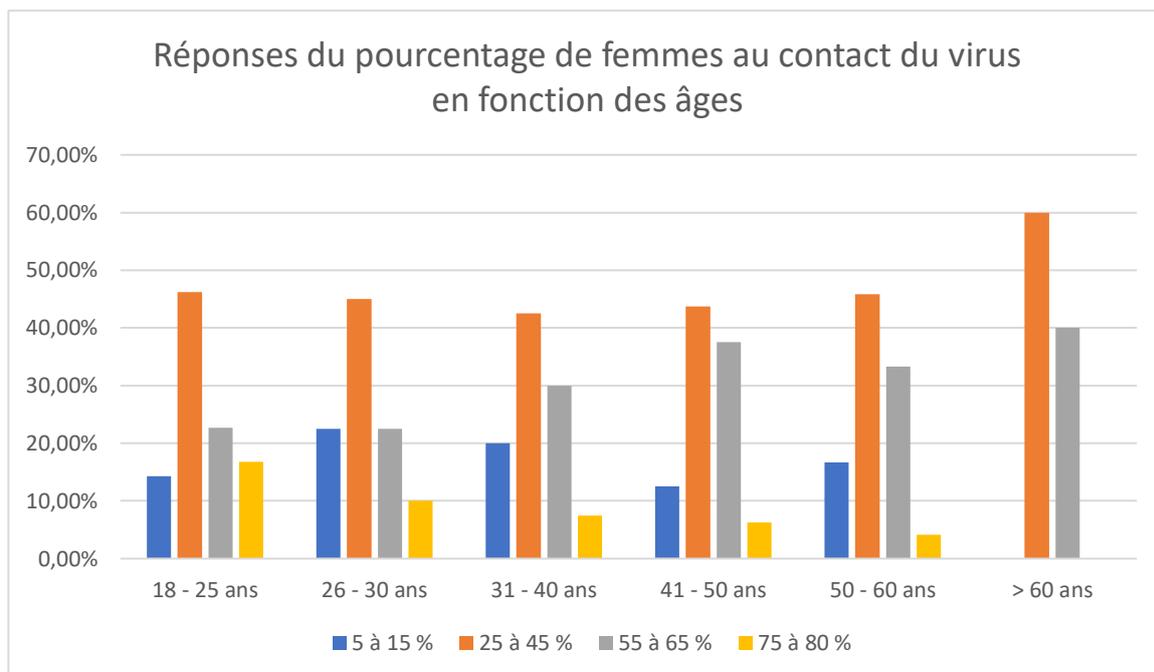
La majorité des hommes (43.48%) et des femmes (45.77%) ont répondu que 25 à 45 % des femmes seront au contact du virus. Seulement 13.04% des hommes et 12.44% des femmes avaient la bonne réponse.

Pourcentage de femmes au contact du virus durant sa vie selon les hommes



Pourcentage de femmes au contact du virus durant sa vie selon les femmes





2.3/ La vaccination et le papillomavirus

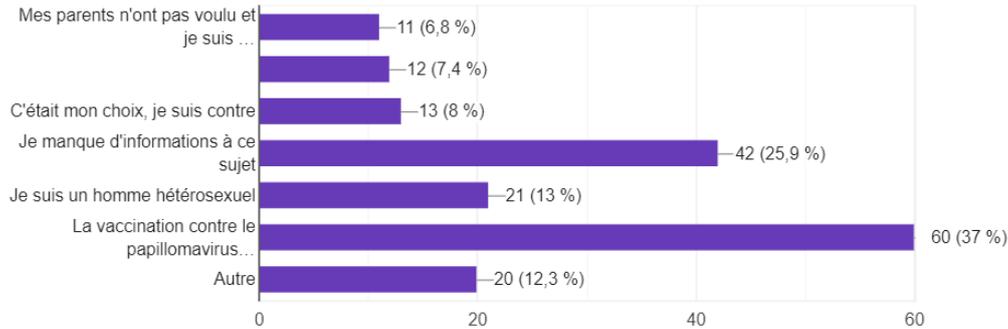
La deuxième partie du questionnaire évoque la vaccination anti HPV et l'avis de la population à ce sujet. 68.1% des femmes ayant répondu au questionnaire sont vaccinées contre le papillomavirus et 12.9% ne le sont pas.

Parmi les femmes non vaccinées, 6.8% d'entre elles n'ont pas été vaccinées par décision de leur parent et sont en accord avec cette décision et 8% car elles étaient contre cette vaccination. Ainsi, 14.8% des femmes non vaccinées de notre sondage sont contre la vaccination anti HPV.

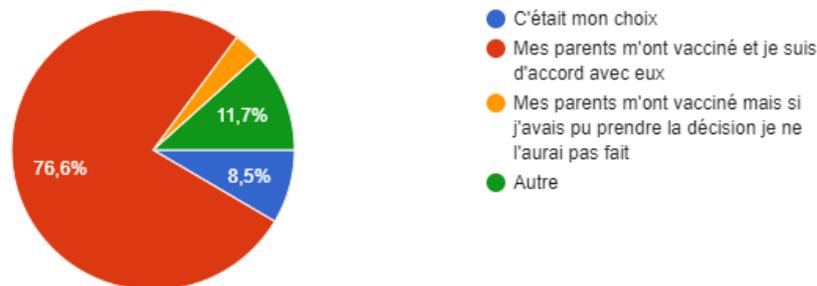
Nous pouvons aussi observer que 7.4% de femmes n'ont pas été vaccinées sur décision parentale mais étant maintenant adultes elles auraient préféré l'être.

Nous avons aussi 37% des femmes qui ne sont pas vaccinées car les vaccins anti HPV n'existaient pas à leur époque.

De plus, parmi les personnes non vaccinées, 25,9% ne sont pas vaccinées par manque d'informations au sujet de cette vaccination.



Parmi les 68.1% de femmes vaccinées, 3.2% des femmes n'auraient pas voulu être vaccinées si elles avaient pu prendre la décision.



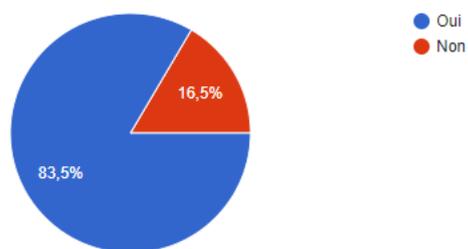
Ainsi sur les 81% de femmes ayant répondu à notre sondage, 18% sont contre la vaccination anti HPV.

La question qui suit est ouverte. Elle permet de laisser les personnes opposées à la vaccination anti HPV de s'exprimer. Les raisons les plus fréquentes sont :

- Le manque de recul et les effets secondaires liés à cette vaccination (« pas assez de recul sur les effets du vaccin », « Tant que les hommes ne sont pas aussi vaccinés, je trouve que ça ne sert pas à grand-chose. Et nous n'avons pas assez d'informations et de recul », « vaccin trop récent et donc pas assez de retour sur les effets indésirables et bénéfiques sachant que même si on le contracte c'est dépisté très tôt grâce au frottis et le cancer ne se développe que dans très peu de cas et seulement vers 50 ans. La balance bénéfique risque n'est donc pas prouvée. De plus cette vaccination doit être faite à un âge où l'on n'est pas vraiment apte à prendre une telle décision », « beaucoup trop d'effets néfastes », « manque de recul, effets secondaires liés au vaccins », « pas assez de recul sur les effets secondaires », « effets secondaires liés au vaccin », « j'ai eu une réaction violente au vaccin », « effets indésirables et le fait qu'il est été retiré du marché dans plusieurs pays », « danger du vaccin avec des cas de sclérose en plaque » ...)
- La pertinence du vaccin « ce n'est pas un vaccin obligatoire »

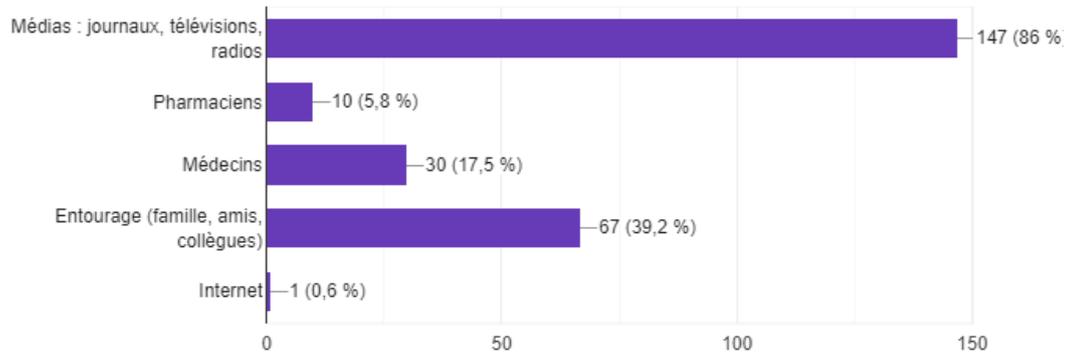
- Avis de l'entourage et professionnel de santé (« discussion avec mon médecin », « discussion avec mon médecin qui voyait autant de facteurs négatifs que positifs », « Beaucoup d'avis contradictoires et peu de recul face à la vaccination dont pas mal de femmes qui se sont plaintes d'effets secondaires ayant toutes reçues ce vaccin », « mon médecin généraliste ne me l'a pas conseillé à 15 ans et des copines avaient mal réagit »
- Composition du vaccin « en fonction de ce qu'il y a dedans, je ne suis pas forcément pour », « les risques pour la santé à cause des adjuvants »
- Autres : « je n'en ressens pas le besoin, rapport sexuel avec la même personne », « sachant que les hommes sont porteurs et le transmettent pourquoi ne vacciner que les femmes », « le vaccin ne protège que contre deux sortes de papillomavirus », « le préservatif suffit à s'en protéger »

La dernière question de la deuxième partie aborde l'extension de la vaccination aux hommes. Nous pouvons constater que 83.5% des personnes ayant répondu au questionnaire y sont favorables. En effet, 85.53% des femmes et 73.91% des hommes seraient pour la vaccination anti HPV chez l'homme. Cependant, 26.09% des hommes et 14.57% des femmes seraient en défaveur d'une extension de la vaccination.

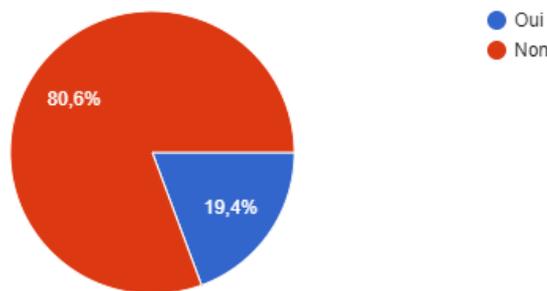


2.4/ L'information sur le papillomavirus et sa vaccination

La première question demande aux personnes si elles ont entendu parler de la polémique concernant le vaccin anti HPV et le développement de maladie auto immune. La majorité des personnes (69%) en ont entendu parler. Cette information leur a été principalement relayée par les médias à 86% suivi par leur entourage à 39.2%. Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) en sont aussi à l'origine.

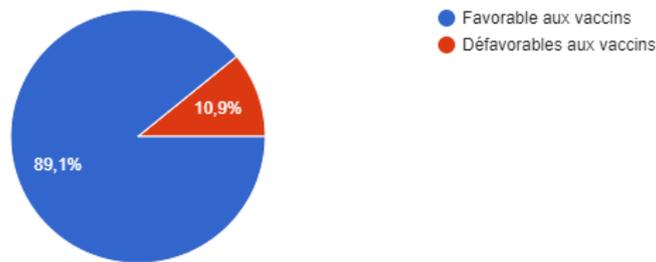


Le choix de se vacciner ou vacciner leur enfant a été influencé par cette polémique dans seulement 19.4% des cas.

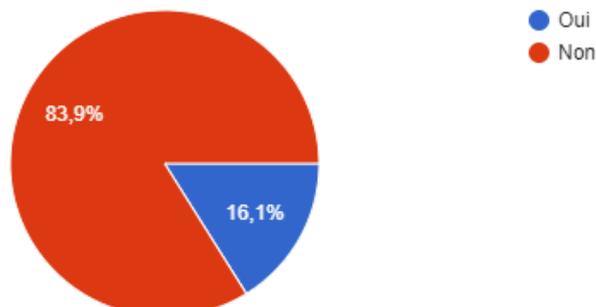


Ces 19.4% de personnes ont pu s'exprimer dans la question suivante en évoquant leur peur de développer une maladie dont la sclérose en plaque (« le cancer pris à temps se soigne alors que la sclérose en plaque non », « je n'aimerais pas que ça m'arrive », « les effets indésirables font peur, SEP par exemple même si non prouvé à ce jour », « j'ai encore moins confiance en ce vaccin, on ne sait pas ce que l'on va découvrir dans 10 ans », « j'écoute mon médecin », « peur de contracter les effets secondaires », « le manque de recul et le scandale m'ont clairement freiné dans mon choix », « peur de développer une maladie ou un problème, comme l'hépatite B avec la sclérose en plaque », « je n'ai pas envie de tomber malade à cause d'un vaccin », « le médecin nous l'a déconseillé », « peu de fiabilité de protection », « peur des risques », « AMM non garantie », « problèmes rencontrés », « au pire des cas il y a le dépistage du cancer du col de l'utérus », « peur », « je n'ai pas confiance dans les vaccins, ma fille a été obligée de se faire faire vacciner contre l'hépatite b six fois, maintenant elle a un problème au foie, alors le Gardasil®... », « peur de déclarer une maladie auto immune »...).

Nous avons ensuite demandé si les personnes étaient, de manière générale, favorables aux vaccins. La réponse a été « oui » à 89.1% et « non » à 10.9%.



De plus, 83.9% des personnes ayant participé à cette étude estiment être mal informées sur le papillomavirus, son mode de transmission, ses risques et sa vaccination.



Pour terminer, nous demandons si les personnes seraient preneuses de plus d'informations de la part de leurs professionnels de santé. La réponse est oui à plus de 91%.

2.5/ Conclusion :

Les personnes ayant répondu au questionnaire ont une bonne connaissance de la transmission sexuelle du papillomavirus (transmission par rapport sexuel avec et sans pénétration, transmission favorisée par la multiplicité des partenaires sexuels) mais une moins bonne de la transmission de virus par le milieu extérieur (comme le linge contaminé). La majorité d'entre eux ont conscience que le préservatif ne protège pas à 100% du virus mais il reste quand même plus de 32% de la population qui pense le contraire. De plus, le papillomavirus est fortement relié dans l'opinion publique au cancer de la femme (majoritairement au col de l'utérus et dans une moindre mesure au cancer du vagin) mais les personnes ont beaucoup moins conscience que ce virus peut entraîner d'autres cancers et qu'il est à l'origine des verrues. Il faut aussi souligner que plus de 50% de la population pense qu'à la suite d'une contamination par le HPV le cancer va survenir dans les semaines ou les mois qui suivent alors qu'en réalité il ne survient pas avant 5 à 10 ans. L'importance du taux de femmes au contact du virus est aussi sous-estimée.

Si nous regardons la relation entre l'homme et le papillomavirus, nous observons que 64.4% de la population pensent que l'homme peut le contracter et que la grande majorité des personnes seraient favorable à une vaccination anti HPV chez l'homme.

Quant à l'opinion publique sur la vaccination anti HPV, sur 248 personnes ayant répondu au questionnaire, 18% d'entre elles sont contre cette vaccination de peur des effets indésirables, du développement de maladies et du manque de recul. Nous pouvons aussi constater que cette opinion sur le Gardasil® est principalement alimentée par les médias.

Cette étude permet de mettre aussi en évidence le fait que la population est demandeuse d'informations par ses professionnels de santé et qu'elle considère être mal informée par ces derniers.

3/ Discussion :

3.1/ Comparaison des points de vue :

La comparaison des questionnaires destinés à la population et aux professionnels de santé permet de souligner plusieurs raisons pouvant expliquer ce faible taux de couverture vaccinale anti HPV en France.

Tout d'abord le rôle des professionnels de santé : 83.9% de la population estime être mal informée au sujet du papillomavirus par ces derniers et 91% de la population souhaite recevoir plus d'information. Ce manque d'information est confirmé par les pharmaciens dont la plupart témoignent n'informer que rarement voire jamais la population sur le papillomavirus. Les professionnels de santé se justifient par un manque de temps ou d'occasions, une difficulté à aborder ce sujet et un manque de connaissances et de formation sur le papillomavirus et ses vaccins.

Ainsi la population n'a qu'une connaissance très générale du papillomavirus. Elle l'associe principalement à la sexualité et à la femme (cancer du col de l'utérus). Cependant les autres notions de résistance du virus dans le milieu extérieur, de développement de divers cancers et verrues, de temps de latence et temps d'apparition du cancer et du nombre de femmes au contact du papillomavirus durant leur vie sont sous estimées.

Ensuite, nous retrouvons comme freins la méfiance générale vis-à-vis des vaccins et la polémique autour du Gardasil®. En effet, certains professionnels de santé n'osent pas s'aventurer dans ce sujet en raison du débat que le vaccin anti HPV peut engendrer. Dans notre étude 18% de la population est contre le vaccin anti HPV de peur de développer des effets indésirables, des maladies à la suite de la vaccination et en raison des composants du vaccin. Leur opinion est principalement influencée par les médias, suivi de leur entourage puis des professionnels de santé. Les médias jouent un rôle fondamental dans l'opinion publique (86% des personnes ont entendu parler de la polémique du Gardasil® par les media).

Quels moyens pourrions-nous mettre en œuvre pour augmenter ce taux de couverture vaccinale en France ?

Il faudrait augmenter la formation des professionnels de santé sur le papillomavirus et les vaccins anti HPV. Une meilleure connaissance du sujet faciliterait leur approche auprès de la population et leur permettrait de répondre aux interrogations des patients et combattre les fausses informations.

De plus, l'information de la population semble primordiale. Des journées scolaires d'information pourraient être mise en place pour éduquer les jeunes filles et jeunes garçons aux risques liés au papillomavirus, aux moyens de transmissions et de préventions. Des fiches ou plaquettes d'information pourraient être envoyées aux parents dont les enfants sont concernés par cette vaccination afin de leur donner une information claire et neutre. Pour cela il faudrait une implication importante du ministère de la santé pouvant être en lien avec la CPAM.

Des campagnes publicitaires pourraient être organisées par les autorités sanitaires et les fausses informations souvent relayées dans les médias pourraient être combattues et démenties par les autorités sanitaires.

L'idée de rendre le vaccin anti HPV obligatoire est aussi évoquée par les professionnels de santé et l'extension de la vaccination anti HPV chez les jeunes garçons est validée par la plupart des professionnels de santé et la population.

Les différentes idées soulevées par les professionnels de santé et la population semblent réalisables et se rapprochent de la campagne de vaccination anti HPV faite dans de nombreux pays dont l'Australie que nous avons étudiée plus haut.

3.2/ Critiques des questionnaires

Les personnes ayant répondu au questionnaire destiné au public sur la plateforme google drive peuvent facilement tricher en cherchant sur internet ou en demandant à leur entourage de les aider (bien que le questionnaire soit anonyme) ce qui peut fausser les réponses. Nous constatons aussi que la possibilité de réaliser un retour en arrière peut permettre aux personnes de changer leur réponse au vu des questions qui suivent dans le questionnaire et quand on ignore les réponses, la sélection au hasard des réponses peut être un biais.

De plus, le questionnaire a été peu répondu par les hommes. En effet, les retours faits par ces derniers sont qu'ils se sentent peu concernés par le sujet ou qu'ils ignorent totalement ce qu'est le papillomavirus (« je n'y ai pas répondu parce que je ne savais pas ce que c'était », « quand j'ai commencé le questionnaire je n'ai rien compris alors j'ai arrêté », « je pensais qu'il s'agissait d'un virus transmis par un papillon », « je ne voulais pas avoir l'air idiot donc je n'y ai pas répondu »). Ainsi, le questionnaire n'a peut-être pas pu mettre bien en évidence la méconnaissance des hommes à ce sujet.

Pour le questionnaire destiné aux professionnels de santé, les retours ont été principalement faits par des pharmaciens. En effet, il a été très difficile de rentrer en contact et d'obtenir plus de réponses auprès des médecins généralistes qui sont moins accessibles.

3.3/ Les points positifs :

Malgré tout, le questionnaire destiné à la population permet aux personnes de se questionner, d'interroger leur entourage, d'ouvrir à la curiosité et à la discussion sur le papillomavirus et sa vaccination. De plus, à la fin du questionnaire, les personnes ont pu apprendre quelques notions sur le sujet et même parfois remettre en question ce qu'elles pensaient de la vaccination (« Ça m'a incité à creuser le sujet en ayant créé des doutes. Je suis maintenant plutôt favorable »).

Enfin, les deux questionnaires ont permis de mettre en évidence les principaux freins à la vaccination anti HPV en France et de proposer différentes solutions.

4/ Réponses aux questionnaires :

Il semblait important de donner un retour aux questionnaires destinés au public afin de leur transmettre les bonnes réponses, de répondre à leurs interrogations et de corriger les fausses informations.

Afin d'y parvenir, j'ai réalisé une brochure permettant d'informer les personnes sur le papillomavirus et de donner les réponses aux questions posées dans le questionnaire. En effet, la définition du HPV, ses modes de transmissions, les facteurs favorisant l'infection et les risques liés à une infection à HPV sont énoncés. Ensuite, une partie est dédiée au cancer du col de l'utérus et une autre aux vaccins anti-HPV.

La dernière partie de la brochure est dédiée aux interrogations et inquiétudes que la population a exprimé dans les questionnaires. Ainsi, les trois interrogations principales ont été traitées : le manque de recul vis-à-vis des vaccins anti-HPV, les effets indésirables et risques de maladies auto-immunes à la suite d'une vaccination et la composition des vaccins.

[Cette brochure est disponible aux pages suivantes.]

De plus, les personnes travaillant dans les laboratoires du CHU de Bordeaux ont eux aussi répondu aux questionnaires destinés du public et ont souhaité un retour de ces derniers. Ainsi, une réunion de retour va être mise en place à la suite de la thèse.

Réponses à vos interrogations :

- **Recul - Efficacité**

Il est vrai qu'il est encore impossible en France d'évaluer l'impact réel de la vaccination anti HPV sur les cancers. Un cancer met une dizaine d'années pour se développer. Cependant une efficacité réelle est démontrée pour les anomalies de haut grade (= anomalies des cellules qui ont un risque élevé de progresser vers un cancer invasif).

Le Haut Conseil de Santé Publique a estimé l'efficacité attendus des 3 vaccins :

LOCALISATION	COL DE CERVIX HSL*	ANUS CANCER	VAGUE	VAGIN CONDY- LOMES
CERVIX HPV 16-18	47%	78%	40%	55-60%
GARDASIL HPV 16-18 + 6-11	47%	78%	40%	55-60%
GARDASIL9 HPV 16-18+11 + 31, 33, 45, 52, 58	81%	90%	40%	>55-60%

*HSL : sites vulgaires les plus fréquents

- **Effets indésirables maladies auto-immunes**

En France l'assurance maladie et l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et produits de santé) ont réalisé une étude sur 2.2 millions de jeunes filles de 13 à 16 ans parmi lesquelles 840 000 filles étaient vaccinées et 1.4 millions non.

Cette étude consiste à comparer la fréquence de survenue entre ces deux groupes de quatorze pathologies. Les résultats sont rassurants, ils n'ont pas montré d'augmentation du risque de développer une maladie auto-immune à la suite de la vaccination.

Cependant l'étude montre une augmentation probable du risque de développer le syndrome de Guillain-Barré. Ce risque est notifié dans l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et la rareté de cette maladie fait pencher la balance bénéfices-risques en faveur de la vaccination.

D'autres études ont alors été réalisées à la suite des résultats français. L'OMS, une étude anglaise, des études américaines et une étude québécoise n'ont trouvé aucune augmentation de risque entre le vaccin et le syndrome de Guillain Barré.



- **Aluminium et Vaccins**

Adjuvant utilisé dans les vaccins afin de stimuler et amplifier la puissance et/ou durée de la réponse immunitaire. La quantité contenue dans les vaccins est faible : 0.2 à 0.5 mg/vaccin sachant que notre organisme en absorbe quotidiennement 3 à 5 mg/jour (notamment par les cosmétiques, l'alimentation : crustacé, thé, épinard, cacao ...).

Considéré comme l'adjuvant le plus sûr, l'aluminium est présent dans la plupart des autres vaccins : vaccin anti DTPolio, anti hépatite A et B, anti méningite...

Le Haut conseil de santé publique, l'Académie nationale de médecine et l'Académie nationale de pharmacie ont publié plusieurs rapports rassurants sur l'innocuité des adjuvants aluminiums.

Le Papillomavirus

Humain

ou

HPV



FABRIE Alice - Thèse : Le papillomavirus humain et la vaccination anti HPV en France - Université Bordeaux

UNIVERSITÉ
BORDEAUX

Qu'est-ce que c'est ?

Le papillomavirus humain (HPV) est un virus responsable de lésions bénignes de la peau ou des muqueuses et de différents cancers cutanés ou muqueux.

Comment le l'attrape ?

Il se transmet par contact direct de peau contre peau ou muqueuse contre muqueuse. Il est donc transmis principalement lors de rapport sexuel avec ou sans pénétration. Ce virus est aussi présent au niveau des poils pubiens et sécrétions génitales.

Le préservatif ne protège donc pas entièrement contre le HPV.



De plus, le HPV est très résistant dans l'environnement. Il peut donc aussi se transmettre de manière indirecte par des objets souillés tel que le linge contaminé, l'eau des piscine ou sauna, du matériel souillé, les mains et par contamination de verrue.

⚠ Ce virus n'est ni transmis par voie sanguine ni par voie salivaire et n'est pas présent dans le sperme.

Quels sont les facteurs favorisants ?

Certains facteurs extérieurs peuvent favoriser une infection à HPV :

- le tabac
- la mauvaise alimentation
- l'âge
- la précocité des rapports
- le nombre de partenaires sexuels
- les contraceptifs hormonaux
- les antécédents d'IST...

Quels sont les risques ?

- Verrues
- Condylomes = verrues génitales
- 100% des cancer du col de l'utérus.
- 90 % des cancers anaux
- 50 % des cancer de la vulve, du vagin et du pénis
- 25% des cancers oro pharyngés

Nous estimons que 8 femmes sur 10 seront au contact du virus durant leur vie. Mais le virus ne touche pas uniquement les femmes, les hommes aussi peuvent contracter ce virus.



Qu'en est-il du cancer du col de l'utérus ?

En France, le cancer du col de l'utérus est le 12^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes et le 10^{ème} cancer le plus mortel.



Il existe différents types de HPV. Ce sont les HPV à haut risque qui sont responsables de 99% des cancers du col de l'utérus dont 70% sont imputables au HPV 16 et 18.

On estime que 80% des personnes ayant eu des rapports sexuels ont été exposé au HPV. 90% des femmes infectées élimineront le virus un à deux ans après la contamination. Seuls 10% d'entre elles développeront une infection persistante entraînant des lésions pré cancéreuses qui évolueront en 10 à 15 ans vers un cancer.

Et la vaccination anti HPV ?

Il existe 3 vaccins anti HPV :

- Le Cervarix[®] protégeant contre le HPV 16 et 18 (responsable de 70% des cancers du col de l'utérus)
- Le Gardasil[®] protégeant contre 4 types d'HPV : HPV 6 et 11 à bas risque (responsable de 90% des condylomes) et HPV 16 et 18 à haut risque
- Le Gardasil 9[®] protégeant contre 9 types d'HPV causant 90% des cancers du col de l'utérus et 90% des verrues génitales

⚠ Ces vaccins ne protègent pas contre tous les types d'HPV pouvant entraîner un cancer du col de l'utérus. Les femmes âgées de 25 à 65 ans doivent réaliser un frottis tous les trois ans !

5/ Perspectives^{CXXXI CXXXII CXXXIII}

La France met en place divers moyens afin de d'augmenter son taux de couverture vaccinale.

En effet, lors de la semaine européenne de vaccination (24 au 30 avril 2019), le ministre de la santé a prévenu du lancement d'une campagne de promotion de la vaccination. En effet un spot télévisé « la meilleure protection c'est la vaccination » a été diffusé du 21 avril au 11 mai à la télévision et relayé sur les réseaux sociaux, la presse et internet. De plus, des villages d'information sur la vaccination se sont installés dans toutes les régions de France afin d'informer la population et de combattre les fausses informations.

Le 12 septembre 2019, la France participait au sommet mondial de la vaccination à Bruxelles réunissant l'Organisation Mondiale de la Santé, la Commission Européenne et divers acteurs (responsables politiques, représentants des Nations Unies, ministères de la santé de différents pays, scientifiques ...). Ce sommet a pour but de mettre en place des actions pour combattre la désinformation sur la vaccination, de donner un nouvel élan à la recherche scientifique et mettre en place une action mondiale pour protéger tout le monde.

Enfin, la France met en place diverses actions.

La Haute Autorité de santé étudie l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux jeunes garçons, dont l'expérimentation dans deux régions a été acceptée par le sénat.

Le plan cancer 2014-2019 a débuté en septembre 2019 et doit permettre de comprendre les freins à la vaccination anti HPV et les moyens pouvant être mis en place pour améliorer ce taux de vaccination.

Puis, une disposition de la loi financement de la sécurité sociale pour 2019 va mettre en place dès septembre 2019 une expérimentation de trois ans en Guyane et Grand-Est pour améliorer les connaissances des professionnels de santé sur la couverture vaccinale anti HPV. En effet, en Guyane, dès septembre 2019 une formation des professionnels de santé (infirmiers, sages-femmes et médecins) va être mise en place. Dès octobre 2019, une campagne de vaccination gratuite en milieu scolaire des jeunes filles de la 6^{ème} à la 3^{ème} va être réalisée dans certaines communes et sera poursuivie l'année suivante. Cette expérimentation pourra être élargie aux garçons en fonction de l'évolution des recommandations nationales.

La France ne serait-elle pas en train de se rapprocher du programme national de vaccination australien ? Restons attentifs, la vaccination anti-HPV en France risque de bouger dans les prochains mois.

Conclusion

Le papillomavirus humain infecte huit femmes sur dix durant leur vie, 75% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront contaminés. Ce virus s'attrape facilement par rapport sexuel et il est aussi présent dans l'environnement.

En France, plus de 5 900 nouveaux cas de cancers liés au HPV sont diagnostiqués chaque année dont environ 3 000 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus. C'est huit femmes nouvellement diagnostiquées chaque jour et trois femmes qui meurent du cancer du col de l'utérus chaque jour.

Il existe deux moyens pour prévenir l'apparition de ce cancer : la vaccination anti HPV et le dépistage par frottis cervico-utérin réalisé tous les 3 ans entre 25 et 65 ans.

En France, trois vaccins sont disponibles : le Cervarix®, le Gardasil® et le Gardasil9®. Cependant la couverture vaccinale anti HPV est faible (14%) comparée aux autres pays européens ou à l'Australie.

La vaccination anti HPV est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans mais entre les années 2011-2014, le taux de vaccination a chuté d'année en année. En effet, l'apparition d'une méfiance générale de la population française autour des vaccins et les soupçons de l'implication du Gardasil® dans l'apparition de maladie auto-immune en seraient à l'origine.

Le système de vaccination français est très différent des autres pays ayant un taux de couverture vaccinale anti-HPV plus élevé. En comparaison avec le système australien, la France ne rembourse le vaccin anti-HPV qu'à 65%, le vaccin est uniquement recommandé et non obligatoire, la vaccination ne concerne pour le moment que les jeunes filles et aucun programme national de vaccination n'est mis en place.

De plus, les médecins généralistes et pharmaciens soulignent qu'une meilleure formation des professionnels de santé sur la vaccination et le papillomavirus permettrait une meilleure communication et information de la population. La population n'a qu'une connaissance très générale du HPV et son opinion est souvent influencée par les fausses informations relayées par les médias ou par l'entourage.

Cependant, depuis quelques mois, les choses semblent bouger en France afin d'augmenter la couverture vaccinale anti-HPV de la population. Une expérimentation vaccinale anti-HPV est mise en place dans deux régions. Elle vise à mieux former les professionnels de santé et à augmenter le taux de couverture vaccinale des jeunes filles. Cette vaccination sera peut-être étendue aux jeunes garçons. En effet, le sénat a adopté le 16 octobre 2018, une expérimentation vaccinale anti-HPV dans deux régions (Grand-Est et Auvergne-Rhône-Alpes) destinée à élargir la vaccination aux jeunes garçons. La Haute Autorité de santé est en train d'étudier cette expérimentation avant de donner son autorisation.

Liste des figures :

Figure 1 : Classification des papillomavirus humains et animaux	14
Figure 2 : Schéma du génome de HPV 16	17
Figure 3 : « Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses »	18
Figure 4 : Cycle viral du papillomavirus humain	19
Figure 5 : Cycle viral du papillomavirus	20
Figure 6 : Réplication du papillomavirus parallèlement à la différenciation cellulaire	20
Figure 7 : Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans la transformation cellulaire	22
Figure 8 : Multiplication du papillomavirus	22
Figure 9 : Prévalence dans le monde du type HPV	24
Figure 10 : Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde	25
Figure 11 : Histoire naturelle de l'infection à hpv	35
Figure 12: Histoire naturelle du cancer anal	37
Figure 13 : Toll-like receptors	42
Figure 14 : Cascade de signalisation induite par l'activation des tlrs	42
Figure 15 : Cascade de l'interféron	43
Figure 16 : Activation de l'immunité adaptative par l'immunité innée	44
Figure 17 : Immunité adaptative	44
Figure 18 : Muqueuse génitale de la femme	46
Figure 19 : Principe de formation du vaccin anti-hpv	47
Figure 20 : Taux de couverture vaccinale de 1995 à 2002	57
Figure 22 : Efficacité attendue des vaccins anti-hpv	58
Figure 23 : Association entre vaccination anti-hpv et survenue de maladies auto-immunes	59

Abréviations :

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

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

Cdk : kinase dépendante des cyclines

CIN : néoplasies intra cervicales

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPAM : caisse primaire d'assurance maladie

CPG: dinucléotide cytosine-phosphate-guanine

DES : diethylstilbestrol

E6-AP : E6 associated protein

FCU : frottis cervico-utérin

HPV : papillomavirus humain

HPV HR : papillomavirus à haut risque oncogène

HSPG1 : héparane sulfate protéoglycane 1

HSPG2 : héparane sulfate protéoglycane 2

JC : Jésus Christ

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

LCR : long control region

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

ml : millilitres

NK : natural killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns

PRR: Pattern Recognition receptor

P105RB: protéine rétinoblastome de 105kDa

TLRs: Toll Like Receptors

TMC6: transmembrane channel like 6

TNF: tumor necrosis factor

VCCR: The Victorian Cervical Cytology Registry

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLP : pseudo particule virale

Bibliographie :

- ⁱ Ch Mougin, B. Bernard, et M. Lab, « Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales », *Annales de Biologie Clinique* 55, n° 6 (20 novembre 1997) : 555-63.
- ⁱⁱ S Masachika, et M Naoki, « Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection | *Oncology Reviews* », (5 octobre 2012) consulté le 27 septembre 2018,
Disponible à l'adresse :
<https://www.oncologyreviews.org/index.php/or/article/view/oncol.2012.e17/240#citations>.
- ⁱⁱⁱ Ch Mougin, B Bernard, et M Lab, « Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales ».
- ^{iv} S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 13, n° 1 (1 janvier 2010) : 5-19.
- ^v S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 13, n° 1 (1 janvier 2010) : 5-19 .
- ^{vi} S Beaudin, M Naspetti, et C Montixi, « Le papillomavirus humain : actualisation des connaissances », s. d.
- ^{vii} S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *mt pédiatrie*, vol 13, n°1 (janvier-février 2010).
- ^{viii} J Doorbar et al., « The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses », *Vaccine, Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases*, 30 (20 novembre 2012): F55-70.
- ^{ix} S Beaudin, M Naspetti, et C Montixi, « Le papillomavirus humain: actualisation des connaissances ».
- ^x C B. Buck et al., « Arrangement of L2 within the Papillomavirus Capsid », *Journal of Virology* 82, n° 11 (juin 2008): 5190-97,
Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.1128/JVI.02726-07>.
- ^{xi} I Bossis et al., « Interaction of tSNARE Syntaxin 18 with the Papillomavirus Minor Capsid Protein Mediates Infection », *Journal of Virology* 79, n° 11 (juin 2005): 6723-31,
Disponible à l'adresse: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.6723-6731.2005>.
- ^{xii} M.J. Conway et C. Meyers, « Replication and Assembly of Human Papillomaviruses », *Journal of Dental Research* 88, n° 4 (avril 2009): 307-17
- ^{xiii} X. Carcopino et al., « Détection et quantification des infections génitales à papillomavirus humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques », *Médecine et maladies infectieuses*, vol 41, n°2 (février 2011) : 68-79
Disponible à l'adresse : <http://www.em.premium.com/article/282966/resultatrecherche/12>.
- ^{xiv} F Tessier, « Cours virologie pharmacie - Infections à papillomavirus », s. d.
- ^{xv} S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *mt pédiatrie*, vol 13, n°1 (janvier-février 2012).
- ^{xvi} S Beaudin, M Naspetti, et C Montixi, « Le papillomavirus humain: actualisation des connaissances ».
- ^{xvii} S Beaudin, M Naspetti, et C Montixi, « Le papillomavirus humain : actualisation des connaissances ».
- ^{xviii} C AJ Horvath et al., « Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview », *Virology Journal* 7 (20 janvier 2010): 11,
Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-11>.
- ^{xix} C AJ Horvath et al., « Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview », *Virology Journal* 2010 : 7:11
- ^{xx} « UCLouvain FDP Virologie, «Initiation à la virologie», consulté le 27 décembre 2018,
<https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/papillomavirus>.
- ^{xxi} F Tessier, « Cours virologie pharmacie - Infections à papillomavirus ».
- ^{xxii} S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *mt pédiatrie*, vol 13, n°1 (janvier-février 2012).
- ^{xxiii} Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations « Vaccination contre les infections à Papillomavirus humains », *Guide des vaccinations*, édition 2012: 149 - 159,
Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- ^{xxiv} Ch Mougin et al., « Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol 29, n°1 (février 2000) : 13
Disponible à l'adresse : <http://www.em-consulte.com/en/article/113912>.
- ^{xxv} J Monsonego, « Infections à papillomavirus : État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale » (2007).

-
- ^{xxvi} A C de Freitas, E Campos Coimbra, et M da Conceição Gomes Leitão, « Molecular targets of HPV oncoproteins: Potential biomarkers for cervical carcinogenesis », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1845, n° 2 (1 avril 2014): 91-103
- ^{xxvii} K Münger et al., « Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis », *Journal of Virology* 78, n° 21 (novembre 2004): 11451-11460
- ^{xxviii} S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 13, n° 1 (1 janvier 2010) : 5-19
- ^{xxix} S Mas, « Oncogénèse et cycle biologique des virus »,
Disponible à l'adresse : http://mas.stephanie.free.fr/cours_micro_gf/oncogenese.pdf.
- ^{xxx} J Monsonogo, « Infections à papillomavirus: Etats des connaissances, pratiques et prévention vaccinale », (21 avril 2007): 257 .
- ^{xxxi} R W. Tindle, « Immune Evasion in Human Papillomavirus-Associated Cervical Cancer », *Nature Reviews Cancer* 2, n° 1 (janvier 2002): 59-64.
- ^{xxxii} Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations « Vaccination contre les infections à Papillomavirus humains », *Guide des vaccinations*, édition 2012 : 149 - 159
Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf
- ^{xxxiii} Vaccination Info Service, « Infections à Papillomavirus humains (HPV) », consulté le 26 septembre 2018, Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>.
- ^{xxxiv} A Beby-Defaux, X Dufour, et G Agius, « Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS) », *Revue Francophone des Laboratoires*, Actualités en infectiologie, 2011, n° 434 (1 juillet 2011) : 65-75
- ^{xxxv} N. Termine et al., « Biopsy vs. Brushing: Comparison of Two Sampling Methods for the Detection of HPV-DNA in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity », *Oral Oncology* 48, n° 9 (septembre 2012): 870-75,
- ^{xxxvi} G D'Souza et al., « Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection », *The Journal of infectious diseases* 199, n° 9 (1 mai 2009): 1263-69
- ^{xxxvii} S. Hantz, S. Alain, et F. Denis, « Antipapillomavirus vaccination », *Gastroentérologie clinique et biologique*, (2008).
- ^{xxxviii} S Alain, S Hantz, et F Denis, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », *mt pédiatrie*, vol 13, n°1 (janvier-février 2010) .
- ^{xxxix} Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations « Vaccination contre les infections à Papillomavirus humains », *Guide des vaccinations*, édition 2012 : 149 - 159
- ^{xl} World Health Organization, « Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer » (2018),
Disponible à l'adresse : [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer).
- ^{xli} X Castellsagué et al., « HPV and Cervical Cancer in the World. 2007 Report », *Vaccine*, vol 25, supplement 3, (november 2007), C1-C26
- ^{xlii} D. Riethmuller, J. P. Schaal, et C. Mougin, « Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain », *Gynécologique Obstétrique et Fertilité*, vol 30, n°2, (février 2002): 149-146
- ^{xliiii} F. X Bosch et al., « Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Worldwide Perspective », *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 87, n° 11 (7 juin 1995): 796-802
- ^{xliv} X Castellsagué et al., « HPV and Cervical Cancer in the World. 2007 Report », *Vaccine*, vol 25, supplement 3, (november 2007), C1-C26.
- ^{xliv} X Castellsagué et al., « HPV and Cervical Cancer in the World. 2007 Report », *Vaccine*, vol 25, supplement 3, (november 2007), C1-C26
- ^{xlvi} CRIPS, « Infections à papillomavirus et cancers », consulté le 30 décembre 2018
Disponible à l'adresse : <http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/papillomavirus-humain-cancers/papillomavirus-cancers.htm>.
- ^{xlvi} CRIPS, « Papillomavirus humain en France | HPV | Crips Ile-de-France », consulté le 20 août 2018, Disponible à l'adresse : <http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/papillomavirus-humain-cancers/infectionhvp-france.htm>.
- ^{xlvi} « Les Conséquences - Papillomavirus », consulté le 20 août 2018,
Disponible à l'adresse : <https://www.papillomavirus.fr/tout-savoir/papillomavirus-lien-cancers>.
- ^{xlvi} S. Fouéré et al., « Lésions cutanées et muqueuses associées aux papillomavirus humains », *Dermatologie* [57605]
Disponible à l'adresse : <http://www.em.premium.com/article/991864/resultatrecherche/25>.
- ^l J G. H. Dinulos, « Verrues - Troubles dermatologiques », Édition professionnelle du Manuel MSD, (2018)

-
- ^{li} Comité de rédaction SFD Dermato-info.fr, « Site grand public de la Société Française de Dermatologie », consulté le 28 septembre 2018, Disponible à l'adresse: http://dermato-info.fr/article/Les_verrues.
- ^{lii} CEDEF 1 2, « Item 158 – UE 6 Infections sexuellement transmissibles », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol 142, n°S2 (juin 2015): 101 - 114
- ^{liii} C. Lobry et L. Abramowitz, « Lésions préneoplasiques de l'anوس », *EMC - Gastroentérologie, Article 9-084-E-10, (2010): 1-10*
- ^{liv} « Vaincre la Papillomatose Respiratoire Récurrente - La Papillomatose », consulté le 28 septembre 2018, Disponible à l'adresse : <https://www.vaincrepr.fr/la-papillomatose/>.
- ^{lv} CHUV – Unité des voies aériennes« Papillomatose », consulté le 28 septembre 2018, Disponible à l'adresse : <https://www.chuv.ch/fr/voies-aeriennes/orva-home/patients-et-familles/glossaire/papillomatose/>.
- ^{lvi} M Senba et N Mori , « Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection», *Oncology Reviews*, vol 6, n°2 (oct 5 2012)
- ^{lvii} INSERM « Orphanet: Epidermodysplasie verruciforme », consulté le 28 septembre 2018, Disponible à l'adresse : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=302.
- ^{lviii} N Njoumi et al., « La tumeur de Buschke-Lowenstein anorectale: à propos de 16 cas et revue de la littérature », *The Pan African Medical Journal* 16 (8 décembre 2013),
- ^{lix} A. Lévy et C. Lebbe, « Prise en charge des tumeurs de Buschke-Löwenstein », *Annales d'urologie*, vol 40, n°3 (juin 2006) : 175 - 178
- ^{lx} CISMef, « CISMef - Tumeur de Buschke Lowenstein », consulté le 2 octobre 2018, Disponible à l'adresse : <http://www.chu-rouen.fr/page/tumeur-de-buschke-lowenstein>.
- ^{lxi} Institut national de cancer, « Papillomavirus et cancer », *Fiches repères*, (mai 2018).
- ^{lxii} H. Rakotomahenina et al., « Épidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus », *EMC - Gynécologie* 2015; 11 (1) : 1-12 [Article 605-A-15]
- ^{lxiii} N Duport, Institut national de veille sanitaire « Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances - Actualisation 2008 », (mai 2008)
- ^{lxiv} Institut National du Cancer, « Quelques chiffres - Cancer du col de l'utérus», consulté le 20 août 2018, Disponible à l'adresse: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Quelques-chiffres>.
- ^{lxv} H Rakotomahenina et al., « Épidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus » *EMC - Gynécologie* 2015; 11 (1) : 1-12 [Article 605-A-15].
- ^{lxvi} Institut National de Cancer, « Papillomavirus et cancer », *Fiches repères*, (mai 2018).
- ^{lxvii} World Health Organization, « Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer », (2008) Disponible à l'adresse : [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- ^{lxviii} S Beaudin, M Naspetti, et C Montixi, « Le papillomavirus humain: actualisation des connaissances ».
- ^{lxix} X Carcopino et al., « Détection et quantification des infections génitales à papillomavirus humains », *Médecine et maladies infectieuses*, vol 41, n°2 (février 2011): 68-79.
- ^{lxx} C Lobry et L Abramowitz, « Lésions préneoplasiques de l'anوس », *EMC - Gastro-entérologie* 2010: 1-10 [Article9-084-E-10].
- ^{lxxi} J. Monsonogo, « Cancer anal et papillomavirus humains : une pathologie en miroir de celle du cancer du col utérin », *Gynécologie Obstétrique Fertilité*, vol 38, n°4: 250-254 (avril 2010)
- ^{lxxii} S. Hantz, S. Alain, et F. Denis, « Antipapillomavirus vaccination », *Gastroentérologie clinique et biologique*, (2008)
- ^{lxxiii} C. Badoual et al., « Consultation multidisciplinaire pour les patients atteints d'une pathologie tumorale (carcinome infiltrant ou lésion précancéreuse) liée à HPV : la consultation multidisciplinaire papillomavirus », *Cancer Radiothérapie*, (2018).
- ^{lxxiv} C Lobry et L Abramowitz, « Lésions préneoplasiques de l'anوس », *EMC - Gastroentérologie, Article 9-084-E-10, (2010): 1-10*.
- ^{lxxv} R. Rouzier et al., « Tumeurs du vagin intraépithéliales et invasives », *EMC - Techniques chirurgicales - Gynécologie* 2013; 8(1):1-11 [Article 41-860]
- ^{lxxvi} Institut national du cancer, « Curiethérapie - Cancer du col de l'utérus », consulté le 5 janvier 2019, Disponible à l'adresse : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Curietherapie>.

- ^{lxxvii} C. Renaud-Vilmer et al., « Pathologie maligne vulvaire chez l'adulte », *EMC - Gynécologie* 2008: 1-27 [Article 510-A-30]
- ^{lxxviii} M Mael-ainin et B Hassam, « La maladie de Bowen: un carcinome épidermoïde rare ou sous diagnostiqué », *The Pan African Medical Journal* 17 (7 avril 2014)
- ^{lxxix} C. Miralles-Guri et al., « Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution in Penile Carcinoma », *Journal of Clinical Pathology* 62, n° 10 (1 octobre 2009): 870-78
- ^{lxxx} C Bastide et A Lesourd, « Tumeurs malignes du pénis - Épidémiologie des tumeurs malignes du pénis - Urofrance », *Progrès en Urologie*, 2005, 15, 4, 797-798, suppl. 2
Disponible à l'adresse : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-malignes-du-penis-epidemiologie-des-tumeurs-malignes-du-penis>.
- ^{lxxxi} Ligue contre le cancer « Le cancer du pénis » consulté le 5 janvier 2019,
Disponible à l'adresse : <https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-differents-types-de-cancer/le-cancer-du-penis/>.
- ^{lxxxii} M Mamani Matsudo, « Physiologie du système immunitaire », *Cours pharmacie Bordeaux - Semestre 5*
- ^{lxxxiii} J E. McInturff, R L. Modlin, et J Kim, « The Role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Dermatological Disease », *Journal of Investigative Dermatology* 125, n° 1 (1 juillet 2005): 1-8.
- ^{lxxxiv} L Yang et E Seki, « Toll-Like Receptors in Liver Fibrosis: Cellular Crosstalk and Mechanisms », *Frontiers in Physiology* 3 (2012).
- ^{lxxxv} M Mamani Matsudo, « Physiologie du système immunitaire », *Cours pharmacie Bordeaux*.
- ^{lxxxvi} L Chartier « COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (CMH) », consulté le 30 septembre 2019,
<https://slideplayer.fr/slide/8964126/>.
- ^{lxxxvii} « Chapitre 2 : L'immunité adaptative - PDF », consulté le 30 septembre 2019,
<https://docplayer.fr/36701639-Chapitre-2-l-immunite-adaptative.html>.
- ^{lxxxviii} D. Riethmuller et E. Seilles « Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol 29, n°8 (décembre 2000): p729
- ^{lxxxix} S Beaudin, C Montixi, et M Naspetti, « Virus HPV - Cancer et immunité », (1 septembre 2006) : p 2-47
- ^{xc} M Senba et N Mori, « Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection », *Oncology Reviews*, vol 6, n°2 (oct 5 2012)
- ^{xcI} D. Riethmuller et E. Seilles « Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanisme d'évasion du papillomavirus », *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000, 29 :729-740
- ^{xcii} Uzma A. Hasan et al., « TLR9 Expression and Function Is Abolished by the Cervical Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16 », *The Journal of Immunology* 178, n° 5 (1 mars 2007): 3186-97
- ^{xciii} S. Hantz, S. Alain, et F. Denis, « Antipapillomavirus vaccination », *Gastroentérologie clinique et biologique*, (2008)
- ^{xciv} Institut française de l'éducation, « Taux de couverture vaccinale de Cervarix — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre », consulté le 30 septembre 2019,
<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/pageaccueilvaccins/vaccins-anti-hpv/arrivee-de-cervarix-sur-le-marche-francais/taux-de-couverture-vaccinale-de-cervarix>.
- ^{xcv} M Mamani Matsudo, « Physiologie du système immunitaire », *Cours pharmacie Bordeaux*.
- ^{xcvi} PRAQ, 2016.
- ^{xcvii} Vaccination Info Service.FR, « Composition des vaccins », consulté le 5 septembre 2018,
Disponible à l'adresse : http://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales/Composition-des-vaccins#section3?gclid=CjwKCAjw_b3cBRByEiwAdG8Wqu8FQUwhdp0Alp3kdIf9iJPpwm8TcPbqR1jpNA76KLGw-mrXuANJPxoCFQOQAvD_BwE.
- ^{xcviii} J L Koeck, « Le vaccin contre les papillomavirus Gardasil 9 recommandé à la place des vaccins Gardasil et Cervarix », *MesVaccins.net*, consulté le 26 septembre 2018,
Disponible à l'adresse : <https://www.mesvaccins.net/web/news/10571-le-vaccin-contre-les-papillomavirus-gardasil-9-recommande-a-la-place-des-vaccins-gardasil-et-cervarix>.
- ^{xcix} B. Autran, O. Launay, et D. Floret, « Vaccinations », *EMC - Maladies infectieuses* 2016; 13(1): 1-14 [Article 8-002-Q-10]
- ^c S Beaudin, M Naspetti, et C Montixi, « Le papillomavirus humain: actualisation des connaissances ».
- ^{ci} Base Claude Bernard, « BCB Dexther - Rechercher un médicament », consulté le 6 octobre 2018,
Disponible à l'adresse <https://www.bcbdexther.fr/recherche.jsp>.

-
- ^{cii} « MesVaccins.net - Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », consulté le 4 septembre 2018,
Disponible à l'adresse : <https://www.mesvaccins.net/>.
- ^{ciii} « VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux », consulté le 4 septembre 2018,
Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/>.
- ^{civ} Centre régional de pharmacovigilance Bordeaux Afssaps, « Rapport vaccinal Gardasil - Commission nationale de pharmacovigilance », 22 novembre 2011.
- ^{cv} Vaccination Info Service.FR « Infections à Papillomavirus humains (HPV) »
Disponible à l'adresse : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>.
- ^{cvi} Ministère des solidarités et de la santé, « Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 », janvier 2018.
- ^{cvi} Vaccination Info Service.FR, « Infections à Papillomavirus humains (HPV) »
Disponible à l'adresse : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>.
- ^{cvi} Institut national du cancer, « La vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) pour prévenir le cancer du col de l'utérus - Agents infectieux », consulté le 26 septembre 2018,
Disponible à l'adresse: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-le-cancer-du-col-de-l-uterus>.
- ^{cix} Institut National du Cancer, « Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus - Infections », consulté le 26 septembre 2018,
Disponible à l'adresse: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-anti-HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>.
- ^{cx} « MesVaccins.net - Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ».
- ^{cx} Santé Publique France, « Papillomavirus humains / Données par groupe d'âge », consulté le 26 septembre 2018,
Disponible à l'adresse: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>.
- ^{cxii} Institut National du Cancer, « Vaccination contre les HPV et cancer du col de l'utérus - Infections », consulté le 10 mars 2019,
Disponible à l'adresse: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-contre-les-HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>.
- ^{cxiii} Santé Public France « Papillomavirus humains : Données par groupe d'âge » (2011).
- ^{cxiv} L Fonteneau, J P Guthmann et D Levy-Bruhl, « Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV », *BEH* 8-9, (19 mars 2013).
- ^{cxv} Santé Public France, « Papillomavirus humains : Couverture vaccinale »
- ^{cxvi} Institut national de cancer, « Papillomavirus et cancer : Etats des lieux et connaissances » (mai 2018).
- ^{cxvii} institut national de cancer, « Papillomavirus et cancer : Etats des lieux et connaissances » (mai 2018).
- ^{cxviii} ANSM et Assurance Maladie, « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco épidémiologique », (2 septembre 2015): 92.
- ^{cxix} ANSM et Assurance Maladie, « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco épidémiologique », (2 septembre 2015): 92.
- ^{cx} N Andrews, J Stowe, et E Miller, « No Increased Risk of Guillain-Barré Syndrome after Human Papilloma Virus Vaccine: A Self-Controlled Case-Series Study in England », *Vaccine* 35, n° 13 (23 2017): 1729-32.
- ^{cxxi} WHO, « Weekly epidemiological record, No 28 », 2017.
- ^{cxvii} G Deceuninck et al « Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine », *Expert Review of Vaccines*: Vol 17, n° 1 (2018)
- ^{cxviii} UICC – HPV et cervical cancer, « Chapter 5: Application of HPV vaccines », consulté le 21 août 2018,
Disponible à l'adresse: <https://www.uicc.org/programmes/5-application-hpv-vaccines>.
- ^{cxix} National HPV Vaccination Program Register, « Coverage Data », consulté le 19 août 2018,
Disponible à l'adresse : <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data>.
- ^{cx} UICC – HPV et cervical cancer, « Chapter 5: Application of HPV vaccines »,
Disponible à l'adresse : <http://www.uicc.org/programmes/5-application-hpv-vaccines>.
- ^{cxvi} National HPV Vaccination Program register, « Coverage Data »
Disponible à l'adresse : <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data>.

-
- ^{cxxvii} J. M. L. Brotherton et al., « Human Papillomavirus Vaccine Coverage among Female Australian Adolescents: Success of the School-Based Approach », *The Medical Journal of Australia* 199, n° 9 (4 novembre 2013): 614-17
- ^{cxxviii} H Ali et al., « Genital Warts in Young Australians Five Years into National Human Papillomavirus Vaccination Programme: National Surveillance Data », *BMJ* 346 (18 avril 2013): f2032
- ^{cxxix} D M. Gertig et al., « Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study », *BMC Medicine* 11, n° 1 (22 octobre 2013): 227
- ^{cxix} S N. Tabrizi et al., « Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program », *The Journal of Infectious Diseases* 206, n° 11 (1 décembre 2012): 1645-51
- ^{cxixi} ARS Guyane, « Expérimentation vaccination HPV en milieu scolaire : le recteur et la directrice générale de l'ARS se félicitent que la Guyane ait été retenue par le ministère », consulté le 16 septembre 2019, Disponible à l'adresse : <http://www.guyane.ars.sante.fr/experimentation-vaccination-hpv-en-milieu-scolaire-le-recteur-et-la-directrice-generale-de-lars-se>.
- ^{cxixii} Sénat, un site au service des citoyens « Vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains - Sénat », consulté le 16 septembre 2019, Disponible à l'adresse: <https://www.senat.fr/questions/base/2019/qSEQ190510221.html>.
- ^{cxixiii} « Semaine européenne de la vaccination : une campagne télévisée et des villages Info », *Le Quotidien du médecin*, consulté le 16 septembre 2019, Disponible à l'adresse: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/semaine-europeenne-de-la-vaccination-une-campagne-televisee-et-des-villages-info>.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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. »

RESUME :

Le papillomavirus est responsable de nombreuses pathologies de la peau et des muqueuses dont les verrues, les condylomes et un certain nombre de cancers : cancers du col de l'utérus, du vagin, du pénis, de l'anus, cancers oro-pharyngés. On estime que 75% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront au contact de ce virus durant leur vie. Enfin de prévenir la contamination par le papillomavirus, trois vaccins anti HPV sont disponibles en France. Cependant, notre taux de couverture anti-HPV est très faible en comparaison aux autres pays de l'Union Européenne ou de l'Australie. Quelles en sont les raisons ?

Dans un premier temps, nous étudierons le papillomavirus, son épidémiologie, ses infections et traitements. Puis nous comparerons le système de vaccination anti-HPV français au programme national de vaccination australien.

Dans un second temps, nous avons élaboré deux questionnaires destinés à la population et aux professionnels de santé et étudié les résultats afin d'identifier les différents freins à la vaccination anti-HPV en France.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES :

Papillomavirus, Vaccination anti-HPV, Gardasil®, Cancer du col de l'utérus

ADRESSE DE L'UFR :

UFR des sciences pharmaceutiques

Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX cedex