

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2023

Thèse n°133

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par LOENGTEN Clémence

Née le 14 octobre 1992 à Poitiers (86)

Le 15 décembre 2023 à Bordeaux (33)

**Freins à la vaccination contre les papillomavirus humains :  
étude quantitative chez les parents de jeunes  
adolescent(e)s de 11 à 17 ans dans les départements de la  
Gironde et des Landes (France).**

Sous la direction du Dr Julien DESCHAUME

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Monsieur le Professeur Yves MONTARIOL	Rapporteur
Monsieur le Professeur William DURIEUX	Examineur
Madame le Docteur Sophie GIBERT	Examinatrice
Monsieur le Docteur Julien DESCHAUME	Directeur

## Remerciements

À **Monsieur le Professeur Claude Hocke**, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À **Monsieur le Professeur Yves Montariol**, pour avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse, et de la juger. Merci pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À **Monsieur le Professeur William Durieux**, pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

À **Madame le Docteur Sophie Gibert**, pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta gentillesse, bienveillance, disponibilité et compagnonnage tout au long de mes années de remplacement.

À **Monsieur le Docteur Julien Deschaume**, pour avoir accepté de diriger mon travail, je te remercie pour ton intérêt, ta disponibilité tout au long de ce travail, ta gentillesse et patience depuis le début. Merci pour la confiance que tu m'as témoignée.

À tous les médecins rencontrés lors de mes stages et remplacements qui m'ont permis de trouver ma voie et de devenir la médecin que je suis aujourd'hui.

À mes parents, Bernard et Patricia, pour n'avoir jamais eu de cesse que de me soutenir dans toutes les épreuves de ma vie et de me pousser vers le haut. Merci pour votre dévouement depuis toutes ces années.

À mon frère, Maxime, merci d'avoir toujours été un modèle, et Christy, ta femme que nous sommes heureux de compter dans notre famille.

À toute ma famille, Françoise, Gilles, Nicole, Alain, merci pour votre affectueux soutien.

À Seilenn, Bérénice et Ida, mes plus belles rencontres de l'internat.

À Lucile, merci pour ton incroyable gentillesse, pour ces fous rires échangés dès la première minute à l'autre bout du monde.

À Carine, merci pour cette amitié pleine de bienveillance, de partage et d'entraide.

À Marine, merci pour ta gaieté constante, je suis très heureuse de pouvoir compter sur toi. Je vous souhaite de merveilleuses aventures de vie avec Charly.

À Coco, merci pour me faire toujours autant rire même en habitant à l'autre bout de la France.

A tous mes copains de Biarritz, merci pour tous ces moments de fêtes partagés avec vous.

À mes amis du Golf Bordelais, merci pour votre incroyable accueil dans cette merveilleuse famille golfique.

À mon équipe de joueuses du Golf Bordelais, merci pour tous ces moments de championnat partagés avec vous.

À Dimitri, nous pensons tous très fort à toi.

À Sébastien, merci pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien et d'avoir su me donner confiance dans cette dernière ligne droite.

## Table des matières

Liste des abréviations .....	6
1. Introduction .....	7
1.1 Les Papillomavirus Humains (HPV) .....	7
1.1.1 Historique .....	7
1.1.2 Structure.....	7
1.1.3 Classification.....	8
1.1.4 Physiopathologie.....	9
1.2 L'infection par les HPV.....	10
1.2.1 Transmission.....	10
1.2.2 Clinique.....	11
1.2.3 Épidémiologie.....	15
1.3 La prévention primaire : la vaccination anti-HPV .....	16
1.3.1 Les vaccins disponibles en France .....	17
1.3.2 Recommandations vaccinales .....	19
1.3.3 Contre-indications .....	22
1.3.4 Effets secondaires et sécurité .....	23
1.3.5 Efficacité .....	25
1.3.6 Durée de protection .....	28
1.3.7 Protection croisée .....	29
1.3.8 Impact de la vaccination.....	30
1.3.9 Couverture vaccinale.....	31
1.4 La prévention secondaire : le dépistage organisé .....	33
1.5 Question de recherche et objectifs de l'étude .....	40
2. Matériel et méthode.....	40
2.1 Type d'étude.....	40
2.2 Population source.....	41
2.3 Élaboration du questionnaire.....	41
2.4 Recrutement des médecins.....	43
2.5 Recueil des données.....	43
2.6 Analyse statistique des questionnaires .....	44
2.7 Aspects réglementaires et éthiques .....	45
3. Résultats .....	45
3.1 Participation des médecins .....	45
3.2 Caractéristiques et réponses de la population étudiée.....	45
3.2.1 Caractéristiques des parents interrogés.....	46
3.2.2 Caractéristiques des enfants .....	49
3.2.3 Vaccination des enfants .....	50
3.3 Analyse statistique des facteurs pouvant être liés à l'intention vaccinale.....	53
3.3.1 Analyses comparatives chez les filles .....	53
3.3.2 Analyses comparatives chez les garçons .....	54
4. Discussion .....	56
4.1 Méthodologie .....	56

4.1.1	Points forts de l'étude .....	56
4.1.2	Limites et biais de l'étude.....	57
4.2	Principaux résultats .....	59
4.2.1	Objectif principal .....	59
4.2.2	Objectifs secondaires .....	62
4.2.3	Autres résultats .....	65
4.3	Perspectives .....	66
5.	Conclusion.....	68
	Bibliographie.....	70
	Annexe 1 : Catégories socio-professionnelles, d'après la nomenclature 2003 de l'INSEE .....	79
	Annexe 2 : Questionnaire final .....	81
	Serment médical.....	84
	Résumé .....	85
	Abstract.....	86

## Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AGC	Atypie des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome endocervical in situ
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APV	Auto-Prélèvement Vaginal
ASC-H	Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade
ASC-US	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
CCU	Cancer du Col de l'Utérus
CIN	Néoplasie cervicale intra-épithéliale
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des personnes
CRCDC	Centres Régionaux de Coordination des Dépistages des Cancers
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Catégorie Socioprofessionnelle
EMA	Agence Européenne du Médicament
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Papillomavirus Humains
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
HSIL	Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IST	Infection Sexuellement Transmissible
LSIL	Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MST	Maladie Sexuellement Transmissible
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCU	Prélèvement cervico-utérin
PPV	Pseudoparticules Virales
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
TTC	Toutes Taxes Comprises

# 1. Introduction

## 1.1 Les Papillomavirus Humains (HPV)

### 1.1.1 Historique

Le premier papillomavirus animal a été décrit en 1933 par Richard Shope, virologue américain, qui a étudié les papillomes chez les lapins de garenne sauvages « verruqueux ».

Les papillomavirus humains (HPV) ont été décrits pour la première fois dans les années 1970 par les équipes du médecin et virologue allemand Harald zur Hausen. Ses premiers travaux sur le rôle des virus HPV dans le cancer du col de l'utérus (CCU) remontent à cette période où la majorité des chercheurs s'orientaient vers une implication des infections à Herpes virus ou des autres infections sexuellement transmissibles. Ils montrent que l'ADN des HPV16 et 18 est retrouvé dans la grande majorité des prélèvements biopsiques de CCU et des lésions précancéreuses. Les infections à HPV ont ensuite été impliquées dans la genèse des cancers de la vulve, de l'anus, du pénis et de la bouche.

Le prix Nobel de médecine lui a été décerné en 2008 pour ses travaux ayant mis en évidence le pouvoir pathogène des HPV et leur rôle dans la survenue du CCU, la même année que les Français Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier pour leur découverte du virus de l'immunodéficience humaine. (1)

Cette découverte s'est avérée extrêmement importante pour la prévention. En effet, le CCU est un des rares exemples de cancer résultant d'une cause unique, identifiée et évitable. Les travaux de Harald zur Hausen ont ouvert la voie à la prévention de ce cancer par la vaccination.

Ainsi, en 2017, deux chercheurs du « National Cancer Institute » aux Etats-Unis, Douglas Lowy et John Schiller, ont été lauréat du prix Lasker pour leurs travaux ayant permis le développement des vaccins contre les papillomavirus humains.

### 1.1.2 Structure

Les HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus à ADN double brin non enveloppés comportant une capsidie icosaédrique (20 faces). Leur génome est composé d'environ 8000 paires de bases et code pour deux protéines de structure formant la capsidie (protéine majeure L1 et mineure L2) et pour six protéines non structurales (protéines E1, E2, E4, E5, E6, E7) qui interviennent dans la réplication virale et dans la carcinogénèse (*figure 1*). Ce sont en particulier les oncoprotéines E6 et E7 qui inactivent respectivement p53 et pRb, deux protéines cellulaires suppresseurs de tumeur, et confèrent ainsi leur pouvoir oncogène à certains HPV.(2)

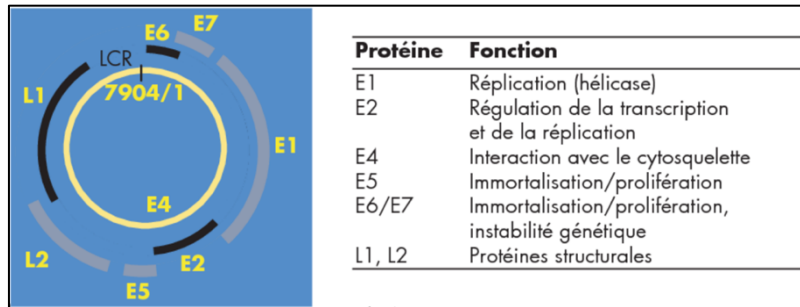


Figure 1: Structure du génome des papillomavirus humains à tropisme génital, type HPV16, et fonction des protéines virales (d'après (2))

### 1.1.3 Classification

A partir de la séquence génomique de L1, le gène codant pour la principale protéine de capsid, plus de 200 types de HPV (on parle de « génotypes ») ont été identifiés et caractérisés dont 120 sont susceptibles d'infecter l'homme (3) (figure 2). Parmi ceux-ci, 40 ont un tropisme spécifiquement génital.

La famille des *Papillomaviridae* est subdivisée en une douzaine de genres désignés par une lettre grecque ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ...). Chaque genre est divisée en espèces qui sont désignées par un chiffre. Enfin, au sein d'une espèce, les virus sont classés en types (HPV16, HPV18 ect). Les HPV sont désignés par un nombre croissant (HPV 1, HPV2 etc) donné en fonction de l'ordre chronologique de leur découverte.

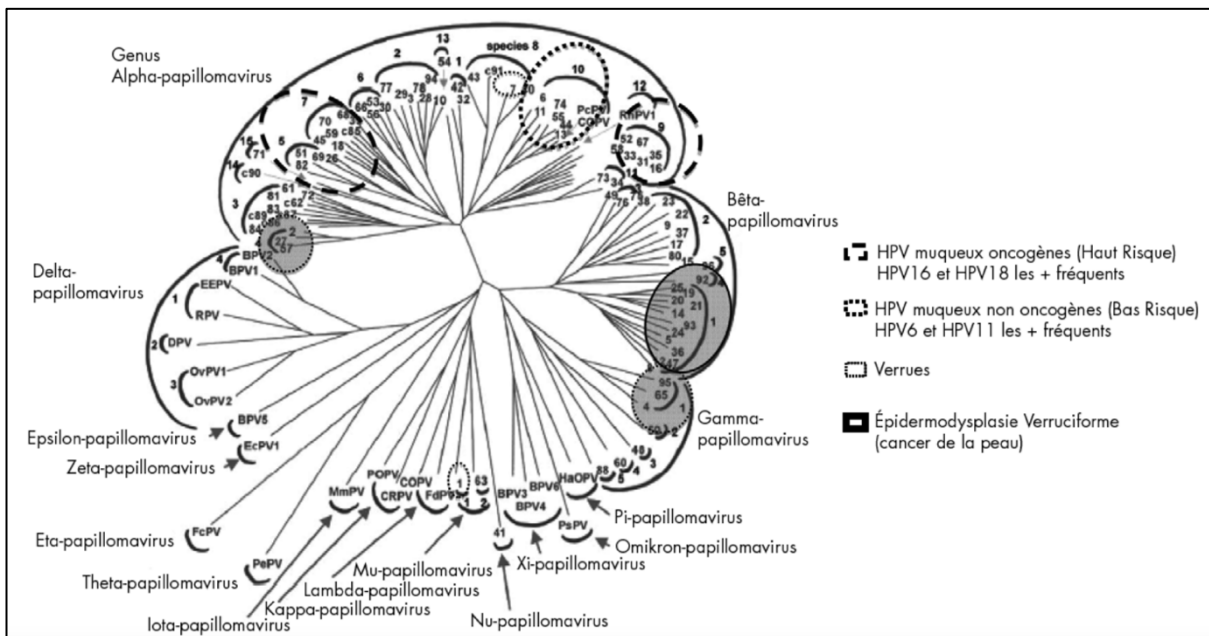


Figure 2: Classification des papillomavirus humains et animaux sur la base de la séquence du gène codant la protéine majeure de capsid L1, d'après (4)

Le papillomavirus est hautement spécifique de l'espèce hôte.

Les types de HPV sont catégorisés de diverses manières, notamment en fonction de leur capacité à induire un cancer : HPV « de bas risque » responsable des condylomes anogénitaux



(types 6, 11, 42, 43 notamment) et HPV « de haut risque » qui peuvent être responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses (*tableau 1*). Actuellement 12 types de HPV sont définis comme des types à haut risque oncogène, responsables de cancers chez l'être humain (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), le type 68 est classé comme probablement oncogène. Le risque d'oncogenèse varie selon le type, le HPV16 étant le type le plus oncogène et la cause d'environ 50% des cancers du col de l'utérus dans le monde (5,6). Les HPV16 et HPV18 représentent ensemble environ 70% des cancers du col de l'utérus. Ils appartiennent au genre « alpha » et respectivement, aux espèces « 9 » et « 7 ».

Type of genital lesion	HPV type	
	Less prevalent	More prevalent
Condylomata acuminata	42,44,51,53,83	6,11
Intraepithelial neoplasias	6,11,18,26,30,31,33,34,35,39,40,42,43,45,51,52,53,54,55,56,57,58,59,61,62,64,66,67,68,69,70,71,73,74,79,81,82,83,84	16
Cervical and other anogenital cancers	(6,11),18,31,33,35,39,45,51,52,54,56,58,59,66,68,69	16

**Tableau 1: Types de papillomavirus humains dans les lésions génitales, d'après (7).**

#### 1.1.4 Physiopathologie

Le papillomavirus se multiplie exclusivement dans les kératinocytes de la couche basale de l'épithélium malpighien de la peau et/ou de la muqueuse à partir d'une érosion ou d'une microlésion.

Les kératinocytes sont les cellules constituant 85% de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères (ongles, cheveux, poils). Ils synthétisent la kératine, une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau, qui assure à la peau sa propriété d'imperméabilité et de protection extérieure.

L'épiderme est divisé en 5 couches basées sur la morphologie des kératinocytes. De la profondeur vers la superficie : la couche basale (jonction avec le derme), la couche épineuse (ou supra-basale), la couche granuleuse, la couche lucide et la couche cornée.

Les kératinocytes passent progressivement de la couche basale vers les couches supérieures par différenciation cellulaire jusqu'à la couche cornée où ils forment une couche de cellules mortes nommées squames, par mort cellulaire. Cette couche constitue une barrière de protection et réduit la perte d'eau de l'organisme. Les kératinocytes sont en perpétuel renouvellement. Ils mettent environ 28 jours pour aller de la couche basale à la couche cornée.

Harald zur Hausen a démontré que l'infection virale et l'expression du gène viral dans la cellule infectée étaient nécessaires mais pas suffisantes pour la transformation tumorale de la cellule infectée. En effet, des modifications génétiques sont nécessaires. Elles sont liées à l'expression des oncoprotéines virales par les protéines E6 et E7 dits à « haut risque » induisant une instabilité chromosomique, l'accumulation de mutations et l'évolution vers la lésion précancéreuse et le cancer (7).

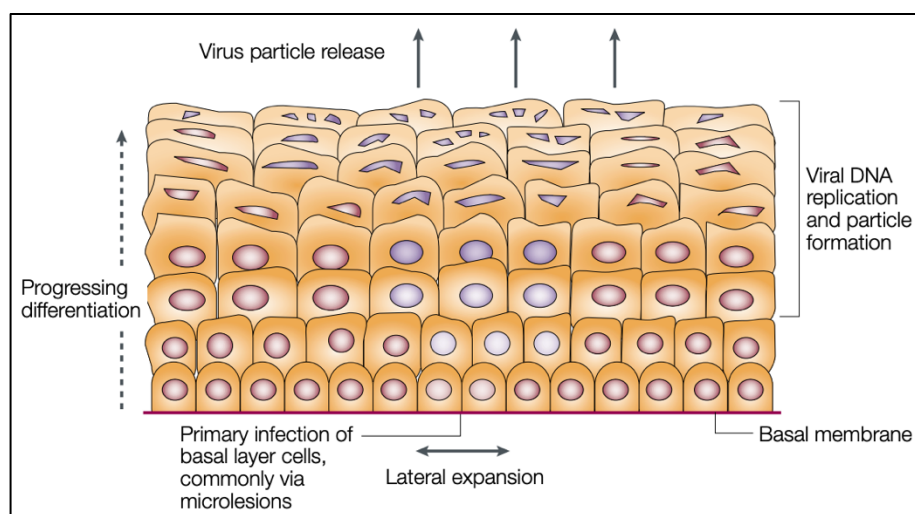
L'entrée de l'HPV dans la cellule basale, se fait par un mécanisme d'endocytose, processus d'entrée dans la cellule au cours duquel la membrane de la cellule enveloppe et absorbe une

particule (*figure 3*). La cellule basale alors infectée va se diviser et se propager latéralement. Une partie de la lignée va suivre la différenciation cellulaire de l'épithélium, depuis la couche basale jusqu'aux couches superficielles. Les gènes E6 et E7 sont exprimés précocement dans la couche basale puis en plus grande quantité dans la couche supra-basale. Les protéines de structure L1 et L2 sont exprimées en grande quantité uniquement au niveau des cellules les plus différenciées, dans les couches superficielles de l'épithélium, où a lieu l'assemblage final entre le matériel génétique du virus HPV et de sa capsid.

Les protéines virales E6 et E7, interagissent avec deux protéines suppresseurs de tumeurs p53 et pRb qui permettent normalement de conduire les cellules à l'ADN endommagé vers l'apoptose. En les inactivant, les protéines virales E6 et E7 permettent ainsi l'immortalisation de la cellule infectée par l'HPV. Progressivement des anomalies génétiques vont se rajouter et conférer le caractère malin à la cellule.

La protéine E4, dont l'expression augmente brutalement au cours de la phase tardive de réplication, facilite l'encapsidation du génome et la maturation des virions, et est capable de dégrader les cytokératines (protéines intermédiaires produisant des filaments et assurant un soutien mécanique dans les tissus épithéliaux) favorisant ainsi la libération des virions dans l'environnement.

Les cellules chargées de virions (forme finale de maturation qui est la forme libre extracellulaire infectieuse du virus) vont ainsi se lyser à la surface de l'épithélium, et permettre la diffusion du virus à des tissus supplémentaires. Ces cellules sont appelées koilocytes et sont visibles sur le frottis cervico-utérin, marqueur pathognomonique de l'infection par un HPV.



*Figure 3: Cycle viral du papillomavirus humain, d'après (7).*

## 1.2 L'infection par les HPV

### 1.2.1 Transmission

La structure de leur capsid les rend extrêmement résistants dans le milieu extérieur, ce qui explique leur transmission par contact direct cutané ou muqueux, mais aussi leur transmission indirecte par les sécrétions génitales, les surfaces inertes, les linges souillés ou les mains.(2)

L'infection au HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Tout contact sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection. Les préservatifs ne protègent qu'imparfaitement contre l'infection à HPV, car ils ne couvrent pas l'intégralité des parties génitales. En dehors de la vaccination, il n'existe pas d'autre mode de protection contre les HPV.

Il existe également des cas de transmission verticale à partir de condylomes maternels à forte charge virale, lors de l'accouchement, concernant les HPV 6 et 11. Ils sont responsables d'une papillomatose laryngée juvénile chez le nouveau-né, qui peut aboutir à une détresse respiratoire aiguë (8). L'HPV type 16 peut également être transmis lors de l'accouchement, il peut être retrouvé au niveau oro-pharyngé chez l'enfant mais, en général, cette infection est transitoire. Une récente méta-analyse, évaluant l'impact du mode d'accouchement sur la transmission verticale de l'HPV a confirmé ces résultats en rapportant des taux de transmission significativement plus faibles en cas de césarienne en comparaison à l'accouchement par voie vaginale (14,9% versus 28,2%, RR = 0,5 (0,34 – 0,78) (9).

### 1.2.2 Clinique

Les HPV sont la cause la plus courante d'infection virale des voies reproductives et provoquent un large éventail d'affections, tant chez la femme que chez l'homme, notamment des lésions précancéreuses susceptibles d'évoluer vers un cancer.

Quel que soit le type d'HPV, la primo-infection, qui apparaît dans plus de 60% des cas dans les cinq ans suivant les premiers rapports sexuels, est inapparente. Après celle-ci, la durée médiane de portage du virus est d'environ 15 mois au niveau du col de l'utérus et 12 mois au niveau de l'anus. Ce portage évolue dans plus de 90% des cas vers la clairance virale dans les 2 ans. Toutefois, dans près de 10% des cas, l'infection persiste et peut ensuite entraîner plusieurs années plus tard des lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus pouvant évoluer vers un cancer, mais également des lésions de l'anus, du pénis, du vagin, de la vulve et de l'oropharynx (gorge, amygdales et base de la langue).(5)

Chez les femmes l'infection persistante par des types oncogènes de HPV peut entraîner une néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) qui, en l'absence de traitement, est susceptible d'évoluer vers un cancer invasif du col de l'utérus.

Les facteurs viraux favorisant la persistance de l'infection HPV sont : une infection par un type d'HPV à haut risque oncogène, une charge virale élevée, une infection par certains variants viraux (variants plus ou moins virulents au sein d'un même type d'HPV).(7)

Certains facteurs endogènes sont également favorisants dans le processus de persistance de l'infection : l'âge, l'altération des défenses immunitaires cellulaires physiologiques (grossesse, ménopause), constitutionnelles (déficit immunitaire) ou acquises (infection par le VIH, immunosuppresseurs), le système HLA qui influence la réponse immune, l'imprégnation oestrogénique du col au cours de la grossesse, une parité élevée.(5,7)

D'autres facteurs extrinsèques peuvent favoriser l'infection à HPV comme la précocité des premiers rapports sexuels, la multiplication des partenaires sexuels, les co-infections avec une autre IST (Chlamydiae trachomatis, Herpès Simplex Virus), le tabagisme ou encore l'imprégnation oestrogénique du col liée à un traitement contraceptif oral au long cours.(5,7)

Une méta-analyse de 2017 a montré en revanche une diminution significative de la prévalence des HPV génitaux chez les hommes circoncis.(10)

Le cancer de l'anus lié au HPV peut affecter les hommes et les femmes, avec un risque plus élevé pour les personnes vivant avec le VIH, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (11) et les patients ayant eu une transplantation d'organe solide.

#### 1.2.2.1 Les condylomes

Le délai entre l'acquisition de l'infection HPV et l'apparition des condylomes acuminés est, en moyenne, de trois mois (trois semaines à huit mois). Les condylomes ano-génitaux sont retrouvés principalement au niveau de la marge anale, de la verge, de la vulve et du vagin. Ce sont des lésions fréquentes souvent récidivantes après traitement, et pouvant retentir sur la vie sexuelle et psychoaffective même si elles sont considérées comme bénignes. La transmission sexuelle des condylomes ano-génitaux implique la nécessité d'un dépistage des partenaires sexuels et la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles associées.

#### 1.2.2.2 Les cancers du col de l'utérus

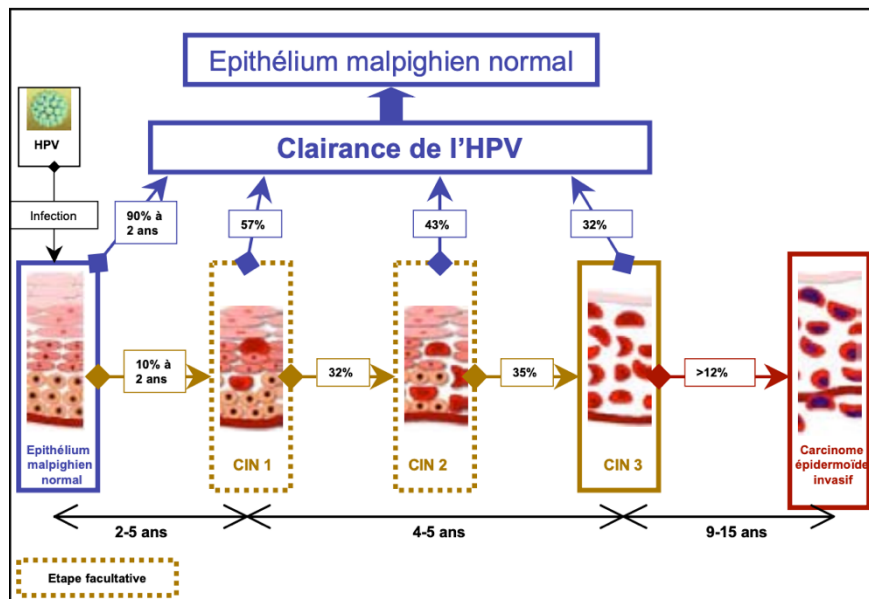
Une infection à HPV persistante, définie par la présence d'ADN d'un HPV de type spécifique dans des échantillons cliniques biologiques prélevés à plusieurs reprises au cours d'une période donnée (habituellement 6 mois), constitue un précurseur nécessaire du cancer du col de l'utérus.

Ainsi, dans 10% des infections à HPV, l'infection peut persister, d'abord sans conséquence cytologique ou histologique, puis se traduisant par de lésions histologiques précancéreuses pour lesquelles existe une classification précise.

Toutes ces lésions pré-cancéreuses ont une probabilité importante (de 32 à 57%) de régresser spontanément, d'autant plus s'il s'agit de lésions de bas grade. Dans le cas contraire, un cancer peut se développer 15 à 25 ans après l'infection (*figure 4*).

Les lésions les plus fréquentes affectent l'épithélium malpighien du col de l'utérus et sont situées la plupart du temps sur l'exocol. Elles sont appelées néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN. Elles sont classées en trois grades selon le degré d'envahissement de l'épithélium. La CIN 1 correspond à la présence d'une dysplasie limitée au tiers inférieur de la muqueuse cervicale (dysplasie légère). La CIN 2 correspond à des modifications cellulaires dysplasiques limitées aux deux tiers inférieurs du tissu de revêtement du col utérin (dysplasie modérée). Enfin la CIN 3 ou carcinome in situ (CIS) affecte toute l'épaisseur de l'épithélium

(dysplasie sévère), qui, en l'absence de traitement, peut évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif où les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et peuvent pénétrer dans les tissus sous-jacents.



**Figure 4 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus.** InVS – données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus – 2008.

La classification la plus récente distingue deux types de lésions : les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL) qui correspondent aux koïlocytes et aux CIN 1, et les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) qui correspondent aux CIN 2, CIN 3/CIS.

Quel que soit le grade des lésions précancéreuses, elles peuvent évoluer de différentes manières : elles peuvent disparaître spontanément, persister, progresser vers une lésion plus sévère ou vers un cancer.

Les lésions intra-épithéliales sont asymptomatiques mais le dépistage organisé en France permet de les détecter précocement grâce au frottis cervico-utérin. A un stade plus avancé, les manifestations cliniques peuvent être des métrorragies, des dyspareunies ou des leucorrhées, en plus des signes généraux de cancer.

Plus rarement, il arrive que les lésions affectent l'épithélium glandulaire du col de l'utérus, elles correspondent principalement aux adénocarcinomes in situ.

### 1.2.2.3 Les cancers du vagin et de la vulve

Les cancers du vagin et de la vulve sont rares.

Il existe deux formes différentes de cancers vulvaires. Le premier type se développe à partir d'une néoplasie intraépithéliale causée par une infection à papillomavirus humain à haut risque oncogène (HPV 16 essentiellement) et se rencontre chez les femmes les plus jeunes. C'est le cas de plus de 60 % des carcinomes de la vulve. Le second type survient chez la femme âgée et peut se développer à partir de lésions épithéliales non néoplasiques qui résultent d'une inflammation chronique ou de lichen vulvaire.

Cliniquement, on retrouve des métrorragies, majorées après les rapports sexuels, des dyspareunies et même parfois des symptômes urinaires.

#### 1.2.2.4 Les cancers de l'anüs

Les HPV peuvent induire, plusieurs années après la contamination, des cancers épidermoïdes de l'anüs.

Le cancer anal se manifeste initialement sous forme d'une affection précancéreuse appelée dysplasie anale induite par le HPV qui peuvent rester longtemps asymptomatiques.

Le cancer se manifeste une fois que la tumeur grossit ou envahit les tissus voisins. Le symptôme le plus fréquent est le saignement anal. Comme pour les cancers du col de l'utérus, les symptômes sont tardifs et peu spécifiques (prurit, douleurs, modification du transit...). L'âge moyen de diagnostic se situe vers 60 ans.

Il n'y a, actuellement, pas de stratégie de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses pour prévenir les cancers de l'anüs.

#### 1.2.2.5 Les cancers du pénis

Le cancer du pénis est rare et le risque augmente avec l'âge. Il touche le plus souvent les hommes âgés de plus de 60 ans mais il peut apparaître à tout âge. L'infection au HPV est le plus important facteur de risque de cancer du pénis.

Le cancer du pénis provoque souvent des symptômes à un stade précoce. La plupart du temps, le premier signe est une modification cutanée (masse ou épaissement de la peau, changement de couleur, éruption érythémateuse, œdème, douleur inexplicée...) pouvant apparaître sur le gland, ou sur le prépuce des hommes non circoncis. Le corps du pénis peut aussi être atteint.

#### 1.2.2.6 Les cancers oro-pharyngés

Le HPV peut provoquer des cancers de l'oropharynx incluant les cancers de la gorge, des amygdales et de la base de la langue. Ces cancers oro-pharyngés font partie du groupe appelé cancers de la tête et du cou. Les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou lié au HPV sont généralement plus jeunes, en bonne santé et ne présentent pas forcément des antécédents classiques de tabagisme et/ou d'alcoolisme. Les modifications des comportements sexuels et notamment la pratique du sexe oral a été retrouvé comme principal facteur de risque.

Au cours du développement des cancers oropharyngés induits par les HPV, il n'y a pas de lésion précancéreuse. Il n'existe pas de programme de dépistage. Même si le diagnostic de ces cancers se fait souvent à un stade avancé de la maladie, leur pronostic est meilleur que celui des cancers oropharyngés non liés au HPV.

### 1.2.3 Épidémiologie

On estime que près de 80% des femmes et des hommes seront exposés au HPV au cours de leur vie sexuelle.

Une méta-analyse parue en 2023 a montré que près d'un homme sur trois de plus de 15 ans dans le monde est infecté par au moins un type de virus HPV à tropisme génital et qu'environ un homme sur cinq est infecté par un ou plusieurs types de HPV à haut risque (HPV-HR) (12). Les hommes quel que soit leur âge, constituent un réservoir important d'infection génitale au HPV.

L'incidence annuelle des condylomes ano-génitaux, dus à une infection par des HPV à faible risque oncogène (le plus souvent les types 6 et 11), est très élevée et en augmentation dans les pays développés depuis trente ans. Ces deux types d'HPV sont responsables de 90% des condylomes génitaux (13). Environ 100 000 cas par an en France sont recensés, avec une répartition équivalente entre les hommes et les femmes.

Tous les cancers du col de l'utérus et 90% des cancers de l'anus résultent ainsi d'une infection par un HPV, les HPV 16 et 18 sont en cause dans environ 70% des cancers du col de l'utérus, et le HPV 16 dans 89% des cancers de l'anus.(14)

En France chaque année, 30 000 lésions précancéreuses du col de l'utérus sont dépistées et traitées, et on estime que plus de 6000 nouveaux cancers sont dus à des HPV, dont environ la moitié sont des cancers du col de l'utérus avec un âge médian du diagnostic de 53 ans et 1100 décès chaque année. (15)

L'autre moitié est constituée, environ à part égal, de cancers de l'anus (environ 24% de tous les cancers annuels HPV-induits, plus fréquents chez les femmes) et de la sphère ORL (22% de tous les cancers annuels HPV-induits, plus fréquents chez les hommes).(5)

Plus de 25% de l'ensemble des cancers HPV-induits surviennent chez l'homme, avec une estimation d'environ 1800 nouveaux cas de cancer HPV-induits chaque année en France (anus, pénis et plus fréquemment oropharynx).(16)

Le cancer du col de l'utérus est ainsi, en France, le 12<sup>ème</sup> cancer féminin pour le nombre de cas incidents (17). C'est un cancer de relativement bon pronostic même-ci celui-ci se dégrade avec un taux de survie à 5 ans de 63% pour la période 2010/2015, ce taux était de 68% sur la période 1989/1993.(18) Cette baisse est un effet « paradoxal » du dépistage sur la survie : grâce au dépistage permettant un diagnostic et un traitement au stade précoce de lésions précancéreuses, les cancers sont désormais détectés à un stade plus avancé (chez les femmes non dépistées), entraînant une baisse mécanique du taux de survie.

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus était la quatrième cause de cancer et de décès par cancer chez les femmes en 2020, avec environ 604 000 nouveaux cas et plus de 340 000 décès (soit 8% de tous les décès féminins dus au cancer).(19)

Le cancer de l'anus est un autre cancer fréquent lié au HPV, dont l'incidence est en augmentation, plus marquée chez les femmes. Environ 1500 cas, dont 75% chez les femmes soit 1100 cas, et 400 cas chez les hommes sont diagnostiqués chaque année en France.(20)

L'implication des infections à HPV, en particulier la souche HPV 16, dans l'apparition de cancer d'autres sites notamment de la sphère oro-pharyngée comprenant l'oropharynx, les amygdales et la base de la langue a également été établie. Environ 1700 cas annuels en France de cancer oropharyngé HPV-induit (400 chez les femmes et 1300 chez les hommes). Il est estimé que 35% de l'ensemble des cancers oro-pharyngés sont attribuables aux infections HPV en France.(14) Chaque année, dans le monde, on estime que les HPV de type 16 et 18 sont associés à 85% des cas de cancer de la tête et du cou liés aux HPV, qui représentaient environ 52 000 cas estimés de cancer de la tête et du cou liés aux HPV en 2018, classant ces cancers au deuxième type de cancer les plus fréquents dus au HPV, devant les cancer de l'anus avec 29 000 cas estimés (21). En septembre 2023 se tenait la 11<sup>ème</sup> édition de la campagne de sensibilisation aux cancers de la tête et du cou, « Make Sense ».

Les cancers de la vulve et du vagin HPV-induits et les cancers du pénis HPV-induits représentent respectivement environ 200 et 100 cas annuels en France.

Les génotypes HPV inclus dans le vaccin nonavalent sont ainsi associés à l'échelle mondiale à environ 90% des cancers du col de l'utérus, 80% des cancers de l'anus, 55-60% des cancers du vagin, 50% des cancers de la verge, 40% des cancers de la vulve (21).

### 1.3 La prévention primaire : la vaccination anti-HPV

Faire vacciner son enfant contre les HPV, c'est le protéger contre les risques de développer plus tard des maladies dont des cancers, mais c'est aussi protéger les autres.

Aujourd'hui, la vaccination contre les HPV prévient jusqu'à 90% des infections HPV et sont indiqués pour la prévention des lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus, des lésions génitales externes ou condylomes acuminés liés à un HPV contenu dans les vaccins respectifs. (22)

La vaccination permet de réduire le nombre de lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col utérin dépistées et traitées, et ainsi d'en réduire les conséquences sur la vie obstétricale future de la jeune femme. Le traitement par conisation des lésions précancéreuses du col de l'utérus pouvant en effet entraîner un sur-risque obstétrical pour de futures grossesses (accouchement prématuré, petit poids de naissance, mortalité périnatale et complications néonatales sévères).



Les vaccins contre les HPV sont des vaccins préventifs : ils n'ont aucune efficacité sur une infection en cours.

### 1.3.1 Les vaccins disponibles en France

Trois vaccins contre les HPV ont une AMM en Europe :

- le vaccin quadrivalent [HPV 6, 11, 16, 18] Gardasil® composé de deux HPV non oncogènes et de deux HPV oncogènes, AMM le 20 septembre 2006, commercialisé en France en 2007 mais qui n'est plus commercialisé depuis le 31 décembre 2020 en France (23,24);
- le vaccin bivalent [HPV 16, 18] Cervarix® composé de deux HPV oncogènes, AMM le 20 septembre 2007, commercialisé en France en 2008 (25,26);
- le vaccin nonavalent [HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] Gardasil 9® composé de deux HPV non oncogènes et de sept HPV oncogènes, AMM le 10 juin 2015, commercialisé en France en 2018 (27,28).

Les vaccins contre les HPV sont des vaccins recombinants, composés de protéines structurales L1 purifiées qui s'auto-assemblent pour former des enveloppes vides spécifiques au type de HPV ciblé, appelées pseudo-particules virales (PPV). Les vaccins anti-HPV ne contiennent pas de produit biologique vivant ou d'ADN viral, de sorte qu'ils ne sont pas infectieux. Le système immunitaire de la personne vaccinée réagit contre les particules vaccinales et il en résulte la production d'anticorps anti-protéine L1 neutralisants.

Tous les vaccins anti-HPV contiennent des PPV contre les HPV à haut risque 16 et 18. Seuls les vaccins quadrivalent et nonavalent contiennent des PPV destinés à protéger contre les condylomes anogénitaux causés par les HPV de types 6 et 11.

L'administration du vaccin se fait par voie intramusculaire, ce qui permet un accès rapide aux ganglions lymphatiques drainants, et sont adjuvantés pour induire un milieu pro-inflammatoire propice au déclenchement d'une forte réponse humorale (production d'anticorps par les lymphocytes B) associée à une mémoire immunitaire robuste.

Comme la plupart des vaccins inactivés, les vaccins contre les infections liées aux HPV contiennent donc des adjuvants qui conditionnent leur efficacité, mais ne renferment aucun antibiotique ou agent conservateur.

Les adjuvants servent à stimuler la réponse immunitaire induite par les vaccins et donc à renforcer l'efficacité du vaccin, limiter la quantité d'antigène nécessaire pour obtenir la réaction immunitaire permettant de protéger la personne vaccinée, élargir le spectre d'efficacité des vaccins, ce qui permet aux vaccins d'agir même contre un virus qui se serait légèrement modifié.

Les sels d'aluminium présents en adjuvant dans les vaccins anti-HPV figurent parmi les adjuvants les plus utilisés dans le monde, avec un recul d'utilisation de 90 ans et des centaines de millions de doses injectées.

L'aluminium n'est pas un composant minéral de l'organisme et sa présence est toujours d'origine exogène. L'aluminium est le métal le plus abondant sur terre. Nous en absorbons quotidiennement par de multiples voies et pratiquement toutes les denrées alimentaires en contiennent, en premier lieu les légumes et les céréales. L'aluminium sert également au conditionnement alimentaire (boissons en cannettes). Son exposition peut également provenir de médicaments tels certains pansements gastriques et médicaments anti-acides, et parfois d'une exposition accidentelle ou professionnelle. Ainsi les quantités d'aluminium apportées par les vaccins sont faibles (généralement 0,2 à 0,5mg par vaccin, inférieure à la limite supérieure de 1,25mg figurant dans la monographie des vaccins de la Pharmacopée européenne) par rapport aux sources quotidiennes d'apport d'aluminium dans l'organisme (3 à 5mg chaque jour par voie orale). La dose journalière administrée est ainsi bien définie. La neurotoxicité de l'aluminium n'a été décrite que pour des intoxications massives aiguës ou des consommations chroniques à des doses élevées, ainsi que chez les dialysés ou les prématurés nourris par alimentation parentérale. Des études, issues essentiellement d'une équipe de recherche française du centre de référence des maladies neuromusculaires du CHU de Créteil qui avait émis, en 1998, l'hypothèse d'une responsabilité de l'aluminium utilisé comme adjuvant vaccinal dans l'apparition d'une entité nosologique appelée « myofasciite à macrophages (MFM) » au site d'injection. Des études ont investigué le lien entre cette entité MFM et l'existence de symptômes de type asthénie, douleurs musculaires ou articulaires ou de troubles cognitifs. L'analyse des résultats de ces études n'a pas permis de démontrer l'existence d'un lien. L'Académie de médecine en 2012, le Haut conseil de la Santé Publique en 2013, puis l'Académie de pharmacie en mars 2016, ont publié des rapports sur les adjuvants et les vaccins, et ont conclu qu'il n'existait pas de lien de causalité entre les signes cliniques et la présence d'aluminium dans les vaccins. De plus en dehors de quelques cas sporadiques décrits à l'étranger, aucune série de MFM de l'adulte n'est retrouvée dans la littérature internationale, la quasi-totalité des cas étiquetés « MFM-maladie » a été diagnostiquée en France.

La composition en substances actives et en adjuvant des différents vaccins est présentée dans le tableau ci-dessous (*tableau 2*).

	Gardasil 9®	Gardasil®	Cervarix®
<b>Quantité de protéine L1 par dose de à,5 ml pour chaque géotype</b>	type 6 : 30 µg	type 6 : 20 µg	type 16 : 20 µg
	type 11 : 40 µg	type 11 : 40 µg	type 18 : 20 µg
	type 16 : 60 µg	type 16 : 40 µg	
	type 18 : 40 µg	type 18 : 20 µg	
	type 31 : 20 µg		
	type 33 : 20 µg		
	type 45 : 20 µg		
	type 52 : 20 µg		
	type 58 : 20 µg		
<b>Adjuvant</b>	Hydroxydephosphate d'aluminium: 500 µg	Hydroxydephosphate d'aluminium: 225 µg	AS04 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al3+ au total) et 3-0-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

**Tableau 2: Composition en substances actives et en adjuvant des vaccins anti-HPV.**

Ces vaccins se présentent sous forme d'une seringue préremplie de 0,5mL qui doivent se conserver au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C, à l'abri de la lumière et ne doivent pas être congelés.

Le prix du Cervarix® en 2023 est de 94,41€ TTC (29) et de 116,22€ TTC pour le Gardasil 9®(30).

Ce coût est pris en charge à 65% par l'Assurance Maladie. Le reste à charge est remboursé, le cas échéant, par l'organisme d'assurance complémentaire. Pour les personnes qui bénéficient de la complémentaire santé solidaire (CSS, ancienne CMU-C), la prise en charge est à 100%, sans avance de frais.

Certains centres de vaccination (municipaux et départementaux) réalisent gratuitement la vaccination.

Pour les enfants de 11 ans et plus, le vaccin est prescrit par un médecin, une sage-femme, un pharmacien ou un infirmier.

Lorsqu'il est indiqué chez un enfant de moins de 11 ans, il doit être prescrit par un médecin ou une sage-femme.

### 1.3.2 Recommandations vaccinales

La vaccination contre les virus HPV a été recommandée initialement uniquement chez les jeunes filles, et introduite dans le calendrier vaccinal en décembre 2006. Elles ne concernaient

que les filles à partir de 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 23 ans pour les filles qui n'avaient jamais eu de rapport sexuel, ou au plus tard dans l'année suivant le premier rapport sexuel. Le schéma vaccinal complet comprenait alors 3 doses M0, M2, M6 pour Gardasil® et 3 doses M0, M1, M6 pour Cervarix® intégré au calendrier vaccinal en 2008.

Après cinq années de recul, il a été constaté que l'initiation de la vaccination se faisait majoritairement avant l'âge de 16 ans. Par ailleurs, la politique de rattrapage nécessairement basée sur la date d'initiation de l'activité sexuelle s'avérait en pratique très difficile à respecter. Le maintien d'un rattrapage au-delà de 18 ans ne présentait donc plus de justification. La possibilité laissée aux jeunes filles d'avoir accès à la vaccination jusqu'à l'âge de 19 ans révolus restait justifiée par le fait qu'à partir de 18 ans, l'autorisation parentale n'est plus requise.

En 2012, l'âge de la vaccination des filles est donc abaissé à 11 ans et jusqu'à 14 ans, avec un rattrapage vaccinal possible entre 15 et 19 ans révolus (au lieu de 23 ans).

En 2014, le HCSP modifie ses recommandations et approuve le schéma vaccinal à 2 doses suite à la démonstration de la non-infériorité de la réponse immunitaire obtenue par rapport à celle des jeunes femmes adultes chez lesquelles l'efficacité du schéma à 3 doses était attestée (essai d'« immunobridging » qui consiste à comparer la réponse immunitaire induite par un nouveau vaccin à celle induite par un vaccin de comparaison autorisé dont l'efficacité contre la maladie a déjà été prouvée) (31,32). Le schéma est alors passé pour Cervarix® à deux doses M0, M6 pour les filles de 11 à 14 ans révolus et trois doses de 15 ans jusqu'à 19 ans révolus (M0, M1, M6). Pour Gardasil® deux doses M0, M6 pour les filles de 11 à 13 ans révolus et trois doses de 14 ans jusqu'à 19 ans révolus (M0, M2, M6).(33)

Cependant, les jeunes garçons et jeunes hommes participent autant à la transmission de l'infection dans la population et sont aussi touchés par les infections à HPV et leurs conséquences.

En 2011, une méta-analyse de plus de 6600 articles a retrouvé une prévalence et une persistance importante des HPV chez les garçons, à la fois sur les HPV à bas risque mais également à haut risque, suggérant l'intérêt d'une vaccination des garçons au début de l'adolescence (34).

Considérant ces nombreuses études, plusieurs pays parmi lesquels les Etats-Unis en 2011, le Canada en 2012, l'Australie en 2013 et l'Autriche en 2014 ont été les premiers à étendre leurs recommandations vaccinales aux deux sexes.

En France, le HCSP a recommandé en 2016 la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (35). Conformément à ces recommandations, une version nonavalente du vaccin anti-HPV est commercialisée sous le nom de Gardasil 9® en 2018, le HCSP recommande alors d'initier toute nouvelle vaccination pour les filles et les garçons HSH avec Gardasil 9®, induisant la fin de la commercialisation en France du vaccin quadrivalent Gardasil® à partir du 31 décembre 2020. (36)

Une étude comparative entre le vaccin quadrivalent Gardasil® et le vaccin nonavalent Gardasil 9® parue en 2017 portant sur 14 25 jeunes femmes de 16 à 26 ans vaccinées avec un l'un ou

l'autre des deux vaccins, a démontré que le Gardasil 9® était aussi efficace que le Gardasil® contre les infections et les lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve, du vagin et du col de l'utérus liées aux 4 types d'HPV communs aux deux vaccins (HPV 6, 11, 16, 18) et que son efficacité contre les infections et les lésions associées aux 5 autres types d'HPV (31, 33, 45, 52 et 58) était supérieure à 95%.(37)

Enfin comme dans de nombreux pays, la Haute Autorité de Santé a ensuite recommandé en 2019 la vaccination à l'ensemble des jeunes garçons avec un schéma identique à celui des filles (16).

Vacciner tous les garçons avant le début de leur vie sexuelle permet de les protéger tous contre la survenue de lésions, sans discrimination et sans stigmatisation des choix sexuels. La vaccination des garçons permet de protéger indirectement les femmes.

Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2020, la vaccination de tous les adolescents filles et garçons est inscrite au calendrier vaccinal français, mais la recommandation concernant les garçons n'a pu être applicable qu'à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021 car il existait des tensions d'approvisionnement sur le vaccin contre les HPV.

A ce jour, 125 pays (64%) ont introduit la vaccination anti-HPV dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et 47 pays (24%) l'ont également fait pour les garçons.(38)

### 1.3.2.1 Recommandations générales

La vaccination contre les infections à HPV est recommandée pour toutes les jeunes filles et les jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans.

Dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes femmes et les jeunes hommes entre 15 et 19 ans révolus.

### 1.3.2.2 Recommandations particulières

La vaccination contre les HPV est également recommandée :

- dès l'âge de 9 ans jusqu'à l'âge de 19 ans, chez les enfants (filles et garçons) en attente de transplantation ou transplanté d'organe solide ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques,
- chez les filles et les garçons immunodéprimés, vivants avec le VIH, aux mêmes âges que dans la population générale, à partir de 11 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans,
- jusqu'à l'âge de 26 ans, chez les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec des hommes.

### 1.3.2.3 Schéma de vaccination

Le schéma de vaccination actuel diffère selon le vaccin utilisé.

Toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin Gardasil 9®. Les vaccins ne sont pas interchangeables, et toute vaccination initiée avec le Gardasil 9® ou le Cervarix® devra être poursuivie avec le même vaccin tant qu'il sera disponible.

Le vaccin Cervarix® n'est pas recommandé chez l'homme.

Gardasil 9® :

- Vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 6 à 13 mois : M0, M6-M13. Si la deuxième dose est administrée moins de 5 mois après la première dose, une troisième dose devra être administrée.
- Vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.
- Pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6.

Cervarix® : à utiliser uniquement chez les filles pour un schéma vaccinal initié avec ce vaccin

- Vaccination débutée entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 6 mois : M0, M6.
- Vaccination débutée entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois : M0, M1, M6.

En cas de retard dans la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> injection, la vaccination sera simplement complétée de la ou des dose(s) manquante(s).

L'une des doses de la vaccination contre les infections à HPV peut être administrée au même moment que le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche prévu entre 11 et 13 ans, ou avec un vaccin contre l'hépatite B dans le cadre du rattrapage vaccinal, et en des sites d'injection différents.

Le don du sang est autorisé après la vaccination contre les HPV.

### 1.3.3 Contre-indications

Une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin constitue une contre-indication au vaccin.

Les sujets ayant présenté précédemment une hypersensibilité après une administration antérieure de Gardasil 9® ou de Cervarix® ne doivent pas recevoir de nouvelle injection.

La vaccination doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection bénigne des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination.

Les vaccins anti-HPV ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes. Cependant, dans le cadre de 16 essais contrôlés randomisés portant sur plus de 25 000 participantes, aucun problème spécifique de sécurité n'a été identifié concernant l'issue de la grossesse, les avortements spontanés, les fausses couches, les morts fœtales in utero (mortinaissances) ou le développement fœtal. (39,40)

L'administration de vaccin anti-HPV aux femmes allaitantes ne compromet pas la sécurité de l'allaitement pour la mère ou le nourrisson.

#### 1.3.4 Effets secondaires et sécurité

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place une surveillance renforcée des vaccins contre les infections à HPV depuis leur commercialisation, à travers une enquête de pharmacovigilance. (41)

Après plus de 15 ans d'utilisation avec plus de 300 millions de doses administrées dans le monde et une surveillance étroite, le profil de sécurité des vaccins contre les infections par HPV est bien établi.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les vaccins Gardasil 9® et Cervarix®, au cours des études cliniques ont été : des réactions au site d'injection (rougeurs, douleurs et/ou inflammation), des céphalées. Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Les autres effets indésirables fréquemment rencontrés sont : des sensations de vertige, des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), de la fièvre, une asthénie. Ces effets apparaissent rapidement après la vaccination et durent peu de temps.

Plus rarement, ont été observées des syncopes vaso-vagales, justifiant le conseil de réaliser l'injection en position allongées et la recommandation d'une surveillance médicale de 15 minutes après la vaccination.

Des réactions allergiques sévères sont possibles mais exceptionnelles.

Les données de tolérance issues d'une étude européenne multicentrique contrôlée randomisée en double-aveugle, menée chez 603 sujets de sexe féminin de 9 à 15 ans, rapportent principalement des gonflements au site d'injection de fréquence plus élevée dans le groupe Gardasil 9® versus le groupe Gardasil® (47.8% vs 36.0% ; p=0,03). Dans cette étude, les réactions systématiques transitoires les plus fréquemment rapportées étaient des céphalées

(11.4% vs 11.3%), fièvre (5.0% vs 2.7%), nausées (3.0% vs 3.7%) et douleurs abdominales hautes (1.7% vs 1.3%). (42)

Une controverse faisait état de liens de causalité entre la vaccination et les maladies auto-immunes.

En France, une étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie en 2017, portant sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, avait montré que la vaccination contre les HPV par Gardasil® ou Cervarix® n'entraînait pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, ni de sclérose en plaques, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale. Toutefois, cette étude était en faveur d'une très faible augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) à hauteur de 1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées. Les deux institutions avaient donc estimé que les résultats de cette étude ne remettaient pas en cause la balance bénéfices-risques pour les vaccins concernés. (43)

Les signaux identifiés dans cette étude, tels que le risque de SGB ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), ont été investigués et n'ont pas été corroborés par des études comparables menées dans plusieurs autres pays.

Ainsi, une étude anglaise cas-témoins, incluant une population ayant reçu 10,4 millions de doses, n'a trouvé aucune augmentation significative du risque de SGB. (44)

Une étude québécoise n'a pas trouvé d'augmentation de l'incidence de patients hospitalisées pour un SGB parmi les personnes vaccinées. (45)

Une méta-analyse européenne a analysé les articles parus entre 2000 et 2019 recensant le risque de SGB et conclu que le risque absolu de survenu d'un SGB, s'il existe, était très faible. (46)

L'OMS indique en 2022 que depuis l'homologation des premiers vaccins contre les papillomavirus en 2006, plus de 500 millions de doses ont été distribuées (47). La surveillance post-homologation n'a relevé aucun problème de sécurité grave à ce jour, à l'exception de rares cas d'anaphylaxie. L'innocuité des vaccins anti-HPV fait l'objet d'examen réguliers par le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) qui n'a identifié aucun problème de sécurité. (48,49)

Une revue systématique d'études portant sur l'innocuité des vaccins anti-HPV n'a révélé aucune différence significative entre les personnes ayant reçu le vaccin bivalent (Cervarix®), quadrivalent (Gardasil®) ou nonavalent (Gardasil 9®) en ce qui concerne les manifestations indésirables graves ou l'apparition de nouvelles maladies chroniques, y compris des maladies auto-immunes. (39)

De même, aucun lien n'a été constaté entre la vaccination anti-HPV et l'infertilité. (49,50)



### 1.3.5 Efficacité

Les vaccins HPV induisent une réponse immunitaire en anticorps supérieure à celle observée après une infection naturelle guérie.

Lors des essais cliniques ayant abouti à leur autorisation de mise sur le marché, l'efficacité des vaccins a été évaluée proche de 100% pour prévenir les lésions précancéreuses du col de l'utérus et jusqu'à 90% pour prévenir les infections à l'origine de cancers, dans les analyses « per protocole » (données des participantes non infectées par les génotypes vaccinaux à l'inclusion).

Les vaccins contre les infections à HPV ont été introduits dans de nombreux pays dans le monde depuis 2006/2007. En 2018, tous les pays d'Europe ont introduit la vaccination contre les HPV dans leurs programmes nationaux.

Les données de suivi des différents vaccins ont tout d'abord démontré leur efficacité en vie réelle sur plusieurs indicateurs précoces et leur impact, réduction de la prévalence des infections à HPV, des condylomes génitaux, de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les femmes vaccinées par rapport aux non vaccinées.

De nombreux pays ont enregistré une baisse substantielle du nombre de cas de condylomes génitaux après l'introduction d'un programme national de vaccination anti-HPV par le vaccin quadrivalent, des réductions étant également observées chez les jeunes hommes non vaccinés dans les pays où les programmes ciblent uniquement les femmes, ce qui témoigne d'un effet de protection collective. (51)

En 2019, une revue systématique a inclus 65 articles couvrant 60 millions de personnes dans 14 pays différents suivies jusqu'à 8 ans après la vaccination. Elle confirmait l'impact du vaccin contre les HPV sur les infections à HPV 16/18 (baisse de 83% chez les jeunes femmes de 13-19 ans), sur les dysplasies (baisse de 51% chez les jeunes femmes de 15-19 ans), ainsi que sur les diagnostics de condylomes chez les filles (baisse de 67% chez les jeunes femmes de 15-19 ans) et chez les garçons (baisse de 48% chez les garçons de 15-19 ans). Dans les pays avec une couverture vaccinale supérieure à 50% dans les deux sexes la réduction du diagnostic de condylomes passait à 88% chez les femmes et 86% chez les hommes. (52)

Fait paradoxal, dans certains pays ayant mis en place des programmes de vaccination avec des couvertures vaccinales élevées, il a été observé une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus, dès le début des années 2000, c'est-à-dire antérieurement à l'introduction des vaccins HPV, chez les femmes âgées de moins de 50 ans (Angleterre, Japon, Suède, Norvège, Australie) dans des études parues notamment en 2012 et 2018 (53,54). Les données disponibles ne montrent pas de lien entre la vaccination et ces augmentations d'incidence. Au contraire, elles plaident en faveur de la nécessité de promouvoir la vaccination. En effet les raisons de ces évolutions sont à investiguer en fonction du contexte de chaque pays car les causes de l'évolution de l'incidence du CCU peuvent être multiples, par exemple : évolution du taux de participation et des modalités de dépistage du CCU, évolution des comportements sexuels (âge

des premiers rapports sexuels, nombre de partenaires, type de pratique sexuelle) avec pour conséquence une augmentation de l'exposition aux HPV. (55)

De plus, l'impact de la vaccination sur les CCU ne peut se mesurer que plusieurs décennies après l'introduction des vaccins en raison du délai long entre l'infection par les HPV oncogènes et la survenue d'un cancer (le plus souvent entre 10 et 30 ans) (figure 5). Les cancers du col de l'utérus chez les femmes jeunes sont rares et l'incidence augmente à partir de l'âge de 30 ans.

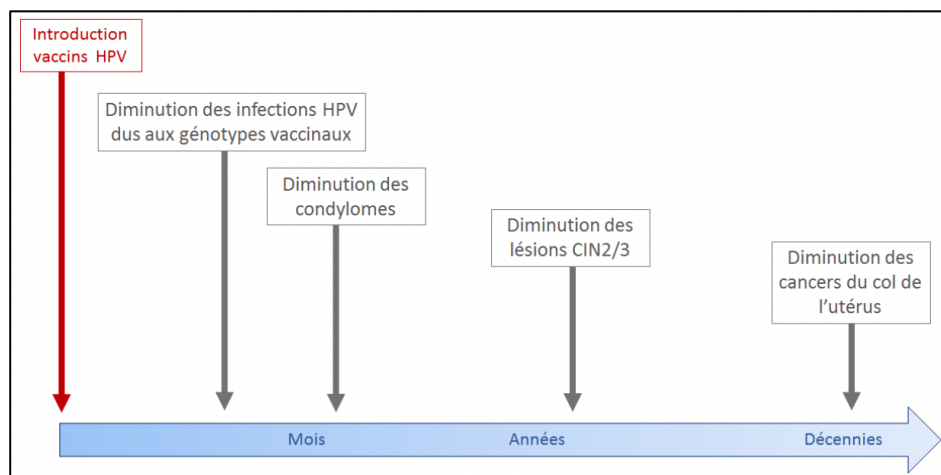


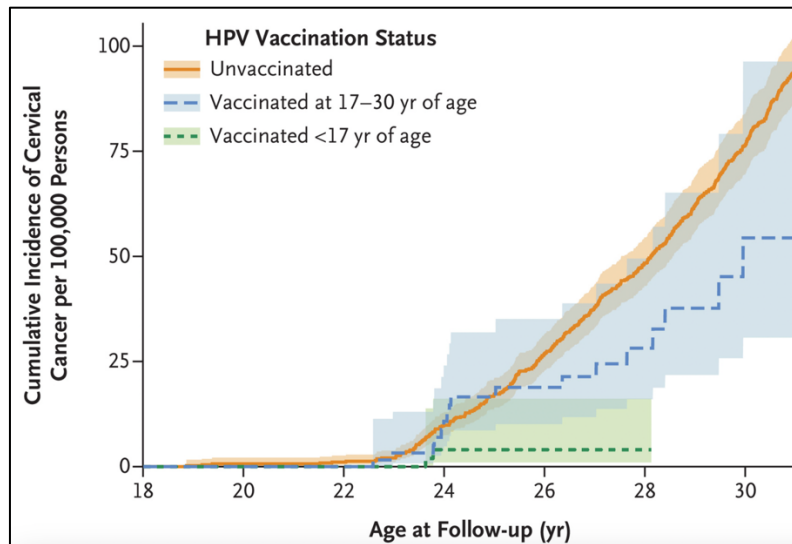
Figure 5: Délais attendus pour l'impact des vaccins HPV selon les indicateurs étudiés (d'après (56))

Une revue systématique de la littérature sur des essais randomisés publiée en 2018 a conclu qu'il y avait des preuves de haute certitude sur l'efficacité de la vaccination anti-HPV sur la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Il a été démontré que 3 doses de vaccin bivalent Cervarix® ou quadrivalent Gardasil® conféraient une protection significative contre l'adénocarcinome cervical in situ associé au HPV16 et au HPV18 chez les adolescentes et les jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans avec une efficacité de 88%. (57)

L'impact de la vaccination sur le CCU commence à être visible grâce aux premières études de cohorte de jeunes filles vaccinées à la préadolescence dans les pays ayant introduit la vaccination chez les adolescentes en 2007.

Ces études publiées depuis 2020 ont en effet montré l'impact de la vaccination sur l'incidence des cancers du col de l'utérus.

En Suède, le vaccin quadrivalent Gardasil® a débuté en 2009. En 2020, un suivi de plus d'un million de femmes âgées de 10 à 30 ans, effectué à l'aide d'un registre démographique et sanitaire national, a révélé qu'après correction pour l'âge au moment du suivi, le risque de CCU chez les participantes ayant reçu leur premier vaccin quadrivalent Gardasil® avant l'âge de 17 ans était inférieur de 88% à celui des participantes non vaccinées, et de 53% chez celles qui avaient été vaccinées entre 17 et 30 ans (58) (figure 6).



**Figure 6: Incidence cumulative du cancer invasif du col de l'utérus selon le statut vaccinal contre le HPV, d'après (58).** On constate que l'écart en fréquence du cancer du col de l'utérus se creuse, dès l'âge de 24 ans, entre le groupe de femmes vaccinées avant l'âge de 17 ans (courbe verte) et celles qui n'ont pas été vaccinées (courbe orange) ou qui ont été vaccinées après 17 ans (courbe bleue).

En Angleterre, le vaccin bivalent a été introduit en 2008. En 2021, les résultats montraient une diminution de 87% de l'incidence des cancers du col chez les femmes vaccinées entre 12 et 13 ans, et de 34% chez celles qui avaient été vaccinées entre 16 et 18 ans. (59)

Au Danemark, la vaccination a été introduite en 2009. Dans une étude publiée en 2021, le risque de cancer du col était 7 fois plus élevé chez les femmes non vaccinées que chez les femmes vaccinées avant 17 ans et 3 fois plus élevé chez les femmes non vaccinées que chez celles vaccinées entre 17 et 20 ans. (60)

Chez les hommes, un essai international publié en 2011, qui a inclus 4065 hommes âgés de 16 à 26 ans, a étudié l'efficacité du vaccin HPV quadrivalent contre les lésions pouvant survenir chez les hommes. Les résultats montrent une efficacité de 65,6% sur les lésions génitales externes et de 47,8% sur le taux d'infections persistantes aux HPV 6, 11, 16, 18. (61)

Chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), l'efficacité pour la prévention des lésions précancéreuses de l'anus varie si la personne est déjà infectée par le virus HPV au moment de la vaccination ou selon le nombre de doses de vaccin administrées : efficacité de 77,5% chez les hommes qui n'avaient pas été infectés par le virus avant la vaccination et qui avaient reçu 3 doses de vaccins, et efficacité de 50% chez ceux qui étaient soit déjà infectés soit non infectés avant la vaccination et qui avaient reçu au moins une dose de vaccin anti-HPV. (62)

Chez les hommes adultes de 18 à 33 ans, une étude aux Etats-Unis publiée en 2018 a montré la diminution de 88,2% des infections orales à HPV liées aux génotypes vaccinaux. (63)

Globalement, les résultats montrent que le vaccin est plus efficace lorsqu'il est administré avant le début de la vie sexuelle.

A ce jour, il n'y a pas de données évaluant l'impact de cette vaccination sur la réduction de la mortalité liée aux cancers anogénitaux autres que le cancer du col de l'utérus.

Pour la sphère ORL, plusieurs essais internationaux étaient en cours en 2022 pour évaluer l'efficacité de la vaccination contre les HPV en prévention des infections orales et des lésions cancéreuses de la tête et du cou. (64)

L'OMS a publié fin 2022 dans une note de synthèse sur les vaccins anti-HPV qu'une dose unique de vaccin anti-HPV était suffisante pour induire chez les femmes une protection analogue à celle d'un schéma multi-doses contre les infections initiales et persistantes à HPV (47). Parmi ces données figurent les résultats d'un essai contrôlé randomisé dans lequel 2275 jeunes femmes sexuellement actives âgées de 15-20 ans ont été réparties de manière aléatoire entre un groupe recevant le vaccin bivalent (Cervarix®) ou nonavalent (Gardasil 9®) et un groupe témoin. Mesurée 18 mois après l'administration d'une dose unique de vaccin anti-HPV, l'efficacité contre les infections incidentes persistantes par des HPV à haut risque (HPV 16/18) était de 97,5% (IC à 95%: [81.7;99.7];  $p < 0.0001$ ) pour le vaccin nonavalent et de 97,5% (IC à 95%: [81.6;99.7];  $p < 0.0001$ ) pour le vaccin bivalent. (65)

Les antigènes particuliers, tels que les PPV, peuvent persister pendant des années dans les ganglions lymphatiques et pourraient être à l'origine des avidités des anticorps (force de liaison entre des antigènes et les anticorps polyclonaux, de classe IgG, correspondants) observées après une vaccination anti-HPV à dose unique.

Le schéma à dose unique peut présenter des avantages dans certains pays sur le plan programmatique, être une solution plus efficace et abordable et contribuer à une meilleure couverture.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) ne s'étant pas encore prononcée, le schéma vaccinal à dose unique n'est à ce jour pas recommandé en France.

### 1.3.6 Durée de protection

Avec un schéma à plusieurs doses, les titres d'anticorps demeurent élevés pendant au moins 12 ans pour le vaccin bivalent (Cervarix®)(66) et le vaccin quadrivalent (Gardasil®) et pendant au moins 6 ans pour le vaccin nonavalent (Gardasil 9®) homologué plus récemment.(67)

Pour le vaccin bivalent Cervarix®, il a été constaté que l'efficacité contre les infections à HPV16 ou à HPV18 restait élevée pendant 11,3 années de suivi et ne variait pas en fonction du nombre de doses reçues. Aucun déclin de la séropositivité au HPV 16 ou au HPV 18 n'a été observé entre la 4<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> année, quel que soit le nombre de doses administrées, toutefois, les titres d'anticorps induits par une dose unique étaient statistiquement inférieurs à ceux obtenus après l'administration de 2 ou 3 doses.(66)

Pour le vaccin nonavalent Gardasil 9®, l'efficacité du schéma à 3 doses contre les lésions cervicales, vulvaires et vaginales a été démontrée pour une période allant jusqu'à 6 ans après la vaccination.(67)

Chez les sujets de sexe masculin suivis pendant 10 ans après l'administration de 3 doses de vaccin quadrivalent Gardasil® il a été constaté des niveaux élevés de protection contre les infections anogénitales à HPV et contre les maladies associées aux types de HPV contenus dans le vaccin.(68)

Rien n'indique à ce jour qu'il soit nécessaire d'administrer une dose de rappel plusieurs années après la primo-vaccination contre les HPV, toutefois, les données à ce sujet continuent d'être évaluées.

### 1.3.7 Protection croisée

La protection croisée est définie comme une protection supplémentaire apportée par un vaccin contre des types viraux non directement ciblés par celui-ci.

Au sein des nombreux types d'HPV, il en existe qui sont phylogénétiquement proches (la phylogénèse étant l'étude des liens de parenté entre les êtres vivants individus/populations/espèces, et permet de reconstituer l'évolution des organismes vivants) : les HPV 31, 33, 35, 52, 58 sont proches de l'HPV 16 et les HPV 39, 45, 59 et 68 sont proches de l'HPV 18.

Tous les vaccins anti-HPV confèrent une forte protection contre le HPV 16 et 18. Le vaccin nonavalent offre également une protection directe contre les HPV à haut risque 31, 33, 45, 52 et 58. Certains vaccins bivalents et quadrivalents confèrent une protection croisée partielle contre des types de HPV non contenus dans ces derniers.

Dans un essai, il a été constaté que le vaccin bivalent Cervarix® offrait une protection croisée contre les HPV de types 31, 33, 45, et dans une moindre mesure, de types 35 et 58 jusqu'à 11 ans après la vaccination, même avec une dose unique. (66)

Une revue systématique a conclu que le vaccin quadrivalent Gardasil® n'offrait une protection croisée statistiquement significative que pour le HPV 31. De plus, par rapport à la protection directe conférée contre les types de HPV contenus dans les vaccins, la protection croisée contre les types de HPV non vaccinaux est inégale et s'estompe avec le temps. (69)

Il est jugé peu probable que les vaccins entraînent un remplacement des génotypes de HPV dans les maladies HPV-induites, c'est-à-dire par des HPV non présents dans le vaccin nonavalent, mais il est encore trop tôt pour exclure cette possibilité. (70)

### 1.3.8 Impact de la vaccination

L'Institut national du cancer (INCa) a publié en mai 2019 un rapport sur les bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France. (71) Il a souhaité quantifier l'impact attendu en France de la vaccination contre les HPV dans le contexte de la commercialisation du vaccin nonavalent Gardasil 9® et de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus à partir de 2018 qui sont les deux leviers majeurs de la prévention du cancer du col de l'utérus. La couverture vaccinale était alors de 21,4% pour l'année 2017 pour les jeunes filles de 16 ans (50% aux Etats-Unis, 70% en Nouvelle-Zélande, 85% au Portugal et au Royaume-Uni).

Le modèle médico-économique utilisé est un modèle de micro-simulation qui reproduit l'histoire naturelle du CCU à l'échelle individuelle et qui a été adapté afin de modéliser différents scénarios de couverture vaccinale et les données d'efficacité de prévention des infections à HPV oncogènes chez les personnes vaccinées.

Le modèle génère une cohorte de femmes de 14 ans vaccinée avec deux doses du vaccin nonavalent Gardasil 9® et suit chacune d'entre elles jusqu'à son décès (suite au développement d'un CCU ou par mortalité toutes causes).

L'efficacité du vaccin nonavalent est fondée sur l'hypothèse d'une efficacité (réduction de l'incidence des infections à HPV à haut risque oncogène chez les femmes vaccinées) de 97% pour les génotypes responsables de 88,3% des CCU.

La disparité de la vaccination et le taux de participation au dépistage organisé (calculé à partir des résultats des expérimentations du dépistage organisé entre 2010 et 2014) intégrés au modèle prennent en compte le statut socio-économique (l'affiliation ou non à la complémentaire santé solidaire CMU-C).

Le coût de la vaccination tient compte du coût total (deux consultations et deux doses de vaccin dont 135,68€ par dose pour un prix moyen européen de 49,10€), soit 324,16€ par femme vaccinée.

Deux hypothèses de durée de protection du vaccin ont été considérées : protection de 20 ans ou vie entière.

Les principaux résultats ont démontré que l'atteinte d'une couverture vaccinale de 85% avec correction des inégalités de vaccination diminuerait le risque de CCU de 32% par rapport à la situation alors présente en 2017 dans l'hypothèse d'une protection de 20 ans du vaccin et permettrait d'éviter par cohorte de jeunes femmes : 2347 lésions précancéreuses (CIN 2/3), 377 CCU, 139 décès par CCU (*tableau 3*). Le scénario « correction des inégalités et atteinte d'une couverture vaccinale de 70% » est plus efficient que le scénario couverture vaccinale de 85%, montrant la nécessité de mener une politique de lutte contre les inégalités de santé dans ce domaine en particulier.

De plus, à couverture vaccinale constante, la correction des inégalités génère des résultats de santé supplémentaires pour un coût nul.

	<b>CV 50 %</b>	<b>CV 70 %</b>	<b>CV 85 %</b>
<b>Diminution de risque de cancer</b>	<b>16 %</b>	<b>25 %</b>	<b>32 %</b>
<b>Nombre de cancers du col de l'utérus évités par cohorte</b>	<b>189</b>	<b>297</b>	<b>377</b>
<b>Nombre de décès par cancer du col de l'utérus évités par cohorte</b>	<b>71</b>	<b>106</b>	<b>139</b>
<b>Nombre de CIN2/3 diagnostiquées évitées par cohorte</b>	<b>1 169</b>	<b>1 845</b>	<b>2 347</b>
<b>Nombre de colposcopies évitées par cohorte</b>	<b>1 148</b>	<b>1 825</b>	<b>2 323</b>
<b>Nombre de conisations évitées par cohorte</b>	<b>1 278</b>	<b>2 011</b>	<b>2 546</b>

**Tableau 3: Bénéfices additionnels de l'augmentation de la couverture vaccinale par rapport à la couverture vaccinale de 2017 avec la durée de protection du vaccin de 20 ans et avec réduction des inégalités.**

Si la durée de protection du vaccin était vie entière plutôt que 20 ans, la diminution du risque de CCU serait multipliée par deux et le nombre de lésions diagnostiquées, de CCU et de décès par CCU serait divisé par deux.

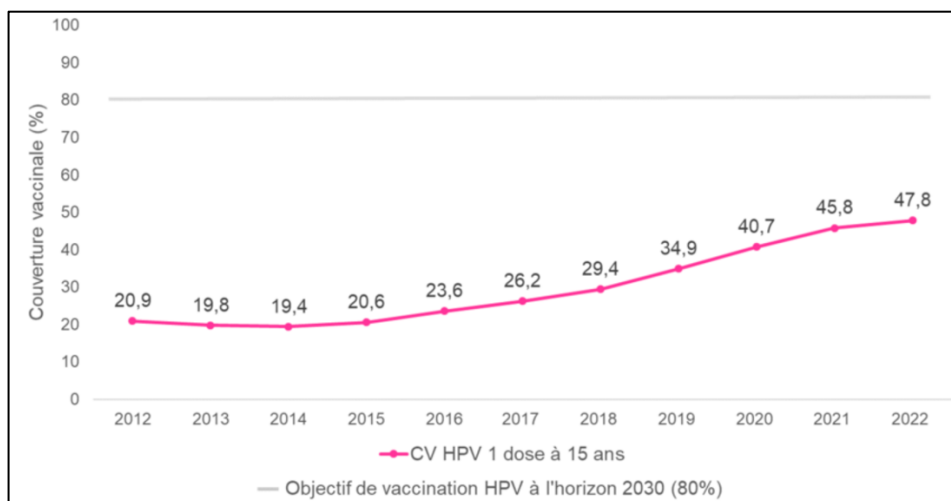
L'hypothèse du prix moyen européen du vaccin permet de mettre en évidence un réel impact du coût du vaccin sur le ratio différentiel coût-résultat et le coût par cancer évité des stratégies. Le ratio différentiel coût-résultat des stratégies d'amélioration de la couverture vaccinale seule est divisé par 2,2.

Ils précisait ainsi l'importance de diminuer le coût du vaccin en cas de vaccination organisée, mais également la prise en compte des coûts des autres pathologies liées aux HPV, pour optimiser le coût-efficacité de cette vaccination, en particulier dans le cadre d'une extension, éventuelle à l'époque, aux garçons.

### 1.3.9 Couverture vaccinale

En France, chez les jeunes filles, la vaccination a été recommandée et introduite dans le calendrier vaccinal en décembre 2006. Le Plan Cancer avait fixé l'objectif de couverture vaccinale fixé à 60% chez les adolescentes âgées de 11 à 19 ans en 2023.

Le taux de couverture vaccinale progresse régulièrement mais reste insuffisant, fin 2022 il était de 47,8% pour une dose chez les filles âgées de 15 ans et 41,5% pour le schéma complet chez les filles âgées de 16 ans nées en 2006 (figure 7). Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses ensuite. (72)



**Figure 7: Évolution de la couverture vaccinale (%) contre les papillomavirus humains chez la jeune fille « 1 dose » à 15 ans, France, 2012-2022. Source : SNDS-DCIR, Santé Publique France. Données mises à jour au 31/12/2022.**

Les estimations départementales au 31 décembre 2022 montrent que les jeunes filles sont globalement moins bien vaccinées au sud de la Loire qu’au nord, à l’exception de la Nouvelle-Aquitaine où les couvertures vaccinales sont supérieures à celles observées au niveau national. Les couvertures sont très faibles dans les départements et régions d’outre-mer. (73,74)

En Gironde, le taux de couverture vaccinale 1 dose à 15 ans était de 55,4% et de 50,4% pour un schéma complet à 16 ans.

Dans les Landes, le taux de couverture vaccinale 1 dose à 15 ans était de 48,2% et de 43,8% pour un schéma complet à 16 ans.

Chez les garçons, la vaccination est recommandée en France depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2021. Fin 2022 la couverture vaccinale nationale 1 dose à 15 ans pour les garçons était de 12,8% et de 8,5% pour la couverture vaccinale 2 doses à 16 ans (schéma complet).

Au niveau départemental (74), en Gironde, le taux de couverture vaccinale 1 dose à 15 ans était de 16,5% et de 11,5% pour un schéma complet à 16 ans.

Dans les Landes, le taux de couverture vaccinale 1 dose à 15 ans était de 11,4% et de 7,2% pour un schéma complet à 16 ans.

Ces taux de couverture ne permettent pas d’offrir une protection optimale de la population française face aux infections à HPV et d’obtenir les effets observés dans les pays à forte couverture vaccinale.

Dans le but d’élargir la couverture vaccinale et d’atteindre l’objectif de 80% en 2030 selon la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 (75), la vaccination anti-HPV sera proposée dans les collèges aux élèves volontaires (800 000 enfants concernés) des classes de 5<sup>ème</sup> à la rentrée scolaire à partir du 2 octobre 2023. Les établissements accueilleront ensuite deux fois dans l’année les vaccinateurs, qui ne seront pas les médecins ou infirmiers scolaires. Après recueil du consentement des deux parents, la première injection de Gardasil 9® aura lieu entre octobre et décembre 2023, la seconde avant fin juin 2024 (76). La vaccination sera, dans ce contexte, totalement gratuite et intégralement remboursée. L’ANSM a annoncé qu’elle



procéderait à une surveillance renforcée des effets secondaires de la vaccination anti-HPV à travers les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont le centre de référence est le CRPV de Bordeaux.

Promouvoir une vaccination aux jeunes de 11 à 14 ans n'est pas chose facile : globalement, cette tranche d'âge voit rarement son médecin traitant en dehors de situations d'urgence. Par ailleurs, lors d'une consultation, les médecins généralistes ont de nombreux autres messages de prévention à faire passer, et ils ne proposent pas systématiquement la vaccination anti-HPV.

Une revue des politiques vaccinales en Europe a révélé que les pays qui organisent des campagnes dans les collèges atteignent de fortes couvertures vaccinales. (77) Ainsi, le Royaume-Uni, le Portugal et la Suède rapportent des couvertures de plus de 80% chez les filles (et les garçons, s'ils sont aussi ciblés).

Autre enjeu de la vaccination à l'école : les inégalités sociales face à la vaccination. Il existe en effet en France un écart de 7% au niveau de la couverture vaccinale entre les filles vivant dans les communes les plus favorisées et celles vivant dans les communes les moins favorisées. (78) Les mêmes travaux ont montré que cet écart atteint 20% pour les jeunes couverts par la complémentaire santé solidaire (ex-CMU-C). Les raisons pour ces inégalités de vaccination s'expliquent non seulement par un moindre recours aux consultations médicales et par des barrières financières, mais aussi par une information et proposition vaccinale insuffisamment adaptées. Combiné avec une adhésion inégale au dépistage, cet écart dans l'accès des jeunes au vaccin fait que les cancers liés aux HPV risquent de devenir en France un marqueur social. Informer, proposer et rendre accessible la vaccination HPV à toutes les familles est donc une priorité.

Un projet de recherche interventionnelle PrevHPV, soutenu par le Plan Cancer 2014-2019, expérimente actuellement différentes modalités de promotion vaccinale, par des séances d'éducation en classe de 4<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup>, par des campagnes vaccinales en collège, et par une formation en appui des médecins généralistes. (79) L'équipe en charge de la formation des médecins généralistes a développé un site-outil d'aide à la décision pour la vaccination contre les HPV et a pour but d'aider le praticien à informer les adolescents et leurs parents sur les HPV et la vaccination.(80)

Les vaccins ne protégeant pas contre tous les HPV responsables des cancers du col de l'utérus notamment, la stratégie de prévention globale de ce cancer s'appuie sur une complémentarité entre vaccination et dépistage par prélèvement cervico-utérin chez les femmes.

#### 1.4 La prévention secondaire : le dépistage organisé

Le dépistage est utilisé en France en prévention secondaire du CCU chez la femme uniquement.

L'objectif du dépistage du CCU est de réduire l'incidence et la mortalité par ce cancer avec le moins d'effets négatifs possibles pour les femmes.

Le dépistage vise à détecter des lésions pré-cancéreuses et à les traiter avant qu'elles n'évoluent en cancer. Il permet également de détecter des cancers à un stade précoce et ainsi d'améliorer les chances de guérison.

Inscrit dans le Plan Cancer 2014-2019(81), le programme national de dépistage organisé du CCU est un programme de dépistage des cancers, mis en place par les autorités de santé publique en 2018. Ce programme a pour objectifs d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80%, de réduire les inégalités d'accès à ce dépistage et de diminuer de 30% l'incidence et la mortalité par CCU à 10 ans. (82)

Ce programme concerne les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans inclus, soit environ 17 millions de femmes, mais également toute personne transgenre n'ayant pas eu recours à une ablation du col de l'utérus.

Les femmes enceintes, les femmes ménopausées et les femmes vaccinées contre les infections à HPV sont incluses dans la population cible du dépistage.

Concernant les femmes enceintes, un test de dépistage peut être réalisé lors de la première consultation prénatale du 1<sup>er</sup> trimestre. Dans le cadre d'une première consultation tardive (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre), le dépistage du cancer du col n'est pas recommandé, il devra dans ce cas être réalisé lors de la consultation postnatale (6 à 8 semaines après l'accouchement).

Les femmes ayant eu une ablation du col de l'utérus (du fait d'un antécédent gynécologique ayant nécessité une hystérectomie totale), et n'ayant jamais eu de rapport sexuel sont exclues du dépistage.

Le dépistage du CCU n'est pas recommandé chez les femmes ayant des signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un CCU (elles relèvent d'un examen immédiat à visée diagnostique) et les femmes ayant eu un traitement conservateur (cryothérapie, vaporisation laser, conisation au bistouri à froid ou au laser, résection à l'anse diathermique) pour une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus. Ces situations relèvent d'un suivi spécifique selon les recommandations en vigueur et la reprise du dépistage doit être évaluée par le professionnel de santé assurant le suivi gynécologique.

Enfin, les femmes dans les situations suivantes présentent un risque majoré de cancer du col de l'utérus et nécessitent un suivi particulier mais ne sont pas exclues de la population cible du programme : femmes immunodéprimées (infectées par le VIH, sous traitement immunosuppresseur, greffées ou ayant une immunodépression constitutionnelle) ; femmes exposées au diéthylstilbestrol (deuxième génération).

Le dépistage est fondé depuis Juillet 2019 selon les dernières recommandations de la HAS (83):

- entre 25 et 30 ans, sur la réalisation de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle puis 3 ans plus tard si le résultat des deux premiers est normal ;
- à partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans inclus, sur la réalisation d'un test HPV : 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal ou dès 30 ans en l'absence d'examen cytologique antérieur. Le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Les deux tests de dépistage utilisés dans le programme national de dépistage organisé nécessitent tous deux un prélèvement cervico-utérin (communément appelé « frottis ») réalisé par un clinicien et sont :

- l'examen cytologique qui analyse morphologiquement les cellules du col de l'utérus, il est très spécifique (96-98%) mais peu sensible (51-53%) ;
- et le test HPV qui permet de détecter la présence d'ADN viral de HPV à haut risque oncogène (HPV-HR) grâce à des techniques de biologie moléculaire. Selon la HAS, ce test est plus sensible (95-100%) pour la détection des lésions précancéreuses, mais sa spécificité est moindre (environ 90%).

L'analyse cytologique des prélèvements cervico-utérins permet de classer les lésions selon le système Bethesda résumé ci-dessous (*encadré 1*).

<p><b>QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Satisfaisant pour évaluation</p> <p><input type="checkbox"/> Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)</p> <p><b>INTERPRÉTATION/RÉSULTAT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (<i>NIL/M</i>). S'il y a lieu, préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence de micro-organismes : <i>Trichomonas vaginalis</i> ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;</li> <li>- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Anomalies des cellules malpighiennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;</li> <li>- lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;</li> <li>- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;</li> <li>- carcinome malpighien.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Anomalies des cellules glandulaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;</li> <li>- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;</li> <li>- adénocarcinome endocervical <i>in situ</i> (AIS) ;</li> <li>- adénocarcinome.</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Autres (liste non limitative) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.</li> </ul>
---

*Encadré 1: Système de Bethesda 2001 (résumé)*

La proposition de réalisation d'un dépistage du CCU par les médecins et professionnels de santé assurant le suivi gynécologique de la femme (gynécologues, médecins généralistes, sage-femmes) constitue le principal mode d'entrée dans le dépistage. Les médecins biologistes exerçant en laboratoire de biologie médicale et les anatomo-cytopathologistes peuvent également réaliser ce dépistage, sur prescription médicale.

Pour les femmes participant spontanément au dépistage du CCU sur proposition de leur professionnel de santé, la consultation, le prélèvement et l'analyse du test sont pris en charge dans les conditions habituelles par leur caisse d'assurance maladie et leur complémentaire santé.

La mise en œuvre opérationnelle du programme de dépistage organisé au niveau régional est confiée aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) qui adressent personnellement aux femmes ne participant spontanément pas au dépistage dans les intervalles recommandés un courrier les invitant à consulter leur médecin traitant, gynécologue ou sage-femme pour réaliser le dépistage. Une relance est adressée 12 mois après l'envoi de la première invitation aux femmes si elles n'ont pas encore réalisé le test de dépistage. La stratégie d'invitation/relance s'applique uniquement en cas de résultat de dépistage normal ou négatif. Dans ce cadre, la consultation et le prélèvement sont pris en charge aux conditions habituelles par leur caisse d'assurance maladie et leur complémentaire santé. L'analyse du test de dépistage est, quant à elle, prise en charge en intégralité sans avance de frais par les régimes d'assurance maladie.

Les CRCDC ont également pour mission le suivi des femmes présentant un test de dépistage anormal ou positif quel que soit leur mode d'entrée dans le dépistage, et le recueil des données permettant l'évaluation du programme par Santé publique France.

En cas d'anomalie au frottis (cytologie ou test HPV), les patientes sont prises en charge selon les recommandations de 2016 « Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale » publiées par l'Institut National du Cancer (84). Les conduites à tenir devant un résultat anormal ou positif figurant dans les algorithmes ci-dessous s'appliquent à l'ensemble des femmes éligibles au dépistage à l'exception des femmes enceintes (*figures 8 et 9*).

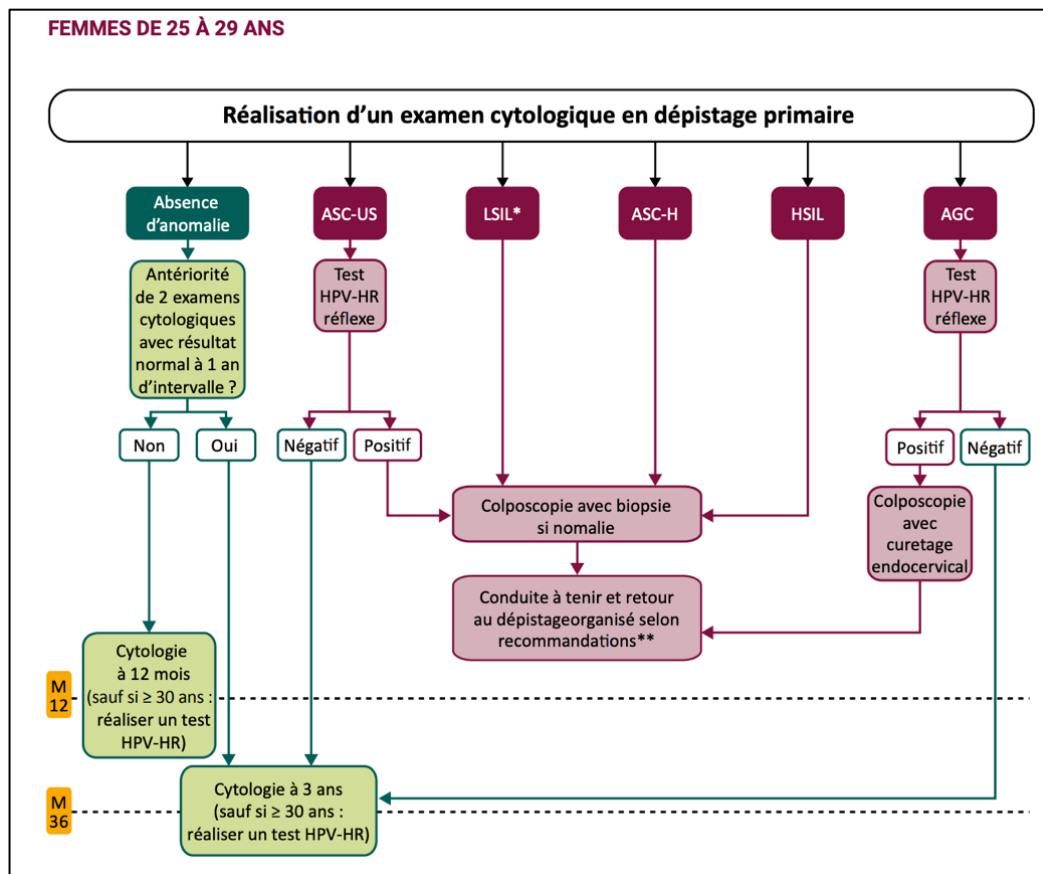


Figure 8: Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale chez les femmes de 25 à 29 ans.

Option : en cas de résultat ASC-US ou LSIL, il est possible de réaliser un double immunomarquage p16/ki67 en test de triage.

- en cas de résultat positif, une colposcopie sera réalisée
- en cas de résultat négatif une cytologie devra être réalisée 12 mois plus tard (ou un test HPV-HR si la femme a 30 ans ou plus).

Autre situation rencontrée : l'adénocarcinome in situ (AIS) diagnostiqué sur une cytologie doit conduire à une exérèse cylindrique et à un curetage endocervical pour examen histologique.\*\*

Chez la femme enceinte de moins de 30 ans, les conduites à tenir après une cytologie anormale sont les suivantes :

- ASC-US ou LSIL : réalisation d'un nouvel examen cytologique dans les 2 à 3 mois après l'accouchement
- ASC-H, AGC ou HSIL : réalisation d'une colposcopie d'emblée.

La colposcopie ne nécessite pas d'anesthésie car c'est un examen indolore. Pour cet examen, le professionnel de santé, se sert d'un colposcope qui est un microscope muni d'une loupe binoculaire grossissante et de colorants qui vont mettre en évidence les lésions précancéreuses et cancéreuses de la muqueuse vaginale et du col.

\*En cas d'impossibilité de réaliser une colposcopie ou un double immunomarquage, une cytologie peut être proposée à 12 mois avec un contrôle à 24 mois. Dès la deuxième anomalie à la cytologie, la colposcopie devient indispensable.

\*\*Se référer aux recommandations de l'Institut National du Cancer.

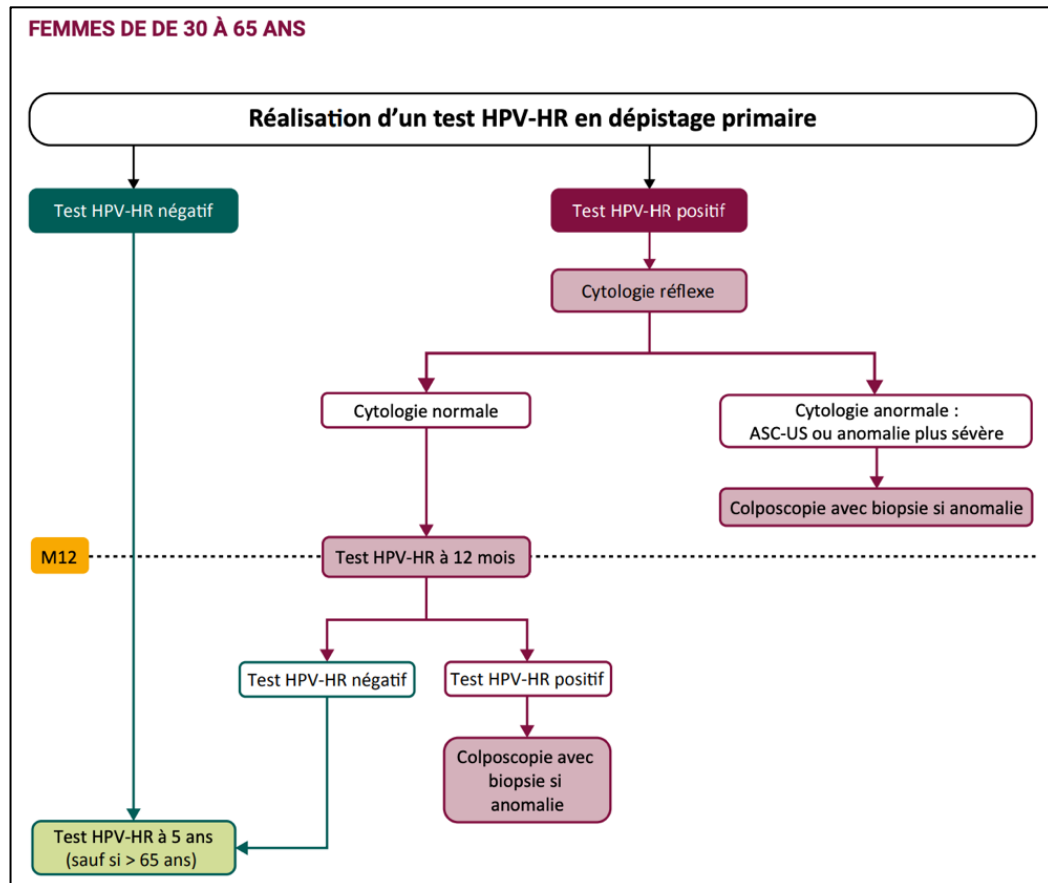


Figure 9: Conduite à tenir devant une femme ayant un test HPV-HR anormal chez les femmes de 30 à 65 ans.

Chez la femme enceinte de 30 ans et plus, les conduites à tenir après un test HPV positif suivi d'une cytologie réflexe anormale n'ont à ce jour pas fait l'objet de recommandation de bonnes pratiques cliniques spécifiques.

Quels que soient la tranche d'âge et le test de dépistage réalisé (cytologie ou test HPV-HR), le prélèvement de référence est le prélèvement cervico-utérin réalisé par un clinicien. Toutefois, la HAS précise également dans ses recommandations que le test HPV-HR réalisé sur un auto-prélèvement vaginal (APV), basé sur la détection de l'ADN par test PCR, constitue une modalité de prélèvement alternative au prélèvement cervico-utérin par un professionnel de santé, permettant de faciliter le dépistage des femmes de 30 à 65 ans qui ne se font jamais dépister ou insuffisamment dépister.(85)

La HAS indique que l'envoi direct de kits d'APV à domicile ou leur mise à disposition dans le cadre de campagnes/actions de prévention doit être privilégié afin d'améliorer le taux de participation de ces femmes au dépistage. L'envoi au domicile de la patiente du kit pour APV

peut être également fait par demande du professionnel de santé via une procédure de demande sécurisée (en cas de refus ou de non-possibilité de réaliser le prélèvement cervico-utérin). La réalisation d'un test HPV-HR sur APV doit être proposée lors de la relance à 12 mois (après l'invitation initiale) par les CRCDC aux femmes de 30 à 65 ans qui ne se font jamais ou insuffisamment dépister. Il a été démontré que l'envoi d'un kit APV au domicile lors de la relance des femmes insuffisamment dépistées est plus efficace que l'envoi du courrier de relance les invitant à se faire dépister par un clinicien.(86)

En cas de test HPV-HR négatif sur APV, un nouveau dépistage par test HPV-HR devra être réalisé 5 ans plus tard conformément aux recommandations de la HAS.

En cas de test HPV-HR positif sur APV, l'examen cytologique de triage ne pourra pas être effectué en réflexe sur le même prélèvement, la femme devra donc réaliser un prélèvement cervico-utérin chez un professionnel de santé afin d'effectuer l'examen cytologique qui permettra de déterminer la conduite à tenir conformément aux recommandations de la HAS (figure 10).

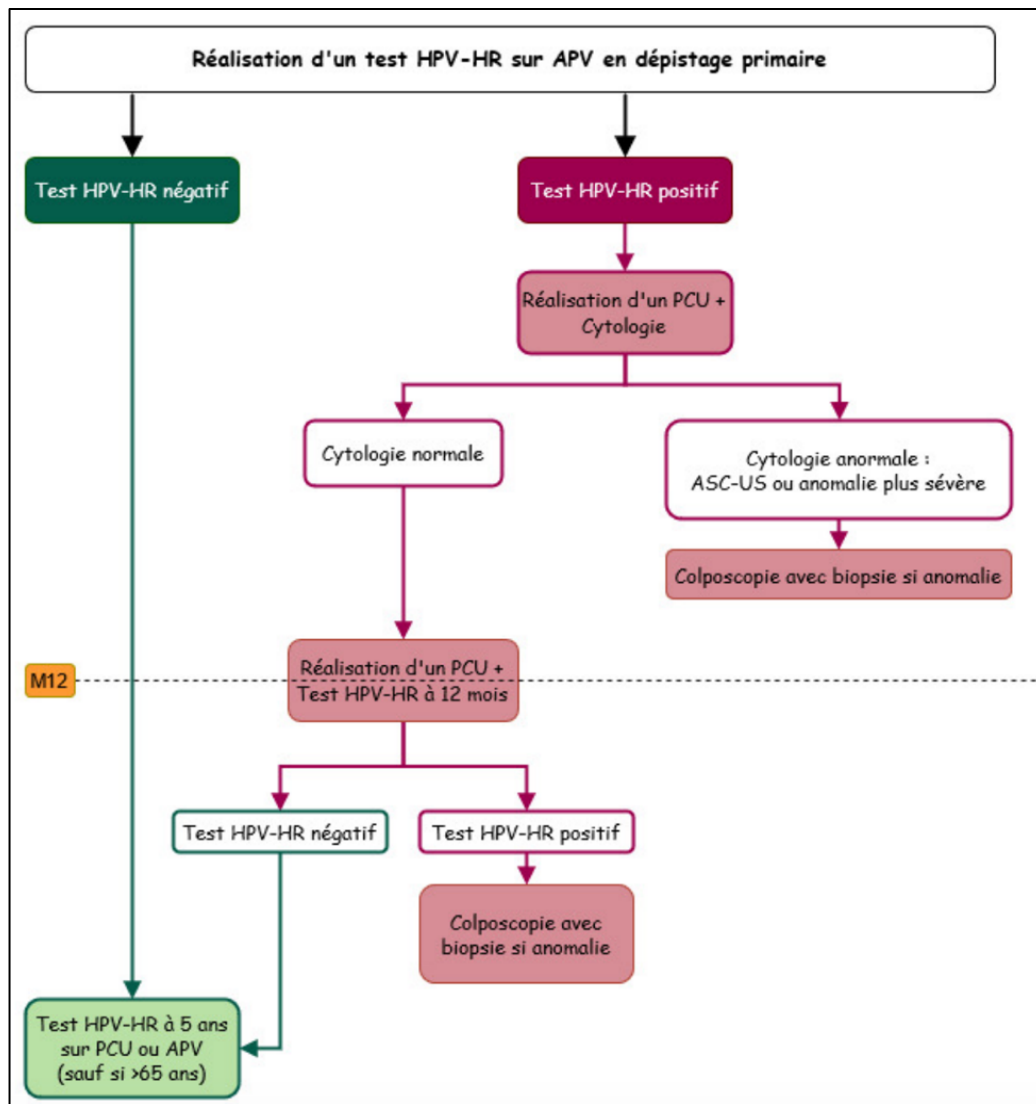


Figure 10: Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans après un test HPV-HR réalisé sur APV en dépistage du CCU

Ainsi, dans le cadre de l'évaluation épidémiologique du programme, Santé Publique France estime que la couverture nationale du dépistage pour l'ensemble des femmes âgées de 25 à 65 ans est de 59% pour la période 2018-2020, soit en légère augmentation par rapport à la période triennale précédente (58% en 2017-2019). La couverture pour la Gironde, les Landes, les Pyrénées-Atlantiques et le Lot-et-Garonne était de respectivement 65,2%, 61,3%, 64,9% et 60,6% sur la période 2018-2020.

La couverture reste cependant insuffisante à tous les âges et sur l'ensemble du territoire et loin des 70% préconisés par l'Union Européenne (87).

## 1.5 Question de recherche et objectifs de l'étude

Dix-sept ans après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des vaccins contre les HPV, et presque trois ans après l'élargissement des recommandations vaccinales en France chez l'ensemble des garçons, la couverture vaccinale contre les HPV ne cesse d'être en-deçà des objectifs nationaux, compromettant ainsi l'amélioration de la morbi-mortalité liée aux HPV et l'acquisition d'une immunité collective.

Du fait de l'âge précoce de la réalisation de ce vaccin, le rôle parental dans la prise de décision est primordial.

A l'heure où l'obtention de la couverture vaccinale souhaitée reste insuffisante et passe par la mise en place d'un programme organisé de vaccination aux collèges pour les élèves de 5<sup>ème</sup> permettant de toucher toutes les catégories socio-économiques, qu'en est-il aujourd'hui de cette appréhension vaccinale auprès des familles de jeunes filles et garçons à échelle départementale ?

L'objectif principal de notre étude est de quantifier les freins déclarés par les parents à la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles et garçons de 11 à 17 ans dans les départements de la Gironde et des Landes en 2023.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de couverture vaccinale (ou taux d'acceptabilité) des jeunes filles et garçons de 11 à 17ans dans les départements de la Gironde et des Landes en 2023, et décrire les facteurs associés à cette acceptabilité.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1 Type d'étude

Pour répondre aux objectifs précédemment cités, nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive, transversale, multicentrique sur la base d'un questionnaire.



## 2.2 Population source

La population source était composée de parents (père ou mère) ayant, au moment de remplir le questionnaire, au moins un enfant, fille ou garçon, âgé(e) de 11 à 17 ans, habitants en Gironde ou dans les Landes. Ces caractéristiques étaient les critères d'inclusion pour établir la population étudiée.

Les critères de non-inclusion étaient les parents de jeunes filles âgées de 18 à 19 ans ou de garçons âgés de 18 à 26 ans, car populations faisant partie des indications vaccinales mais majeures donc sans obligation du choix parental.

Les critères d'exclusion étaient le refus de participer au questionnaire, l'absence de réponse à la question principale alors que l'enfant n'était pas vacciné(e), et l'absence de lien de parenté direct (père ou mère) avec l'enfant.

## 2.3 Élaboration du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré à partir de thèses qualitatives et quantitatives réalisées sur le sujet (88-91), une synthèse des résultats de ces thèses ainsi qu'une revue de la littérature actuelle (77,92,93) nous a permis de mettre en évidence les motifs de refus à la vaccination anti-HPV les plus fréquents.

Le questionnaire a été préalablement testé lors de consultations, sur la base du volontariat, sur 10 parents ayant au minimum un enfant de 11 à 17 ans qui n'était pas vacciné afin de procéder à quelques améliorations et ajouts quant aux motifs de non-vaccination.

Il leur était uniquement demandé la ou les raison(s) pour la(les)quelle(s) leur enfant n'était pas vacciné.

Parmi les parents questionnés, 6 mères ont été interrogées et avaient 5 filles et 3 garçons de 11 à 17 ans. Les 4 pères interrogés avaient 4 filles et 2 garçons de 11 à 17 ans.

Sur les 10 parents interrogés, aucun autre motif de refus de vaccination n'a été exprimé autre que ceux présentés dans notre questionnaire. Ainsi, aucune modification n'a été faite.

Le questionnaire final comporte un texte de présentation puis 15 questions fermées à réponse simple ou multiple, la seule proposition possible à réponse ouverte portait sur d'autres motifs de non-vaccination que les parents pourraient éventuellement avoir et qui n'étaient pas cités dans les propositions de la question concernée.

Les raisons de non-vaccination ont été présentées dans le questionnaire de manière aléatoire et non pas par ordre décroissant en terme de fréquence, pour ne pas favoriser un taux de réponse moindre sur les derniers arguments cités du au biais lié au temps de lecture du questionnaire.

Le questionnaire nous a permis l'évaluation anonyme de différents paramètres :

- Caractéristiques socio-démographiques des parents : sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle (CSP) d'après la nomenclature 2003 de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (jointe en *Annexe I*), lieu de résidence du parent interrogé.
- L'âge et le sexe de l'enfant concerné par la vaccination.
- Avis du parent sur la vaccination de manière générale à l'aide d'une échelle de Likert.
- Le ou les médecins s'occupant du suivi médical de l'enfant concerné par l'étude : médecin généraliste, pédiatre, gynécologue.
- Connaissance des parents : connaissance des maladies possiblement induites par les HPV, de la généralisation de la vaccination aux garçons depuis 2019.
- Place du médecin traitant dans la vaccination anti-HPV.
- Pour chaque enfant non vacciné, les parents devaient indiquer la ou les raisons de leur refus :
  - Ce vaccin ne vous a jamais été proposé
  - Le vaccin n'a pas été fait par manque de temps/oubli
  - Avis négatif du médecin référent qui ne vous conseille pas la vaccination
  - Le vaccin n'est pas obligatoire
  - Je pense que mon enfant a peu de risque d'avoir cette infection
  - Je pense que cette infection ne concerne pas les garçons
  - Pas confiance aux recommandations des autorités de santé françaises et aux professionnels de santé
  - Méfiance envers l'industrie pharmaceutique
  - Manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination
  - Manque de connaissances et d'informations sur les maladies possibles dues à HPV
  - Peur des effets secondaires
  - Doute sur l'efficacité du vaccin
  - Le vaccin n'a pas été fait car je pense qu'il n'est recommandé que chez les jeunes n'ayant jamais eu de rapport sexuel
  - Contrainte de plusieurs injections
  - Refus de l'enfant
  - Désaccord entre les deux parents
  - Avis divergents de différents professionnels de santé
  - Amplification des doutes via les réseaux sociaux
  - Autre (merci de préciser).

- Pour chaque enfant non vacciné, les parents devaient indiquer si la vaccination était envisagée ou non prochainement.
- Avis donné sur la campagne générale de vaccination anti-HPV aux élèves de 5<sup>ème</sup> à la rentrée scolaire 2023/2024, à l'aide d'une échelle de Likert.

Un même parent pouvait remplir plusieurs questionnaires s'il avait plusieurs enfants âgés de 11 à 17 ans. Un questionnaire représentait un enfant.

Le temps pour remplir le questionnaire final était estimé à deux minutes.

La version définitive du questionnaire est jointe en *Annexe 2*.

## 2.4 Recrutement des médecins

Nous avons sélectionné des médecins généralistes ou spécialistes concernés par la vaccination anti-HPV installés dans les départements de la Gironde et des Landes.

Les cabinets ont été sélectionnés par connaissance pour maximiser la distribution des questionnaires, il n'y avait pas de randomisation dans la sélection des cabinets participants à notre étude.

Le choix d'une diffusion départementale nous permettait d'avoir une plus grande représentation des populations citadines, rurales et semi-rurales.

Les médecins ont été contactés par téléphone ou par email expliquant l'idée principale de la thèse, afin d'obtenir leur accord.

Tous les médecins ayant accepté de participer à l'étude recevaient 15 questionnaires par voie postale ou physique.

## 2.5 Recueil des données

Le questionnaire était uniquement disponible en version papier.

Le questionnaire était principalement proposé par le médecin investigateur, aux parents présentant les critères d'inclusion, quel que soit le motif de consultation initial.

La présence de l'enfant lors de la consultation n'était pas requise.

Le questionnaire était remis à la fin de la consultation, pour que ce dernier soit rempli en dehors de la salle de consultation et enfin mis dans une urne de recueil, disposée en salle d'attente ou au niveau du secrétariat en fonction des cabinets. Cela permettait au médecin de ne pas avoir de vue sur les réponses du patient, l'anonymisation du questionnaire étant un point cité sur ce dernier.

Il était aussi possible aux cabinets participants à l'étude de disposer des exemplaires du questionnaire en salle d'attente.

Enfin, le questionnaire pouvait être proposé par la secrétaire du cabinet participant à l'étude, le choix était laissé à la libre appréciation du médecin.

Il suffisait à la secrétaire de poser deux questions aux parents afin de savoir s'ils pouvaient être inclus dans l'étude :

-Avez-vous un ou plusieurs enfant(s) âgés de 11 à 17 ans ?

-Accepteriez-vous de participer à une étude anonyme sur la vaccination contre les papillomavirus ?

Si les réponses aux deux questions étaient positives, les sujets pouvaient être inclus dans l'étude.

Les questionnaires remplis ont été récupérés par le médecin ou la secrétaire, puis ont été renvoyés par voie postale, par mail ou récupérés physiquement.

Les données ont été collectées et saisies manuellement dans un tableur à l'aide du logiciel Microsoft Excel®.

Avant cela, chaque questionnaire était numéroté dans l'ordre croissant de découverte afin de ne pas intégrer deux fois le même questionnaire et de pouvoir vérifier les informations retranscrites sur chaque questionnaire.

## 2.6 Analyse statistique des questionnaires

Il s'agissait d'un travail essentiellement descriptif.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé.

Nous avons réalisé une partie analytique afin de répondre à notre objectif secondaire. Nous avons réalisé 4 groupes et avons comparé statistiquement le groupe « filles vaccinées » avec le groupe « filles non vaccinées » et le groupe « garçons vaccinés » avec le groupe « garçons non vaccinés ».

L'analyse statistique a été réalisée grâce à « pvalue », une interface graphique du logiciel Rstudio, disponible gratuitement en ligne. (94)

La variable à expliquer était l'intention vaccinale.

Les variables qualitatives explicatives ont été décrites en effectifs et pourcentages.

Pour évaluer la dépendance des variables qualitatives entre les différents groupes de l'étude, un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher ont été réalisés, en fonction des effectifs.

Un t test de Welch a été réalisé pour évaluer la dépendance de la variable quantitative de l'âge des enfants entre les différents groupes de l'étude.

Pour les analyses univariées, le seuil de significativité statistique a été défini pour un risque d'erreur inférieur à 5% ( $p < 0,05$ ).

## 2.7 Aspects réglementaires et éthiques

Il n'y avait pas de nécessité de déposer le projet auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Les données recueillies étant anonymes et le croisement de ces dernières ne permettant pas d'identifier les parents, il n'y avait pas non plus de nécessité de dépôt du projet auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## 3. Résultats

### 3.1 Participation des médecins

Parmi les 30 médecins sollicités, 18 ont répondu favorablement dont 13 médecins généralistes, 4 médecins généralistes à activité mixte médecine générale et gynécologique et 1 médecin généraliste à pratique exclusive gynécologique.

1 médecin généraliste ayant donné son accord pour participer à l'étude n'a obtenu aucune réponse.

10 médecins généralistes sollicités pour participer à l'étude n'ont pas répondu à notre demande, malgré une relance par courriel de notre part.

1 médecin spécialiste ORL a refusé de participer à l'étude.

Parmi les 18 médecins ayant accepté de participer à l'étude, 11 médecins exerçaient dans le département de la Gironde dont 6 dans un cabinet médical en milieu urbain et 5 dans un cabinet médical en milieu semi-rural. Les 7 autres médecins participant à notre étude exerçaient dans le département des Landes dont 1 en cabinet médical en milieu urbain et 6 dans une maison de santé en milieu semi-rural.

### 3.2 Caractéristiques et réponses de la population étudiée

Le recueil des données a été effectué entre juillet et septembre 2023.

Sur les 270 questionnaires distribués, 171 ont été récupérés.

9 questionnaires ont été exclus puisque ne répondant pas aux critères d'inclusion. 4 parents avaient rempli un questionnaire pour leurs enfants qui avaient plus de 17ans et 5 parents n'avaient pas marqué de réponse sur les motifs de non-vaccination alors que leur enfant n'était pas vacciné.

Au total, 162 questionnaires ont pu être analysés (*figure 11*). 66 questionnaires provenaient de la Gironde (40,7%) et 96 des Landes (59,3%).

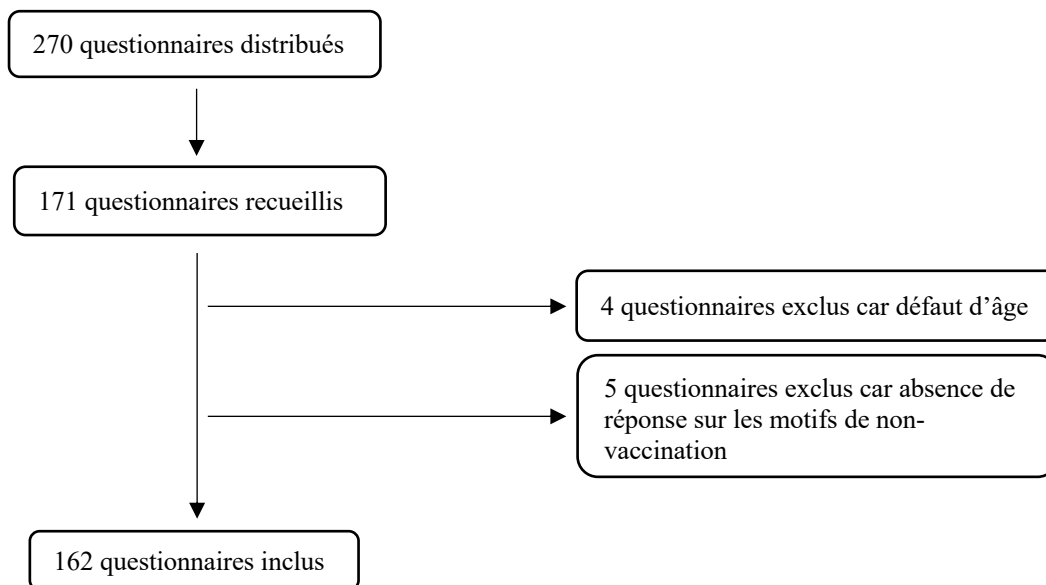


Figure 11: Diagramme de flux

### 3.2.1 Caractéristiques des parents interrogés

Parmi les questionnaires recueillis, 133 (82,1%) ont été rempli par des femmes et 29 (17,9%) par des hommes.

#### 3.2.1.1 Caractéristiques socio-démographiques des parents

Les caractéristiques socio-démographiques des parents ayant participé à notre étude ont été répertoriées dans le *tableau 4*.

Parent interrogé	Mères	Pères	Total
<b>Mère</b>	133		<b>133 (82,1%)</b>
<b>Père</b>		29	<b>29 (17,9%)</b>
<b>Tranche d'âge du parent interrogé</b>			
<b>20-29 ans</b>	0	0	<b>0</b>
<b>30-39 ans</b>	26	0	<b>26 (16,0%)</b>
<b>40-49 ans</b>	91	15	<b>106 (65,4%)</b>
<b>50-59 ans</b>	16	14	<b>30 (18,5%)</b>
<b>60 ans et plus</b>	0	0	<b>0</b>
<b>Catégorie socio-professionnelle du parent interrogé</b>			
<b>Agriculteur/Agricultrice</b>	0	0	<b>0</b>
<b>Artisan/Artisane, Commerçant/Commerçante, Chef/Cheffe d'entreprise</b>	15	9	<b>24 (14,8%)</b>
<b>Cadre et profession intellectuelle supérieure</b>	44	9	<b>53 (32,7%)</b>
<b>Profession intermédiaire</b>	7	6	<b>13 (8,0%)</b>
<b>Employé/Employée</b>	57	3	<b>60 (37,0%)</b>

<b>Ouvrier/Ouvrière</b>	1	2	<b>3 (1,9%)</b>
<b>Retraité/Retraitée</b>	0	0	<b>0</b>
<b>Sans activité professionnelle</b>	9	0	<b>9 (5,6%)</b>
<b>Lieu de résidence du parent interrogé</b>			
<b>Ville</b>	44	21	<b>65 (40,1%)</b>
<b>Semi-rural</b>	49	6	<b>55 (34,0%)</b>
<b>Rural</b>	40	2	<b>42 (25,9%)</b>

*Tableau 4: Catégories socio-démographiques des parents interrogés*

### 3.2.1.2 Avis des parents sur la vaccination et connaissance sur les HPV

Les parents étaient interrogés, à travers la question 7, sur leur avis concernant la vaccination en général.

La majorité des parents interrogés étaient à 57,4% (n=93) tout à fait d'accord et à 28,4% (n=46) d'accord avec la vaccination en général. Seulement 2,5% des parents interrogés (n=4) n'étaient pas d'accord et 2,5% également (n=4) n'étaient pas du tout d'accord avec la vaccination en général (*tableau 5*).

La connaissance des parents sur l'implication du virus HPV dans de possibles maladies graves était évaluée sur la question 9.

La réponse attendue à cette question était « Oui ».

127 parents interrogés (soit 78,4%) dont 113 mères et 14 pères ont déclaré que les HPV pouvaient entraîner une maladie grave. 29 parents (soit 17,9%) dont 15 mères et 14 pères ont déclaré ne pas savoir si les HPV pouvaient entraîner une maladie grave, et enfin 6 parents interrogés (soit 3,7%) dont 5 mères et 1 père ont déclaré que les HPV n'entraînaient pas de maladie grave (*tableau 6*).

La connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination contre les HPV à l'ensemble des garçons depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2021 était évaluée sur la question 10.

La réponse attendue à cette question était « Oui ».

76,5% des parents interrogés (n=124) ont déclaré connaître cette nouvelle recommandation vaccinale aux garçons. 23,5% des parents interrogés (n=38) n'étaient pas au courant de la vaccination anti-HPV possible des garçons, dont 22 mères et 16 pères (*tableau 7*).

Enfin, les parents étaient interrogés, à travers la question 15, sur leur avis concernant la campagne de vaccination aux collèges pour les élèves de 5<sup>ème</sup> menée par le gouvernement Français à compter de la rentrée scolaire 2023.

La majorité des parents interrogés étaient à 50,6% (n=82) tout à fait d'accord et à 27,8% (n=45) d'accord avec la campagne de vaccination anti-HPV aux collèges (*tableau 8*).

4,3% des parents interrogés (n=7) n'étaient pas d'accord et également 4,3% (n=7) pas du tout d'accord avec cette campagne de vaccination aux collèges.

Q7 : êtes-vous favorable à la vaccination en général ?	Mères	Pères	Total
Pas du tout d'accord	2	2	4 (2,5%)
Pas d'accord	4	0	4 (2,5%)
Ni d'accord ni pas d'accord	13	2	15 (9,3%)
D'accord	37	9	46 (28,4%)
Tout à fait d'accord	77	16	93 (57,4%)
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>29</b>	<b>162</b>

*Tableau 5: Avis des parents sur la vaccination en général*

Q9 : connaissance infection HPV peut-elle être une maladie grave ?	Mères	Pères	Total
Oui	113	14	127 (78,4%)
Non	5	1	6 (3,7%)
Ne sait pas	15	14	29 (17,9%)
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>29</b>	<b>162</b>

*Tableau 6: Connaissance des parents sur les HPV*

Q10 : connaissance de l'élargissement de la vaccination aux garçons	Mères	Pères	Total
Oui	111	13	124 (76,5%)
Non	22	16	38 (23,5%)
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>29</b>	<b>162</b>

*Tableau 7: Connaissance des parents sur la vaccination anti-HPV des garçons*

Q15 : avis sur la campagne de vaccination aux collègues	Mères	Pères	Total
Pas du tout d'accord	5	2	7 (4,3%)
Pas d'accord	7	0	7 (4,3%)
Ni d'accord ni pas d'accord	14	7	21 (13,0%)
D'accord	37	8	45 (27,8%)
Tout à fait d'accord	70	12	82 (50,6%)
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>29</b>	<b>162</b>

*Tableau 8: Avis des parents sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collègues*



### 3.2.2 Caractéristiques des enfants

93 des 162 enfants (soit 57,4%) inclus dans notre étude étaient de sexe féminin de naissance, et 69 (42,6%) étaient de sexe masculin de naissance. Respectivement, les questionnaires ont été remplis par 58 mères (84%) et 11 pères (16%) chez les garçons et 75 mères (81%) et 18 pères (19%) chez les filles.

La majorité des enfants tout sexe confondu avaient 14 ans (n=33 ; 20,4%), 16 ans (n=24 ; 14,8%) et 17 ans (n=36 ; 22,2%) (tableau 9).

La médiane d'âge des enfants était de 15 ans tout sexe confondu. L'âge moyen était de 14,5 ans ( $\pm 2,03$ ) tout sexe confondu, de 14,8 ans ( $\pm 1,98$ ) chez les filles et de 14,0 ans ( $\pm 2,01$ ) chez les garçons.

La majorité des enfants étaient à 80,9% (n=131) suivis uniquement par un médecin généraliste et 10,5 % (n=17) à la fois par un médecin généraliste et un gynécologue (tableau 10).

Q6 : Age de votre enfant	Filles	Garçons	Total
11 ans	8	14	22 (13,6%)
12 ans	8	4	12 (7,4%)
13 ans	5	8	13 (8,0%)
14 ans	19	14	33 (20,4%)
15 ans	10	12	22 (13,6%)
16 ans	16	8	24 (14,8%)
17 ans	27	9	36 (22,2%)
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>69</b>	<b>162</b>

Tableau 9: Répartition des âges des enfants

Q8 : Quel médecin s'occupe du suivi médical de votre enfant ?	Total
Médecin Généraliste	131 (80,9%)
Médecin Généraliste, Gynécologue	17 (10,5%)
Médecin Généraliste, Pédiatre	4 (2,5%)
Médecin Généraliste, Pédiatre, Gynécologue	2 (1,2%)
Gynécologue	5 (3,1%)
Pédiatre	3 (1,9%)

Tableau 10: Médecins assurant le suivi médical des enfants

### 3.2.3 Vaccination des enfants

#### 3.2.3.1 Statut vaccinal des enfants

55,6% (n=90) des parents interrogés ont déclaré avoir vacciné leur enfant contre les HPV. Par catégorie de sexe, respectivement 63,4% des filles (59 sur 93) et 44,9% des garçons (31 sur 69) de 11 à 17 ans étaient vaccinés contre les HPV (*tableau 11*).

Q12 : Votre enfant est-il vacciné contre les HPV ?	Age des enfants	Filles	Garçons	Total
<b>Oui</b>	11 ans	3	5	8
	12 ans	6	3	9
	13 ans	2	3	5
	14 ans	13	7	20
	15 ans	9	6	15
	16 ans	8	3	11
	17 ans	18	4	22
	<b>Total</b>		<b>59</b>	<b>31</b>
<b>Non</b>	11 ans	5	9	14
	12 ans	2	1	3
	13 ans	3	5	8
	14 ans	6	7	13
	15 ans	1	6	7
	16 ans	8	5	13
	17 ans	9	5	14
	<b>Total</b>		<b>34</b>	<b>38</b>
<b>Total</b>		<b>93</b>	<b>69</b>	<b>162</b>

*Tableau 11: Statut vaccinal des enfants*

#### 3.2.3.2 Place du médecin traitant dans la vaccination

63% des parents interrogés (n=102) ont déclaré que leur médecin traitant leur avait déjà proposé la vaccination anti-HPV. Ainsi, indépendamment de leur statut vaccinal, 71 filles et 31 garçons ont reçu la proposition de vaccination contre les HPV de leur médecin traitant. Parmi les enfants non vaccinés, 15 filles sur 34 (soit 44,1%) et 24 garçons sur 38 (soit 63,2%) n'ont pas eu de proposition vaccinale par leur médecin traitant (*tableau 12 et figure 12*).

Q11 : Votre médecin traitant vous a-t-il déjà proposé cette vaccination pour votre enfant ?	Filles vaccinées	Filles non vaccinées	Total des filles	Garçons vaccinés	Garçons non vaccinés	Total des garçons	Total
<b>Oui</b>	52	19	<b>71</b>	17	14	<b>31</b>	<b>102 (63,0%)</b>
<b>Non</b>	7	15	<b>22</b>	14	24	<b>38</b>	<b>60 (37,0%)</b>
<b>Total</b>	59	34	<b>93</b>	31	38	<b>69</b>	<b>162</b>

*Tableau 12: Proposition vaccinale par le médecin traitant*

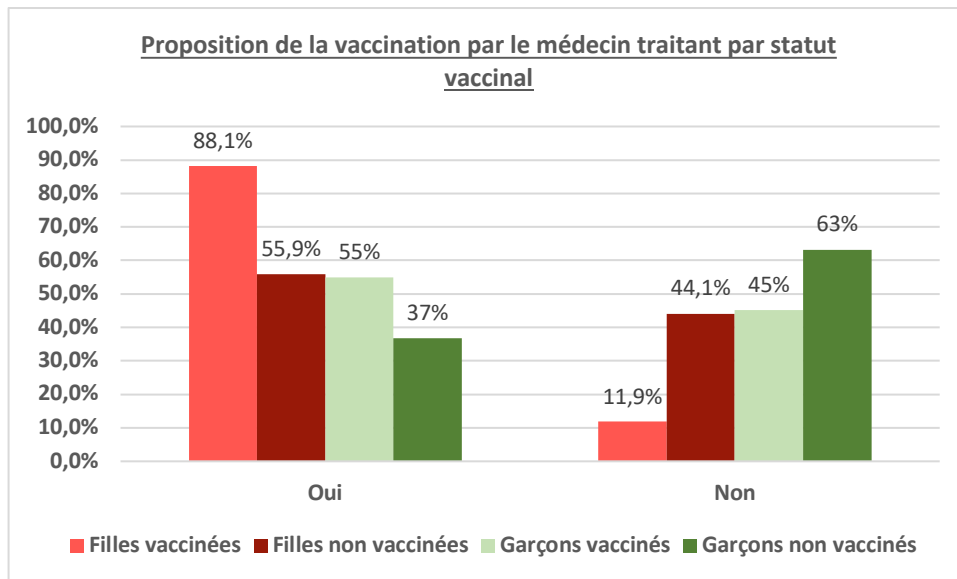


Figure 12: Proposition vaccinale par le médecin traitant

### 3.2.3.3 Raisons de non-vaccination

Sur les 162 questionnaires analysés, 190 raisons de non-vaccination contre les HPV ont été comptabilisées et ont été regroupées dans la *figure 13*.

Les 3 motifs les plus souvent cités, tout sexe confondu, ont été « le vaccin ne vous a jamais été proposé » (n=28 ; 14,7%), « manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination » (n=20 ; 10,5%) et « peur des effets secondaires » (n=19 ; 10,0%).

Chez les filles non vaccinées, les 3 motifs les plus souvent exprimés étaient « peur des effets secondaires » (n=12 ; 12,6%), en 2<sup>ème</sup> position on retrouvait avec le même nombre « manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination » (n=11 ; 11,6%) et « manque de connaissances et d'informations sur les maladies possibles dues aux HPV » (n=11 ; 11,6%) puis en 3<sup>ème</sup> position « le vaccin ne vous a jamais été proposé » (n=10 ; 10,5%).

Chez les garçons non vaccinés, les 3 motifs les plus souvent exprimés par les parents interrogés étaient « le vaccin ne vous a jamais été proposé » (n=18 ; 18,9%), en 2<sup>ème</sup> position on retrouvait avec le même nombre « manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination » (n=9 ; 9,5%) et « méfiance envers l'industrie pharmaceutique » (n=9 ; 9,5%) puis en 3<sup>ème</sup> position « peur des effets secondaires » (n=7 ; 7,4%).

Parmi l'ensemble de ces résultats, seuls 3 autres motifs que ceux présents dans le questionnaire ont été exprimés par les parents. Pour deux garçons de 11 ans les parents avaient écrit « On a encore un peu de temps avant de se poser la question » et « Cela me paraît encore trop tôt ». Pour une fille de 12 ans le parent interrogé avait écrit « J'attends que ma fille soit plus grande ». Pour faciliter les analyses statistiques, ces trois motifs ont été regroupés en un : « âge trop jeune et délai de réflexion encore suffisant ».

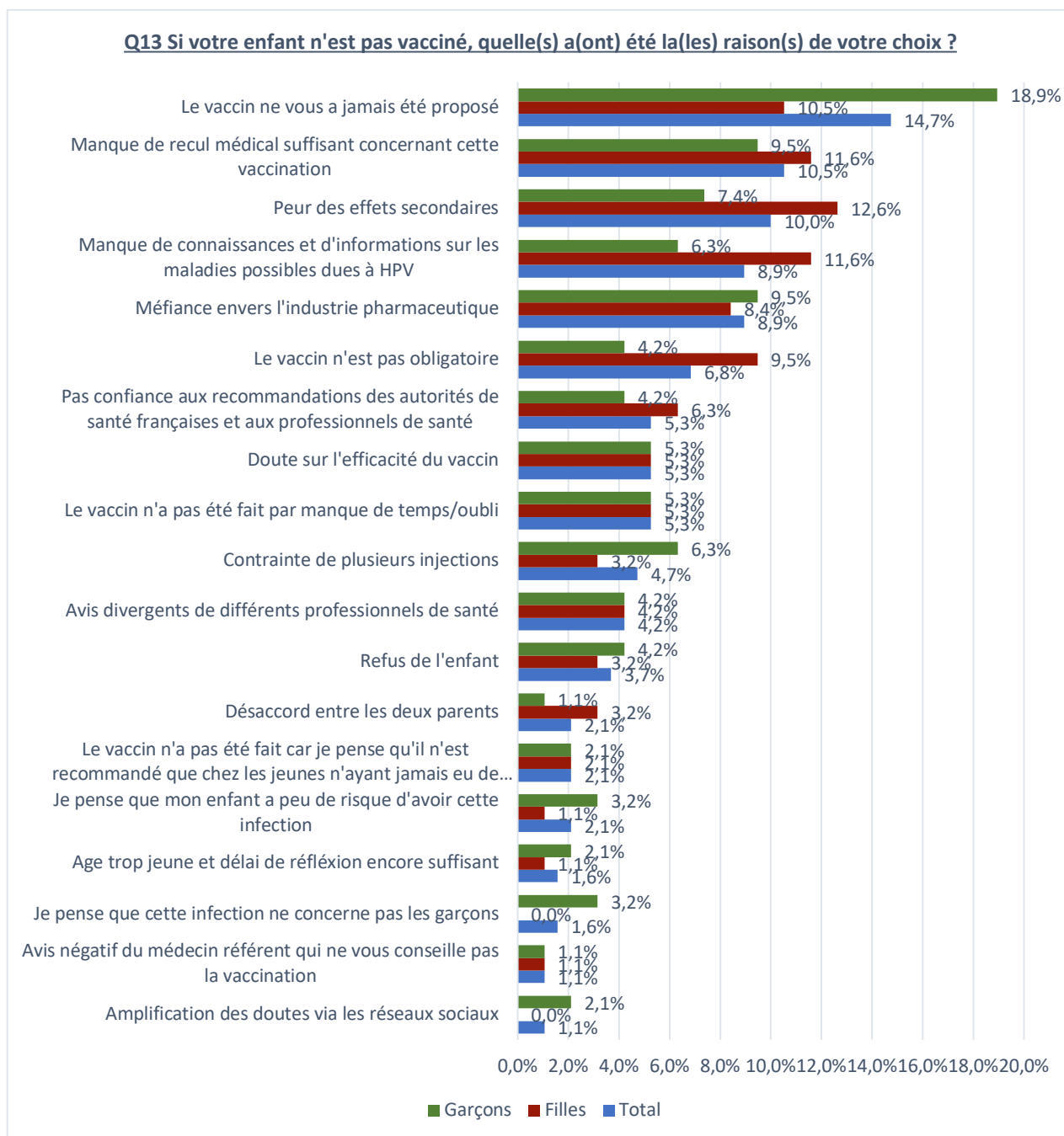


Figure 13: Motifs de non-vaccination contre les HPV exprimés par les parents d'enfants de 11 à 17 ans

### 3.2.3.4 Intention des parents dont les enfants ne sont pas vaccinés

Concernant les enfants non vaccinés contre les HPV, fille ou garçon de 11 à 17 ans, 37,5% (n=27) des parents interrogés déclarent ne pas savoir s'ils les vaccineront dans le futur (tableau 13).

Q14 : si votre enfant n'est pas vacciné, est ce que la vaccination est envisagée prochainement ?	Filles	Garçons	Total
Oui	8	13	21 (29,2%)
Non	15	9	24 (33,3%)
Ne sait pas	11	16	27 (37,5%)
Total	34	38	72

Tableau 13: Intention des parents de vacciner leur enfant

33,3% déclarent ne pas avoir l'intention de vacciner leur enfant prochainement. Enfin 29,2% des parents déclarent envisager vacciner leur enfant prochainement.

Concernant les filles non vaccinées, la majorité des parents interrogés (15 sur 34 soit 44,1%) déclarent ne pas vouloir vacciner leur fille prochainement.

Concernant les garçons non vaccinés, la majorité des parents (16 sur 38 soit 42,1%) déclarent ne pas savoir s'ils vaccineront leur garçon prochainement.

### 3.3 Analyse statistique des facteurs pouvant être liés à l'intention vaccinale

#### 3.3.1 Analyses comparatives chez les filles

En analyses univariées, il existait une différence statistiquement significative entre les groupes « filles vaccinées » et « filles non vaccinées » pour le sexe du parent interrogé ( $p=0,016$ ), l'avis des parents sur la vaccination en général ( $p<0,001$ ) et sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèges ( $p<0,001$ ), la connaissance des parents sur le risque de maladie grave liée à HPV ( $p=0,015$ ), la connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons ( $p<0,001$ ), et la proposition de la vaccination par le médecin traitant ( $p<0,001$ ) (tableau 14).

		Fille vaccinée (n = 59)	Fille non vaccinée (n = 34)	n	p	test		
Parent interrogé	Mère	52 (88%)	23 (68%)	75	0.016	Chi2		
	Père	7 (12%)	11 (32%)	18			-	-
Tranche d'âge du parent interrogé (ans)	40-49	39 (66%)	21 (62%)	60	0.35	Chi2		
	50-59	9 (15%)	9 (26%)	18			-	-
	30-39	11 (19%)	4 (12%)	15			-	-
Catégorie socio-professionnelle du parent interrogé	Cadre et profession intellectuelle supérieure	20 (34%)	11 (32%)	31	0.062	Fisher		
	Employé/Employée	24 (41%)	7 (21%)	31			-	-
	Artisan/Artisane, Commerçant/Commerçante, Chef/Cheffe d'entreprise	5 (8.5%)	9 (26%)	14			-	-
	Sans activité professionnelle	4 (6.8%)	4 (12%)	8			-	-
	Profession intermédiaire	5 (8.5%)	1 (2.9%)	6			-	-

	Ouvrier/Ouvrière	1 (1.7%)	2 (5.9%)	3	-	-
<b>Type de résidence du parent interrogé</b>	Semi-rural	23 (39%)	13 (38%)	36	0.82	<b>Chi2</b>
	Ville	21 (36%)	14 (41%)	35	-	-
	Rural	15 (25%)	7 (21%)	22	-	-
<b>Avis des parents sur la vaccination en général</b>	Tout à fait d'accord	43 (73%)	10 (29%)	53	<b>&lt;0.001</b>	<b>Fisher</b>
	D'accord	13 (22%)	14 (41%)	27	-	-
	Ni d'accord ni pas d'accord	3 (5.1%)	5 (15%)	8	-	-
	Pas d'accord	0 (0%)	3 (8.8%)	3	-	-
	Pas du tout d'accord	0 (0%)	2 (5.9%)	2	-	-
<b>Connaissance des parents : l'infection à HPV peut-elle être une maladie grave</b>	Oui	50 (85%)	20 (59%)	70	<b>0.015</b>	<b>Fisher</b>
	Ne sait pas	7 (12%)	12 (35%)	19	-	-
	Non	2 (3.4%)	2 (5.9%)	4	-	-
<b>Connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons</b>	Oui	52 (88%)	19 (56%)	71	<b>&lt;0.001</b>	<b>Chi2</b>
	Non	7 (12%)	15 (44%)	22	-	-
<b>Avis des parents sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèves</b>	Tout à fait d'accord	39 (66%)	6 (18%)	45	<b>&lt;0.001</b>	<b>Fisher</b>
	D'accord	16 (27%)	13 (38%)	29	-	-
	Ni d'accord ni pas d'accord	4 (6.8%)	8 (24%)	12	-	-
	Pas d'accord	0 (0%)	5 (15%)	5	-	-
	Pas du tout d'accord	0 (0%)	2 (5.9%)	2	-	-
<b>Age des filles (ans), moyenne (écart-type)</b>		14.9 (1.87)	14.6 (2.17)	93	0.5	<b>Welch t test</b>
<b>Proposition de la vaccination anti-HPV par le médecin traitant</b>	Oui	52 (88%)	19 (56%)	71	<b>&lt;0.001</b>	<b>Chi2</b>
	Non	7 (12%)	15 (44%)	22	-	-
<b>Filles suivies par un médecin généraliste</b>	Oui	55 (93%)	33 (97%)	88	0.65	<b>Fisher</b>
	Non	4 (6.8%)	1 (2.9%)	5	-	-
<b>Filles suivies par un pédiatre</b>	Non	57 (97%)	33 (97%)	90	1	<b>Fisher</b>
	Oui	2 (3.4%)	1 (2.9%)	3	-	-
<b>Filles suivies par un gynécologue</b>	Non	44 (75%)	25 (74%)	69	0.91	<b>Chi2</b>
	Oui	15 (25%)	9 (26%)	24	-	-

Tableau 14: Analyse comparative chez les filles des facteurs pouvant être associés à la vaccination, issue de *pvalue*

### 3.3.2 Analyses comparatives chez les garçons

En analyses univariées, il existait une différence statistiquement significative entre les groupes « garçons vaccinés » et « garçons non vaccinés » pour le type de résidence du parent interrogé ( $p=0,038$ ), l'avis des parents sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèves ( $p<0,001$ ) et la connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons ( $p<0,01$ ) (tableau 15).

		Garçon vacciné (n = 31)	Garçon non vacciné (n = 38)	n	p	test
<b>Parent interrogé</b>	Mère	26 (84%)	32 (84%)	58	1	<b>Fisher</b>
	Père	5 (16%)	6 (16%)	11	-	-
<b>Tranche d'âge du parent interrogé (ans)</b>	40-49	21 (68%)	25 (66%)	46	0.63	<b>Fisher</b>
	50-59	4 (13%)	8 (21%)	12	-	-
	30-39	6 (19%)	5 (13%)	11	-	-
<b>Catégorie socio-professionnelle du parent interrogé</b>	Employé/Employée	12 (39%)	17 (45%)	29	0.92	<b>Fisher</b>
	Cadre et profession intellectuelle supérieure	10 (32%)	12 (32%)	22	-	-
	Artisan/Artisane, Commerçant/Commerçante, Chef/Cheffe d'entreprise	5 (16%)	5 (13%)	10	-	-
	Profession intermédiaire	4 (13%)	3 (7.9%)	7	-	-
	Sans activité professionnelle	0 (0%)	1 (2.6%)	1	-	-
<b>Type de résidence du parent interrogé</b>	Ville	15 (48%)	15 (39%)	30	<b>0.038</b>	<b>Chi2</b>
	Rural	12 (39%)	8 (21%)	20	-	-
	Semi-rural	4 (13%)	15 (39%)	19	-	-
<b>Avis des parents sur la vaccination en général</b>	Tout à fait d'accord	23 (74%)	17 (45%)	40	0.062	<b>Fisher</b>
	D'accord	7 (23%)	12 (32%)	19	-	-
	Ni d'accord ni pas d'accord	1 (3.2%)	6 (16%)	7	-	-
	Pas du tout d'accord	0 (0%)	2 (5.3%)	2	-	-
	Pas d'accord	0 (0%)	1 (2.6%)	1	-	-
<b>Connaissance des parents : l'infection à HPV peut-elle être une maladie grave</b>	Oui	29 (94%)	28 (74%)	57	0.079	<b>Fisher</b>
	Ne sait pas	2 (6.5%)	8 (21%)	10	-	-
	Non	0 (0%)	2 (5.3%)	2	-	-
<b>Connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons</b>	Oui	29 (94%)	24 (63%)	53	<b>&lt;0.01</b>	<b>Chi2</b>
	Non	2 (6.5%)	14 (37%)	16	-	-
<b>Avis des parents sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèves</b>	Tout à fait d'accord	26 (84%)	11 (29%)	37	<b>&lt;0.001</b>	<b>Fisher</b>
	D'accord	3 (9.7%)	13 (34%)	16	-	-
	Ni d'accord ni pas d'accord	1 (3.2%)	8 (21%)	9	-	-
	Pas du tout d'accord	1 (3.2%)	4 (11%)	5	-	-
	Pas d'accord	0 (0%)	2 (5.3%)	2	-	-
<b>Age des garçons (ans), moyenne (écart-type)</b>		14.0 (1.95)	13.9 (2.08)	69	0.87	<b>Welch t test</b>
<b>Proposition de la vaccination anti-HPV par le médecin traitant</b>	Non	14 (45%)	24 (63%)	38	0.13	<b>Chi2</b>
	Oui	17 (55%)	14 (37%)	31	-	-

<b>Garçon suivi par un médecin généraliste</b>	Oui	30 (97%)	36 (95%)	66	1	<b>Fisher</b>
	Non	1 (3.2%)	2 (5.3%)	3	-	-
<b>Garçon suivi par un pédiatre</b>	Non	29 (94%)	34 (89%)	63	0.68	<b>Fisher</b>
	Oui	2 (6.5%)	4 (11%)	6	-	-

Tableau 15: Analyse comparative chez les garçons des facteurs pouvant être associés à la vaccination, issue de *pvalue*

## 4. Discussion

### 4.1 Méthodologie

#### 4.1.1 Points forts de l'étude

L'utilisation d'un questionnaire en cabinet médical semble avoir été un mode de recueil adapté aux objectifs de notre étude. Le recueil des données n'a pas posé de problème aux médecins investigateurs et les parents concernés ont facilement accepté d'y participer.

Seuls 9 questionnaires sur les 171 recueillis n'étaient pas interprétables, soit par leur manque d'information sur la raison de non-vaccination de l'enfant, soit par l'âge de l'enfant qui était exclu de notre étude.

La case « autre » pour les raisons de non-vaccination permettait de ne pas restreindre les parents répondants aux seuls items proposés et limitait le biais de classement.

La multiplicité des médecins investigateurs nous a permis de diffuser notre questionnaire à un plus grand nombre de parents et nous a donné accès à des patientèles diversifiées et complémentaires de milieux urbains, semi-ruraux ou ruraux. Le nombre de réponses obtenues était relativement important pour ce type d'étude départementale et permettait de dégager une tendance, bien qu'il soit insuffisant pour pouvoir généraliser les résultats à plus grande échelle.

La distribution par le médecin généraliste d'un questionnaire strictement anonyme permettait de diminuer le biais de non-réponse, ce dernier étant souvent considéré comme une personne de confiance. L'anonymisation du questionnaire et le recueil dans une urne permettait au parent de répondre sans réserve et a permis de limiter le biais d'information qui pouvait découler d'une peur d'être jugé selon ses réponses.

L'utilisation de la méthode quantitative était intéressante pour dégager une tendance sur les données recueillies, contrairement aux études qualitatives. Le questionnaire final s'était en effet, entre autres, appuyé sur les résultats de plusieurs études qualitatives qui avaient relevé les principaux freins évoqués par les parents, mais sans pouvoir les quantifier.

Les âges des adolescents inclus dans notre étude ont été équitablement répartis, avec une médiane d'âge de 15 ans tout sexe confondu. Les filles et garçons étaient globalement



équitablement représentés avec 57,4% de filles et 42,6% de garçons. L'âge moyen des filles était de 14,8 ans pour 14,0 ans chez les garçons.

Enfin, l'actualité du sujet en fait un point fort de notre étude. La genèse de ce sujet de thèse a commencé en 2019, depuis, de nouvelles mesures sur la vaccination anti-HPV ont vues le jour ayant pour but d'améliorer la couverture vaccinale des enfants. Nous retrouvons notamment l'extension de la vaccination anti-HPV à l'ensemble des garçons depuis 2021. Puis récemment, la campagne de vaccination anti-HPV aux collèges à la rentrée scolaire 2023 pour la promouvoir auprès de plus de 800 000 enfants de cinquième. Ces nouvelles mesures font réponse à l'évolution trop lente de la couverture vaccinale anti-HPV comparée notamment à nos voisins européens.

#### 4.1.2 Limites et biais de l'étude

##### 4.1.2.1 Validité interne

L'objectif principal de notre étude étant de quantifier les freins déclarés par les parents à la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles et garçons de 11 à 17 ans dans les départements de la Gironde et des Landes en 2023, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était pas attendu.

Les limites de cette étude reposaient principalement sur le biais de sélection induit par l'absence de tirage au sort des parents participants à notre étude, ce qui a engendré une population moins représentative.

La décision de ne pas effectuer de tirage au sort était liée à la difficulté d'obtenir des réponses de la part des médecins qui manquent de temps en consultation et de disponibilité dans leur pratique quotidienne, mais aussi par l'absence trop importante de réponse spontanée des parents face un questionnaire dans une salle d'attente sans proposition par le médecin en consultation. La distribution du questionnaire au plus grand nombre possible de façon non exhaustive a été choisie au risque d'une représentativité moindre.

De plus, notre échantillon n'a inclus que des parents venus en consultation. La possibilité de régularité de consultation pour ces parents implique qu'ils aient potentiellement déjà bénéficié d'une information sur la vaccination anti-HPV. En effet, dans la case « autre » des raisons possibles de non-vaccination anti-HPV, aucun parent n'avait marqué qu'il n'avait jamais entendu parler de cette vaccination. Cela a donc pu réduire la représentativité de notre échantillon. On peut également imaginer que les parents interrogés, notamment les mères, qui ont été vu en consultation par des médecins généralistes avec une pratique de gynécologie, exclusive ou non, ont une vision différente des maladies liées aux HPV. Ces dernières, qui ont potentiellement pu avoir des lésions du col utérin ou des condylomes impactant leur avis sur la vaccination anti-HPV de leur enfant, sont probablement plus représentées que dans une patientèle de médecin générale classique. Il peut donc exister une sous-évaluation des réponses négatives par cet intermédiaire.

Afin d'augmenter le nombre d'enfants inclus dans notre étude, nous avons demandé aux parents de remplir un questionnaire par enfant s'ils en avaient plusieurs âgés de 11 à 17 ans, même si le ou les enfants concerné(s) n'étaient pas vu en consultation. Ainsi, si chaque enfant d'une famille est indépendant, l'avis des parents sur la vaccination pouvant évoluer dans le temps, on peut estimer que celui-ci peut converger vers une tendance de vaccination ou non pour l'ensemble des enfants d'une même fratrie, et donc entraîner des biais dans l'étude.

Notre méthode de recueil d'informations par auto-questionnaires comportait des biais cognitifs liés aux parents répondants ce qui correspondait à des biais attentionnels, des biais de mémoire, des biais de jugement ou encore des biais liés à la personnalité. De plus, les émotions interférant avec le jugement moral, le biais affectif a pu influencer sur le raisonnement ou l'évaluation des questions.

Il existait également un biais de recrutement des médecins, nous avons pu sélectionner des médecins que nous connaissions et ayant des caractéristiques particulières, plus motivés pour participer à des travaux de recherche, plus en lien avec la pratique gynécologique. Nous nous attendions ainsi à une plus grande participation à notre étude qu'avec une randomisation et une demande aléatoire auprès de cabinets que nous ne connaissions pas. Les médecins choisis étaient plus impliqués dans la vaccination anti-HPV, avec une patientèle également probablement mieux informée sur le sujet.

Parmi les médecins ayant accepté de participer à notre étude, 11 exerçaient dans le département de la Gironde et 7 dans les Landes, ce qui a pu créer un déséquilibre dans les réponses. Finalement sur les 162 questionnaires analysables, 66 provenaient de la Gironde et 96 des Landes, créant ainsi un faible déséquilibre lié au département.

De plus, la multiplicité des investigateurs, a pu constituer un biais de mesure puisque le questionnaire n'a pas été proposé de façon similaire par tous les participants. Chez certains investigateurs le questionnaire était proposé en fin de consultation, tandis que chez d'autres il était à disposition en salle d'attente. Aucune directive n'avait été donnée en cas d'interrogation des parents sur des éléments du questionnaire.

#### 4.1.2.2 Validité externe

La majorité des questionnaires recueillis ont été remplis par des femmes (82,1%). La distribution effectuée auprès d'une majorité de médecins généralistes sans activité de gynécologie plutôt qu'avec, respectivement 13 et 5, et la présence non nécessaire des enfants pour répondre au questionnaire, auraient pu nous faire attendre à un pourcentage plus équitable de réponse entre les mères et les pères.

Concernant les catégories socio-professionnelles des parents (CSP), le choix de se référencer à la nomenclature 2003 de l'INSEE plutôt qu'à celle de 2020, était basée uniquement sur l'absence de prise en compte des retraités et personnes sans activité professionnelle dans la dernière.

Ainsi, dans notre étude, il n'y avait aucun agriculteur ni retraité, 14,8% des parents répondus appartenaient à la CSP artisan, commerçant, chef d'entreprise, 32,7% étaient cadre et profession intellectuelle supérieure, 8,0% profession intermédiaire, 37,0% employé, 1,9% ouvrier et 5,6% sans activité professionnelle.

D'après les statistiques de l'INSEE de 2020, respectivement la population de Gironde et des Landes de 15 ans ou plus représentaient 0,5% et 1,1% d'agriculteurs exploitants, 4,2% et 4,5% d'artisans, commerçants et chefs d'entreprises, 10,8% et 5,3% de cadres et professions intellectuelles supérieures, 15,4% et 12,8% de professions intermédiaires, 16,0% et 16,5% d'employés, 10,9% et 13,0% d'ouvriers, 25,7% et 34,2% de retraités et enfin 16,5% et 12,7% de personnes sans activité professionnelle. (95,96)

La plus grande proportion de cadres et d'employés dans notre étude par rapport aux populations départementales peut s'expliquer par un recrutement des sujets en grande majorité en milieu urbain (40,1%) et semi-rural (34,0%) que rural (25,9%).

Par ailleurs, le fait d'avoir recueilli uniquement la catégorie socio-professionnelle du parent ne nous a pas permis d'évaluer le niveau d'études des parents et la distribution de la vaccination des enfants en fonction de celui-ci comme l'a fait l'étude de Santé Publique France 2021 (93). De plus, notre étude a entraîné une sur-représentation des femmes puisqu'elles représentaient 82,1% des parents ayant répondu. Le sexe féminin intervient donc potentiellement comme facteur de confusion concernant les catégories socio-professionnelles représentées dans notre étude.

A propos des villes de recueil en Gironde, les arrondissements de Blaye, de Libourne et de Langon n'ont pu être représentés. En effet les populations étudiées venaient des arrondissements de Lesparre-Médoc, de Bordeaux et d'Arcachon grâce aussi aux cabinets participants à notre étude qui se situaient au nord des Landes à la frontière de la Gironde.

A propos des villes de recueil dans les Landes, l'arrondissement de Mont-de-Marsan et seulement la partie Nord de l'arrondissement de Dax, de par la commune de Mimizan qui est à la frontière des deux, étaient représentés dans notre étude. Nous n'avons pas réussi à contacter des médecins exerçant dans la partie Sud de l'arrondissement de Dax.

## 4.2 Principaux résultats

### 4.2.1 Objectif principal

Notre objectif principal était de quantifier les freins déclarés par les parents à la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles et garçons de 11 à 17 ans dans les départements de la Gironde et des Landes en 2023.

Les principaux freins montrés dans des études européennes réalisées en 2019 et 2020 chez les deux sexes étaient l'insuffisance et l'inadéquation des informations disponibles, les préoccupations sur la sécurité du vaccin, l'inquiétude de ses effets indésirables potentiels ainsi

que la méfiance à l'égard des autorités sanitaires, des professionnels de santé et des nouveaux vaccins. (77,92)

L'étude de Santé Publique France a rapporté que les raisons principales de non-vaccination rapportées par les parents de filles de 15 à 18 ans en 2021 étaient en première position que le vaccin est dangereux avec une peur des effets secondaires puis que le médecin n'avait pas proposé le vaccin, et enfin que le vaccin n'était pas utile ou nécessaire et que les parents ne sentaient pas leur enfant à risque.(93)

Les résultats de notre étude corroborent les résultats de ces études. En effet les quatre motifs de non-vaccination les plus souvent cités dans notre étude, tout sexe confondu, étaient l'absence de proposition du vaccin à 14,7%, le manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination à 10,5%, la peur des effets secondaires à 10,0%, puis le manque de connaissances et d'informations sur les maladies possibles dues à HPV et la méfiance envers l'industrie pharmaceutique chacun à 8,9%.

La peur des effets secondaires était respectivement chez les filles et les garçons la 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> raison de non-vaccination de leurs enfants. Depuis la fin des années 1990, la défiance envers la vaccination en France s'est fortement développée comparée aux autres pays voisins.

Cela a notamment commencé avec la controverse autour de la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de cas de sclérose en plaques (97,98). La vaccination était recommandée à partir de 1993 pour les nourrissons, avec un rattrapage pour les adolescents de 11 à 17 ans et pour les personnes à risques, puis une vaccination en milieu scolaire avait débuté pour les adolescents à partir de 1994. Les différentes polémiques autour de cette vaccination ont à l'époque jeté le trouble quant à son innocuité et ont abouti à son arrêt en milieu scolaire en 1998 pour de nouveau être recommandée puis obligatoire chez tous les nourrissons nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 dès l'âge de 2 mois.

La défiance envers la vaccination s'est encore prolongée et amplifiée en 2009 au moment de la grande campagne de vaccination contre la grippe H1N1. Puis on a également vu lors de l'été 2021, beaucoup de réticences et de tensions chez les Françaises et Français autour de la mise en place du pass sanitaire et de la vaccination contre la pandémie de la COVID19. Ainsi à la lumière de ces différentes controverses, la peur des effets secondaires du vaccin anti-HPV exprimée en grande majorité par les parents interrogés dans notre étude ne vaccinant pas leur enfant est devenue et est encore à ce jour plus forte que la peur de développer un cancer HPV-induit.

Le manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination était chez les filles comme les garçons la 2<sup>ème</sup> raison de non-vaccination de leurs enfants. Or le Cervarix® possède l'AMM en Europe depuis 2007, soit un recul d'utilisation de près de 16 ans, tout comme dans près de 110 pays. Le Gardasil 9® a certes obtenu son AMM plus récemment en 2015, mais de nombreuses études ont démontré son efficacité et sécurité. Notre questionnaire ne nous a pas permis d'étudier les sources d'informations des parents qui leur faisaient exprimer cette raison de non-vaccination. La presse, les médias et internet sont régulièrement cités par les parents comme responsables de leur réticence à faire vacciner leur fille contre le papillomavirus,

cependant cela n'a pas été démontré dans notre étude qui n'a retrouvé que 1,1% des parents exprimant l'amplification de leurs doutes via les réseaux sociaux.

Le manque de connaissances et d'informations sur les maladies possibles dues à HPV était respectivement chez les filles et les garçons la 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> des raisons de non-vaccination. Dans la revue systématique de littérature européenne de 2019 sur les déterminants de la vaccination HPV, il est retrouvé cette raison de non-vaccination en première position. Dans les études quantitatives de cette revue, près de 44% des participants hésitants pour la vaccination ont rapporté que les informations disponibles sur la vaccination contre les HPV étaient insuffisantes et/ou leurs propres connaissances étaient insuffisantes (92). Tous les parents n'ont pas forcément les capacités pour se documenter eux-mêmes, et avec des sources de qualité qui plus est, ce qui renforce le rôle majeur que doivent jouer les médecins. Une enquête téléphonique auprès de 1102 mères Françaises de filles de 11 à 14 ans sur les déterminants de la vaccination anti-HPV, a montré que 48,7% des mères répondantes avaient recherché des informations sur le vaccin anti-HPV(99). La source d'informations la plus fréquemment citée était Internet (75%), puis le médecin traitant (58,7%) et d'autres professionnels de santé (33,0%). La grande majorité des mères qui avaient recherché des informations sur internet avaient consulté de nouveaux sites internet (89,6%), dont 70,9% ont déclaré avoir regardé sur *Doctissimo*. 51,5% des mères ayant recherché des informations sur internet sur le vaccin anti-HPV avaient regardé le site internet de *Santé Publique France*, et 29,6% le site *Vaccination Info Service*. Après avoir bénéficié de ces informations, la majorité des mères ont déclaré que cela les avait aidé sur le choix de la vaccination anti-HPV pour leurs filles (80,8%) et il y avait des différences significatives entre les mères de filles vaccinées et de filles non vaccinées, avec une proportion supérieure de recherche d'informations chez les mères ayant vacciné leurs filles.

La non-proposition de la vaccination par un professionnel de santé était la 3<sup>ème</sup> des raisons de non-vaccination chez les filles et la 1<sup>ère</sup> chez les garçons. D'après l'étude de Santé Publique France en 2021, il est rapporté pour 10,1% des filles non vaccinées l'absence de proposition du médecin, et pour 6,1% d'entre elles le parent relate que le médecin a déconseillé la vaccination contre les HPV à la jeune fille (93). Ces tendances sont également rapportées par une revue systématique de la littérature, avec environ 30% des parents hésitants ayant déclaré ne pas avoir reçu de recommandation de vaccination de la part des professionnels de santé dans des études en Espagne, Italie, Danemark et France (92). Ces résultats sont d'autant plus préjudiciables que l'avis et le conseil du médecin sont déterminants pour la vaccination contre les HPV des adolescentes. Dans l'enquête téléphonique auprès de mères Françaises de filles de 11 à 14 ans, la source la plus fiable d'information sur la vaccination déclarée par les mères interrogées provenaient de leur médecin traitant (96,4%) puis de médecins en général (91,1%) et de chercheurs (90,2%) (99). L'opinion favorable du médecin ainsi qu'une relation de confiance entre celui-ci et le patient exercent une influence positive majeure sur la décision vaccinale des adolescents ainsi que de leurs parents. Le fait d'avoir reçu des informations rassurantes concernant l'efficacité et la sécurité du vaccin par le médecin traitant est un facteur incitatif à la vaccination retrouvé dans de nombreuses études.

Ensuite, notre étude confirme la défiance d'une certaine partie de la population envers l'industrie pharmaceutique puisque près de 9% des parents interrogés évoquent l'intérêt potentiel de cette industrie comme frein à la vaccination anti-HPV.

D'après un sondage réalisé par Odoxa pour le Leem (Les entreprises du médicaments), la confiance des Français dans les entreprises du médicament a nettement progressé depuis 2017 (+15 points) et surtout depuis le Covid en 2020, et se maintient à un haut niveau fin 2022 (62%, stable sur un an, contre 52% en 2019). La confiance dans les médicaments et les vaccins est toujours très majoritaire avec notamment trois-quarts des Français (73%) qui font confiance aux vaccins, niveau supérieur à la période pré-Covid (68% en 2020), mais un recul se fait sentir auprès de tous après la poussée enregistrée entre 2020 et 2021 (100). Sur le temps long, le niveau actuel de confiance dans les médicaments et les vaccins est assez proche de celui enregistré en moyenne sur une douzaine d'années (confiance moyenne sur 11 ans de 72%), la poussée post-Covid ayant compensé la tendance baissière précédente. Aujourd'hui, les trois-quarts des Français se feraient vacciner si leur médecin ou les autorités de santé le leur recommandaient contre 26% de refus (100). L'absence de recul sur le vaccin et la crainte de la répétition de ceux-ci (effet cumul) sont les principaux freins à la vaccination en général à respectivement 61% et 50% du grand public interrogé, puis à 31% la volonté de ne pas enrichir les entreprises du médicament.

#### 4.2.2 Objectifs secondaires

##### 4.2.2.1 Estimer le taux de couverture vaccinale

Dans notre étude, 55,6% des parents interrogés ont déclaré avoir vacciné leur enfant contre les HPV. 63,4% des filles (59 sur 93) et 44,9% des garçons (31 sur 69) de 11 à 17 ans de notre étude étaient vaccinés contre les HPV.

Pour rappel, les derniers chiffres de Santé Publique France retrouvait chez les filles un taux de couverture vaccinale 1 dose à 15 ans de 55,4% en Gironde et de 48,2% dans les Landes fin 2022. Chez les garçons, à la même date, le taux de couverture vaccinale 1 dose à 15 ans était de 16,5% en Gironde et de 11,4% dans les Landes.

Les résultats de notre étude étaient donc meilleurs qu'en population générale mais sont à relativiser compte tenu des effectifs de notre étude. En effet, nous n'avons pu recruter que 10 filles âgées de 15 ans, et pour 9 d'entre elles, soit 90%, le parent interrogé avait déclaré avoir vacciné sa fille.

Parmi l'ensemble des filles âgées de 15 ans incluses dans notre étude, 3 uniquement habitaient en Gironde et 2 d'entre elles étaient vaccinées, soit 66% environ. Les 7 autres filles âgées de 15 ans habitaient dans les Landes et étaient toutes vaccinées contre les HPV.

Il n'y avait également que 12 garçons âgés de 15 ans dans notre étude dont la moitié était vacciné contre les HPV. Parmi ces garçons, 7 habitaient en Gironde dont 4 étaient vaccinés contre les HPV, soit 57% environ. Les 5 autres garçons âgés de 15 ans habitaient dans les Landes, et 2 d'entre eux étaient vaccinés contre les HPV, soit 40%.

Nos résultats sont donc bien supérieurs aux résultats nationaux et départementaux mais nos effectifs pour la tranche d'âge de 15 ans étaient trop faibles pour être représentatifs de la population générale. Cela s'explique également par le biais de recrutement des médecins qui ont accepté de participer à l'étude, qui sont probablement plus intéressés par le sujet de la vaccination contre les HPV que les médecins n'ayant pas participé.

Dans notre étude, nous n'avons pas rapporté de différence significative concernant le taux de vaccination en fonction de l'âge aussi bien chez les filles que chez les garçons. La tranche d'âge qui semblait être la mieux vaccinée est celle des jeunes de 17 ans, suivie de celle de 14 ans, mais ils étaient également les plus représentés dans notre étude, respectivement à 22,2% et 20,4% de l'ensemble des enfants inclus dans notre étude.

#### 4.2.2.2 Décrire les facteurs associés à la vaccination contre les HPV

Les déterminants de la vaccination contre les papillomavirus chez la jeune fille ont été étudiés grâce aux données du Baromètre de Santé publique France 2021 (93). Les couvertures vaccinales sont plus élevées chez les filles âgées, lorsque les parents ont les plus hauts revenus ou se considèrent à l'aise financièrement, lorsque les parents ont au moins 5 années d'études après le bac vs ceux sans diplôme ou avec un diplôme inférieur au bac et pour ceux de nationalité française de naissance en comparaison de ceux qui ont acquis la nationalité française.

L'enquête téléphonique réalisée en France, et publiée en 2022, auprès de 1102 mères de jeunes filles de 11 à 14 ans a également permis de mettre en avant des facteurs associés à la vaccination de leurs filles contre les HPV. L'analyse multivariée de cette étude a révélé que les mères qui étaient en accord avec la déclaration selon laquelle les médecins/professionnels de santé pensent que vacciner les jeunes filles contre les HPV est une bonne idée, et avoir posé des questions au médecin traitant sur les vaccins contre les HPV étaient associés à une vaccination plus élevée chez leurs filles. Par ailleurs, les mères qui pensaient que leurs filles étaient trop jeunes pour être vaccinées, un âge inférieur des filles (11 ans comparé à celles de 14 ans) étaient fortement inversement associés à la vaccination contre les HPV, suivi par la pensée des mères que le vaccin n'est pas sûr, que le HPV est très rare et le refus vaccinal des mères pour elles-mêmes.

Ces dernières données nous permettent donc d'estimer que la perception du vaccin par les parents joue un rôle essentiel dans leur prise de décision. Nous pouvons ainsi dire que même cinq ans après la commercialisation en France du dernier vaccin contre les HPV, le Gardasil 9®, nous nous devons en tant que professionnel de santé de fournir une meilleure information concernant les caractéristiques du vaccin, notamment les effets indésirables, ce qui permettrait une nette amélioration de la couverture vaccinale, en limitant les idées reçues.

Dans notre étude, la comparaison des groupes « filles vaccinées » et « filles non vaccinées » a montré une différence statistiquement significative en analyses univariées pour le sexe du parent interrogé (augmentation significative de la vaccination si la mère est interrogée), l'avis très favorable des parents sur la vaccination en général et sur la campagne de vaccination anti-

HPV aux collèves, la connaissance des parents sur le risque de maladie grave liée à HPV et sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons, et la proposition de la vaccination par le médecin traitant.

Concernant la différence significative observée sur la vaccination des jeunes filles si la mère est interrogée, l'étude de Santé Publique montre également que la connaissance de la vaccination contre les infections à HPV variait en fonction du sexe du parent interrogé avec 23,3% des pères de filles âgées de 15 à 18 ans qui n'avaient jamais entendu parler du vaccin contre les HPV contre seulement 5,4% des mères (93). La couverture vaccinale était également différente en fonction du sexe du parent interrogé, et était en moyenne 1,22 fois plus élevée lorsque la mère était interrogée que lors le père l'était, et 7,0% des pères interrogés avaient répondu ne pas savoir si leur fille avait reçu le vaccin contre 1,9% des mères. Les pères sont ainsi moins informés sur cette vaccination et plus fréquemment incapables de répondre sur la vaccination de leur fille.

Concernant l'augmentation significative de la vaccination des jeunes filles si les parents sont en accord avec la vaccination en général, cela est en accord avec l'évolution de l'adhésion à la vaccination en général parmi les 18-75 ans résidant en France métropolitaine d'après les baromètres de Santé Publique France 2000-2022 avec 84,6% des interrogés en faveur de la vaccination en général en 2022, et seulement 2% défavorables à la vaccination contre les HPV (73). 83,4% des interrogés était en faveur de la vaccination en général en Nouvelle-Aquitaine en 2021.

Toujours en analyses univariées dans notre étude, la comparaison des groupes « garçons vaccinés » et « garçons non vaccinés » a montré une différence statistiquement significative pour le type de résidence du parent interrogé (augmentation significative de la vaccination si le garçon habite en milieu urbain), l'avis favorable des parents sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèves et la connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons.

L'augmentation significative de la vaccination des jeunes garçons en milieu urbain plutôt que rural ou semi-rural confirme la nécessité d'améliorer encore nos moyens de communication, de prévention et d'information dans ces secteurs, ceci se fera notamment grâce à la campagne généralisée de vaccination aux collèves permettant de toucher un plus grand nombre d'enfant.

L'âge du parent interrogé et sa catégorie socio-professionnelle, ainsi que le suivi médical de l'enfant par un spécialiste (pédiatre ou gynécologue pour les filles) ne semblaient pas être des facteurs influençant la vaccination dans notre étude aussi bien chez les jeunes filles que chez les jeunes garçons.

Concernant la catégorie socio-professionnelle, notre étude ne corroborait pas les résultats précédemment cités notamment ceux de Santé Publique France, par notre échantillon qui avait une sur-représentation des mères et la faible distribution de l'ensemble des CSP, nous avons



en effet une grande majorité des mères qui appartenaient à deux CSP seulement, celles des employées puis des cadres et professions intellectuelles supérieures.

### 4.2.3 Autres résultats

#### 4.2.3.1 Suivi médical des enfants

Dans notre étude, 80,9% des adolescents inclus étaient suivis sur le plan médical uniquement par le médecin généraliste.

10,5% des enfants inclus étaient suivis par un médecin généraliste et un gynécologue, 2,5% par un médecin généraliste et un pédiatre, et enfin uniquement 1,2% de l'ensemble des enfants consultaient un médecin généraliste, un pédiatre et un gynécologue.

Ces résultats peuvent notamment s'expliquer par le fait qu'une majorité des parents interrogés dans notre étude habitaient en milieu semi-rural (34,0%) et en milieu rural (25,9%), favorisant ainsi peu l'accès aux consultations des spécialistes. Le médecin généraliste a donc un rôle primordial et central à jouer pour l'amélioration de la couverture vaccinale des populations non urbaines. Les autres médecins spécialistes semblent ainsi largement moins concernés par cette amélioration de couverture vaccinale, compte tenu d'une quasi-absence de consultation des adolescents chez les médecins spécialistes à cet âge-là, responsable d'une faible transmission des messages de prévention.

#### 4.2.3.2 Place du médecin traitant dans la vaccination

Comme indiqué précédemment, l'absence de proposition du vaccin par un professionnel de santé a été la première raison de non-vaccination de l'ensemble des enfants de notre étude.

Indépendamment du statut vaccinal des enfants, notre étude nous a permis d'évaluer la proportion des parents ayant eu la proposition vaccinale anti-HPV par leur médecin traitant.

Ainsi, une part non négligeable des parents interrogés dans notre étude, à savoir 37,0% (n=60), ont déclaré ne pas avoir eu de proposition de vaccination contre les HPV par leur médecin traitant.

Parmi les enfants non vaccinés, 15 filles sur 34 (soit 44,1%) et la majorité des garçons, 24 garçons sur 38 (soit 63%) n'ont pas eu de proposition vaccinale par leur médecin traitant.

Le médecin traitant étant le premier recours médical et un acteur central dans la prévention, notamment la vaccination, la proposition vaccinale des adolescents devrait être supérieure, d'autant que cette vaccination peut se faire en même temps que le rappel vaccinal des 11-13 ans contre la diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche.

L'institut national du cancer, en partenariat avec la HAS, avait mené une enquête en 2019 auprès des médecins généralistes à l'époque de la perspective éventuelle de l'extension de la vaccination aux garçons, 94% des médecins généralistes étaient alors favorables au vaccin

contre les HPV même si une majorité d'entre eux (82%) considéraient qu'il s'agissait de l'une des vaccinations les plus difficiles à faire accepter à leurs patients (101). Cependant, si plus de 70% des médecins pensaient que le vaccin était sûr et efficace, 40% ne le recommandaient pas systématiquement. 84% des médecins généralistes interrogés avaient déclaré qu'ils recommanderaient la vaccination aux garçons si elle apparaissait dans le calendrier vaccinal et 88% des médecins qui ne recommandaient pas systématiquement cette vaccination aux filles déclaraient être plus enclins à le faire si l'extension aux garçons était recommandée.

Ainsi, des interventions éducatives sur les HPV auprès des professionnels de santé pourraient aider à améliorer leur niveau de connaissances sur le sujet ainsi que leur volonté à recommander la vaccination à leurs patients. C'est notamment le but du projet de recherche interventionnelle PrevHPV, soutenu par le Plan Cancer 2014-2019, qui propose notamment une formation en appui des médecins généralistes et un site-outil d'aide à la décision pour la vaccination contre les HPV qui a pour but d'aider le praticien à informer les adolescents et leurs parents sur les HPV et la vaccination. Dans ce but-là, l'Agence Régionale de la Santé Grand-Est a également mené une expérimentation de fin 2019 à 2022 pour faciliter la vaccination anti-HPV en réponse à un appel à projet lancé par la Direction Générale de la Santé. Trois axes avaient été développés : l'information des professionnels de santé, la vaccination en milieu scolaire dans les classes de 5<sup>ème</sup> et la vaccination en milieu extra-scolaire. Une amélioration de l'accessibilité a été constatée en parallèle d'une augmentation de la couverture vaccinale.

Enfin, près de la moitié des garçons vaccinés de notre étude (45%, n=14), n'ont pas non plus reçu de proposition vaccinale par leur médecin traitant. Cela suggère donc le rôle des autres médecins que les parents auraient pu consulter et donc la part tout aussi importante des gynécologues notamment dans l'information de leurs patientes et de la vaccination de leurs enfants.

#### 4.2.3.3 Intention vaccinale des parents concernant leurs enfants non vaccinés

Dans notre étude, 37,5% (n=27) des parents d'adolescents non vaccinés contre les HPV déclaraient ne pas savoir s'ils vaccineraient ou non leur enfant prochainement. Ces parents indécis sont un enjeu majeur de la campagne de vaccination actuelle aux collèges.

33,3% des parents (n=24) déclarent ne pas vouloir vacciner leur enfant prochainement.

Enfin, seulement 29,2% (n=21) des parents déclaraient vouloir vacciner leur enfant prochainement soit 8 filles et 13 garçons supplémentaires vaccinés.

### 4.3 Perspectives

Cette thèse montre que les parents sont majoritairement favorables à la vaccination contre les papillomavirus humains de leurs enfants. En effet une part minime des parents interrogés sont opposés à cette vaccination, 24 seulement sur 162 ne feront pas vacciner leurs enfants.

Cependant, une part encore trop importante de parents n'a pas reçu de proposition de vaccination contre les HPV pour leurs enfants par leur médecin traitant. Cela souligne l'importance de renforcer l'information et la mobilisation des médecins généralistes concernant l'intérêt et la nécessité d'améliorer la vaccination anti-HPV des adolescents. Il paraît aussi utile d'insister sur l'efficacité du vaccin et surtout sur la sécurité du vaccin qui est scientifiquement prouvée.

La mise en place de la vaccination en milieu scolaire va permettre d'obtenir une couverture vaccinale élevée comme au Royaume-Uni ou en Australie et de limiter les inégalités sociales d'accès aux soins. Il sera important de suivre l'évolution de la couverture vaccinale tant chez les filles que chez les garçons, tout cela dans l'optique de favoriser l'acquisition d'une immunité de groupe et ainsi de diminuer l'incidence des infections HPV et la survenue de lésions cancéreuses secondaires. Il serait également intéressant de réaliser d'autres études afin de compléter celle-ci à plus grande échelle. Une étude sur une population plus large nationale serait nécessaire pour identifier et mieux palier aux freins à la vaccination contre les HPV chez les garçons.

Dans son dernier communiqué en 2022, l'OMS précise qu'il conviendra de générer des données supplémentaires sur l'immunogénicité à long terme, l'efficacité, la performance et la durée de protection des schémas à dose unique de vaccin anti-HPV (47). Si le schéma à dose unique prouvait son efficacité sur le long terme, cela motiverait davantage de parents pour vacciner leurs enfants compte tenu du frein déclaré par certains à cause de l'obligation actuelle de deux voire trois doses. Cela permettrait également de ne plus avoir de perdus de vue dû à un manque d'observance et de suivi mais également de limiter le nonaccès à la vaccination des populations défavorisées dû au coût actuel du vaccin.

Dans de nouveaux travaux, la recherche se concentrera sur le développement de nouveaux vaccins qui non seulement préviennent l'infection, mais aussi traitent les personnes d'un cancer lié au HPV. Les chercheurs ont aussi constaté que les patients diagnostiqués avec un cancer de la tête et du cou avaient tendance à mieux répondre à certains traitements que ceux non infectés par le HPV (102).

Ainsi, la start-up française LinkinVax et Gustave Roussy ont annoncé en septembre 2023 le traitement du premier patient de l'étude clinique de phase I/IIa utilisant CD40HVac, un nouveau candidat vaccin thérapeutique contre le cancer oropharyngé HPV-positif (103). Cette étude multicentrique teste deux doses du vaccin thérapeutique CD40HVac, suivant un schéma d'escalade de dose pour déterminer la dose maximale tolérée. L'essai en double aveugle et randomisé contre placebo, recrutera jusqu'à 24 patients. Ce vaccin utilise une technologie innovante ciblant la molécule CD40 exprimée par les cellules dendritiques, qui jouent un rôle crucial dans l'immunité. Il permettrait, selon LinkinVax, d'induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale durable, tout en ne nécessitant qu'une faible quantité d'antigènes, avec ou sans adjuvant. Les objectifs de l'étude sont d'abord de démontrer la sécurité et l'immunogénicité contre les HPV oncogènes du candidat vaccin CD40HVac, associé à l'adjuvant Poly-ICLC (Hiltonol®), chez des patients atteints d'un cancer oropharyngé HPV-

positif, puis de déterminer la dose recommandée pour la phase II. Des estimations de la survie sans progression de la maladie et la survie globale sont également prévues.

## 5. Conclusion

La vaccination contre les infections à HPV associée au dépistage chez les femmes est le moyen le plus efficace pour prévenir les cancers du col de l'utérus. Les couvertures vaccinales contre les infections à HPV sont en augmentation chez la jeune fille en France, mais elles restent à des niveaux modérés, notamment dans les populations les moins favorisées économiquement. Ces résultats invitent à renforcer les efforts de communication et d'incitation à la vaccination globalement, mais également plus spécifiquement auprès de ces populations en vue de réduire les inégalités de santé.

L'objectif prioritaire de la vaccination contre les HPV est de prévenir le cancer du col de l'utérus, qui représente 82% de tous les cancers liés aux HPV. La Stratégie mondiale 2020 de l'OMS visant à accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique recommande que les vaccins contre les HPV soient intégrés dans tous les programmes nationaux de vaccination et que 90% des filles soient vaccinées avant l'âge de 15 ans d'ici 2030. Le meilleur moyen de prévenir le cancer du col de l'utérus est de vacciner les jeunes filles avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives. De plus, l'obtention d'une couverture vaccinale de plus de 80% chez les filles réduit également le risque d'infection à HPV chez les garçons. Tous les vaccins bivalents, quadrivalents et nonavalents actuellement homologués contre les HPV présentent d'excellents profils d'innocuité et sont dotés d'une grande efficacité ou ont satisfait aux exigences d'immunobridging.

La vaccination contre les HPV est une intervention de prévention primaire et n'élimine pas la nécessité de dépistages ultérieurs au cours de la vie, car les vaccins existants ne protègent pas contre tous les types de HPV à haut risque et n'auront qu'un impact limité sur la maladie chez les femmes qui n'ont pas été vaccinées ou qui l'ont été à un âge plus avancé.

Nos résultats soulignent le rôle essentiel des professionnels de santé et encore plus spécialement du médecin traitant pour favoriser l'accès au plus grand nombre de la vaccination contre les HPV. Ce dernier a en effet une place centrale dans les soins et notamment en termes de prévention et d'information. L'augmentation de la couverture vaccinale des adolescents pourrait être obtenue en partie en proposant systématiquement une information sur la vaccination contre les HPV au cours de la consultation prise en charge à 100% par la sécurité sociale prévue chez les hommes comme les femmes jusqu'à 25 ans révolus, pour la première consultation de contraception et de prévention des maladies sexuellement transmissibles.

La vaccination contre les HPV se heurte toujours à de nombreux freins liés aux parents des jeunes adolescents en âge d'être vaccinés. Notre étude a principalement retrouvé l'absence de proposition du vaccin par un professionnel de santé, le manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination et la peur des effets secondaires.

Le manque de connaissances et d'informations des parents sur les maladies possibles dues à HPV et sur le vaccin contre les HPV était également nettement exprimé dans notre étude ainsi que dans de nombreuses autres. L'information des adolescents et de leurs parents devra être claire, loyale, complète et adaptée sur l'infection à HPV, les bénéfices et risques de la vaccination actuellement connus selon les données de la science ainsi que les données manquantes. Dans le respect d'une approche centrée sur le patient, un temps entre l'information, initiée éventuellement en milieu scolaire, et la vaccination doit être respecté. L'utilisation d'outils d'aide à la décision partagée accompagnée par un professionnel de santé, comme celui créé dans le cadre de l'étude PrevHPV, est souhaitable.

Concernant les freins à la vaccination exprimés par les parents de jeunes garçons, d'avantage d'efforts d'information devront être fournis par le corps médical pour convaincre de la balance bénéfices/risques de la vaccination contre les HPV compte tenu de la récente recommandation chez cette population. D'un point de vue éthique, la vaccination des garçons est un élément qui contribue à réduire les inégalités hommes-femmes en matière de prévention en santé, en permettant aux jeunes garçons de participer à la baisse globale de la transmission des papillomavirus. Par ailleurs, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ne peuvent bénéficier de l'immunité de groupe résultant de la seule vaccination des jeunes filles et sont à ce jour insuffisamment vaccinés.

## Bibliographie

1. Launay O. Prix Nobel de Médecine 2008 (Harald zur Hausen) : Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Med Sci (Paris)*. nov 2008;24(11):981-2.
2. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 1 janv 2010;13(1):5-19.
3. International Human Papillomavirus Reference Center. HPV reference clones – Officially established HPV types. [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/)
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 juin 2004;324(1):17-27.
5. Institut National du Cancer. Papillomavirus et cancer. Etat des lieux et des connaissances. Fiches repères. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Papillomavirus-et-cancer>
6. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. mai 2020;22:100293.
7. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. mai 2002;2(5):342-50.
8. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 13 mars 2021;6(2):340-5.
9. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):10-4.
10. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, Ye DW, Kong YY, Chang K, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19(1):125-31.
11. Farahmand M, Monavari SH, Tavakoli A. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. nov 2021;31(6):e2219.
12. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. sept 2023;11(9):e1345-62.
13. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. déc 2013;13(1):1-39.
14. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 1 mars 2018;33(3):263-74.

15. Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Synthèse. Santé Publique France; 2019.
16. Haute Autorité de Santé. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. HAS [Internet]. 2019; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/recommandation\\_vaccinale\\_elargissement\\_de\\_la\\_vaccination\\_contre\\_les\\_papillomavirus\\_aux\\_garcons.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/recommandation_vaccinale_elargissement_de_la_vaccination_contre_les_papillomavirus_aux_garcons.pdf)
17. HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report - France. [Internet]. 2023 [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/FRA.pdf>
18. Woronoff A-S, Trétarre B, Molinié F, Delafosse P, Guizard A-V, Lecoffre C, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Col de l'utérus. Institut National du Cancer; 2020.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.
20. Borg C, Cacheux W, Fabre J, François É, Goere D, Goujon G, et al. Cancer du canal anal. Société nationale française de gastro-entérologie. oct 2022.
21. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. The Lancet Global Health. févr 2020;8(2):e180-90.
22. Institut National du Cancer. Vaccination contre les cancers HPV [Internet]. 2023 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Vaccination-contre-les-cancers-HPV#toc--quel-ge-doit-on-se-faire-vacciner-contre-les-hpv->
23. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 sept 2023]. Gardasil. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>
24. Base de données publique des médicaments. Gardasil - Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230717159828/anx\\_159828\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230717159828/anx_159828_fr.pdf)
25. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 18 sept 2023]. Cervarix. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix>
26. Base de données publique des médicaments. Cervarix - Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921157097/anx\\_157097\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921157097/anx_157097_fr.pdf)

27. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 sept 2023]. Gardasil 9. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
28. Base de données publique des médicaments. Gardasil 9 - Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230331158748/anx\\_158748\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230331158748/anx_158748_fr.pdf)
29. Mesvaccins. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. 2023 [cité 18 sept 2023]. Cervarix. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>
30. Mesvaccins. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. 2023 [cité 18 sept 2023]. Gardasil 9. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
31. Genève: Organisation mondiale, de la santé. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions [Internet]. 2014 [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242277/WER8943\\_465-491.PDF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242277/WER8943_465-491.PDF?sequence=1)
32. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 1 mai 2013;309(17):1793-802.
33. HCSP. Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Gardasil® [Internet]. 2014 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=416>
34. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. juin 2011;48(6):540-52.
35. HCSP. Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=552>
36. HCSP. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603>
37. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Andrade RP de, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 11 nov 2017;390(10108):2143-59.
38. OMS. Introduction of HPV (Human Papilloma Virus) vaccine [Internet]. [cité 18 sept



2023]. Disponible sur: [https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=)

39. Henschke N, Bergman H, Villanueva G, Loke YK, Golder SP, Crosbie EJ, et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022 [cité 18 sept 2023];(5). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015363/information/es>

40. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 30 mars 2017;376(13):1223-33.

41. ANSM. Vaccins contre les infections à papillomavirus humains (HPV). Dossier thématique. [Internet]. 2020 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-hpv>

42. Vesikari T, Brodzki N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. sept 2015;34(9):992.

43. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine*. août 2017;35(36):4761-8.

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

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

46. Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. Risk of Guillain–Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Eurosurveillance*. 27 janv 2022;27(4):2001619.

47. Organisation Mondiale de la Santé. Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l’OMS (mise à jour de 2022) [Internet]. 2022 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365351/WER9750-645-672-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

48. Genève: Organisation mondiale de la Santé. Observed rate of vaccine reactions: human papilloma virus vaccine. [Internet]. 2017 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4_4&download=true)

49. Genève: Organisation mondiale de la santé. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines. [Internet]. 2017 [cité 18 sept 2023]. Disponible sur:

<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>

50. Schmuhl NB, Mooney KE, Zhang X, Cooney LG, Conway JH, LoConte NK. No association between HPV vaccination and infertility in U.S. females 18-33 years old. *Vaccine*. 19 mai 2020;38(24):4038-43.
51. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years Into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sexually Transmitted Diseases*. avr 2016;43(4):238.
52. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 10 août 2019;394(10197):497-509.
53. Utada M, Chernyavskiy P, Lee WJ, Franceschi S, Sauvaget C, de Gonzalez AB, et al. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women: Comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *International Journal of Cancer*. 2019;144(9):2144-52.
54. Castanon A, Sasieni P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20–24 years in England a cause for concern? *Prev Med*. févr 2018;107:21-8.
55. Santé Publique France, Institut National du Cancer. Information sur l'efficacité et l'impact des vaccinations contre les infections à HPV à partir des données « en vie réelle » [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: [https://cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/Information\\_HP\\_VF.pdf](https://cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/Information_HP_VF.pdf)
56. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 15 août 2017;141(4):664-70.
57. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 9 mai 2018 [cité 20 sept 2023];2020(3). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
58. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1 oct 2020;383(14):1340-8.
59. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet*. 4 déc 2021;398(10316):2084-92.
60. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *JNCI: Journal of the National*

Cancer Institute. 1 oct 2021;113(10):1329-35.

61. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 3 févr 2011;364(5):401-11.

62. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1576-85.

63. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol*. 20 janv 2018;36(3):262-7.

64. Giuliano AR. Initiation of three complementary international studies investigating prevalence of oral HPV infection, burden of HPV-related head and neck disease, and efficacy of 9-valent HPV vaccination against oral HPV persistent infection. *Contemporary Clinical Trials*. 1 avr 2022;115:106629.

65. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evidence*. 26 avr 2022;1(5):EVIDoa2100056.

66. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1 oct 2020;112(10):1038-46.

67. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Munk C, Berger S, Dzabic M, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):943-9.

68. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases*. mars 2022;22(3):413-25.

69. Brown DR, Joura EA, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine*. 15 avr 2021;39(16):2224-36.

70. Man I, Vänskä S, Lehtinen M, Bogaards JA. Human Papillomavirus Genotype Replacement: Still Too Early to Tell? *The Journal of Infectious Diseases*. 1 août 2021;224(3):481-91.

71. Institut National du Cancer. Rapport - Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France. [Internet]. 2019 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Benefices-attendus-de-l-augmentation-de-la-couverture-vaccinale-contre-les-HPV-en-France>

72. Santé Publique France. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains

(HPV) par groupe d'âge [Internet]. 2023 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>

73. Santé Publique France. Bulletin de Santé Publique - Vaccination. Edition région Nouvelle-Aquitaine. [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/bulletin-de-sante-publique-bsp-nouvelle-aquitaine-avril-2023-vaccination>

74. Santé Publique France. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. 2022 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-1181713,6775601,2827838,1847697&c=indicator&f=1&i=cv\\_hpv.cv\\_hpv&s=2022&selcodgeo=33&t=a02&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-1181713,6775601,2827838,1847697&c=indicator&f=1&i=cv_hpv.cv_hpv&s=2022&selcodgeo=33&t=a02&view=map2)

75. Institut National du Cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Feuille de route 2021-2025. Des progrès pour tous, de l'espoir pour demain. [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_-\\_strategie\\_decennale\\_de\\_lutte\\_contre\\_les\\_cancers.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf)

76. Institut National du Cancer. Tout savoir sur la vaccination contre les HPV [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Journal-d-information-Tout-savoir-sur-la-vaccination-contre-les-HPV>

77. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, Sdona E, Claudot F, Pulcini C, et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*. 5 févr 2020;38(6):1315-31.

78. Françoise Hamers, Anne-Sophie Barret, Santé publique France, Saint-Maurice, France & Sophie Rousseau, Institut national du cancer. Prévention du cancer du col de l'utérus / Prevention of Cervical Cancer. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. sept 2019; Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/pdf/2019\\_22-23.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/pdf/2019_22-23.pdf)

79. Projet de recherche interventionnelle en santé des populations « PrevHPV » [Internet]. IReSP. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://iresp.net/thematiques/programme-sip/projet-de-recherche-interventionnelle-en-sante-des-populations-prevhvp/>

80. SOSHPV - Un outil d'aide à la décision pour la vaccination HPV [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: <https://soshpv.fr/>

81. Institut National du Cancer. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/action/piece-jointe/2014/07/2014-02-03\\_plan\\_cancer.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/action/piece-jointe/2014/07/2014-02-03_plan_cancer.pdf)

82. Santé Publique France. Dépistage du cancer du col de l'utérus. [Internet]. 2022 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>

83. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV)

en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67. Synthèse et recommandations. [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese\\_et\\_recommandations\\_hpv.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf)

84. Institut National du Cancer. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Recommandations et référentiels. [Internet]. 2016 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: [https://gynerisq.fr/wp-content/uploads/2019/04/Conduite\\_a\\_tenir\\_devant\\_une\\_femme\\_ayant\\_une\\_cytologie\\_cervico\\_uterine\\_anormale\\_Reco\\_mel\\_20170123.pdf](https://gynerisq.fr/wp-content/uploads/2019/04/Conduite_a_tenir_devant_une_femme_ayant_une_cytologie_cervico_uterine_anormale_Reco_mel_20170123.pdf)

85. Institut National du Cancer, CNRP. Référentiel national - Dépistage du cancer du col de l'utérus - cadre et modalités de recours aux autoprélèvements vaginaux. [Internet]. 2022 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Referentiel-national-Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-cadre-et-modalites-de-recours-aux-autoprelevements-vaginaux>

86. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 5 déc 2018;k4823.

87. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*. 1 déc 2015;1:22-31.

88. Huchet A. Motifs de refus de la vaccination anti-papillomavirus: étude qualitative réalisée auprès des parents de jeunes filles entre 11 et 19 ans en Haute-Normandie. Thèse de médecine. Université de Rouen;2017;96p.

89. Levy C. Couverture vaccinale anti-papillomavirus humains(HPV) et principales causes de refus des vaccins anti-HPV dans la Vienne et en Charente-Maritime. Thèse de médecine. Université de Poitiers;2018;61p.

90. Salmon M. Que pensent les parents de garçons de 11 à 19 ans de la vaccination papillomavirus ? Etude qualitative sur le ressenti à la vaccination papillomavirus en médecine générale. Thèse de médecine. Université de Lille;2022;72p.

91. Monchaux B. Étude quantitative des freins à la vaccination anti-papillomavirus des garçons chez les médecins généralistes de la Seine-Maritime et de l'Eure. Thèse de médecine. Université de Rouen;2022;82p.

92. Karafillakis E, Simas C, Jarrett C, Verger P, Peretti-Watel P, Dib F, et al. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 20 févr 2019;15(7-8):1615-27.

93. Hanguéhard R, Gautier A, Soullier N, Barret AS, Parent du Chatelet I, Vaux S. Couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain des filles âgées de 15 à 18 ans et déterminants de vaccination, France, 2021. *Santé Publique France* [Internet]. nov 2022; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a->

prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/documents/article/couverture-vaccinale-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-des-filles-agees-de-15-a-18-ans-et-determinants-de-vaccination-france-2021

94. Medistica. pvalue.io, a Graphic User to the R statistical analysis software for scientific medical publications. [Internet]. 2021 [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.pvalue.io/fr/>
95. INSEE. Dossier complet – Département de la Gironde (33) [Internet]. 2023 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-33>
96. INSEE. Dossier complet – Département des Landes (40) [Internet]. 2023 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-40>
97. Koeck JL. Vaccination contre l'hépatite B : retour sur la polémique [Internet]. 2014 [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5096-vaccination-contre-l-hepatite-b-retour-sur-la-polemique>
98. Launay O, Floret D. Vaccination contre l'hépatite B. Med Sci (Paris). mai 2015;31(5):551-8.
99. Dib F, Mayaud P, Renaudie C, Launay O, Chauvin P. Determinants of human papillomavirus (HPV) vaccine uptake among girls in France: A population-based telephone survey. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(5):2083894.
100. ODOXA - Observatoire sociétal des entreprises du médicament décembre 2022 [Internet]. Leem les entreprises du médicament; 2022. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2023-02/slides%20Etude%20Image%20Odoxa%20Leem\\_decembre2022.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2023-02/slides%20Etude%20Image%20Odoxa%20Leem_decembre2022.pdf)
101. Institut National du Cancer. Vaccination contre les HPV : enquête de perception auprès des médecins généralistes et des parents [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Vaccination-contre-les-HPV-enquete-de-perception-aupres-des-medecins-generalistes-et-des-parents>
102. CNRP. Informations Centre National de Référence Papillomavirus [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://cnr-hpv.fr/infos-hpv/>
103. LinKinVax, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. LinKinVax et Gustave Roussy annoncent un premier patient traité dans l'essai clinique HPV.DCVax de phase I/IIa dans le cancer oropharyngé HPV-positif [Internet]. 2023 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://linkinvax.com/wp-content/uploads/2023/09/CpLkdGustaveRoussyFR.pdf>

## Annexe 1 : Catégories socio-professionnelles, d'après la nomenclature 2003 de l'INSEE

### **1. Agriculteurs exploitants**

- 10. Agriculteurs exploitants
  - 11. Agriculteurs sur petite exploitation
  - 12. Agriculteurs sur moyenne exploitation
  - 13. Agriculteurs sur grande exploitation

### **2. Artisans, commerçants et chefs d'entreprise**

- 21. Artisans
- 22. Commerçants et assimilés
- 23. Chef d'entreprise de 10 salariés ou plus

### **3. Cadres et professions intellectuelles supérieures**

- 31. Professions libérales et assimilés
- 32. Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques
  - 33. Cadres de la fonction publique
  - 34. Professeurs, professions scientifiques
  - 35. Professions de l'information, des arts et des spectacles
- 36. Cadres d'entreprise
  - 37. Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise
  - 38. Ingénieurs et cadres techniques d'entreprise

### **4. Professions intermédiaires**

- 41. Professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés
  - 42. Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés
  - 43. Professions intermédiaires de la santé et du travail social
  - 44. Clergé, religieux
  - 45. Professions intermédiaires administrative de la fonction publique
- 46. Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises
- 47. Techniciens
- 48. Contremaîtres, agents de maîtrise

### **5. Employés**

- 51. Employés de la fonction publique
  - 52. Employés civils et agents de service de la fonction publique
  - 53. Policiers et militaires
- 54. Employés administratifs d'entreprise
- 55. Employés de commerce
- 56. Personnels des services directs aux particuliers

## **6. Ouvriers**

- 61. Ouvriers qualifiés
  - 62. Ouvriers qualifiés de type industriel
  - 63. Ouvriers qualifiés de type artisanal
  - 64. Chauffeurs
  - 65. Ouvriers qualifiés de la manutention, du magasinage et du transport
- 66. Ouvriers non qualifiés
  - 67. Ouvriers non qualifiés de type industriel
  - 68. Ouvriers non qualifiés de type artisanal
- 69. Ouvriers agricoles

## **7. Retraités**

- 71. Anciens agriculteurs exploitants
- 72. Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
- 73. Anciens cadres et professions intermédiaires
  - 74. Anciens cadres
  - 75. Anciennes professions intermédiaires
- 76. Anciens employés et ouvriers
  - 77. Anciens employés
  - 78. Anciens ouvriers

## **8. Autres personnes sans activité professionnelle**

- 81. Chômeurs n'ayant jamais travaillé
- 82. Inactifs divers (autres que retraités)
  - 83. Militaires du contingent
  - 84. Élèves, étudiants
  - 85. Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraités)
  - 86. Personnes diverses sans activité professionnelle de 60 ans et plus (sauf retraités)



## Annexe 2 : Questionnaire final

### **Vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes adolescent(e)s de 11 à 17 ans**

*Questionnaire destiné aux parents*

Bonjour, dans le cadre de ma thèse en Médecine Générale avec la faculté de Médecine de Bordeaux, je réalise une étude sur la vaccination contre les papillomavirus humains (ou HPV) auprès des parents de jeunes filles et/ou garçons âgés de 11 à 17 ans.

Le taux de couverture vaccinale est loin des objectifs fixés par les autorités de santé. Cette thèse a pour objectif premier de quantifier les freins à cette vaccination.

Le questionnaire est anonyme et n'est en aucun cas une critique de vos pensées au regard de cette vaccination qui est non obligatoire.

Merci d'y répondre le plus honnêtement possible.

Si vous avez plusieurs enfants âgés de 11 à 17ans, merci de bien vouloir remplir un questionnaire par enfant s'il vous plait.

Vous pourrez déposer votre ou vos questionnaire(s) dans l'urne prévue à cet effet au secrétariat, l'ensemble des réponses seront récoltées à la fin de l'étude.

Je vous remercie d'avance pour votre participation et votre aide à la réalisation de ma thèse.

Mme Clémence Loengten

Acceptez-vous de participer à cette étude ? Oui  Non

1) Qui êtes-vous par rapport à l'enfant ?

Mère  Père

2) Quel âge avez-vous ?

20-29 ans  30-39 ans  40-49 ans  50-59 ans  60 ans et plus

3) Quel est votre métier d'après la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) ?

- Agriculteur exploitant/Agricultrice exploitante
- Artisan/Artisane, Commerçant/Commerçante, Chef/Cheffe d'entreprise
- Cadre et profession intellectuelle supérieure
- Profession intermédiaire
- Employé/Employée
- Ouvrier/Ouvrière
- Retraité/Retraîtée
- Sans activité professionnelle

- 4) Quel est votre type de résidence ?  
 Ville  Semi-rural  Rural
- 5) Votre enfant est-il né de :  
 Sexe féminin  Sexe masculin
- 6) Quel âge a votre enfant actuellement ? : ..... ans
- 7) Êtes-vous favorable à la vaccination en général ?  
 Pas du tout d'accord  Pas d'accord  Ni d'accord ni pas d'accord  D'accord   
 Tout à fait d'accord
- 8) Quel médecin s'occupe du suivi médical de votre enfant (plusieurs réponses possibles) ?  
 Médecin généraliste  Pédiatre  Gynécologue
- 9) Pensez-vous qu'une infection à papillomavirus humain puisse être une maladie grave ?  
 Oui  Non  Ne sait pas
- 10) Savez-vous que depuis 2021 cette vaccination a été généralisée à l'ensemble des adolescents filles et garçons ?  
 Oui  Non
- 11) Votre médecin généraliste traitant vous a-t-il déjà proposé cette vaccination pour votre enfant ?  
 Oui  Non
- 12) Votre enfant est-il vacciné contre les papillomavirus humains ?  
 Oui  Non
- 13) S'il ne l'est pas, merci de sélectionner la ou les raison(s) de votre choix (plusieurs possibles) :
- Ce vaccin ne vous a jamais été proposé
  - Le vaccin n'a pas été fait par manque de temps/oubli
  - Avis négatif du médecin référent qui ne vous conseille pas la vaccination
  - Le vaccin n'est pas obligatoire
  - Je pense que mon enfant a peu de risque d'avoir cette infection
  - Je pense que cette infection ne concerne pas les garçons
  - Pas confiance aux recommandations des autorités de santé françaises et aux professionnels de santé
  - Méfiance envers l'industrie pharmaceutique
  - Manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination
  - Manque de connaissances et d'informations sur les maladies possibles dues à HPV
  - Peur des effets secondaires
  - Doute sur l'efficacité du vaccin
  - Le vaccin n'a pas été fait car je pense qu'il n'est recommandé que chez les jeunes n'ayant jamais eu de rapport sexuel

- Contrainte de plusieurs injections
- Refus de l'enfant
- Désaccord entre les deux parents
- Avis divergents de différents professionnels de santé
- Amplification des doutes via les réseaux sociaux
- Autre (merci de préciser) :

14) Si votre enfant n'est pas vacciné, est ce que cette vaccination est envisagée prochainement ?

Oui  Non  Ne sait pas

15) Que pensez-vous de la campagne générale de vaccination contre les HPV au collège pour tous les élèves de 5<sup>ème</sup>, lancée par le gouvernement à compter de la rentrée scolaire 2023 ?

Pas du tout d'accord  Pas d'accord  Ni d'accord ni pas d'accord  D'accord   
Tout à fait d'accord

## Serment médical

Au moment d'être admise 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 leurs 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

## Résumé

**Introduction :** L'infection par les HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Elle est notamment responsable en France de près de 30 000 lésions précancéreuses du col de l'utérus et 6 300 nouveaux cancers dont environ la moitié sont des cancers du col de l'utérus avec un âge médian du diagnostic de 53 ans et 1 100 décès chaque année. Plus de 25% de l'ensemble des cancers HPV-induits surviennent chez l'homme, avec une estimation d'environ 1 800 nouveaux cas de cancer HPV-induits chaque année en France. La vaccination contre les HPV, recommandée de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans, est disponible depuis 2007 chez les jeunes filles et 2021 pour les jeunes garçons en France. Cependant la couverture vaccinale française reste insuffisante et inférieure aux objectifs nationaux avec seulement 47,8% des jeunes filles et 12,8% des jeunes garçons de 15 ans ayant reçu une dose du vaccin. L'objectif principal de cette étude était de quantifier les freins déclarés par les parents à la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles et garçons de 11 à 17 ans dans les départements de la Gironde et des Landes en 2023. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de couverture vaccinale des jeunes filles et garçons de 11 à 17ans dans les départements de la Gironde et des Landes en 2023, et de décrire les facteurs associés à cette vaccination.

**Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive, transversale, multicentrique sur la base d'un questionnaire dans des cabinets de médecine générale en Gironde et dans les Landes. La population source était composée de parents (père ou mère) ayant, au moment de remplir le questionnaire, au moins un enfant, fille ou garçon, âgé(e) de 11 à 17 ans, habitants en Gironde ou dans les Landes.

**Résultats :** 162 questionnaires ont pu être analysés dans notre étude dont 66 provenaient de la Gironde (40,7%) et 96 des Landes (59,3%). 93 filles (57,4%) et 69 garçons (42,6%) ont été inclus. Les principaux freins à la vaccination retrouvés dans notre étude étaient, tout sexe confondu, l'absence de proposition du vaccin (14,7%), le manque de recul médical suffisant concernant cette vaccination (10,5%), la peur des effets secondaires (10,0%), puis le manque de connaissances et d'informations sur les maladies possibles dues à HPV (8,9%) et la méfiance envers l'industrie pharmaceutique (8,9%). Ainsi, 63,4% des filles et 44,9% des garçons de 11 à 17 ans de notre étude étaient vaccinés contre les HPV. Chez les filles, si la mère répondait, l'avis très favorable du parent sur la vaccination en général et sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèges, la connaissance du parent sur le risque de maladie grave liée à HPV et sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons, et la proposition de la vaccination par le médecin traitant, était statistiquement associés à une augmentation de la vaccination. Chez les garçons, si la famille habitait en milieu urbain, l'avis favorable des parents sur la campagne de vaccination anti-HPV aux collèges et la connaissance des parents sur l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons étaient statistiquement associés à une augmentation de la vaccination.

**Conclusion :** De nombreux freins à la vaccination ont été identifiés et persistent. Une meilleure information de la population sur le vaccin, ses effets secondaires réels, sur l'infection HPV et ses risques, par les médecins généralistes et les pouvoirs publics paraît indispensable pour améliorer la couverture vaccinale en France. La campagne nationale de vaccination contre les HPV aux collèges va permettre de réduire les inégalités sociales d'accès aux soins.

**Mots clés :** Papillomavirus - HPV - Vaccination - Refus - Parents - Médecine générale - Gironde - Landes.

## Abstract

**Introduction :** HPV infection is the most common sexually transmitted infection worldwide. It is notably responsible in France for nearly 30 000 precancerous lesions of the cervix and 6 300 new cancers, approximately half of which are cervical cancers with a median age of diagnosis of 53 years old and 1 100 deaths each year. More than 25% of all HPV-induced cancers occur in men, with an estimate of around 1 800 new cases of HPV-induced cancer each year in France. Vaccination against HPV, recommended from 11 to 14 years old, with the possibility of vaccination to 19 years old, has been available since 2007 for young girls and 2021 for young boys in France. However, French vaccination uptake remains insufficient and below national objectives with only 47,8% of young girls and 12,8% of young boys aged 15 having received one dose of the vaccine. The main objective of this study was to quantify the determinants of HPV vaccine hesitancy declared by parents among young girls and boys aged 11 to 17 in the counties of Gironde and Landes in 2023. The secondary objectives were to evaluate the vaccination uptake rate of young girls and boys aged 11 to 17 in the counties of Gironde and Landes in 2023, and to describe the factors associated with this vaccination.

**Method :** We conducted an observational, descriptive, transversal, multicenter study based on a questionnaire in general medical practices in Gironde and Landes. The source population was parents (father or mother) having, at the time of filling in the questionnaire, at least one child, girl or boy, aged 11 to 17, living in Gironde or Landes.

**Results :** 162 questionnaires were analyzed in our study, 66 of which came from Gironde (40,7%) and 96 from Landes (59,3%). 93 girls (57,4%) and 69 boys (42,6%) were included. The main barriers to vaccination found in our study were, for all sexes combined, the absence of an offer of the vaccine (14,7%), the lack of sufficient medical knowledge about the vaccine (10,5%), the fear of the side effects (10,0%), then the lack of knowledge and information on possible diseases caused by HPV (8,9%) and mistrust of the pharmaceutical industry (8,9%). Thereby, 63,4% of girls and 44,9% of boys aged 11 to 17 in our study were vaccinated against HPV. Among girls, if the mother answered our questionnaire, the parent's very favorable opinion about vaccination in general and about HPV vaccine campaign in high schools, the parent's knowledge of the risk of severe disease due to HPV and of the extension of HPV vaccination for boys, and the offer of vaccination by the attending doctor, were statistically associated with higher vaccination rates. Among boys, if the family lived in an urban area, parent's favorable opinion about the HPV vaccine campaign in high schools and parent's knowledge about the extension of HPV vaccination for boys were statistically associated with higher vaccination rates.

**Conclusion :** Many determinants of HPV vaccine hesitancy have been identified and still persist in our society. Better dissemination of information about the vaccine to the population, its real side effects, about HPV infection and its risks, by attending doctors and public authorities seem to be a priority to improve vaccination uptake in France. The national HPV vaccine campaign in high schools will help reduce social inequalities regarding access to healthcare.

**Key words :** Papillomavirus - HPV - Vaccination - Hesitancy - Parents - Attending doctors - Gironde - Landes.