

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	3
A. L'HPV	4
B. Le FCU et la prise en charge des différentes lésions	6
C. La vaccination	18
D. Le taux de vaccination	20
E. Epidémiologie	23
1. Le HPV	23
2. Le cancer du col de l'Utérus	25
F. Le cancer du col de l'utérus	26
II. MATERIEL ET METHODE	27
A. Type d'étude	27
B. Recueil de données	27
C. Analyses des données	27
III. RESULTATS	28
A. Thèse du Dr Baudoin Aurore [26]	28
B. Thèse du Dr ARIEY-BONNET Sarah. [27]	29
C. Thèse du Dr MAGNE Nathalie [28]	29
D. Thèse du Dr ROUX Christelle. [29]	30
E. Vaccinoscopie 2012 [17]	30
F. Vaccination anti-HPV en Picardie : couverture vaccinale et déterminants socio-économiques. [14]	31

G. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters : a quantitative-qualitative study. [30].....	31
H. Évaluation de la couverture vaccinale du vaccin anti-HPV : résultats d'une enquête auprès des lycéennes et étudiantes de la région PACA. [31].....	32
I. Eligibility and willingness of first-year students entering university to participate in a HPV vaccination catch-up program. [31].....	32
IV. ANALYSE	33
A. Le Coût	33
B. Les Médecins	33
1. Les réticences des médecins généralistes	33
2. La place du médecin généraliste.....	35
C. Les Maladies auto-immunes : Guillain-Barré et SEP	37
D. Les Médias	40
E. L'efficacité du vaccin :	41
F. Le Manque d'Information	43
V. DISCUSSION	44
VI. CONCLUSION	49
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	49
VII. LISTE DES ABREVIATIONS.....	50

I. INTRODUCTION

C'est au cours de ma maîtrise de stage dans le Var que le problème de la vaccination s'est présenté. Lors des consultations, je proposais systématiquement aux jeunes filles d'une dizaine d'année le vaccin anti-Human Papillomavirus (HPV). Une consultation m'a particulièrement marqué : une jeune fille de 12 ans accompagnée de sa mère, venait pour son rappel de Diphtérie Tétanos Poliomyélite (DTP). Je lui ai alors proposé la vaccination anti-HPV. Sa mère a refusé catégoriquement et de façon virulente. Elle a justifié sa réticence par des informations qu'elle avait lu sur internet qui clamait la dangerosité du vaccin et m'a quasiment accusé de vouloir tuer sa fille.

J'ai continué à proposer cette même vaccination. Le nombre de refus m'a beaucoup étonné. La plupart des raisons que j'ai pu recueillir étaient sur la crainte de ses effets secondaires, la maladie de Guillain-Barré, le manque d'informations sur le vaccin, la difficulté à imaginer leurs filles sexuellement actives...

J'essayais de fournir des informations rassurantes aux parents, malgré mes explications, je n'ai pu vacciner qu'une seule jeune fille sur mes six mois de stage. Les parents préféraient un temps de réflexion ou y étaient fermement opposés.

Devant ce constat j'ai voulu en faire ma thèse afin d'explorer les raisons de ce refus. Dans mes recherches je me suis aperçue que ce sujet avait été souvent traité. Pour autant le taux de vaccination continue de chuter en France. Malgré la connaissance de ce problème aucune campagne de prévention n'a été faite. Il serait nécessaire de médiatiser à grande échelle les bénéfices attendus du vaccin sans omettre ses possibles effets secondaires afin de rassurer les parents.

L'écriture de cette thèse a débuté en septembre 2016. Seulement 3 vaccins étaient obligatoires. Le 31 août 2017, la ministre de la Santé a annoncé que les vaccinations obligatoires s'étendraient à 11 maladies à compter de janvier 2018 : la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite B, le méningocoque C, l'*Haemophilus influenzae*, pneumocoque. Même si l'HPV ne rentre pas dans ses obligations, elle n'en reste pas moins importante.

Nos voisins Italiens ont légiféré par décret en juin 2017, une extension de l'obligation vaccinale chez les enfants. Ce décret a soulevé un mouvement anti-vax d'une ampleur significative : manifestations, demande d'asile dans d'autres pays comme l'Autriche...

[1]

Aux yeux de la population, cette mesure coercitive risque de rendre la vaccination anti-HPV négligeable du fait de l'absence d'obligation pour cette dernière en regard des 11 autres.

L'objectif principal de cette thèse est de regrouper les données recueillies dans différentes thèses et articles pour permettre de cibler les causes de refus et de répondre clairement aux interrogations des parents sur les risques liés à la vaccination anti-HPV.

L'objectif secondaire est l'élaboration d'un dépliant mis à disposition dans les cabinets de médecine générale regroupant les informations médicales sur les réels risques de la vaccination.

A. L'HPV

L'Human Papillomavirus est un virus à A.D.N de la famille papillomaviridae dont le génome est une molécule d'ADN bicaténaire circulaire de petite taille (7 900 paires de bases). On dénombre plus de 150 génotypes. Ce sont des virus nus, possédant une capside icosaédrique, d'une taille de 45 à 55 nm de diamètre. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin. Dans ce même génome on retrouve les gènes viraux E6 et E7 qui sont proto-oncogènes. **[2]**

Il se transmet par contact direct via les sécrétions ou la peau lors des rapports sexuels mais aussi via le linge de maison. Il fait partie des infections sexuellement transmissibles. L'utilisation des préservatifs n'entraîne qu'une protection partielle. **[2]**

Ses manifestations se font essentiellement au niveau cutanéomuqueux et plus précisément sur l'épithélium malpighien. Une quarantaine de types ont un tropisme ano-génital que l'on classe en fonction de leur pouvoir oncogène : [2]

Classification	Types
Haut risque	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
Haut risque probable	25,53,66,68,73,82
Bas risque	6,11,13,40,42,43,44,54,61,70,72,81,89

Les types à haut risque sont ceux responsables du cancer de l'utérus. Ils sont recherchés devant toute anomalie du frottis cervico-utérin (FCU).

Dans ceux à bas risque on retrouve les HPV responsables des condylomes acuminés. Ce sont des lésions bénignes et indolores ressemblant à une verrue située dans l'appareil génital (vulve, vagin, col de l'utérus, testicule, anus et verge). [3]



[4]

Le virus est aussi responsable de cancers de la langue et du larynx.

B. Le FCU et la prise en charge des différentes lésions

Le dépistage par FCU (test de Papanicolaou) se fait depuis les années 1960. [5]

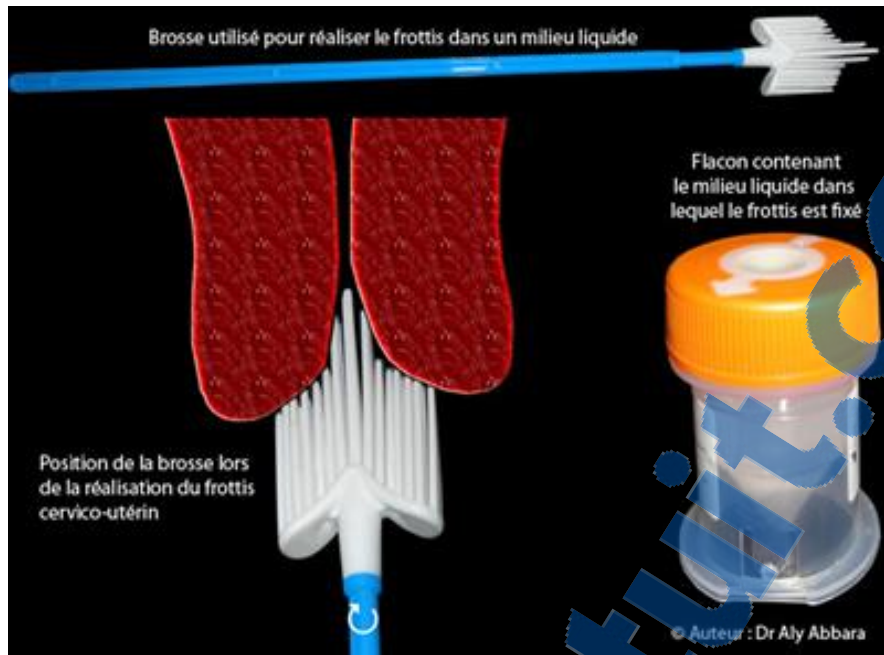
Les recommandations du dépistage ont été instaurées lors de la conférence de consensus tenue lors du XXXIII congrès de la Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française à Lille en septembre 1990. Actuellement 60% des femmes concernées par le dépistage font régulièrement leurs frottis. [6]

Le dépistage est individuel et suit les recommandations suivantes :

- Toutes les femmes de 25 à 65 ans, avec un doublement du premier frottis à un an
- Un FCU tous les 3 ans [5]

Le FCU doit être pratiqué dans certaines conditions : [7]

- A distance d'une toilette vaginale ou d'un rapport sexuel (48 heures).
- En dehors des périodes menstruelles et de toute thérapeutique locale (48 heures un ovule ou une crème vaginale) et d'infection cervico-vaginale (1 mois après le traitement antibiotique de l'infection).
- Chez la femme ménopausée après un traitement oestrogénique du fait de l'atrophie.
- En début de cycle, quand la glaire cervicale est abondante et claire.
- Pas de toucher vaginal avant le frottis et pas d'utilisation de lubrifiant.
- Exposition à l'aide d'un spéculum et après nettoyage des sécrétions par un essuyage doux à l'aide d'une compresse montée sur une pince longue.
- Le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et interne = exocol + endocol.
- Expliquer à la patiente le but de l'examen, la technique et la rassurer.
- La grossesse est une occasion privilégiée de consultation pour effectuer un FCU de préférence lors de la déclaration de grossesse.

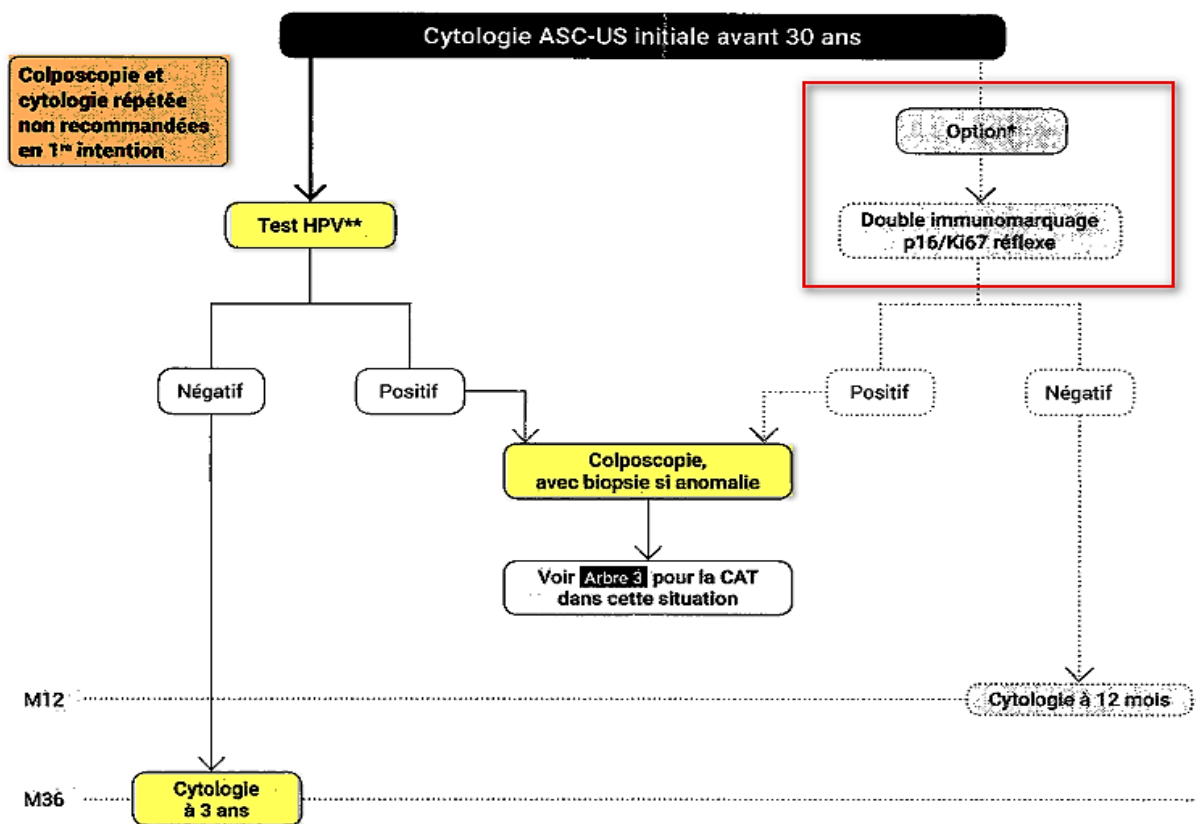


Le FCU peut être effectué par un médecin ou une sage-femme. Le médecin traitant n'a pas besoin d'un diplôme universitaire de gynécologie pour le réaliser.

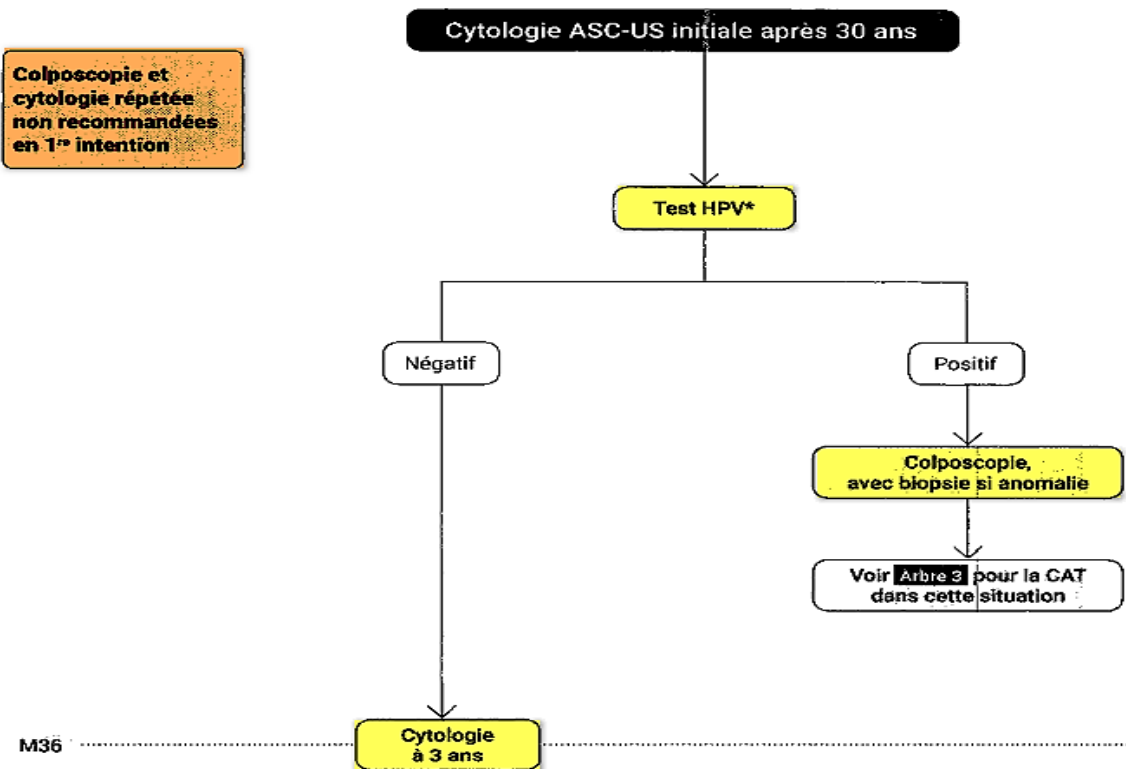
Le FCU recherche les lésions dysplasiques. Un schéma de prise en charge est défini en fonction des résultats.

Les recommandations de l'INCA de 2017 sont résumées dans un tableau de 15 arbres décisionnels. [8]

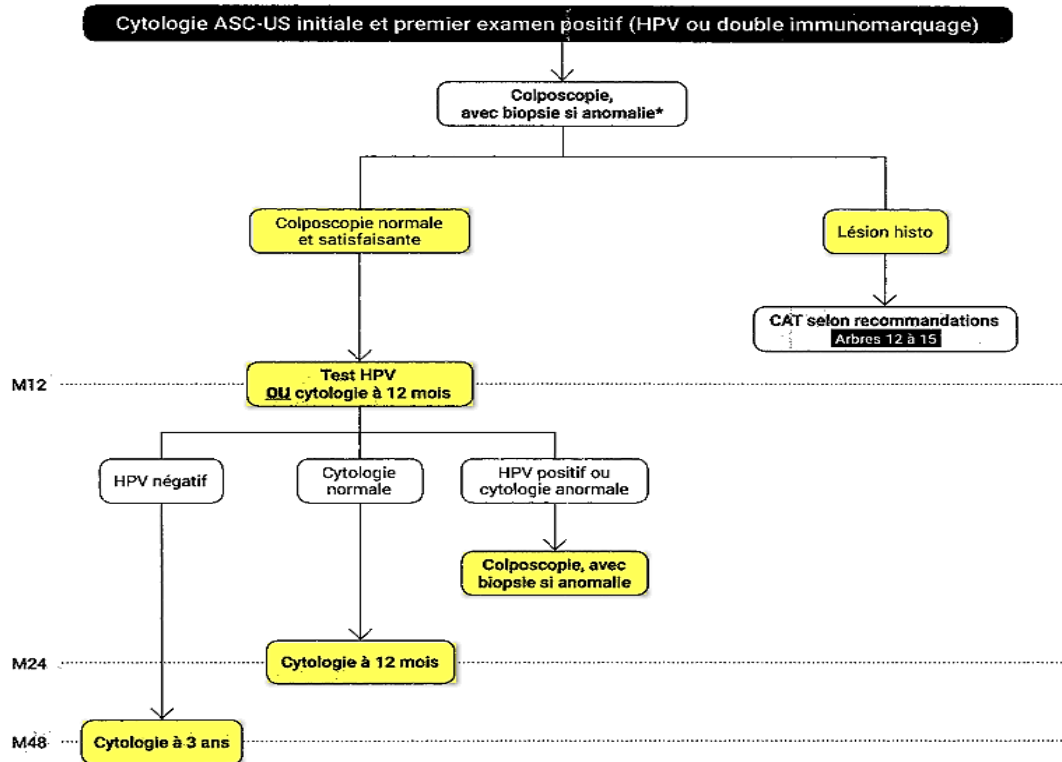
ARBRE 1 Cytologie ASC-US initiale (1) : conduite de première intention à tenir **avant 30 ans**



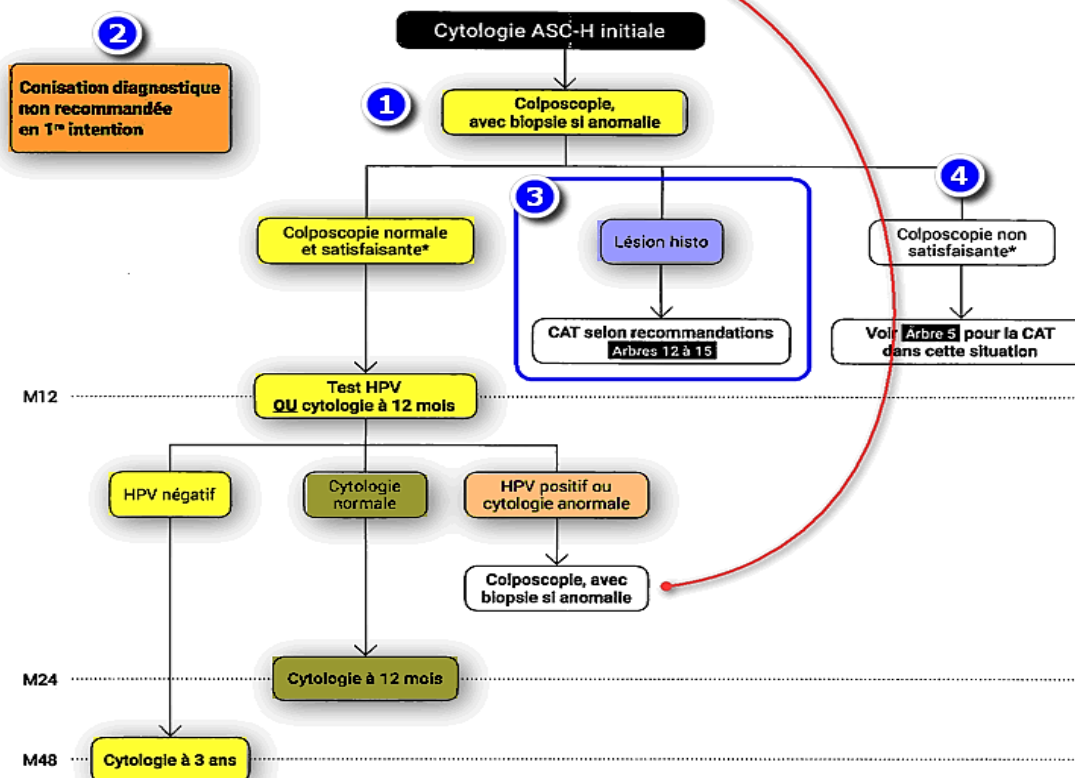
ARBRE 2 Cytologie ASC-US initiale (2) : conduite de première intention à tenir après 30 ans



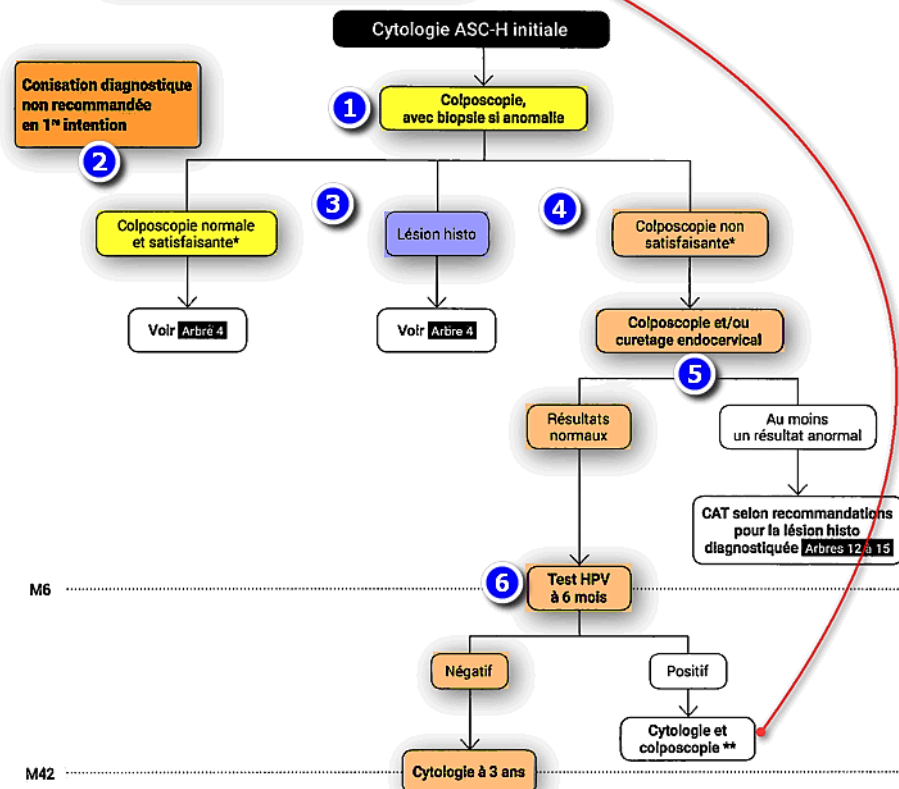
ARBRE 3 Cytologie ASC-US initiale (3) : conduite à tenir après test HPV ou double immunomarquage positif



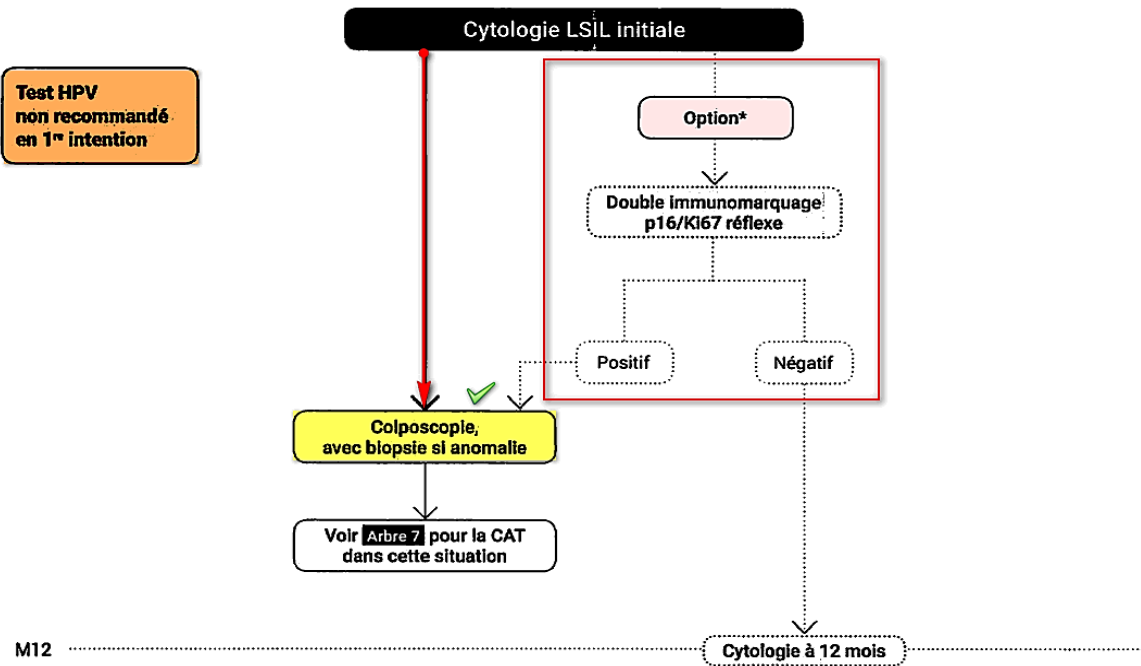
ARBRE 4 Cytologie ASC-H initiale (1) : conduite à tenir de première intention



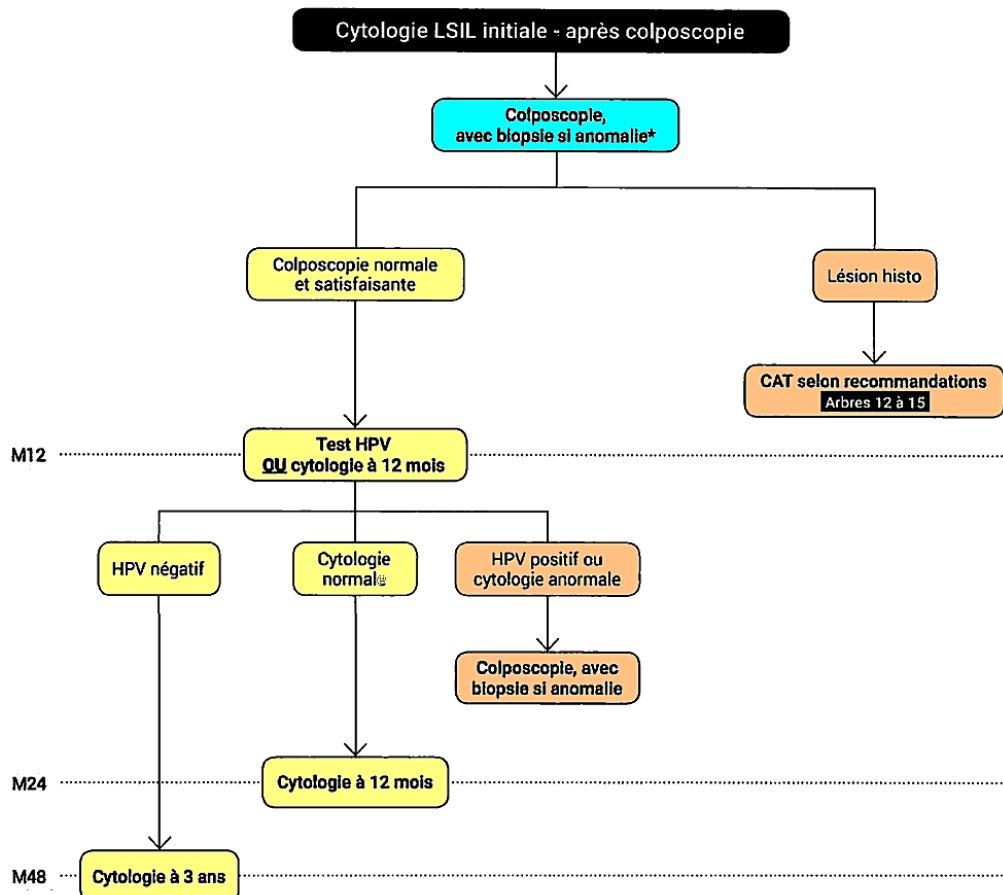
ARBRE 5 Cytologie ASC-H initiale (2) : conduite à tenir après colposcopie non satisfaisante



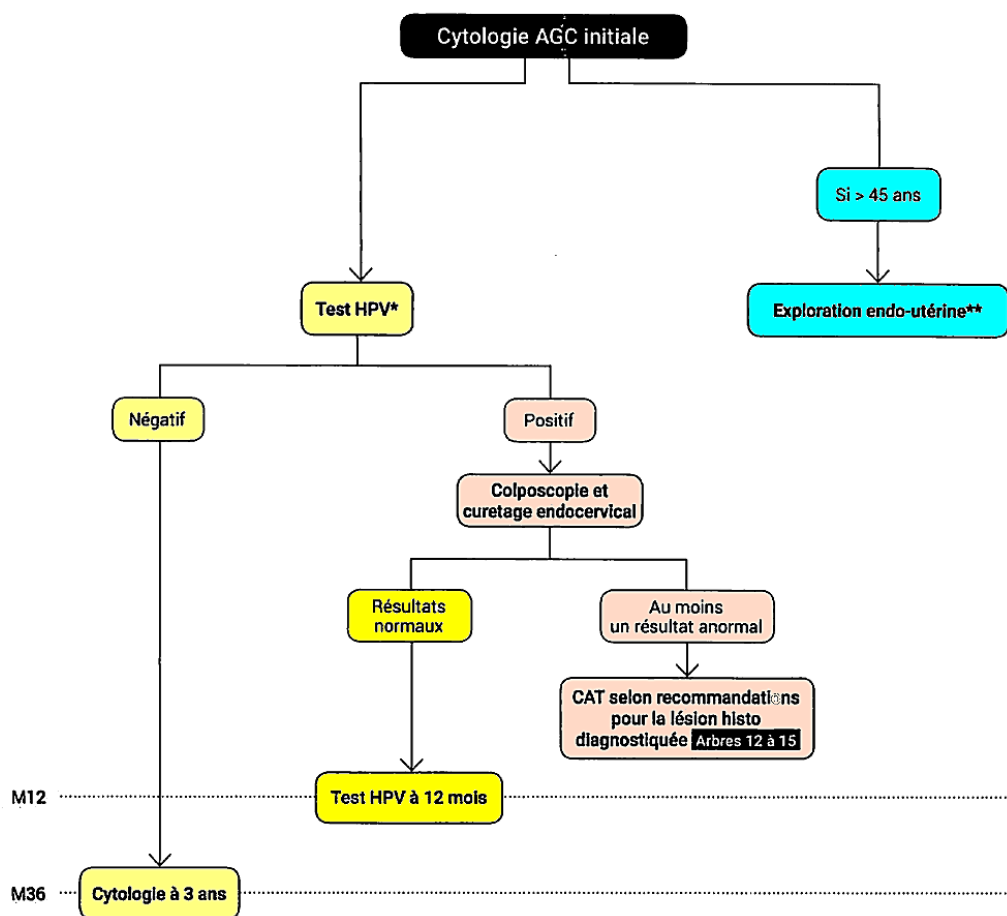
ARBRE 6 Cytologie LSIL initiale (1) : conduite à tenir en première intention



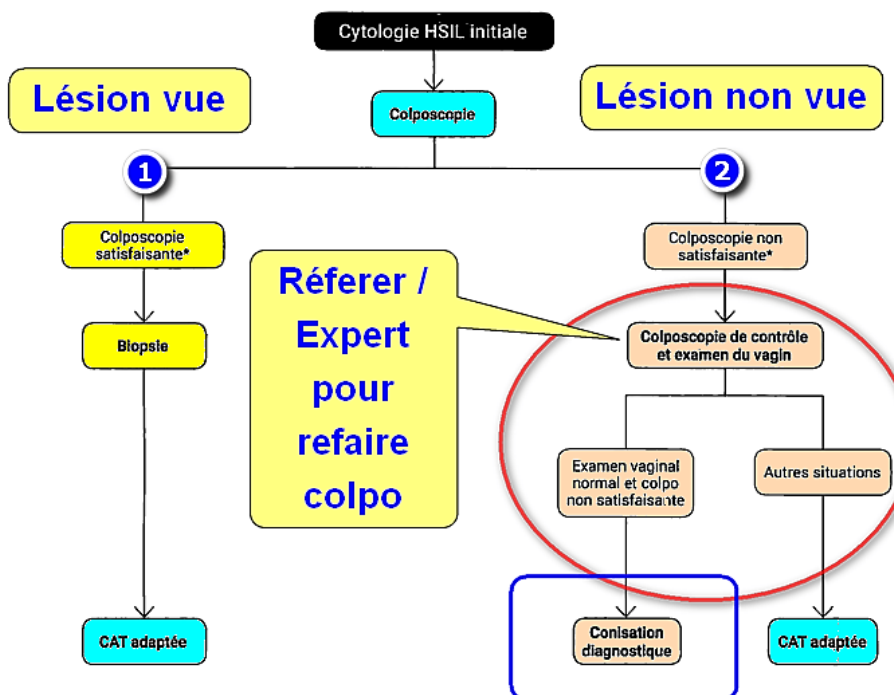
ARBRE 7 Cytologie LSIL initiale (2) : conduite à tenir à partir de la colposcopie



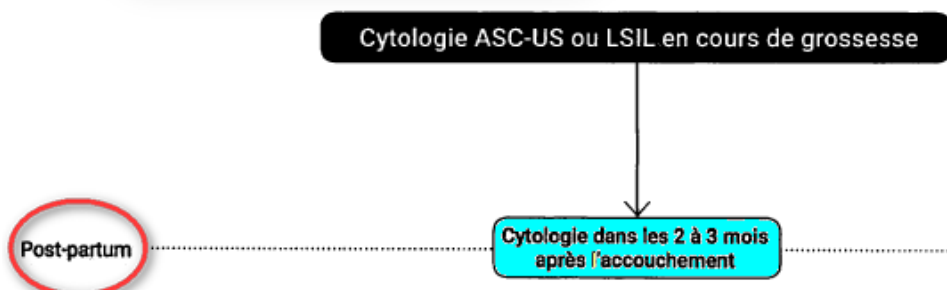
ARBRE 8 Cytologie AGC initiale



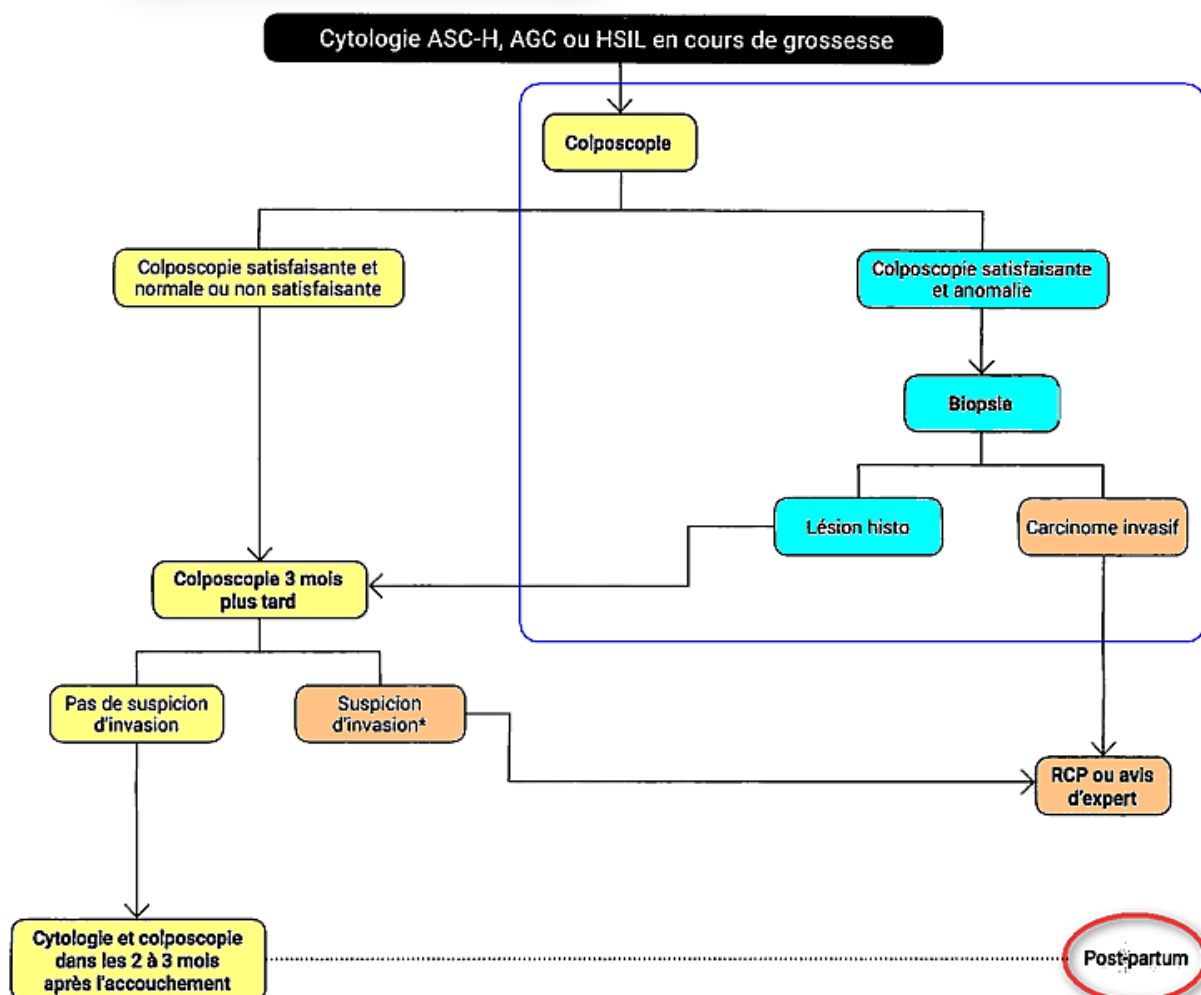
ARBRE 9 Cytologie HSIL initiale



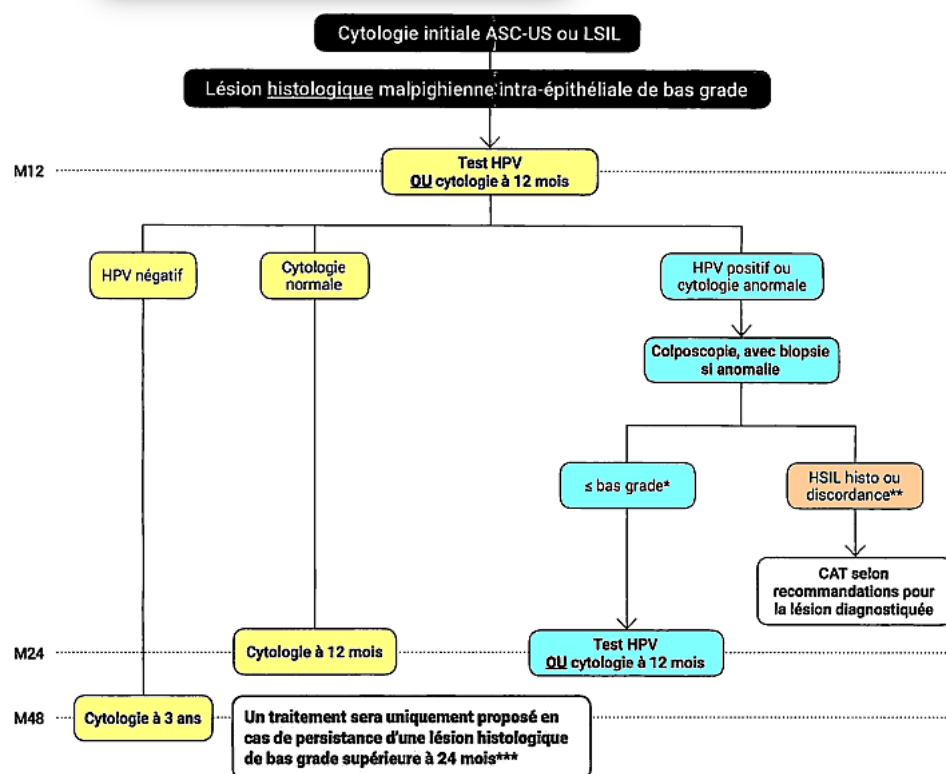
ARBRE 10 Cytologie ASC-US ou LSIL découverte en cours de grossesse



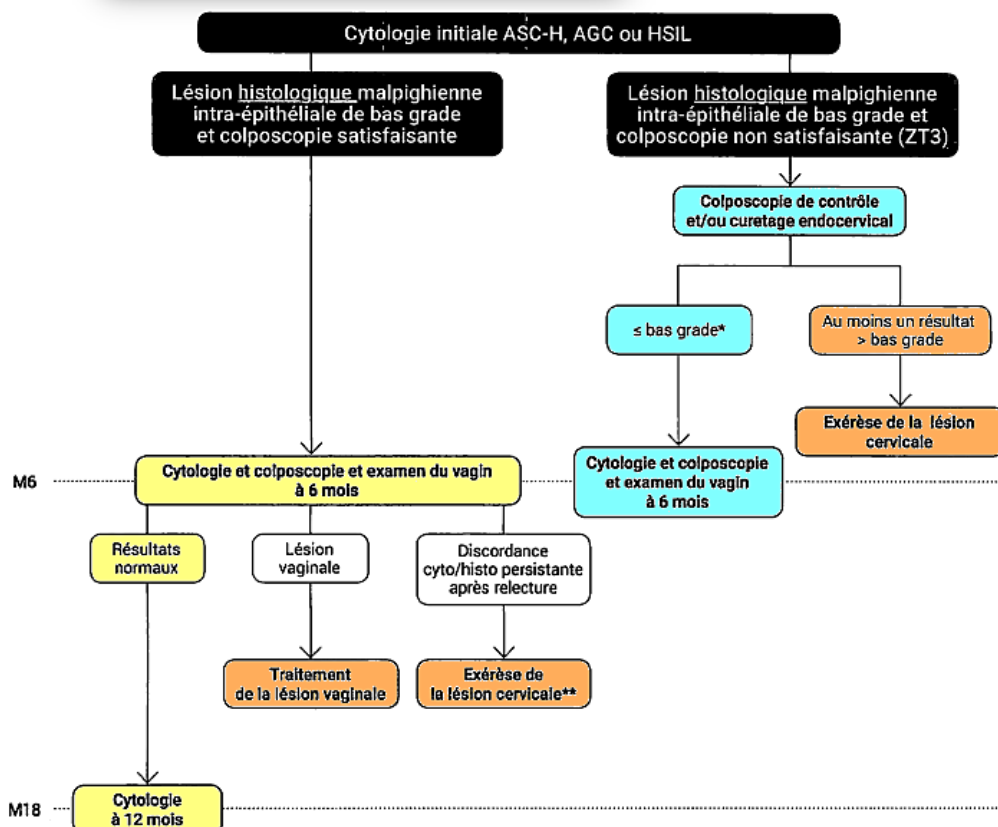
ARBRE 11 Cytologie ASC-H, AGC ou HSIL découverte en cours de grossesse



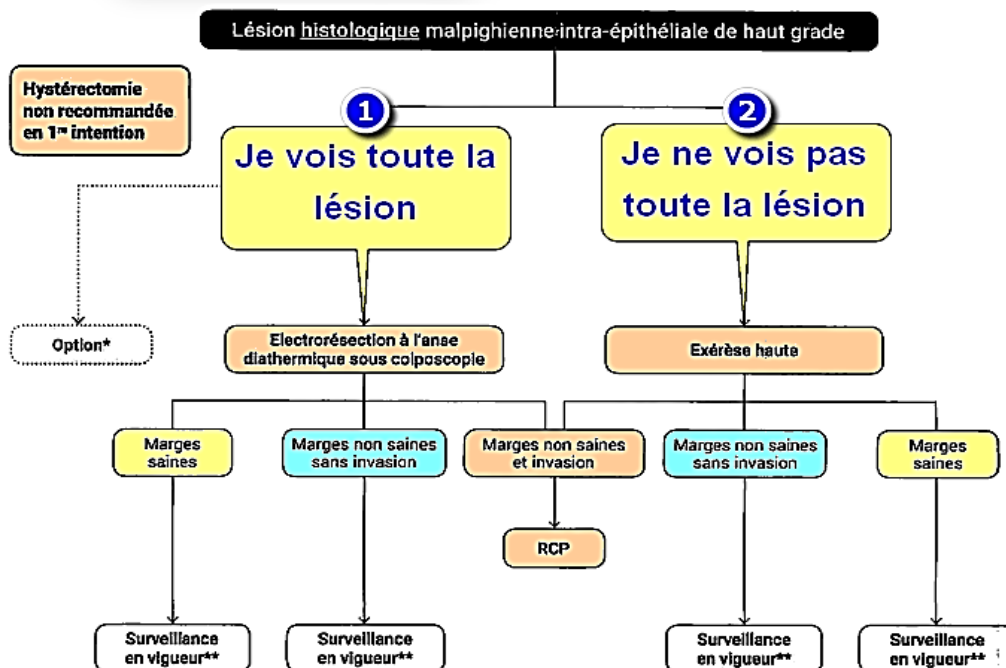
ARBRE 12 Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade après cytologie initiale ASC-US ou LSIL



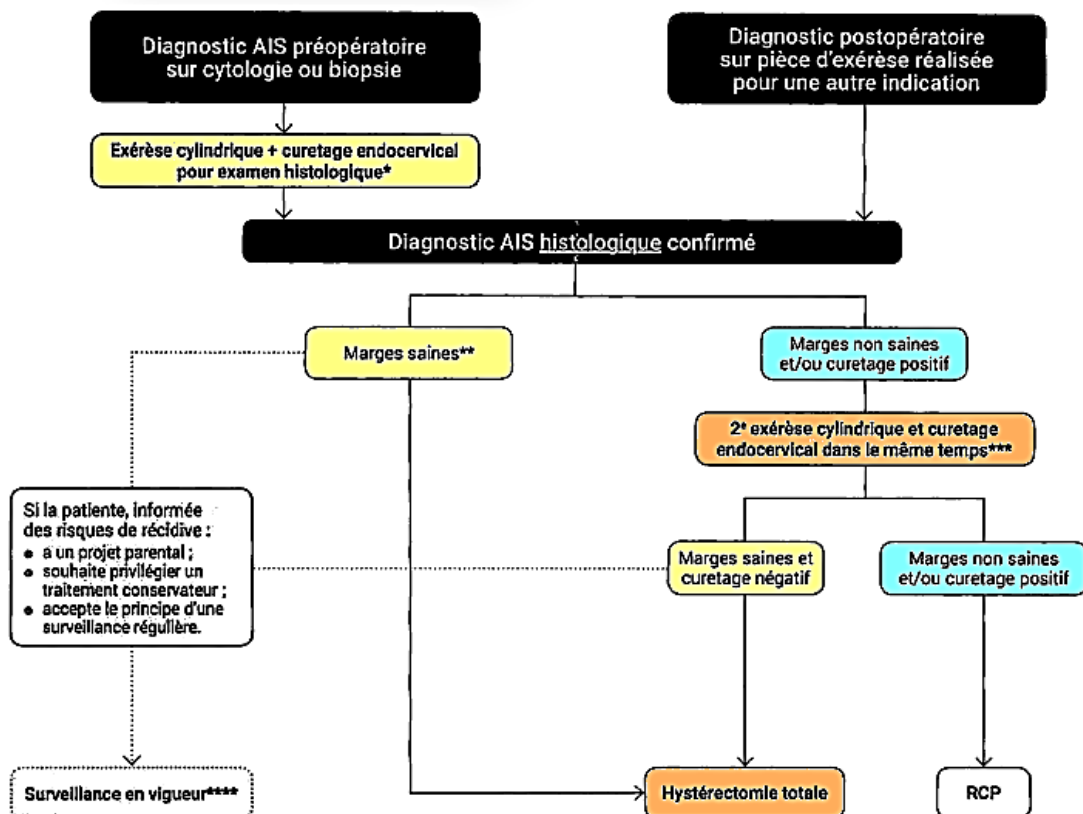
ARBRE 13 Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade après cytologie initiale ASC-H, AGC ou HSIL



ARBRE 14 Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade



ARBRE 15 Adénocarcinome *in situ* histologique confirmé



L'arbre 1 et 2 nous donnent la conduite à tenir en cas ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance = atypies épithéliales malpighiennes de signification incertaine) avant et après 30 ans. Il y a automatiquement une recherche virale dans ce contexte. Si le typage est positif on fera une biopsie (arbre 3), dans le cas contraire, le prochain frottis se fera à 3 ans.

L'arbre 4 et 5 nous donnent la conduite à tenir en cas ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL = Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade). Dans ce cas on fera forcément une colposcopie avec +/- une biopsie si lésion. Si la colposcopie est non satisfaisante, on referra une colposcopie ou un curetage et on avisera en fonction des résultats.

L'arbre 6, 7, 12 et 13 nous donnent la conduite à tenir en cas de LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions = lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade). Une colposcopie avec biopsie sera systématiquement réalisée. Un typage viral n'est pas nécessaire.

L'arbre 8 nous donne la conduite à tenir en cas d'AGC (atypie des cellules glandulaires). Pour les femmes de plus de 45 ans, une hystéroscopie devra être réalisée. Pour les autres on commencera par réaliser un typage avec +/- une colposcopie.

L'arbre 9 et 14 font référence à la découverte d'un HSIL (High grade Superficial Intra-epithelial Lesion = lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade). Une colposcopie sera réalisée avec +/- conisation.

L'arbre 10 et 11 explique la conduite à tenir lors d'une grossesse en cours. On ne fait aucun examen complémentaire, il faut attendre l'accouchement pour la prendre en charge.

L'arbre 15 nous décrit la prise en charge d'un adénocarcinome in situ. Il faudra réaliser un curetage. La suite de la prise en charge dépendra de la sainteté des marges.

Il existe plusieurs classifications pour définir les différentes lésions intra-épithéliales :
[9]

OMS 2003	Richart	Bethesda	
Lésions malpighiennes		Cellules malpighiennes	Cellules glandulaires
Condylome	Condylome	ASC-US ASC-H	AGC AGC – plutôt néoplasie
Dysplasie légère	CIN 1	Lésion malpighienne de bas grade (LSIL = LIEBG)	
Dysplasie modérée	CIN 2	Lésion malpighienne de haut grade (HSIL = LIEHG)	Adénocarcinome in situ (AIS)
Dysplasie sévère carcinome in situ	CIN 3 / CIS		
Scanner et IRM	Carcinome malpighien invasif	Carcinome malpighien invasif	Adénocarcinome : - Endocervical - Endométrial - Extra-utérin - Non précisé

Les lésions ASC-H sont dans 40 % des cas des CIN 2, CIN 3. Elles sont exceptionnellement des cancers invasifs.

Les lésions ASC-US sont dans 5 à 10 % des cas des CIN 2, CIN 3. Elles sont exceptionnellement des cancers invasifs. **[9]**

C. La vaccination

Le vaccin anti-HPV a été développé dans les années 2000, avec la première mise sur le marché aux Etats-Unis en juin 2006.

Le Gardasil® est disponible en France depuis le 23 novembre 2006. Le Cervaxis® lui a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20 septembre 2007.

Le Gardasil® est un vaccin quadrivalent recombinant adsorbé, qui contient des protéines purifiées pour quatre types de papillomavirus humains : les types 6, 11, 16 et 18.

Le Cervaxis® est un vaccin bivalent recombinant adsorbé, qui contient des protéines purifiées pour les 2 types de HPV 16 et 18 les plus oncogènes.

Le schéma vaccinal a été modifié depuis le 27 mars 2014 :

Le Gardasil® :

- Les jeunes filles de 11 à 13 ans doivent recevoir 2 doses de vaccin à 6 mois d'intervalle.
- Entre 14 et 19 ans révolus, elles doivent recevoir 3 doses selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

Le Cervaxis®

- Les jeunes filles de 11 à 14 ans auront aussi un schéma de 2 doses espacées de 6 mois
- Entre 15 et 19 ans révolus, il nécessitera également 3 doses mais selon un schéma 0, 1 et 6 mois.

La vaccination peut être effectuée conjointement au rappel du DTP entre 11 et 13 ans. Le vaccin doit être proposé par le généraliste ou le pédiatre en expliquant les bénéfices et les risques de l'injection.

Le schéma vaccinal a changé en mars 2014, en diminuant le nombre de doses (2 doses au lieu de 3) et en validant la vaccination en même temps que le DTP. Ce changement avait pour but de faire augmenter le taux vaccinal. Malgré cette modification, il n'y a pas eu d'impact. **[9]**

Le taux de vaccination est largement supérieur avec le Gardasil® qu'avec le Cervaxis®. Une étude socio-économique a d'ailleurs montré l'avantage d'utiliser le vaccin quadrivalent. En effet ce dernier permet une économie supérieure pour les dépenses de santé du fait de la protection envers les condylomes. Il permet d'éviter la prise en charge chirurgicale ou médicale de ces derniers. **[10]**

Le vaccin nonavalent Gardasil 9® fait partie des nouvelles recommandations depuis le 10 février 2017 du Haut Conseil de la santé publique. Il remplacera alors les 2 autres vaccins dès qu'il sera disponible. Le schéma vaccinal prévu pour le moment est sensiblement identique avec un schéma de 2 doses pour les moins de 14 ans et de 3 doses pour les plus de 15 ans. La différence est l'âge de début, proposé dès 9 ans. **[11]**

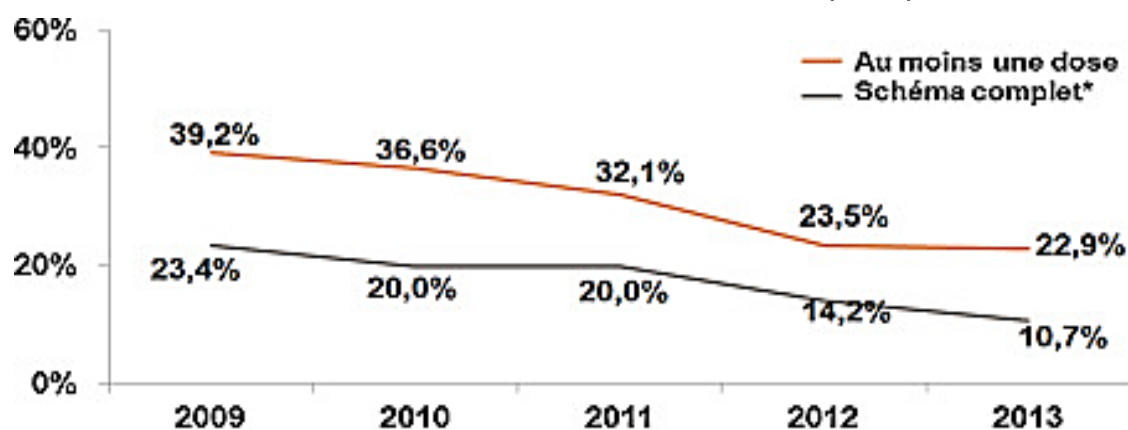
D. Le taux de vaccination

Le plan cancer de 2014 avait pour objectif une couverture vaccinale de 60%, mais le taux actuel des jeunes filles ayant reçu les 2 ou 3 doses afin de compléter le schéma vaccinal est de l'ordre de 17%.

Le tableau suivant montre la dégression du taux de vaccination, issu de la « Journée d'information et de préparation de la Semaine Européenne de la Vaccination – 16 mars 2017 » source EGB.

Année de naissance	Année des 15 ans	CV au moins 1 dose à 15 ans	Année des 16 ans	CV au moins 3 doses à 16 ans
1993	2008	22,0 %	2009	22,2 %
1994	2009	31,4 %	2010	28,4 %
1995	2010	31,3 %	2011	27,1 %
1996	2011	31,0 %	2012	24,3 %
1997	2012	22,5 %	2013	19,6 %
1998	2013	20,2 %	2014	16,3 %
1999	2014	19,2 %	2015	13,7 %
2000	2015	20,4 %	-	-

Nous constatons que le taux de vaccination est en constante dégression depuis 2009. Les causes de cette chute sont multifactorielles et principalement en France.



Base 2013 : 260 filles de 14 ans et 267 filles de 15 ans / Base 2012 : 370 filles de 14 ans, 380 filles de 15 ans / Base 2011 : 380 filles de 14 ans, 365 filles de 15 ans / Base 2010 : 375 filles de 14 ans, 356 filles de 15 ans / Base 2009 : 233 filles de 14 ans, 255 filles de 15 ans

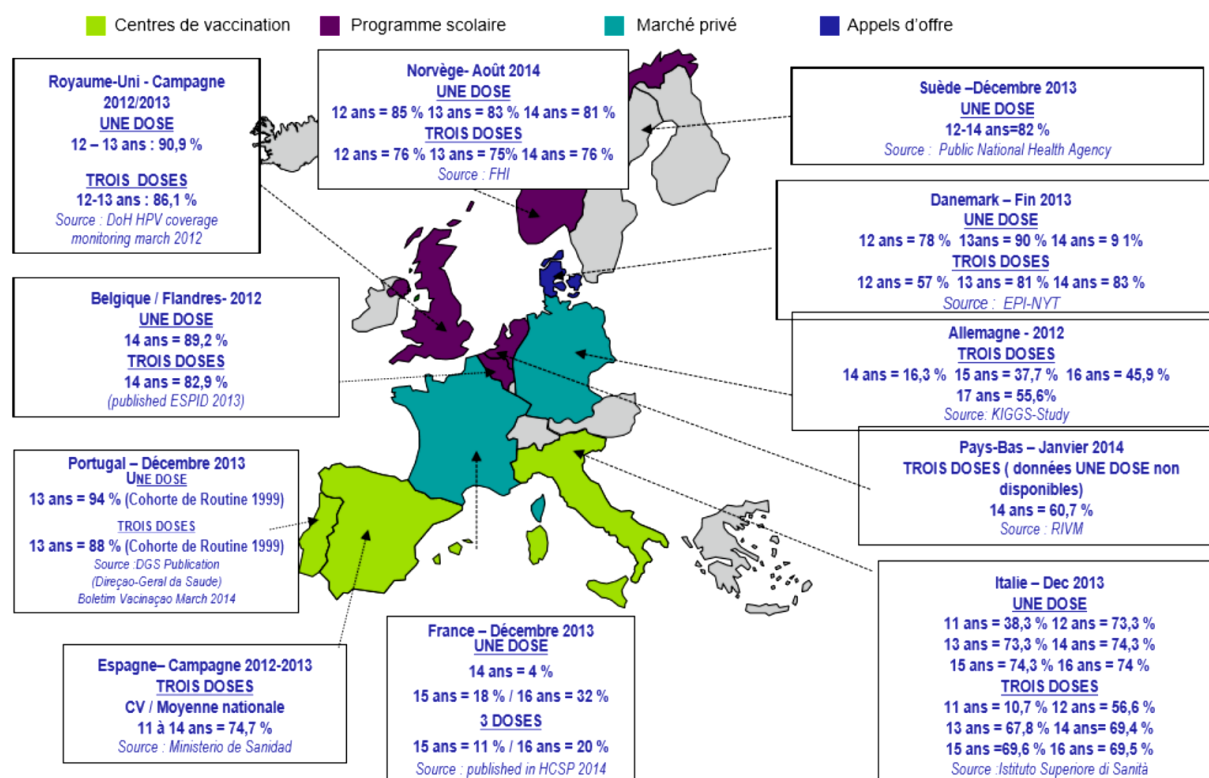
[12]

Plusieurs études ont été menées pour permettre de connaître le taux de vaccination chez les jeunes filles :

- En 2015 une étude menée lors de la journée d'appel à la défense à Rennes montrait que seulement 30,1% des filles de 16 à 18 ans étaient vaccinées contre le HPV. On peut comparer ce pourcentage aux autres vaccinations non obligatoires : 34.6% pour le méningocoque % et 40.7 pour l'hépatite B. **[13]**
- En Picardie 2009-2010 : 16,8% des filles âgées de 14 à 23 ans avaient reçu au moins une dose de vaccin et seulement 6,5% avaient reçu le protocole de vaccination complet. **[14]**
- En Côte d'Or 2010-2011 : 54,6% des jeunes filles de 15 ans ont déclaré qu'elles avaient initié une vaccination et 39,2% ont déclaré qu'elles l'avaient achevé. **[15]**
- En Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) : en 2009, 35.5% des filles de 14 à 16 ans avaient reçu une dose de vaccin et 16.27% les 3 doses. **[16]**
- A Paris 2008 : 31% des filles avaient reçu une dose ; 43% avaient reçu les trois doses. Début de la vaccination en France avant les polémiques. **[17]**
- Sur La France : L'étude Vaccinoscopie 2008-2012 : 33,6% des filles âgées de 15 ans avaient reçu au moins 1 dose de vaccin et 23,6% avaient reçu le programme complet. **[18]**

Même si on note une disparité importante en fonction des régions et des années, les taux restent très bas par rapport à nos voisins européens.

En effet, en Europe les taux de vaccinations sont largement supérieurs :



[19]

Dans les pays du sud tels que l'Italie, l'Espagne et le Portugal, les taux sont compris entre 60 et 80%.

Dans les pays nordiques, la Suède, le Danemark, la Norvège et le Royaume-Uni les taux dépassent les 80%.

Il n'y a qu'en France et en Allemagne où la vaccination n'a pas le même essor.

E. Epidémiologie

1. Le HPV

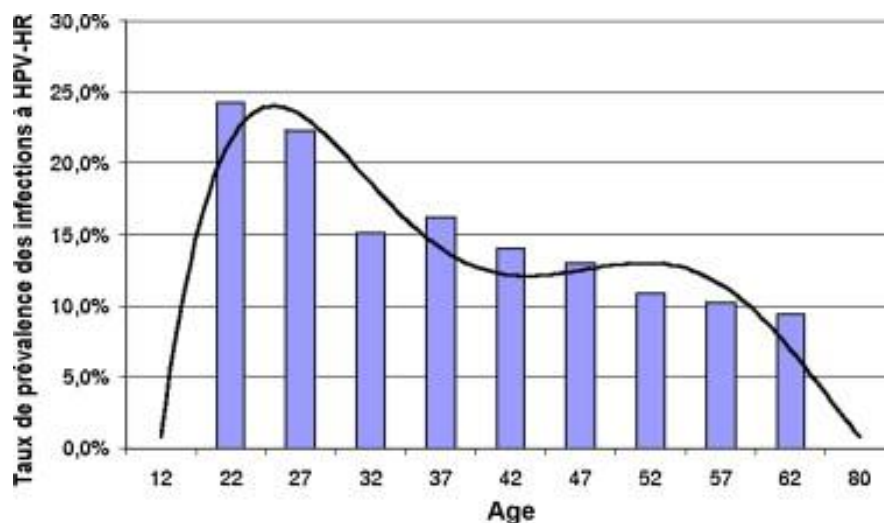
L'infection par HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle touchera entre 50 et 80 % des femmes durant leurs vies.

Le virus contamine son hôte le plus souvent au cours des premiers rapports sexuels mais les lésions dysplasiques n'apparaîtront qu'après la deuxième décennie. Les HPV 16 et 18 sont retrouvés dans 70% des cancers du col de l'utérus.

Incidence : c'est le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observé pendant une période et pour une population déterminée. Elle est l'un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie. [20]

Prévalence : c'est une mesure d'état qui compte tous les cas (nouveaux ou pas) à un moment donné.

[20]



Taux de prévalence des infections à papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR) par âge en France. [21]

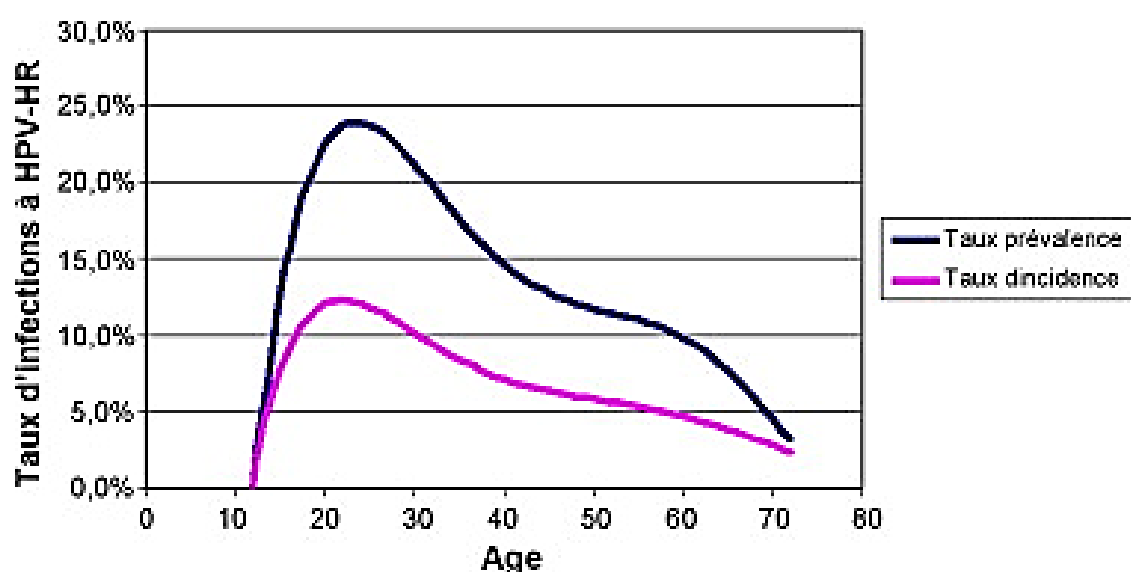
A 22 ans la prévalence du HPV est la plus importante. C'est une des raisons pour lesquelles le FCU n'est recommandé qu'à partir de 25 ans puisque l'organisme peut lutter contre le virus avec des taux de régressions décrits dans le tableau suivant.

Évolution des lésions de CIN [22]

	Régression	Persistance	Évolution vers CIN Supérieur	Risque Cancer Infiltrant
CIN 1	60 %	30 %	10 %	1 %
CIN 2	40 %	30 %	20 %	5 %
CIN 3	30 %	> 60 %		> 12 %

Cette régression spontanée évite de pratiquer des actes invasifs inutiles. La conduite à tenir suit alors l'arbre décisionnel cité dans la partie « FCU et prise en charge des différentes lésions ».

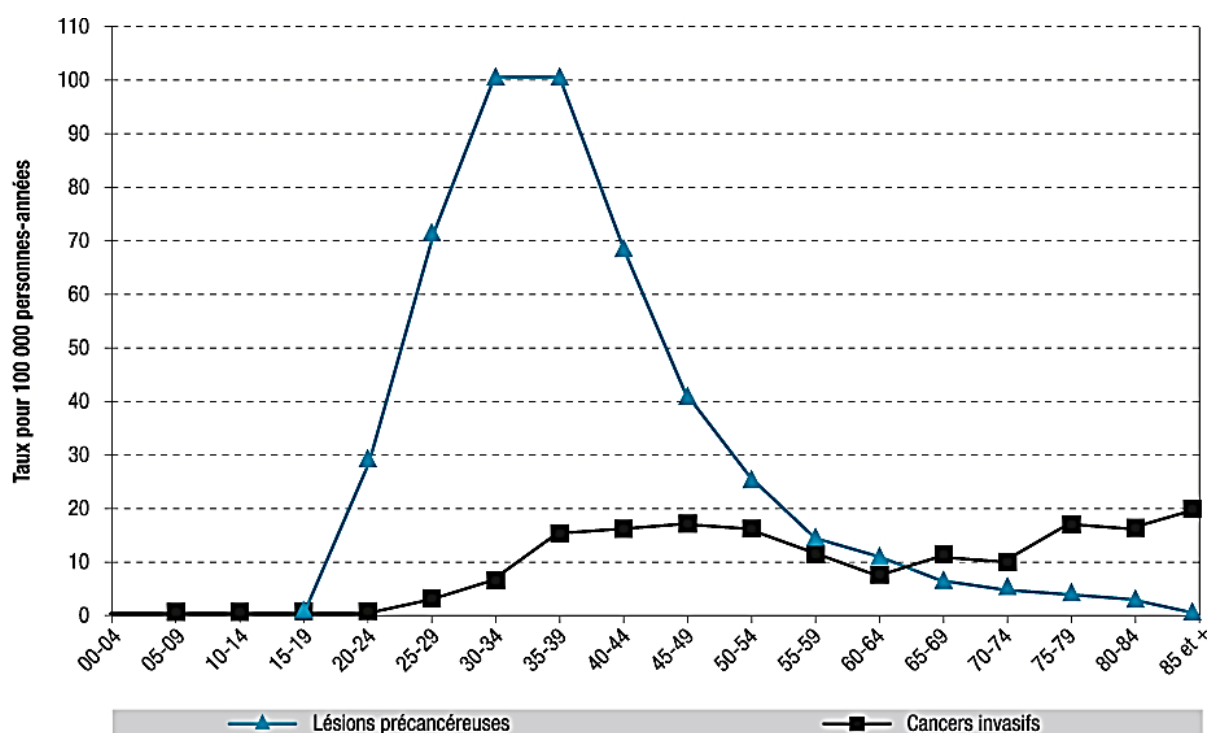
Les taux d'incidence et de prévalence du HPV à haut risque sont maximum avant 25 ans puis ils décroissent tout au long de la vie.



Taux d'incidence et de prévalence des infections à papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR) par âge estimés à partir des données de la littérature en France. [21]

2. Le cancer du col de l'Utérus

L'incidence est d'environ 3400 cas par an en France. Comme nous l'avons vu, l'incidence du HPV à haut risque est maximum vers 22 ans. Pour les lésions précancéreuses (CIN 2-3, CIN 3, les carcinomes épidermoïdes in situ, les adénocarcinomes épidermoïdes in situ) l'incidence maximum est entre 30 et 40 ans.



^a Départements : Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn.

[23]

L'incidence des cancers invasifs est la plus importante aux alentours de 47 ans ; 77 ans et 85 ans.

F. Le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est le 11^{ème} cancer chez la femme en France avec une mortalité d'environ 1100 cas par an pour une incidence 5,9 pour 100 000 femmes en 2015 soit environ 3400 cas par an. **[24]** Il est la 12^{ème} cause de mortalité de la femme en France.

L'HPV est responsable dans 99% des cas, dont 70% sont dus aux HPV 16 et 18. **[24]**

Les autres facteurs de risque du cancer du col sont : **[25]**

- l'âge (la fréquence est maximale autour de 60 ans).
- la consommation de cigarettes (elle multiplie le risque par deux)
- la multiplicité des partenaires sexuels
- les premiers rapports sexuels à un âge précoce
- l'infection par le HIV, qui diminue l'immunité (et peut-être aussi les infections sexuellement transmissibles (IST) par Chlamydiae)
- les grossesses multiples
- l'utilisation de la pilule combinée (estrogènes + progestatifs) pendant plus de 5 ans (mais ce n'est pas une contre-indication à l'arrêt de la pilule)

II. MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Une revue systématique de la littérature a été menée à partir de la base de données Medline via PubMed sur des articles publiés de juin 2005 à mars 2017 et à partir de thèses de médecine générale de Marseille afin de faire ressortir les causes multiples du refus de vaccination contre le HPV.

B. Recueil de données

65 articles ont été trouvés sur PubMed via la bibliothèque universitaire avec l'équation : HPV [All Fields] AND ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) AND "france"[MeSH Terms]. 65 textes étaient accessibles via la bibliothèque d'Aix-Marseille sur internet ou à la bibliothèque universitaire.

4 thèses ont été analysées issues des thèses de médecine générale de Marseille avec les termes « HPV vaccination » dans le moteur de recherche.

C. Analyses des données

Les données issues des différentes thèses et articles permettront de cibler les causes de refus. Nous les comparerons aux dernières études afin de vérifier leur légitimité.

III. RESULTATS

A. Thèse du Dr Baudoin Aurore [26]

La thèse du Dr Baudoin est une étude prospective descriptive et analytique de la couverture vaccinale anti-papillomavirus des jeunes filles en région PACA.

Les facteurs de risque associés à un refus de rattrapage retrouvés parmi 1144 jeunes filles non vaccinées (soit 33.6% des participantes à l'étude) étaient :

- La méconnaissance des effets du vaccin (63%),
- La peur des effets secondaires (48%)
- Les actualités médiatiques (10.2%)
- Le prix de la vaccination (4.1 %)

Le Dr BAUDOUIN a aussi montré que certains facteurs influençaient significativement la vaccination ($p \leq 0.001$) :

- Le niveau socio-professionnel des parents : les parents ayant fait des études supérieures ou travaillant dans le milieu médical étaient plus vaccinés que les enfants d'artisans, d'agriculteurs, d'ouvriers, d'employés, de retraités ou de chômeurs.
- Un FCU déjà réalisé ou un antécédent de CIN1 diminuait de manière importante le fait d'être vacciné.
- Etonnamment les étudiantes qui manquaient d'information sur les effets secondaires du vaccin étaient plus vaccinées que les autres. La connaissance du vaccin provenait essentiellement du médecin traitant, des médias, de la famille et du lycée.
- L'avis favorable du médecin traitant pour le vaccin.
- Les étudiantes sexuellement actives étaient significativement plus vaccinées.

Parmi les 1144 jeunes filles le taux de vaccination atteignait 41.6 %

B. Thèse du Dr ARIEY-BONNET Sarah. [27]

La thèse du Dr ARIEY-BONNET qui est une étude épidémiologique observationnelle descriptive et analytique. Elle porte sur « l'évaluation des connaissances et des facteurs influençant la vaccination anti-papillomavirus chez les parents de jeunes filles âgées de 11 à 19 ans ». Elle étudie les raisons pour lesquelles leurs filles n'ont pas été vaccinées :

- 36,2 % disent que le vaccin ne leur a pas été proposé
- 36.2% ont peur des effets secondaires potentiels
- 23.1% ont entendu dans les médias que ce vaccin était responsable de la survenue de maladie auto-immune
- 40,5% pensent que le vaccin n'a pas assez de recul d'utilisation
- 17,5% ont refusé pour une autre raison.

C. Thèse du Dr MAGNE Nathalie [28]

La thèse-article du Dr MAGNE est une étude prospective réalisée sur les parents de jeunes filles de moins de 18 ans, ayant consulté un médecin généraliste installé en ville de juillet à octobre 2013.

Les facteurs statistiquement associés ($p < 0.05$) à un refus étaient :

- L'absence de recommandation médicale
- La peur des effets indésirables
- L'absence de confiance dans les industries pharmaceutiques
- L'inefficacité du vaccin
- L'absence de recul sur les effets du vaccin
- La faible mortalité du cancer du col
- Un trop grand nombre de vaccins recommandés

Dans cette thèse il n'a pas été retrouvé un lien statistiquement significatif avec la profession des parents.

D. Thèse du Dr ROUX Christelle. [29]

Etude transversale descriptive sur les adolescents de 14 à 18 ans scolarisés dans les lycées publics varois du 16 septembre 2013 au 16 décembre 2013. L'étude montrait un taux de vaccination de 24.1% chez les jeunes filles.

Les causes de non vaccination étaient :

- Le vaccin n'a jamais été proposé 37.7%
- Appréhension des effets secondaires 28.9%
- Le refus parental 25.6%
- Le refus médical (médecin traitant ou gynécologue) 10.3%

E. Vaccinoscopie 2012 [17]

L'étude Vaccinoscopie recueillait des données auprès d'un échantillon de 1136 mères d'adolescentes âgées de 14 à 16 ans via un questionnaire rempli sur internet où elles renseignaient les vaccinations de leurs filles. L'étude notait aussi l'avis de mères sur le vaccin :

- Le refus des mères pour les effets secondaires 28.9%
- Vaccin pas utile 8.1%
- Vont dans le sens de leur médecin généraliste 70%

L'étude montrait aussi les intentions des mères : 37,6% déclaraient avoir vacciné leur fille, 27,1% pensait qu'elles le feraient, 15,3% hésitaient, et 19,7% étaient contre la vaccination.

F. Vaccination anti-HPV en Picardie : couverture vaccinale et déterminants socio-économiques. [14]

Cette étude réalisée en Picardie avait pour objectif principal de quantifier la baisse de la vaccination. Son objectif secondaire regroupait les causes qui influencent la vaccination :

- La participation du médecin généraliste
- Le niveau d'éducation
- La connaissance du virus
- Les effets secondaires du vaccin
- Les croyances

G. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters : a quantitative-qualitative study. [30]

Dans cette étude qualitative et quantitative menée en Rhône-Alpes, un entretien a été réalisé sur 210 mères concernant leurs réticences à la vaccination anti HPV :

- 54.9% des femmes citaient la peur des effets secondaires, elles parlaient également du risque dû à la sclérose en plaque (SEP) qu'elles corrélaient à la polémique de l'hépatite B.
- 14.1 % se rangeaient à l'avis de leur médecin généraliste
- 7% préféraient laisser leurs filles décider elles-mêmes.

H. Évaluation de la couverture vaccinale du vaccin anti-HPV : résultats d'une enquête auprès des lycéennes et étudiantes de la région PACA. [31]

Dans cette étude réalisée par questionnaire, sur 2018 jeunes filles scolarisées en lycée ou à l'université, on a noté que 703 jeunes filles refusaient de se faire vacciner :

- 4.7% évoquaient le prix du vaccin
- 42.4% avaient peur des effets secondaires
- 44.8% manquaient d'information
- 17.4% ne se sentaient pas concernées

I. Eligibility and willingness of first-year students entering university to participate in a HPV vaccination catch-up program. [32]

Le service interuniversitaire de médecine préventive et de promotion de la santé de Toulouse a mené une étude de janvier à avril 2008 par questionnaire sur le papillomavirus sur 606 étudiantes de première année. Parmi les jeunes filles non vaccinées, les causes de refus ont été les suivantes :

- Manque de connaissances sur la vaccination : 56.5%
- Peur des effets indésirables : 21.5%
- Ne se considèrent pas à risque : 11,0%
- Coût de la vaccination : 4.8%
- Ne sont pas convaincues de l'importance de la vaccination : 1.4%
- Déconseillé par le médecin ou les relations étroites : 1.0%
- Autres (déjà infectés par le VPH (1), peur des injections (2), indécis (3)) : 3.3%

IV. ANALYSE

A. Le Coût

En France, le taux de remboursement de ces vaccins est de 65% du prix du vaccin, ce qui a pour conséquence que Gardasil ® est la cinquième dépense médicale la plus élevée du régime principal de l'Assurance maladie nationale française en 2008. [33]

Le prix officiel du Gardasil est de 121,08 € en 2017. A sa sortie officielle le 11 juillet 2007 son prix était de 135.60€. [34] Il est pris en charge à 65% par la sécurité sociale soit un coût pour la sécurité social d'environ 157€ pour 2 doses et 236€ pour 3 doses. Bien entendu il faut rajouter le prix de la consultation du médecin généraliste à 25€. Le coût pour le patient sans mutuelle est alors d'environ 42€ par vaccin et de 8.75€ pour la consultation chez le médecin généraliste.

B. Les Médecins

1. Les réticences des médecins généralistes

Une étude menée via un questionnaire sur les médecins généralistes de la région Rhône-Alpes a permis d'analyser le comportement des médecins vis-à-vis des différentes vaccinations en comparant leurs attitudes par rapport à leurs patients et à leur propre famille. Les résultats montrent une différence significative ($p < 0.001$) sur la vaccination du HPV et de l'hépatite B. En effet les médecins vaccinent moins leurs proches pour ces 2 vaccins. [35]

L'étude Vaccinoscopie menée via internet sur la vaccination HPV regroupe 1136 mères qui ont déclaré que la première source d'information était le médecin de famille dans 92.4% des cas.

On constate que les femmes ayant été informées par leur médecin généraliste du vaccin soit 72.2% des femmes de l'étude avaient vacciné leurs filles dans 42.1% des cas contre 4.5% des mères non informées.

Ce rôle de prévention du médecin généraliste est l'axe principal que la santé publique doit employer pour augmenter le taux de vaccination. **[17]**

Une autre étude a été menée par des questionnaires distribués aux médecins (généraliste, pédiatre et gynécologue de la région PACA. Au total 359 médecins ont rempli le questionnaire soit 36.3% des médecins sollicités.

L'analyse montre que 95.8% des médecins sont favorables à la vaccination en général et 89.6% précisément pour le HPV mais l'étude montre aussi un manque de connaissance sur le virus.

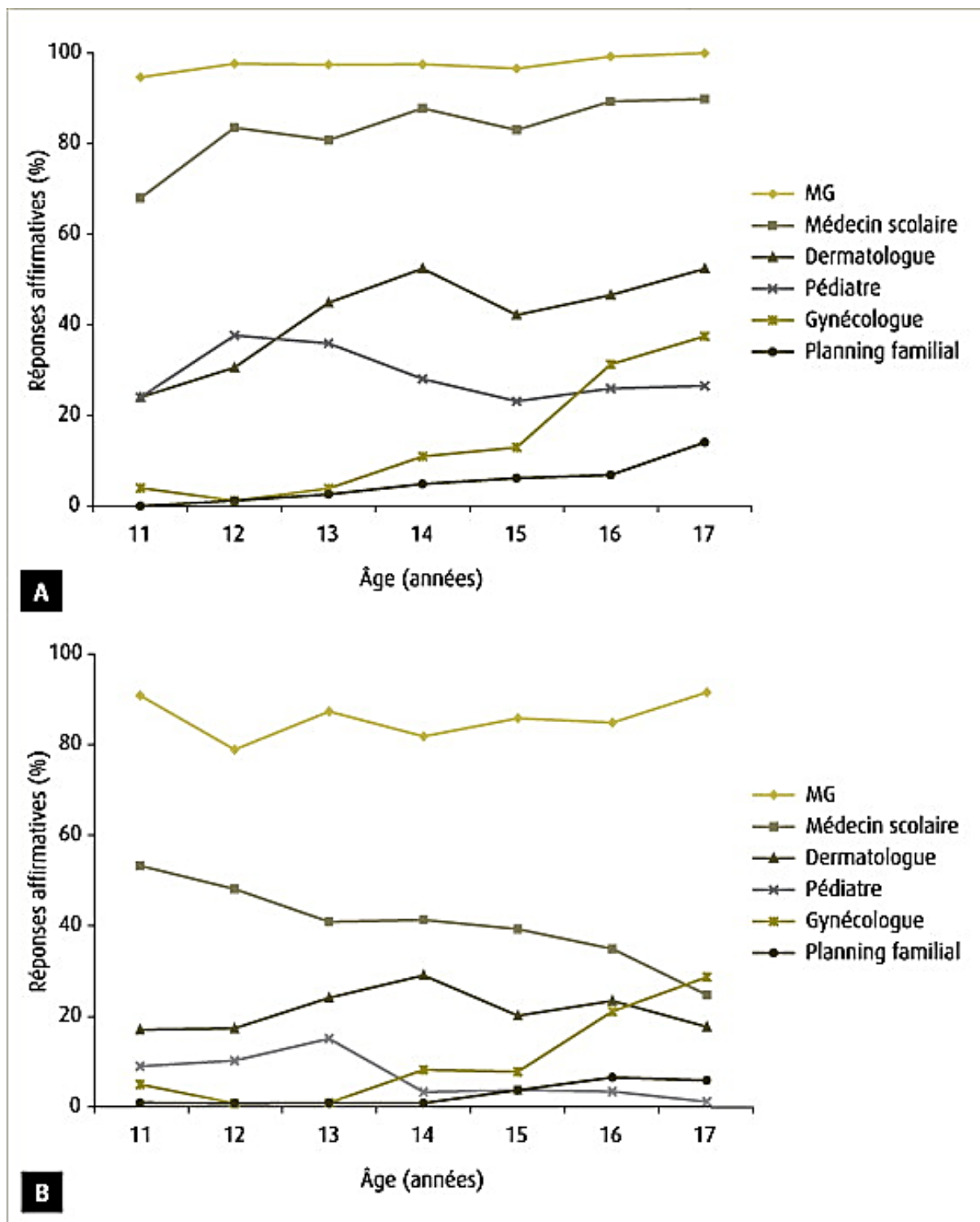
Seulement 49% des médecins étaient conscients que l'infection régresse spontanément, et 31.4% pensent que les condylomes peuvent dégénérer en cancer. Certes cette étude a été menée en mai 2008 soit un peu plus d'un an après la sortie du vaccin. Les connaissances des médecins étaient sûrement moins étendues qu'à l'heure actuelle. **[36]**

Dans un article publié par InVS, une étude menée sur les médecins généralistes de la région PACA en 2016 montrait que seulement 60% étaient favorables à la vaccination pour le HPV contrairement à 97% pour le DTP ou le vaccin Rougeole - Oreillons - Rubéole. **[37]**

En pratiquement 8 ans, les convictions sur la vaccination ont largement changé. On constate une baisse de 29% de médecins favorables. Si ceux-ci ne la préconisent pas, il sera difficile d'augmenter son taux en France.

2. La place du médecin généraliste

Une enquête réalisée par un institut de sondage sur des françaises a montré que les jeunes filles de 11 à 17 ans consultaient le plus fréquemment leur médecin généraliste par rapport à d'autres médecins comme le médecin scolaire, le pédiatre, le dermatologue, le gynécologue ou le médecin du planning familial. Le diagramme ci-dessous met en évidence la place importante que tient le médecin généraliste au sein de la famille :



Si l'on veut augmenter le taux de vaccination, le médecin généraliste est le principal protagoniste pour cette évolution. [38]

C. Les Maladies auto-immunes : Guillain-Barré et SEP

Une étude cas témoins étudie le lien entre la vaccination par le quadrivalent Gardasil® et les désordres auto-immuns en France et dans toute l'Europe.

Le recrutement des patientes cas (femmes de 14 à 26 ans vivant en France) s'est fait par le biais de réseaux de centres intéressés par la recherche sur les maladies auto-immunes (Médecine interne, neurologie, rhumatologie, pédiatrie, endocrinologie et dermatologie) pendant 2 mois. Le recueil évaluait 6 maladies auto-immunes : Le purpura thrombocytopénique idiopathique ; les troubles du tissu conjonctifs tels que Le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde arthrite juvénile, myosite, et dermatomyosite ; La démyélinisation centrale et la SEP ; le syndrome de Guillain-Barré ; le diabète de type 1 ; les troubles de la thyroïde auto immune (Basedow, Hashimoto).

Le recueil des patientes témoins ont été recrutées par un réseau de médecins généralistes.

Il y avait 1 cas pour 4 témoins en moyenne avec des âges comparables à +/- 2 ans soit 211 cas pour 875 témoins.

Dans cette étude aucun lien n'a été trouvé entre la vaccination par le vaccin quadrivalent et les maladies auto-immunes. **[39]**

Une étude observationnelle longitudinale de type exposé/non exposé (1 exposé/2 non exposés) a été réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en association avec la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) afin d'étudier les risques dus à la vaccination anti-HPV. Le recueil de données concernait 2 256 716 jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012 qui ont été identifiées et suivies via les données de l'assurance maladie.

La survenue de 14 maladies auto-immunes a été étudiée : La SEP, le syndrome de Guillain Barré, Le lupus, les vascularites, la polyarthrite rhumatoïde (PR), les myosites et dermatomyosites, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le purpura thrombopénique immunologique, le diabète de type 1, les thyroïdites, les pancréatites, les maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et la maladie cœliaque.

Sur Les 2 256 716 jeunes filles, 3974 cas de maladie auto-immune ont été identifiés : 2978 chez les non vaccinés et 996 chez les vaccinés.

Toutes maladies auto-immunes confondues, il n'a pas été trouvé de différence significative entre les 2 groupes.

	Non exposé		Exposé		Analyse univariée	Analyse multivariée
	Nombre de cas	Incidence Standardisée	Nombre de cas	Incidence Standardisée	p	p
Affections démyélinisantes du SNC	219	5,8	82	5,9	0,89	0,72
Syndrome de Guillain Barré	21	0,4	19	1,4	<0.001	<0.001
Lupus cutané ou systémique	139	3,4	45	3,2	0,87	0,93
Sclérodermie localisée ou systémique	44	1,1	11	0,8	0,31	0,32
Vascularites	220	4,8	69	5,0	0,64	0,75
PR ou Arthrites juvéniles	308	6,7	99	7,1	0,58	0,86
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	36	1,1	15	1,1	0,91	0,56
Syndrome de Gougerot-Sjögren	13	0,3	5	0,4	0,90	0,99
Purpura thrombopénique immunologique	168	3,7	37	2,7	0,044	0,11
MICI	647	16,9	293	21,0	0,002	0,032
Maladie cœliaque	148	3,2	40	2,9	0,88	0,48
Diabète type 1	652	11,5	149	10,7	0,64	0,45
Thyroïdites	272	5,8	87	6,2	0,58	0,75
Pancréatites	190	4,8	68	4,9	0,80	0,31
Tout évènement d'intérêt	2 978	66,8	996	71,6	0,05	0,10

Deux maladies ont été identifiées comme ayant une différence significative, le syndrome de Guillain Barré et les MICI avec un $p < 0.05$ que ce soit en analyse univariée ou multivariée.

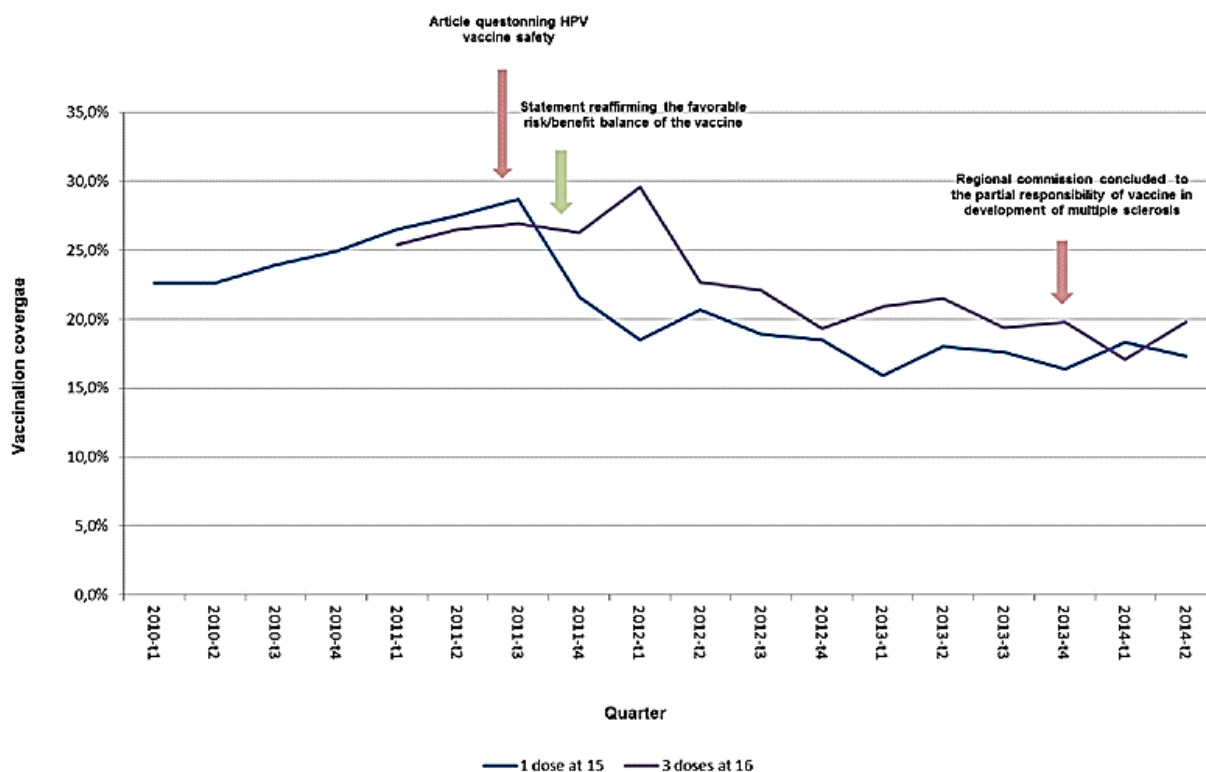
Des analyses complémentaires sur les MICI montrent qu'il y a sûrement eu un biais de causalité inverse dont il faudra investiguer ces résultats.

Pour le syndrome de Guillain Barré il a été clairement mis en évidence un lien de causalité de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles. [40]

D. Les Médias

Depuis la polémique dans les années 1990 en France contre le vaccin de l'hépatite B, il y a une population antivaccin qui a rendu difficile la mise en place du Gardasil.

Une étude met en corrélation la chute du taux vaccinal par rapport aux publications médiatiques et aux manifestations contre le vaccin. Les résultats de cette décroissance sont comparés aux buzz médiatiques dans le schéma suivant :



À l'été 2011 : des articles mettant en doute la sécurité des vaccins contre le HPV ont été publiés dans les médias laïcs, racontant les histoires d'adolescents ayant développé des manifestations neurologiques après la vaccination contre le HPV.

Un groupe de médecins qui s'oppose à la vaccination contre le HPV a organisé plusieurs manifestations, y compris une réunion publique avec des parlementaires, remettant en question la pertinence de la vaccination en plus du dépistage des lésions précancéreuses.

En octobre 2011, le Conseil supérieur de la santé publique a publié une déclaration réaffirmant le bilan avantageux / risque favorable de la vaccination contre le HPV.

À l'automne 2013, le débat a été réouvert avec la décision d'une commission régionale d'indemnisation pour accidents médicaux qui a conclu à la responsabilité partielle du vaccin contre le HPV dans le développement de la SEP chez une adolescente vaccinée. Cet événement a été signalé par les médias. [41]

E. L'efficacité du vaccin :

Une étude a été basée sur la théorie mathématique des épidémies (Kermack et McKendrick, 1927) et consiste en un système d'équations différentielles simulant la propagation de l'infection par le VPH et la progression du cancer du col de l'utérus. Elle montre que si 40% de la population féminine étaient vaccinées il y aurait une diminution de l'incidence du cancer de l'utérus de 48% en 50 ans. [42]

En Australie où la vaccination est financée par le gouvernement dans un programme scolaire, on note que 80% des jeunes filles ont reçu une dose de du vaccin et 70% les 3 doses. Une étude réalisée en 2011 (4 ans après l'introduction du vaccin) a montré que grâce à la vaccination le taux de consultation au centre de santé sexuelle de Melbourne pour des condylomes chez des jeunes filles de moins de 21 ans est passé de 19% avant le vaccin à 1.9% après le vaccin. Cette vaccination se répercute également sur les hommes du même âge avec un taux qui est passé de 17% à 3 %.

Cette étude a aussi montré une diminution des lésions cervicales de haut grade. [43]
[44]

Une autre étude a été réalisée en France pour présenter un modèle dynamique pour évaluer la progression du cancer du col de l'utérus suite à la vaccination. Plusieurs scénarios ont été envisagés en fonction du pourcentage de la population vaccinée.

Le scénario 1 est la représentation actuelle en France ; les scénarios 2 et 4 introduisent comme paramètre la vaccination chez les hommes ; le 3 un taux de vaccination autour de 80 % comme dans plusieurs pays Européens ; le scénario 5 prend en compte que la moitié des filles incluses dans l'étude sont déjà vaccinées.

Vaccine coverage	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
Women					<14 : 50%
[14–19]	30%	30%	80%	80%	30%
[20–24]	10%	10%	80%	80%	30%
Men					
[14–19]	-	30%	-	80%	-
[20–24]	-	10%	-	80%	-

Scenarios of vaccination considered in simulations.

Time after introduction of vaccine	10 years	20 years	50 years	100 years
Without vaccination	9.6	9.6	9.6	9.6
Scenario 1	8.9 (–7.3%)	6.5 (–32.3%)	1.6 (–83%)	0.5 (–94.8%)
Scenario 2	8.7 (–9.4%)	6.0 (–37.5%)	0.8 (–91.7%)	0.02 (–99.8%)
Scenario 3	8.1 (–15.6%)	4.8 (–50%)	0.5 (–94.8%)	0.05 (–99.5%)
Scenario 4	7.9 (–17.7%)	4.2 (–56.3%)	0.2 (–97.9%)	<10–5 (–100%)
Scenario 5	8.5 (–11.5%)	5.3 (–44.8%)	0.7 (–92.7%)	0.07 (–99.3%)

Vaccine coverage was supposed constant in each scenario. In parentheses, % of reduction in cervical cancer incidence compared to the case without vaccination.

Tous ces scénarios même le modèle avec une représentation actuelle du taux de vaccination montrent une diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus grâce au vaccin. [45]

F. Le Manque d'Information

Durant les mois de janvier de 2007 à 2009, une journée était consacrée aux réponses et interrogations des particuliers sur le cancer de l'utérus. Des gynécologues-obstétriciens en formation répondaient aux interrogations des appelants et recueillaient des informations sur la population. La moyenne d'âge des appels était de 45 ans. On dénombrait très peu de jeunes qui pourtant sont les plus concernés par le vaccin. Les recueils des données ont montré de nombreuses confusions entre les différents termes employés en médecine comme : HPV, FCU, test HPV. Ce standard téléphonique a montré les nombreuses lacunes de la population sur les connaissances de la population du HPV. Cette population est pourtant demandeuse d'informations et qui se fit aux médias pour répondre à ses interrogations. [46]

Dans l'étude menée sur les étudiantes toulousaines, le questionnaire contenait également un recueil des connaissances des universitaires.

On constate que 52.5% pensent que le frottis doit être réalisé tous les ans, seulement 5 % savent qu'il doit être réalisé tous les 3 ans à partir de 25 ans.

63.2% pensent qu'il doit être exécuté à partir du premier rapport sexuel.

Leurs principaux moyens d'information étaient dans 70.3% les médias, les renseignements par le médecin généraliste n'étaient que de 32.6%.

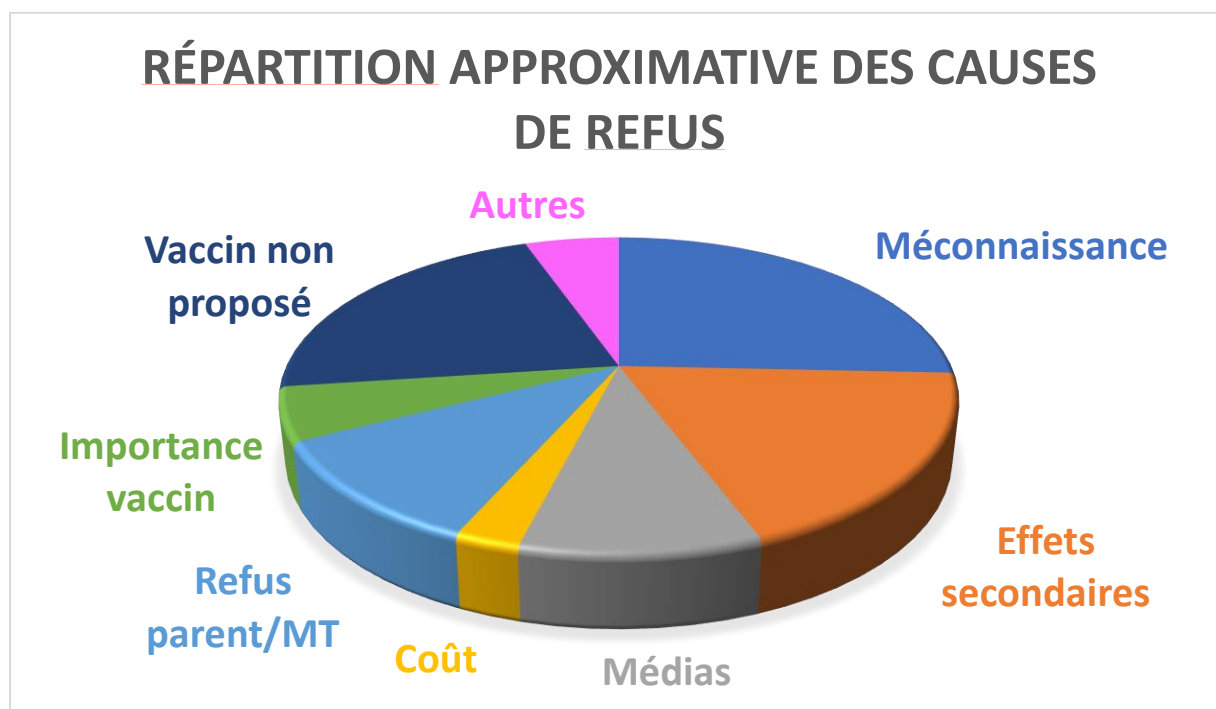
On note aussi que 32.5% avaient déjà eu un FCU avant l'entrée à l'université ce qui montrent aussi des impairs chez les professionnels de santé. [32]

V. DISCUSSION

Les pourcentages recueillis dans les différentes thèses et articles ont été réunis dans le tableau suivant :

	Dr Baudouin	Dr Arieu-Bonnet	Toulouse	PACA	Etude Vaccino-scopie	Rhône
Méconnaissance	63%	40.5%	56.5%	44.8%		14.1%
Effets secondaires	48%	36.2%	21.5%	28.9%	28.9%	54.9%
Médias	10.2%	23.1%				
Coût	4.1%		4.8%	4.7%		
Refus parent/MT			1%		35.9%	
Importance vaccin			1.1%	17.4%		
Vaccin non proposé		36.2%			37.7%	
Autres		17.5%	3.3%			7%

Le camembert suivant donne une répartition approximative des causes de refus :



On remarque que la méconnaissance et le fait que le vaccin ne soit pas proposé sont des causes importantes du refus à la vaccination.

La méconnaissance du HPV se retrouve dans pratiquement toutes les études. Le rôle du médecin généraliste est essentiel sur ce point. Une meilleure information sur le HPV et ses conséquences (cancer et condylomes) permettrait de mieux sensibiliser la population et augmenterait le taux de vaccination.

Des études ont aussi montré que les médecins généralistes étaient moins disposés à pratiquer ce vaccin par rapport aux autres vaccins tels que le ROR ou le méningocoque qui sont pourtant recommandés et non obligatoires jusque-là. De plus on constate qu'à la sortie du vaccin en France les généralistes vaccinaient beaucoup plus que maintenant. Les médias ont influencé les parents comme les médecins. Une meilleure formation sur les possibles effets du vaccin pourrait les rassurer et les inciterait à proposer plus facilement le vaccin.

L'obligation vaccinale pour les 11 vaccins va renforcer le caractère "secondaire" de ce vaccin dans l'esprit de la population. La difficulté que va engendrer l'acceptation de ces 11 vaccins par les parents, va d'autant plus compliquer la proposition d'un vaccin seulement recommandé.

Comme nous l'avons vu dans l'étude menée par l'ANSM, le vaccin entraîne effectivement un risque en ce qui concerne le syndrome de Guillain Barré, mais c'est la seule étude qui a pu trouver ce lien. Dans les autres pays tels que les Etats Unis, le Danemark ou la Suède, aucun lien n'a été retrouvé. Le syndrome de Guillain Barré est également induit par des infections ou toute stimulation du système immunitaire. Une augmentation du risque de ce syndrome a également été retrouvée avec la vaccination antigrippale. D'autres études à grandes échelles méritent d'être menées pour affirmer ou infirmer ce risque. En attendant, il est aussi de notre devoir d'en informer les parents.

En France actuellement, seulement 5 % de la population n'a pas de mutuelle puisqu'elle est devenue obligatoire pour tous les employés. Les patients sans emploi bénéficient généralement de la CMU (Couverture Maladie Universelle). [2] Le coût du vaccin ne devrait pas être un problème dans ces conditions, pourtant nous retrouvons

cette cause de refus dans 3 des études citées. On peut aussi penser que dans ce cas un manque d'information est à l'origine de ce refus.

De nombreuses études dans le monde ont montré l'efficacité du vaccin, comme nous l'avons vu en Australie, la vaccination des filles a permis de diminuer le taux de condylomes dans les 2 sexes. La même étude a montré une diminution des lésions dysplasiques. De nombreux modèles dynamiques ont mis en évidence la décroissance du cancer de l'utérus grâce à la vaccination. Un programme de vaccination mis en place dans le milieu scolaire permettrait une augmentation des vaccinations. Mais devant la polémique qui entoure le vaccin, diffusée par les médias, cette possibilité ne paraît pas envisageable.

Les 2 baisses importantes du taux de vaccination ont été clairement corrélées aux déclarations des médias mettant en cause le vaccin lors de troubles neurologiques déclarés chez des adolescentes. Une campagne de prévention et d'explications des réels risques encourus permettrait peut-être de rassurer les parents.

Un dépliant a été créé dans ce sens pour répondre aux craintes que nous avons retrouvé et cité dans cette thèse.

L'efficacité du vaccin

De nombreuses études de par le monde ont été effectuées sur l'efficacité du vaccin.

Toutes concluent à une nette diminution des lésions sur le col de l'utérus et donc du cancer du col de l'utérus ainsi qu'une baisse des taux de condylomes.

Les études ont aussi montré qu'en vaccinant les filles on diminue également le risque de condylomes chez les garçons.

Le coût du vaccin

Le vaccin est remboursé à 65% par la sécurité sociale ; votre mutuelle rembourse le reste. Pour les patients sans mutuelle, le prix est d'environ 50 euros par vaccin en comptant la visite chez le médecin généraliste.

Il est pris en charge à 100% chez les patientes avec la CMU.

 PLUS D'INFOS

 **l'Assurance
Maladie**

www.ameli.fr

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

www.ansm.sante.fr

0 800 00 00 00

Service & appel gratuits

Du lundi au vendredi de 8h à 17h

Document réalisé par **Virginie CHIRON**

**Human
Papillomavirus**

Frottis

**Cancer du col
de l'utérus**

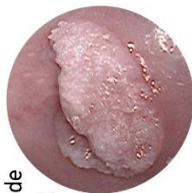


**RÉPONSES AUX
INTERROGATIONS ET
CRAINTES DES PARENTS**

Le Papillomavirus HPV

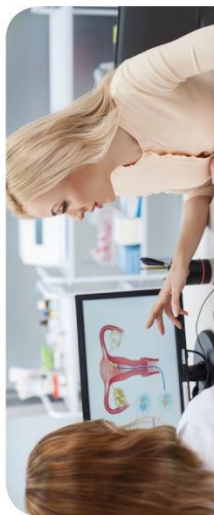
Ce virus est considéré comme une infection sexuellement transmissible. Il existe plus de 100 types de HPV. Ceux responsables du cancer du col de l'utérus sont dans 70 % des cas le HPV 16 et le HPV 18. Il touche 50 à 80 % des femmes durant leur vie. Il peut provoquer des lésions sur le col de l'utérus (HPV 16 et 18 principalement) qui peuvent si elles évoluent être responsable du cancer du col de l'utérus.

Mais il est aussi responsable de lésions bénignes et indolores (HPV 6 et 11) qui ressemblent à des verrues et se développent sur les organes génitaux appelées condylomes.



Le préservatif n'en protège que partiellement.

Le frottis cervico-utérin



Il peut être réalisé par votre médecin traitant ou votre gynécologue.

Les recommandations actuelles préconisent le premier frottis à partir de l'âge de 25 ans.

Il doit être renouvelé un an après le premier puis réalisé tous les 3 ans de 25 à 65 ans.

Il s'agit d'un prélèvement qui se réalise à l'intérieur du vagin au niveau du col et qui est ensuite analysé afin de trouver des lésions anormales.

Le Cancer du Col de l'Utérus



Il est responsable d'environ 1000 morts par an en France. Le Papillomavirus est responsable dans 99 % des cas.

La prévention se fait par le vaccin et par le frottis tous les 3 ans.

Les autres facteurs de risque associés au cancer du col sont :

- L'âge
- Le tabac
- La multiplicité des partenaires
- Le premier rapport précoce
- La co-infection au HIV et chlamydiae

2 Vaccins

Ils peuvent être réalisés conjointement au vaccin du DTPolio dont le rappel est à 11 ans.



➔ **Cervaxis® :**
protection contre HPV 16/18

De 11 à 14 ans : 2 doses à 0 et 6 mois

De 15 à 19 ans : 3 doses à 0, 1 et 6 mois



➔ **Gardasil® :**
protection contre HPV 6/11/16/18

De 11 à 13 ans : 2 doses à 0 et 6 mois

De 14 à 19 ans : 3 doses à 0, 2 et 6 mois

⚠ **Ils ne dispensent pas de réaliser les frottis tous les 3 ans.**

Les effets secondaires du Vaccin :

Devant la polémique suite aux vaccinations anti-HPV, l'agence nationale de sécurité du médicament a réalisé une étude sur plus de 2 millions de jeunes filles en comparant les survenues de 14 maladies auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées ou non vaccinées.

Une seule maladie auto-immune a un risque minime d'apparaître : le syndrome de Guillain Barré. C'est une maladie qui attaque les nerfs au niveau périphérique.

Le risque serait de 1 à 2 cas supplémentaires pour 100 000 personnes, ce qui reste très faible.

VI. CONCLUSION

Toutes les études menées en France ont démontré le faible taux de vaccination anti-HPV.

Si nous comparons les taux de vaccination français aux autres pays d'Europe ou dans le monde, ces derniers sont largement supérieurs chez nos voisins. Dans ces autres pays la vaccination se fait souvent au niveau scolaire à la différence de la France où le vaccin est seulement recommandé et dépend en grande majorité de l'avis du médecin généraliste.

A ce jour la France n'a réalisé que des études basées sur des modèles dynamiques. Une étude de forte puissance sur l'efficacité du HPV serait souhaitable.

Devant les anciennes polémiques suite aux vaccinations pour l'hépatite B et plus récemment sur le HPV, l'information aux parents est la meilleure stratégie afin de permettre l'augmentation de la couverture vaccinale. La lutte contre les croyances fait partie de notre travail. Les étudiants devraient être formés dès le début de leurs cursus à répondre simplement aux parents afin d'éviter l'anxiété croissante amplifiée par les médias.

Le haut conseil de la santé publique préconise depuis le 10 février 2017, le changement de la vaccination anti-HPV par le vaccin nonavalent dès qu'il sera disponible. Pourtant les nouvelles recommandations du ministère de la Santé rendant obligatoires les vaccinations contre 11 maladies n'incluent pas cette vaccination. Cette mesure risque de se faire au détriment de la vaccination anti-HPV qui est déjà très insuffisante en France en la stigmatisant comme optionnelle.

Le dépliant pourrait améliorer la connaissance du vaccin et de ces effets secondaires. La consultation de ce triptyque en salle d'attente favoriserait un dialogue parents/médecin.

Cette thèse est au cœur de l'actualité. La sortie du nouveau vaccin nonavalent devra être accompagnée d'une importante campagne de prévention relayée par les différents supports médiatiques et par l'ensemble du corps médical. Les moyens comme la production de vidéos visibles sur You Tube et dans l'esprit du temps, devrait entrer dans les moyens de lutte des autorités de santé.

Cette information pourrait éviter un nouveau refus de la population française et permettrait dans un avenir proche d'inclure le vaccin nonavalent dans les vaccinations obligatoires.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vaccins obligatoires en Italie : 130 familles demandent l'asile politique à l'Autriche [Internet]. Marianne. 2017. Disponible sur: <https://www.marianne.net/monde/vaccins-obligatoires-en-italie-130-familles-demandent-l-asile-politique-l-autriche>
- [2] Beaudin S, Naspetti M, Montixi C, Journo C. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances Dossier scientifique à destination des enseignants. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/Thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
- [3] CNGOF. Cours Item 147 : Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin : Lésions bénignes du col utérins .pdf [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147_3/site/html/cours.pdf
- [4] Comment se présentent les condylomes? [Internet]. Disponible sur: <http://cliniquelactuel.com/Comment-se-presentent-les-condylomes>
- [5] Leroy J-L, J. Gondry J. Le programme de dépistage français : historique et modalités [Internet]. Disponible sur: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/249/69-80.pdf>
- [6] Wafo E, Ivorra-Deleuze D, Thuillier C, Rouzier R. [Evolution of the awareness of Human Papillomavirus (HPV) in the French population: Results of a telephonic inquiry]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). juin 2010;39(4):305-9.
- [7] Comité éditorial pédagogique UVMaF. Cours Les examens para cliniques en gynécologie [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-gynecologie/examen_paraclinique/site/html/4.html
- [8] ciginfo. Gestion d'un Frottis ASC-US (INCA 2017). Cercle pyrénéen de gynécologie [Internet]. Disponible sur: <http://cerclepyreneen.fr/?p=1625>
- [9] HAS. Fiche de synthèse -Recommandations-Dépistage cancer du col de l'utérus. [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/Application/pdf/201011/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_lut erus.pdf

- [10] Bresse X, Adam M, Langeron N, Roze S, Marty R. A comparative analysis of the epidemiological impact and disease cost-savings of HPV vaccines in France. *Hum Vaccin Immunother.* avr 2013;9(4):823-33.
- [11] GARDASIL 9 - MesVaccins.net [Internet]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-99>.
- [12] Gaudelus J, Cohen R, Martinot A, Stahl J-P, Lery T, Le Danvic M, et al. [HPV vaccination is still difficult to implement]. *Med Mal Infect.* juill 2014;44(7):289-91.
- [13] Buscail C, Gagnière B. Vaccination coverage of adolescents: Results of a Defense and Citizenship Day-based survey. *Med Mal Infect.* févr 2016;46(1):25-31.
- [14] Ganry O, Bernin-Mereau A-S, Gignon M, Merlin-Brochard J, Schmit J-L. Human papillomavirus vaccines in Picardy, France: coverage and correlation with socioeconomic factors. *Rev Epidemiol Sante Publique.* oct 2013;61(5):447-54.
- [15] Bertaut A, Chavanet P, Aho S, Astruc K, Douvier S, Fournel I. HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: a declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2013;170(2):526-32.
- [16] Lions C, Pulcini C, Verger P. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. *Med Mal Infect.* mai 2013;43(5):195-201.
- [17] Rouzier R, Giordanella J-P. Coverage and compliance of Human Papilloma Virus vaccines in Paris: demonstration of low compliance with non-school-based approaches. *J Adolesc Health.* sept 2010;47(3):237-41.
- [18] Denis F, Cohen R, Stahl J-P, Martinot A, Dury V, Le Danvic M, et al. Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopie(®) data. *Med Mal Infect.* janv 2014;44(1):18-24.
- [19] Baldauf J-J, Delarue E, Fender M. Prévention du cancer du col de l'utérus en France : Etat actuel et perspectives au vu des résultats du programme pilote Alsacien.
- [20] Riethmuller D, Ramanah R, Pretet J-L, Mougin C. [Integrating HPV testing for primary screening?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr 2008;37 Suppl 1:S139-151.
- [21] Detournay B, Granados-Canal D, El-Hasnaouil A. [Assessing the incidence of papillomavirus infections in France]. *Gynecol Obstet Fertil.* févr 2009;37(2):125-30.

- [22] Collège Français des pathologistes. Item 297 (ex item 147) – Tumeurs du col utérin. 2013
- [23] Zoom - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/13-14-15/zoom/zoom_Art4-Fig3.html
- [24] Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Charlot J-F, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 15 janv 2008;122(2):428 32.
- [25] Comité éditorial pédagogique UVMaF. Examens cytologiques : le frottis cervico utérin (FCU) [Internet]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-gynecologie/examen_praclinique/site/html/4.html
- [26] Baudoin A, Sabiani L, Oundjian F, Tabouret E, Agostini A, Courbière B, et al. [HPV prophylactic vaccine coverage and factors impacting its practice among students and high school students in Marseilles' area]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2015;44(2):126 35.
- [27] Arieu-Bonnet S, Poujol J-L. Evaluation des connaissances et facteurs influençant la vaccination anti-papillomavirus chez les parents de jeunes filles âgées de 11 à 19 ans. Université Aix-Marseille. Faculté de Médecine.
- [28] Magne N, Griguer Y. Les freins à la vaccination contre les HPV chez les parents de jeunes filles de moins de 18 ans. Université Aix-Marseille. Faculté de Médecine.
- [29] Roux C, Agostini A. Vaccin anti Papilloma Virus (Gardasil-Cervarix) : étude des facteurs de refus de la vaccination chez les jeunes filles de 14 à 18 ans dans les départements Varoises : Etat des lieux des connaissances sur ce sujet des jeunes filles et garçons : réflexion éthique sur la vaccination. Université Aix-Marseille. Faculté de Médecine.
- [30] Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard A-C, Régnier V, et al. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC Public Health*. 27 nov 2012;12:1034.
- [31] Sabiani L, Bremond A, Mortier I, Lecuyer M, Boubli L, Carcopino X. [HPV prophylactic vaccine coverage in France: Results of a survey among high school and university students in Marseilles' area]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. avr 2012;41(2):136 44.

- [32] Mehu-Parant F, Rouzier R, Soulat J-M, Parant O. Eligibility and willingness of first-year students entering university to participate in a HPV vaccination catch-up program. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* févr 2010;148(2):186 90.
- [33] Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine.* 27 avr 2011;29(19):3610 6.
- [34] Bergeron C, Largeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008;24(1):10 9.
- [35] Killian M, Detoc M, Berthelot P, Charles R, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Vaccine hesitancy among general practitioners: evaluation and comparison of their immunisation practice for themselves, their patients and their children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2016;35(11):1837 43.
- [36] Piana L, Noel G, Uters M, Laporte R, Minodier P. [Standpoint and practice concerning the human Papillomavirus vaccine among French family physicians]. *Med Mal Infect.* oct 2009;39(10):789 97.
- [37] Collange F, Fressard L, Pulcini C, Launay O, Gautier A, Verger P. Opinions des médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur sur le régime obligatoire ou recommandé des vaccins en population générale. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016; (24-25):406-13. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/24-25/2016_24-25_1.html
- [38] Malvy D, Grangé G, Lançon F, El Hasnaoui A. [Prevention of human papillomavirus (HPV)-induced infections: access of adolescent girls to health care. A population-based, cross-sectional observational study]. *Presse Med.* janv 2008;37(1 Pt 1):21 9.
- [39] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med.* avr 2014;275(4):398 408.
- [40] Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>

- [41] Fonteneau L, Ragot M, Parent du Châtelet I, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. The use of reimbursement data for timely monitoring of vaccination coverage: the example of human papillomavirus vaccine following public concerns about vaccine safety. *BMC Public Health*. 12 déc 2015;15:1233.
- [42] Ribassin-Majed L, Hill C, Lounes R. Efficacy of vaccination against HPV infection to prevent cervical cancer in France. *Public Health*. janv 2015;129(1):78-81.
- [43] Heard I, Floret D. [Age for HPV vaccination: recommendations from the French high council of public health]. *Med Sci (Paris)*. déc 2013;29(12):1161-6.
- [44] Read TR, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011 ; 87 : 544-7.
- [45] Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S. Efficacy of vaccination against HPV infections to prevent cervical cancer in France: present assessment and pathways to improve vaccination policies. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32251.
- [46] Wafo E, Ivorra-Deleuze D, Thuillier C, Rouzier R. [Evolution of the awareness of Human Papillomavirus (HPV) in the French population: Results of a telephonic inquiry]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. juin 2010;39(4):305 9.

VIII. LISTE DES ABREVIATIONS :

AGC : atypical glandular cells ; atypie des cellules glandulaires

AIS : Adénocarcinome in situ

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ASC-H : Atypical squamous cells cannot exclude HSIL; Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance ; atypies épithéliales malpighiennes de signification incertaine

CIN : Carcinome in situ non-invasive

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

DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite

DU : Diplôme universitaire

EGB : L'Échantillon généraliste de bénéficiaires est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues.

FCU : Frottis Cervico Utérin

HPV : Human papilloma virus

HSIL : High grade Superficial Intra-epithelial Lesion ; lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade).

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IST : Infections sexuellement transmissible

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesions ; lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

SEV : Semaine de la vaccination

TV : Toucher vaginal

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

Introduction : Le taux de vaccination en France contre l'Human Papillomavirus (HPV) est seulement de 17%. L'objectif principal de cette thèse est de regrouper les données recueillies dans différentes thèses et articles pour permettre de cibler les causes de refus et de répondre clairement aux interrogations des parents sur les risques liés à la vaccination anti-HPV.

Matériel et méthode : Une revue systématique de la littérature a été menée à partir de la base de données Medline via PubMed sur des articles publiés de juin 2005 à mars 2017 et à partir de thèses de médecine générale de Marseille.

Résultats : La méconnaissance et l'absence de proposition du vaccin sont des causes importantes de refus. Le rôle du médecin généraliste est essentiel pour l'information sur le HPV et ses conséquences (cancer et condylomes). Les médias ont influencé les parents et les médecins. Une étude a montré qu'il y a eu 2 baisses importantes des taux de vaccination suite à une médiatisation défavorable qui mettait en avant les effets secondaires du vaccin. Une seule étude retrouve un lien de causalité entre la vaccination et l'apparition de la maladie de Guillain Barré ($p < 0.005$). Le risque augmenterait de 1 à 2 cas pour 100000 personnes. L'efficacité du vaccin n'est plus à prouver, toutes les études montrent clairement une baisse notable des lésions dysplasiques et des condylomes.

Conclusion : Le médecin généraliste est une pièce maitresse pour permettre l'augmentation du taux de vaccination. Pour la sortie du vaccin nonavalent, il est capital d'effectuer une campagne de prévention. Celle-ci devra être relayée par les différents supports médiatiques et par l'ensemble du corps médical pour éviter un nouveau refus de la population française.

Mots clés : HPV / vaccination / France / effets secondaires / maladie de Guillain Barré/ médecine générale.