



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les
papillomavirus humains**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2012

Par Mohamed-Bécher BEN HADJ YAHIA

Jury

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis SALOMEZ

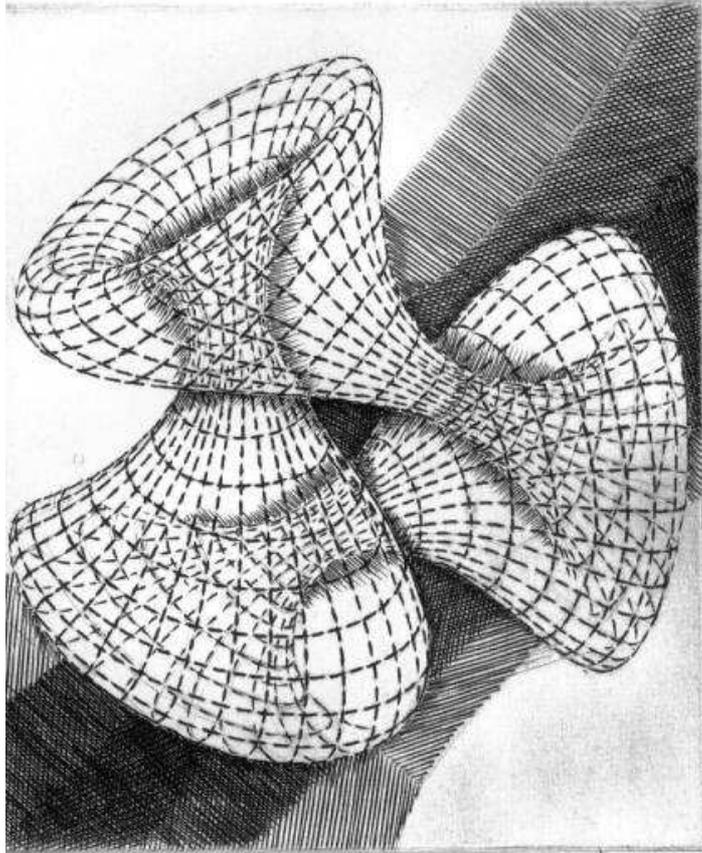
Assesseurs : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Monsieur le Professeur Alain DUHAMEL

Monsieur le Docteur Eric SENNEVILLE

Directeur de Thèse : Monsieur Benoît DERVAUX



Triple bouteille unilatère P. Jeener

« La santé publique est le fondement où reposent le bonheur du peuple et la puissance de l'État (...). C'est pourquoi j'estime que le souci de la santé publique est le premier devoir d'un homme d'État. »

Benjamin DISRAELI (1804-1881)

« Le caractère par définition collectif de la Santé Publique a certainement contribué à écarter d'elle les médecins... puisque, par vocation attaché aux individus souffrants, le médecin est... profondément individualiste (...) Individualisme médical et libéralisme politique vont de pair et, en France, pendant longtemps, les médecins se sont opposés avec succès à l'intervention des pouvoirs publics dans le domaine sanitaire.»

Jean-Charles SOURNIA (1917-2000)

« Le temps fait oublier les douleurs, éteint les vengeances, apaise la colère et étouffe la haine ; alors le passé est comme s'il n'eût jamais existé (...). Se tourner vers ce dont on n'a pas à s'occuper et compter sur la partie obéissante de l'âme est une faiblesse. Se réjouir de la parure de sa propre essence (...), bien que cette parure soit réelle, est une orgueilleuse erreur. Mais se diriger par l'universalité vers le vrai, c'est le salut (...). Quand je grandis, cité ne fut à ma mesure ; quand mon prix s'éleva, je manquai d'acheteurs. »

AVICENNE (980-1037)

Plan de la thèse

I- Introduction.....	21
II- Les papillomavirus humains.....	23
1- Caractéristiques	23
2- Classification.....	24
3- Données épidémiologiques.....	26
3.1- Prévalence.....	26
3.2- Incidence.....	37
III - Histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV	40
1- Mode d'acquisition de l'infection.....	40
2- Facteurs de risque de l'infection génitale à HPV	42
3- Physiopathologie de l'infection	44
4- Clairance et persistance	45
5- Evolution vers les lésions néoplasiques.....	48
6- Modèle classique de l'histoire naturelle de l'infection.....	50
IV- Manifestations cliniques de l'infection génitale par les HPV	52
1- Pathologies bénignes	52
1.1- Condylomes acuminés	52
1.2- Papillomatose respiratoire récurrente	53
2- Pathologies malignes.....	53
2.1- Cancer du col de l'utérus	53
2.2- Cancers vulvaires et leurs lésions pré-néoplasiques	58
2.3- Cancer vaginal.....	58
2.4- Cancer anal.....	59
2.5- Cancer pénien.....	59
2.6- Cancer des voies aérodigestives supérieures.....	59
3- Burden of disease	60
V- Stratégies d'interventions préventives	62
1- Prévention primaire : le vaccin anti-HPV	62
1.1- Historique de développement et mécanisme d'action.....	62
1.2- Efficacité et durée de protection	63
1.3- Immunogénicité	63
1.4- Tolérance et sécurité	64
1.5- Recommandations.....	65

2- Prévention secondaire : le dépistage du cancer du col utérin.....	66
VI- Modélisation de l’histoire naturelle de l’infection génitale par les HPV.....	69
1- Intérêt du recours à la modélisation mathématique.....	69
2- Les différents types de modèles.....	69
3- Choix du modèle à adopter.....	71
3.1- Modèle statique versus dynamique.....	73
3.2- Modèle déterministe versus stochastique.....	75
3.3- Modèles agrégés versus individus-centrés.....	77
VII- Premier modèle développé à partir des données agrégées.....	78
1- Matériel et méthodes.....	78
1.1- Description des données.....	78
1.2- Structure du modèle.....	83
1.3- Modélisation des contacts sexuels.....	84
1.3.1- <i>Entrée dans la vie sexuelle</i>	84
1.3.2- <i>Choix du partenaire sexuel et appariement</i>	85
1.3.3- <i>Recrutement de nouveaux partenaires</i>	86
1.4- Modélisation de la transmission sexuelle de l’infection à HPV.....	88
1.5- Implémentation du modèle.....	88
2- Résultats.....	89
2.1- Validation des estimations du modèle des contacts sexuels.....	89
2.2- Résultats de la simulation sur NetLogo®.....	93
3- Discussion de la première version du modèle.....	97
VIII- Nouveau modèle développé à partir des données individuelles.....	100
1- Matériel et méthodes.....	100
1.1- Modélisation de l’entrée dans la vie sexuelle.....	100
1.2- Modélisation de l’acquisition d’un nouveau partenaire.....	102
2- Résultats.....	107
2.1- Entrée dans la vie sexuelle.....	107
2.2- Recrutement de nouveaux partenaires.....	110
XI- Discussion.....	116
X- Conclusion et perspectives.....	124
Annexes.....	126
I - Démarche de programmation.....	127
1- Overview.....	127

1.1- State variables and scales.....	127
1.2- Process overview and scheduling.....	128
2- Design concepts.....	130
3- Details.....	131
3.1- Initialization	131
3.2- Input	132
3.3- Submodels.....	132
II - Résultats supplémentaires	137
1- Recrutement de nouveaux partenaires (données agrégées)	137
Femmes	137
Hommes	141
2- Modèle construit à partir des données individuelles.....	145
2.1- Entrée dans la vie sexuelle	145
2.2- Recrutement de nouveaux partenaires	149
Bibliographie.....	159

Table des illustrations

Figure 1 - Structure du génome des α -papillomavirus humains (type HPV16) et fonction des protéines virales	23
Figure 2 - Arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae.....	24
Figure 3 - Classification des types d'HPV muqueux en fonction de leur oncogénicité au niveau du col utérin.....	25
Figure 4 - Prévalence estimée de l'infection génitale chez la femme	28
Figure 5 - Prévalence de l'infection à HPV suivant l'âge chez les femmes à frottis normal,	29
Figure 6 - Épidémiologie de l'infection par les HPV génitaux chez la femme en fonction de l'âge	29
Figure 7 - Prévalence mondiale des HPV, suivant le génotype, chez les femmes à frottis normaux....	30
Figure 8 - Classement des 5 génotypes les plus fréquents de HPV chez des femmes à col sain	31
Figure 9 - Distribution des génotypes HPV chez 960 parisiennes à frottis cervical normal (2009)	31
Figure 10 - Distribution des 10 génotypes d'HPV les plus fréquents chez des femmes à col sain ou présentant des lésions cervicales (données mondiales).....	33
Figure 11 - Prévalence globale des différents types d'HPV en France chez les femmes présentant des lésions du col.....	34
Figure 12 - Prévalence des lésions cervicales (ASC-US/CIN2) et de l'infection génitale à HPV.....	35
Figure 13 - Prévalence des HPV suivant l'âge, chez la population masculine à risque élevé.....	37
Figure 14 - Incidence suivant l'âge de l'infection génitale à HPV chez 1610 femmes à col sain.....	38
Figure 15 - Taux d'incidence et de prévalence des infections à HR-HPV, par âge, en France.....	38
Figure 16 - Risque cumulé d'infection génitale par les HPV après le premier rapport.....	41
Figure 17 - Prévalence des HPV péniers (ADN détecté par PCR), suivant le nombre de partenaires sexuels vie entière et l'âge au premier rapport.....	43
Figure 18 - Différenciation de l'épiderme et cycle des Papillomavirus.....	45
Figure 19 - Clairance, persistance et progression moyennes des infections à HPV oncogènes	46
Figure 20 - Infection persistante aux HPV	47
Figure 21 - Principales étapes virales du développement du cancer du col utérin	49
Figure 22 - Principales étapes histologiques du développement du cancer du col utérin	50
Figure 23 - Histoire naturelle, facteurs de risque et stratégies de prévention du cancer du col utérin ..	51
Figure 24 - Papillomatose respiratoire récurrente à la laryngoscopie directe	53
Figure 25 - Incidences mondiales du cancer du col utérin, standardisées sur l'âge, en 2008	54
Figure 26 - Estimation du risque de cancer du col utérin et du pourcentage de cas de cancers invasifs attribuables, suivant le type d'HPV (données mondiales)	55
Figure 27 - Odds ratios et intervalles de confiance de l'association entre HPV et cancers invasifs du col utérin.....	56
Figure 28 - Prévalence des HR-HPV, incidence des CIN3+ et incidence des cancers du col (par âge).....	57
Figure 29 - Incidence standardisée sur l'âge des cancers induits par les HPV (USA - 2006).....	60
Figure 30 - Modèles de la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection avec et sans vaccination anti-HPV	64
Figure 31 - Cancer du col de l'utérus – évolutions.....	66
Figure 32 - Les différents systèmes de classification des frottis cervico-vaginaux	67
Figure 33 - Différents types de modèles.....	71
Figure 34 - Schéma de micro-simulation du modèle d'histoire naturelle de la carcinogénèse du col utérin.....	72
Figure 35 - Taxonomie des structures de modèles	73

Figure 36 - Exemples de modèles compartimentaux : SIR, SIRS et SEIR	74
Figure 37 - Caractéristiques des participants à l'enquête CSF.....	78
Figure 38 - Âge à l'entrée dans la vie sexuelle chez les 18-69 ans.....	79
Figure 39 - Âge à l'entrée dans la vie sexuelle chez les 25-35 ans.....	80
Figure 40 - Histogramme d'écart d'âge entre les hommes et leur dernière partenaire au cours des 12 derniers mois	80
Figure 41 - Répartition du nombre de partenaires sexuels vie entière	81
Figure 42 - Répartition du nombre des partenaires sexuels récents (12 derniers mois).....	82
Figure 43 - Modèle de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV	83
Figure 44 - Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle selon l'âge et le sexe	89
Figure 45 - Comparaison des distributions d'âge au premier rapport - Génération des 25-35 ans.....	90
Figure 46 - Distribution de l'âge du partenaire en fonction de l'âge de l'individu	91
Figure 47 - Nombre moyen de partenaires - Comparaison des modèles aux données	92
Figure 48 - Répartition du nombre de partenaires vie entière avec les deux modèles et comparaison aux données CSF.....	93
Figure 49 - Comparaison entre l'âge simulé et l'âge effectif d'entrée dans la vie sexuelle.....	94
Figure 50 - Écart d'âge entre les partenaires - comparaison de la simulation et des données empiriques	95
Figure 51 - Nombre de partenaires vie entière (Femmes) – comparaison simulation, estimation et données.....	95
Figure 52 - Nombre de partenaires vie entière (Hommes) – comparaison simulation, estimation et données.....	96
Figure 53 - Prévalence du HPV dans la population fictive	96
Figure 54 - Âge au moment de l'infection par les HPV	97
Figure 55 - Estimation de l'entrée dans la vie sexuelle	108
Figure 56 - Âges à l'entrée dans la vie sexuelle.....	109
Figure 57 - Nombre de nouveaux partenaires selon l'âge.....	111
Figure 58 - Comparaison des estimations du nombre de nouveaux partenaires.....	112
Figure 59 - Nombre de nouveaux partenaires selon l'âge (2 clusters).....	115
Figure 60 - Histoire naturelle de la vie sexuelle d'un individu de sexe féminin	130
Figure 61 - Algorithme.....	134
Figure 62 - Répartition des effectifs des femmes selon le nombre de partenaires (Poisson)	137
Figure 63 - Répartition des effectifs des femmes selon le nombre de partenaires (NegBin)	139
Figure 64 - Répartition des effectifs des hommes selon le nombre de partenaires (Poisson)	141
Figure 65 - Répartition des effectifs des hommes selon le nombre de partenaires (NegBin)	143
Figure 66 - Nombre de nouveaux partenaires (Homme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)	151
Figure 67 - Nombre de nouveaux partenaires (Homme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 17 ans)	151
Figure 68 - Nombre de nouveaux partenaires (Femme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)	154
Figure 69 - Nombre de nouveaux partenaires (Femme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 17 ans)	154

Table des Tableaux

Tableau 1 - Différences fondamentales entre l'infection à HPV à bas risque et à haut risque.....	26
Tableau 2 - Modes de transmission de l'infection à HPV.....	40
Tableau 3 - Paramètres estimés pour chaque modèle.....	90
Tableau 4 - Création des variables temporelles d'intérêt	103
Tableau 5 - Entrée dans la vie sexuelle (Hommes)	107
Tableau 6 - Entrée dans la vie sexuelle (Femmes)	107
Tableau 7 - Recrutement de nouveaux partenaires (Hommes).....	110
Tableau 8 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femmes)	111
Tableau 9 - Recrutement de nouveaux partenaires (Hommes - Cluster 1).....	113
Tableau 10 - Recrutement de nouveaux partenaires (Hommes - Cluster 2).....	113
Tableau 11 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femmes - Cluster 1).....	114
Tableau 12 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femmes - Cluster 2).....	114
Tableau 13 - Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle en fonction de l'âge	133
Tableau 14 - Taux de recrutement de nouveaux partenaires (processus poissonnien).....	135
Tableau 15 - Taux de recrutement des nouveaux partenaires (Binomiale négative).....	136
Tableau 16 - Initiation sexuelle - Hommes (Cluster 1)	145
Tableau 17 - Initiation sexuelle - Hommes (Cluster 2)	146
Tableau 18 - Initiation sexuelle - Femmes (Cluster 1)	147
Tableau 19 - Initiation sexuelle - Femmes (Cluster 2)	148
Tableau 20 - Recrutement de nouveaux partenaires - Hommes	149
Tableau 21 - Recrutement de nouveaux partenaires (Homme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)	150
Tableau 22 - Recrutement de nouveaux partenaires - Femmes.....	152
Tableau 23 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)	153
Tableau 24 - Recrutement de nouveaux partenaires - Hommes (Cluster 1).....	155
Tableau 25 - Recrutement de nouveaux partenaires - Hommes (Cluster 2).....	156
Tableau 26 - Recrutement de nouveaux partenaires - Femmes (Cluster 1).....	157
Tableau 27 - Recrutement de nouveaux partenaires - Femmes (Cluster 2).....	158

I- Introduction

L'infection génitale par les papillomavirus humains (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, autant chez les hommes que chez les femmes ¹. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2003, plus de 630 millions d'hommes et de femmes étaient infectés par les HPV de par le monde, soit une personne sur dix ². On estime que près des trois quarts des femmes ont été exposées au moins une fois aux HPV durant leur vie, souvent à un âge jeune, peu après le début de leur activité sexuelle ³. Cette exposition engendre dans plus de 90% des cas une infection asymptomatique et transitoire. Suite à une contamination sexuelle par des HPV à risque oncogène, une femme sur cinq gardera le virus persistant ⁴ et, plus de 80 % vont spontanément l'éliminer sans avoir de lésions, du fait de la réponse de leur système immunitaire ⁵. Cette clairance naturelle est fonction du génotype du HPV et des caractéristiques de l'hôte, et intervient dans un délai de 1 à 2 ans ⁶. La persistance des HPV oncogènes est un facteur de risque de progression vers le cancer du col utérin par les lésions néoplasiques qu'ils provoquent ⁷. Sans intervention, près d'une femme sur cinq exposée aux HPV à haut risque est susceptible de développer un cancer invasif du col utérin ⁸.

Deux stratégies de santé publique s'offrent au décideur public : une prévention primaire avec la vaccination prophylactique anti-HPV et une prévention secondaire avec le dépistage du cancer du col utérin et des lésions précancéreuses. Si le dépistage, basé sur le frottis cervico-utérin, a été largement diffusé et intégré dans les pratiques de soin, il présente certaines limites. D'abord, il a un taux de couverture qui n'atteint pas les 60% ^{9,10}. Ensuite, malgré une excellente spécificité, sa sensibilité est médiocre et seulement 58% de lésions cancéreuses sont détectées ¹¹.

La mise sur le marché à partir de 2007 en France de deux vaccins prophylactiques anti-HPV a constitué une avancée majeure avec un bénéfice important chez les femmes naïves du virus ¹². La vaccination prophylactique n'étant pas efficace chez les femmes déjà porteuses de HPV avec ou sans lésions du col utérin, le Haut Conseil en Santé Publique recommande donc cette vaccination chez les jeunes filles âgées de 14 ans et en rattrapage de 15 à 23 ans dans l'année suivant le début des rapports sexuels ¹³. Néanmoins, cette stratégie d'intervention reste modeste puisque la couverture vaccinale ne semble pas dépasser les 30% chez la population-cible ^{14,15}.

Dans une stratégie d'évaluation des politiques de santé publique mises en place, un certain nombre de questions doit être formulé ¹⁶. D'abord, la population-cible est-elle correctement

définie ? Vaccine-t-on aux bons âges ? Faut-il étendre cette vaccination aux garçons pour bénéfice direct (au vu du fardeau de la maladie dans la population masculine) ou encore dans une perspective d'immunité de groupe ? Comment améliorer la couverture vaccinale ? Quel niveau de protection croisée procure la vaccination en termes de sélection génotypique ¹⁷ ? Quel est l'impact médico-économique de la vaccination sur la population rejointe ¹⁸ ?

Une manière de répondre à ces questions est le recours à la modélisation mathématique ¹⁹. Initialement conçus comme des outils purement théoriques, les modèles de transmission des maladies infectieuses se sont progressivement affirmés comme des outils d'aide à la décision pour les politiques publiques, capables de prévoir les conséquences pour la population, d'actions aussi variées que le dépistage, la vaccination ou l'isolement thérapeutique ²⁰. De nombreux modèles dynamiques ont été construits afin d'évaluer l'impact des interventions de santé publiques (dépistage, vaccination...) sur la prévention des pathologies provoquées par les HPV ²¹. La plupart d'entre eux sont des modèles agrégés où les individus sont assignés à des compartiments représentant des états sanitaires et les transitions entre ces compartiments dépendent des valeurs des paramètres du système global. De plus, ces modèles sont souvent déterministes et les événements qui s'y produisent suivent des valeurs de paramètres fixées.

Les caractéristiques de l'infection génitale par les HPV sont peu compatibles avec ce type de représentation qui n'intègre pas l'hétérogénéité des comportements. Une approche individu-centrée semble plus appropriée dans ce cas pour reproduire la variabilité des interactions entre partenaires sexuels. Ces modèles de micro-simulation, évidemment stochastiques, autorisent la survenue aléatoire d'évènements permettant ainsi de prendre en compte l'ensemble des caractéristiques de l'individu pour modéliser sa probabilité de passage d'un état sanitaire à un autre, et de pouvoir intégrer, dans la dynamique de transmission, l'influence de son âge et de ses comportements sexuels.

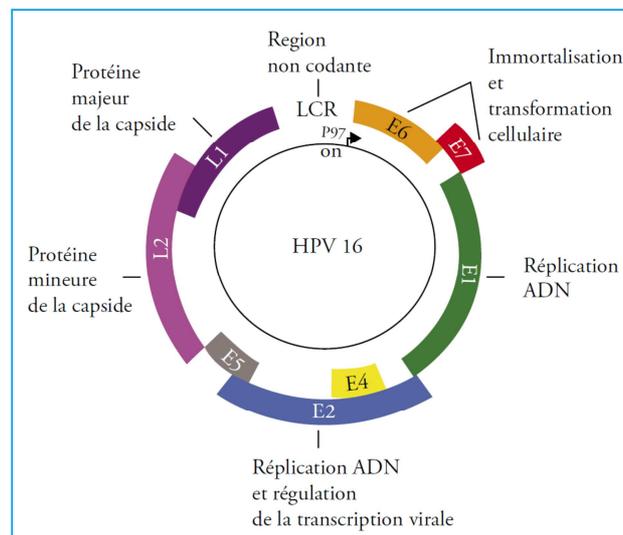
Notre travail consiste à développer une plateforme de modélisation destinée à l'étude des contacts sexuels basée sur des données démographiques détaillées (données de l'enquête Contexte de la Sexualité en France) ²². Cette plateforme est ensuite utilisée pour étudier la dynamique de transmission des infections génitales par les HPV, dans une perspective d'évaluation de l'efficacité médico-économique de la vaccination prophylactique anti-HPV. L'implémentation est menée dans l'environnement de programmation NetLogo[®].

II- Les papillomavirus humains

1- Caractéristiques

Les papillomavirus représentent une vaste famille de petits virus à ADN, non enveloppés, à tropisme épithélial. Une de leurs caractéristiques essentielle est de favoriser la prolifération, bénigne ou maligne, des cellules qu'ils infectent ²³. Largement ubiquitaires, ces virus, spécifiques d'espèce, infectent l'être humain ainsi que les mammifères et les oiseaux. La structure des papillomavirus est importante pour la compréhension de leur mécanisme infectant ainsi que du mode d'action des vaccins récemment commercialisés. Les papillomavirus possèdent une structure compacte (45 à 55 nm de diamètre), comportant un génome constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de petite taille (près de 8 000 paires de bases), codant 8 à 9 protéines selon le génotype (Figure 1) ²⁴.

Figure 1 - Structure du génome des α -papillomavirus humains (type HPV16) et fonction des protéines virales



Source : Ernoux NeufCoeur et al. (2009) ²⁴

Le virus est entouré d'une capsid constituée de pentons qui comportent une protéine majeure, L1, et une protéine mineure plus interne, L2. Ces deux protéines portent des antigènes de groupe qui seront les cibles des anticorps neutralisants, notamment L1 qui possède la capacité de s'assembler spontanément en pseudo-particules virales, propriété exploitée dans la fabrication des vaccins ²⁵. Bien que dépourvus d'enveloppe, les papillomavirus s'avèrent extrêmement résistants dans le milieu extérieur, et ce, grâce à la structure de leur capsid. Cette résistance explique leur transmission par contact cutané ou muqueux ainsi que les quelques cas rapportés de transmission indirecte par les sécrétions génitales, les surfaces ou le linge souillé ²⁶. L'origine de réplication du génome viral est associée à la région régulatrice LCR portant des séquences cibles codant des protéines, dites

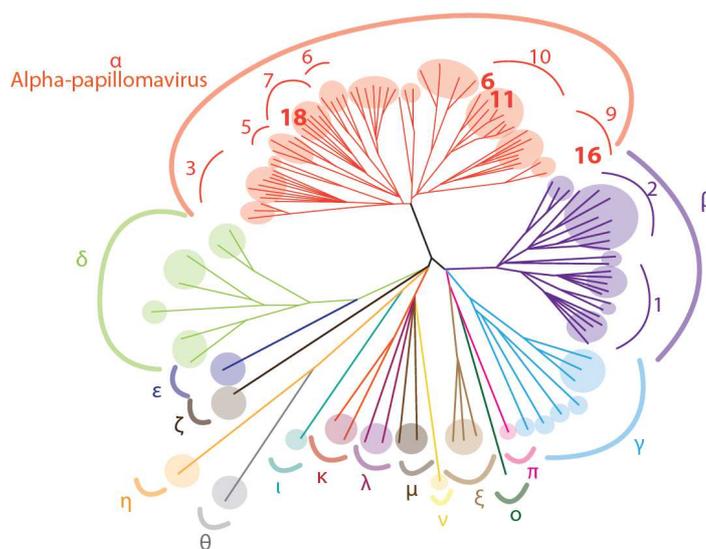
précoces « E » (pour *early*), et tardives « L » (pour *late*). Les protéines précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) ont pour fonction la régulation de la réplication virale et le maintien de l'infection. Si les protéines E1 et E2 sont impliquées dans la réplication du génome viral, les protéines E5, E6 et E7, quant à elles, interviennent dans la prolifération et la transformation cellulaire²³.

2- Classification

Les caractéristiques génétiques et moléculaires des papillomavirus ont amené à les regrouper au sein d'une famille unique, les Papillomaviridae, dont la taxonomie a récemment été revue par *de Villiers et al.*²⁷. Basée sur le séquençage nucléotidique du gène codant la protéine majeure de capsid L1, cette classification répertorie de nombreux papillomavirus animaux ainsi que plus de 200 types d'HPV parmi lesquels 112 dont le génotype a été intégralement séquencé^{27,28}. Le degré d'homologie de la séquence L1 entre papillomavirus définit le genre (homologie inférieur à 60 %), l'espèce (60 à 70 % d'homologie) et le type (71 à 89 % d'homologie). Une différence de 2 à 10 % définit l'appartenance à un sous-type et une différence de moins de 2 % (quelques paires de bases) définit un variant²⁹.

Les différents types de papillomavirus sont regroupés en espèces qui sont désignées par un numéro d'espèce. Ces espèces sont elles-mêmes regroupées en genres (α -papillomavirus, β -papillomavirus...). Les HPV se répartissent dans les genres α -papillomavirus, β -papillomavirus, γ -papillomavirus, μ -papillomavirus et ν -papillomavirus (cf. Figure 2).

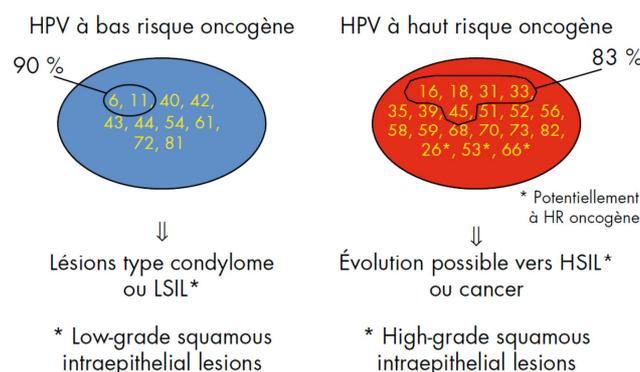
Figure 2 - Arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae



Source : *de Villiers et al.* (2004)²⁷
 Mise en forme par l'équipe de l'Université Catholique de Louvain

La diversité génétique des HPV s'accompagne d'une diversité biologique qui s'exprime dans le tropisme des virus ou dans leur pouvoir pathogène. Si leur tropisme est strictement épithélial, les HPV peuvent néanmoins être regroupés en deux catégories différentes : les HPV à tropisme muqueux et ceux à tropisme cutané. La très grande majorité des HPV muqueux appartiennent au genre α et se localisent essentiellement au niveau des muqueuses ano-génitales (anus, vagin, vulve, pénis), bien que certains d'entre eux soient retrouvés au niveau de la sphère oro-pharyngée. Certains sont caractérisés par un pouvoir oncogène. Parmi plus de 40 types d'HPV décrits au sein du genre α , 18 sont retrouvés au sein de lésions de haut grade ou de carcinomes invasifs^{30,31}. On parle alors de HPV à haut risque oncogène (*high-risk* HPV, HR-HPV) ou potentiellement à haut risque (Figure 3). D'autres types sont associés à des lésions bénignes de la sphère ano-génitale, à des condylomes ou à des verrues génitales externes, ainsi qu'à des lésions de bas grade au niveau du col utérin, on parle alors de HPV à bas risque (*low-risk* HPV, LR-HPV).

Figure 3 - Classification des types d'HPV muqueux en fonction de leur oncogénicité au niveau du col utérin



Source : Hantz et al. (2010)³²

L'appartenance à un genre ou à une espèce ne permet pas de préjuger du caractère oncogène des HPV. Celui-ci dépend essentiellement du type. Il est donc capital de bien distinguer parmi les types d'HPV ceux qui sont à haut risque oncogène, dans une perspective de prévention des lésions génitales qui leurs sont associées. Le Tableau 1 résume les caractéristiques épidémiologiques ainsi que les conséquences cliniques des HPV à haut et bas risque.

Tableau 1 - Différences fondamentales entre l'infection à HPV à bas risque et à haut risque

	Caractéristiques	HPV à bas risque	HPV à haut risque
Épidémiologiques	Manifestations cliniques	Condylomes Acuminés (CA)	Néoplasies intraépithéliales Cancer
	Transmission	Contact sexuel Contact non sexuel	Contact sexuel
	Cibles le plus souvent concernées pour les lésions	15-25 ans	20-70 ans
	Pic de prévalence Infection/Maladie	24 ans (HPV) 25 ans (CA)	25 ans (HPV) 35 ans (CIN 3) 45 ans (cancer)
	Délai moyen d'apparition des lésions après exposition aux virus	2 à 8 mois	18 mois-5 ans (CIN 3) 15-20 ans (cancer)
	Transmissibilité virale	Forte	Faible
	Expression clinique	Condylomes Acuminés Génitaux (hommes-femmes) - Multifocaux-Pluricentriques - Sites : vulve et périnée++, anus, vagin-col	Néoplasies intraépithéliales (NIE) (femmes) - (5 % des hommes concernés) - Site privilégié ZT col = CIN - VaIN ; VuIN ; AIN plus rares
	Particularités	- Extension - association IST - Récidives 30 % - Traitements multiples d'efficacité relative (réponse complète à 1 an 50-70 %) - 20 % persistent après 1 an de traitement	Unifocale CIN 1-2-3 +++ Rarement multifocale Traitements efficaces sur le col : taux de succès après : - traitement destructeur 90 % - traitement exérèse 95 %
Cliniques	Oncogéniques	NON	OUI
	Immunologiques	Immunité naturelle spécifique de type très peu protectrice, échappement immunitaire	Immunité naturelle spécifique de type meilleure
	Risque lésionnel après contact	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % des sujets développent des CA après contacts • Dans un délai inférieur ou égal à 8 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 % des sujets exposés éliminent le virus spontanément (infection transitoire) • 20 % sont des infections persistantes. • 20 % pour les CIN 3 dans un délai de 5 à 10 ans. • 5 % pour les cancers du col - dans un délai de 15 à 20 ans et sans intervention de dépistage. • 1 % pour les cancers avec intervention de dépistage.

CA : Condylomes Acuminés. NIE : Néoplasies IntraEpithéliales. ZT : Zone de Transformation. IST : Infections Sexuellement Transmissibles.

Source : Monsonégo et al. (2007) ¹¹

3- Données épidémiologiques

3.1- Prévalence

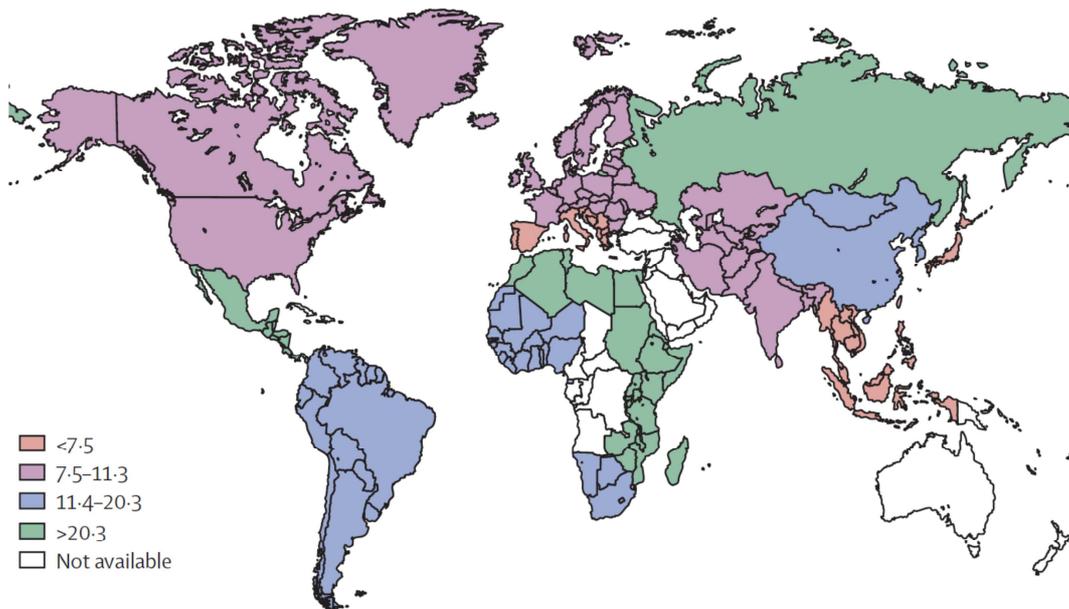
Les HPV sont des virus ubiquitaires fréquemment retrouvés chez l'Homme. Tous les individus ou presque en hébergent au niveau cutané ou muqueux, souvent de manière inapparente. Concernant les génotypes impliqués dans les lésions génitales, les études épidémiologiques s'accordent pour indiquer qu'ils infectent la majorité des femmes sexuellement actives. La prévalence des infections génitales à HPV en population générale, chez les femmes à col sain, est bien documentée depuis la mise en place en 1993 par

l'International Agency for Research on Cancer (IARC) d'enquêtes de prévalence du HPV dans différents pays du monde. Ces enquêtes intéressaient les femmes âgées entre 15 et 74 ans, tirées au sort dans la population générale, dans 11 pays différents, et ne présentant pas de lésions du col utérin ou d'anomalies cytologiques. Elles suivaient un protocole commun tant au niveau du recueil épidémiologique, que des analyses cytologiques et virologiques, basées sur la détection d'ADN viral au niveau cervical par PCR. L'estimation de la prévalence mondiale de portage des HPV y était estimée à 6,6% avec de grandes disparités géographiques allant de 1,4% (en Espagne) à 25,6% (au Nigeria)³³. L'introduction de nouvelles techniques de détection de l'ADN viral telles que l'Hybrid Capture[®] 2 (HC[®]2) a permis d'affiner l'estimation de cette prévalence.

La méta-analyse de *de Sanjosé et al.*, portant sur près de 160 000 femmes à frottis cervical normal, à partir des données de 78 études utilisant soit la PCR, soit l'HC[®]2, rapporte une prévalence brute des HPV de 10% à l'échelle mondiale³⁴. Stratifiée sur l'origine géographique, l'âge et le design de l'étude, la prévalence ajustée est estimée à 10,4% (avec un intervalle de confiance à 95% resserré, compris entre 10,2 et 10,7). Ces résultats sont confirmés par la méta-analyse, publiée en 2010 par *Bruni et al.*, incluant les données de plus d'un million de femmes à col sain, provenant de 59 pays, et qui retrouve une prévalence brute de l'infection génitale à HPV de 7,2% en moyenne et une prévalence ajustée de 11,7%³⁵. La Figure 4 montre, suivant un découpage par quartiles, les prévalences ajustées des HPV, estimées dans les différentes régions du monde en 2007. Les prévalences ajustées les plus élevées sont observées en Afrique de l'Est (31,6%), en Europe de l'Est (29,1% en Russie) et en Amérique centrale (20,4%), tandis que l'Asie du Sud-Est et l'Europe méridionale affichent les plus faibles prévalences (6,2% et 6,8% respectivement). Les données de *Paavonen et al.* retrouvent une prévalence brute de 15,9% chez les européennes âgées de 16 à 24 ans dans le cadre de l'essai clinique vaccinal FUTURE II³⁶. En France, la prévalence globale d'infections par les HPV a été estimée par des études portant sur des populations différentes de femmes à col sain, âgées entre 16 et 79 ans, et avec des méthodes de détection de l'ADN viral différentes (PCR, HC[®]2...). La plupart rapportent une prévalence supérieure à 25% (28,7% pour *Pannier-Stockman et al.*³⁷, 28,5% pour *Monsonogo et al.*³⁸, 27% pour *Dalstein et al.*³⁹, 25,1% pour *Riethmuller et al.*⁴⁰), d'autres une prévalence inférieure à 15% (12,6% pour *Boulanger et al.*⁴¹, 5,2% pour *Beby-Defaux et al.*⁴², 10,5% pour *Clavel et al.*⁴³). Une récente étude CNRS-InVS décrivant les caractéristiques de l'infection sur 960 frottis cervicaux normaux de femmes originaires d'Ile de France a estimé la prévalence de portage des HPV en

2009 à 23,3%⁴⁴. Ce résultat est confirmé dans la population générale, en 2011, par l'étude de *Vaucel et al.* portant sur 1257 patientes vues dans le cadre d'un suivi clinique de routine au CHU de Nantes qui retrouve une prévalence globale, tous âges et génotypes confondus, à 21,1%⁴⁵.

Figure 4 - Prévalence estimée de l'infection génitale chez la femme
(basée sur la détection d'ADN viral au niveau cervical)



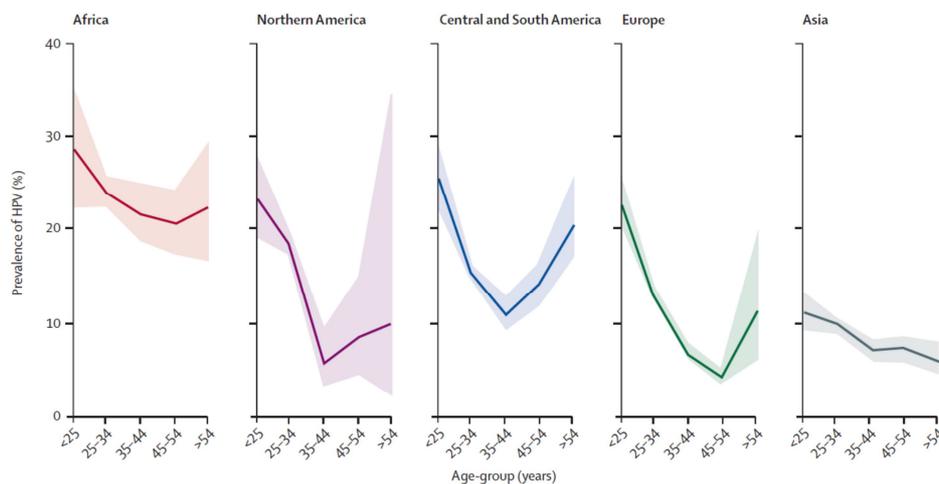
Source : de Sanjosé et al. (2007)³⁴

3.1.1- Prévalence par âge

La majorité des femmes sont exposées aux HPV dès le début de leur vie sexuelle et l'infection génitale survient le plus souvent lors des premiers rapports. Ce sont les femmes jeunes qui présentent la prévalence la plus élevée et ce, quelle que soit la région du monde (Figure 5). Les données américaines rapportent que près de 40% des jeunes femmes de 20 ans, sexuellement actives, ont été infectées par un HPV muqueux génital dans les trois ans qui suivent leur premier rapport sexuel⁴⁶. Ce premier pic de prévalence est souvent attribué à un niveau élevé d'activité sexuelle avec une multiplicité de partenaires⁴⁷. La prévalence diminue ensuite progressivement avec l'âge pour atteindre environ 10% entre 30 et 50 ans et 5% au-delà de 50 ans⁴⁶. Cette baisse de la prévalence serait liée à la diminution du nombre de partenaires avec l'âge. Cependant, elle est observée même dans des populations ayant une activité sexuelle soutenue (prostituées danoises⁴⁸), ce qui suggère l'existence d'une immunité adaptative⁴⁹. Un second pic d'infection, moins important, est souvent observé dans certaines

populations en péri-ménopause, sans que les causes en soient clairement établies ⁵⁰. La signification de ce pic tardif correspondrait à une réactivation ou à une infection par de nouveaux partenaires.

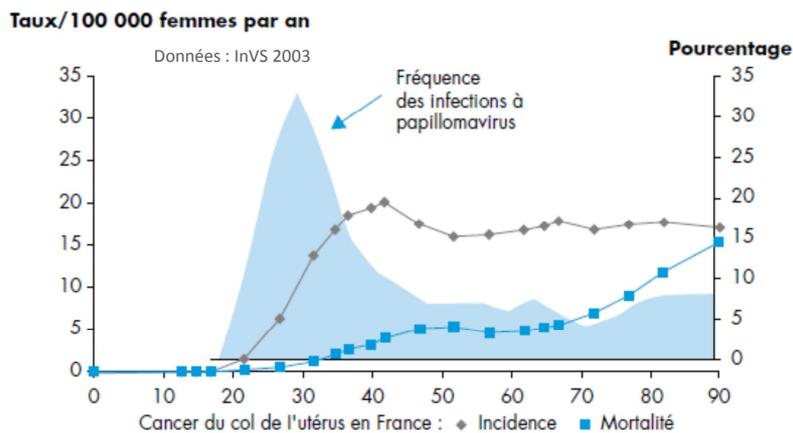
Figure 5 - Prévalence de l'infection à HPV suivant l'âge chez les femmes à frottis normal, dans les différentes régions du monde



Source : de Sanjosé (2007) ³⁴

En France, nous retrouvons la même cinétique que dans les autres pays industrialisés, avec un premier pic de prévalence chez les femmes jeunes et un second moins important autour de la cinquantaine (Figure 6). L'étude de *Heard et al.* ⁴⁴ analysant les prélèvements résiduels de frottis normaux de 960 femmes confirme cette cinétique : un pic d'infection de 40% est observé chez les femmes les plus jeunes (moins de 20 ans). Le taux global d'infection diminue ensuite avec l'âge pour se situer entre 20 et 30% chez les femmes âgées de 20 à 35 ans puis entre 10 et 20% chez femmes âgées de 35 à 65 ans. Il augmente légèrement (30%) chez les femmes de plus de 65 ans.

Figure 6 - Épidémiologie de l'infection par les HPV génitaux chez la femme en fonction de l'âge



Source : Alain et al. (2010) ²³

Cependant, certaines études rapportent un premier pic de prévalence apparaissant plus tardivement en France que chez ses voisins européens. Deux études portant sur des adolescentes rémoises de plus de 15 ans rapportent un pic plus tardif de la prévalence (estimée à 28%), situé dans la tranche d'âge 21-30 ans ^{43,51}. La modélisation de *Detournay et al.* du taux de prévalence de l'infection par les HR-HPV à partir des données de plusieurs études épidémiologiques retrouve ce même décalage avec un pic de prévalence dans la tranche d'âges 20-24 ans ⁵².

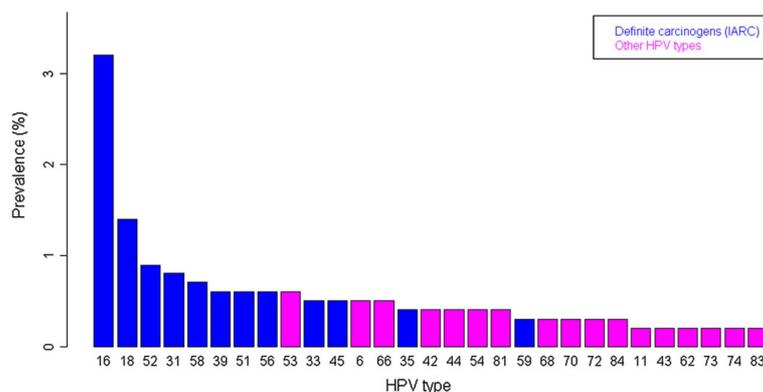
3.1.2- Prévalence suivant le génotype

L'estimation de la prévalence des différents génotypes d'HPV est fondamentale pour évaluer la charge morbide des pathologies qu'ils provoquent et leurs conséquences cliniques et économiques. Les données de prévalence des HPV oncogènes sont nécessaires au décideur de santé publique afin d'estimer les cas de cancer du col utérin et de lésions précancéreuses d'une part, ainsi que pour le choix des génotypes visés par les vaccins d'autre part.

La prévalence mondiale médiane des HR-HPV se situe autour de 15 %, mais varie fortement selon les populations étudiées (2 à 44 %), en raison des différences de structure d'âge ⁵³. En France, la prévalence des infections à HR-HPV chez les patientes à frottis cervico-utérin normal a été estimée entre 10 et 20% par *Boulangier et al.* ⁴¹. La modélisation de *Detournay et al.* la situe autour de 17%, cependant, elle est probablement surévaluée au vu de la population féminine sur laquelle a porté l'étude (patientes consultantes de services hospitaliers, patientes suivies dans des centres d'examen de santé de la caisse primaire d'Assurance maladie...) ⁵².

Au niveau mondial, cinq génotypes sont les plus prévalents parmi les HPV infectant plus de 200 000 femmes à frottis normal analysées par *Bruni et al. en 2010* : HPV-16 (3.2%), HPV-18 (1.4%), HPV-52 (0.9%), HPV-31 (0.8%) et HPV-58 (0.7%) ³⁵ (Figure 7).

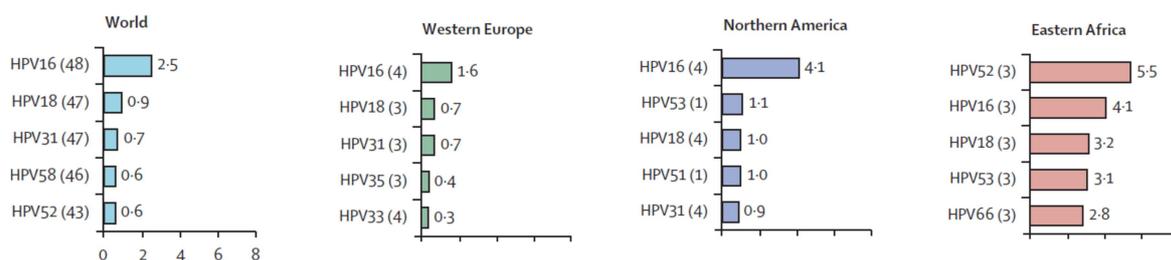
Figure 7 - Prévalence mondiale des HPV, suivant le génotype, chez les femmes à frottis normaux



Source : Tota et al. (2011) ⁴⁷ – Données : Bruni et al. (2010) ³⁵

Ces cinq mêmes génotypes étaient retrouvés en 2007 par la revue de *de Sanjosé et al.* pratiquement avec les mêmes prévalences ³⁴. L'écologie des HPV génitaux étudiée chez les femmes à frottis normaux montre une hétérogénéité intercontinentale (Figure 8). Ces disparités dans la répartition géographique illustre l'adaptation des papillomavirus au terrain génétique. Si la prévalence des différents génotypes d'HPV varie selon le pays, l'ensemble des études épidémiologiques s'accordent à placer le HPV-16 comme le génotype le plus fréquent chez les femmes sexuellement actives (présentant ou pas des lésions du col utérin), à part en Afrique de l'Est où le HPV-52 prédomine.

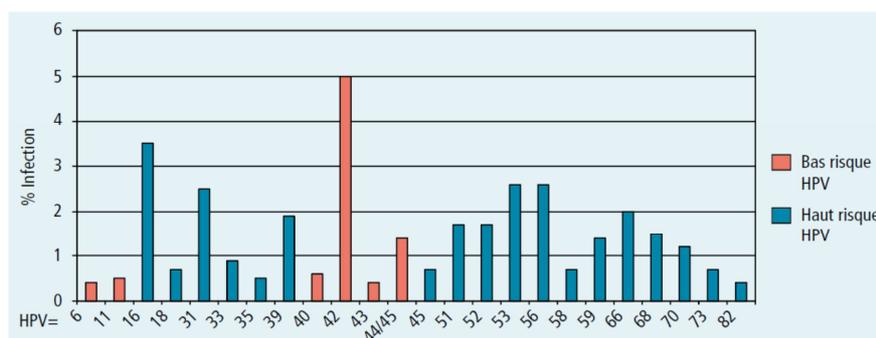
Figure 8 - Classement des 5 génotypes les plus fréquents de HPV chez des femmes à col sain



Source : de Sanjosé et al. (2007) ³⁴

En France, l'étude de *Heard et al.* ⁴⁴ portant sur des patientes d'Ile de France à frottis normal retrouve une prévalence des HR-HPV de 19,2%. Le génotype le plus fréquemment détecté était un LR-HPV : le HPV-42, présent dans 5% des cas. Les autres génotypes les plus souvent retrouvés dans les prélèvements étaient des HR-HPV : le HPV-16 dans 3,5% des cas ainsi que les HPV-31, HPV-53 et HPV-56 dans 2,6% des cas, chacun.

Figure 9 - Distribution des génotypes HPV chez 960 parisiennes à frottis cervical normal (2009)



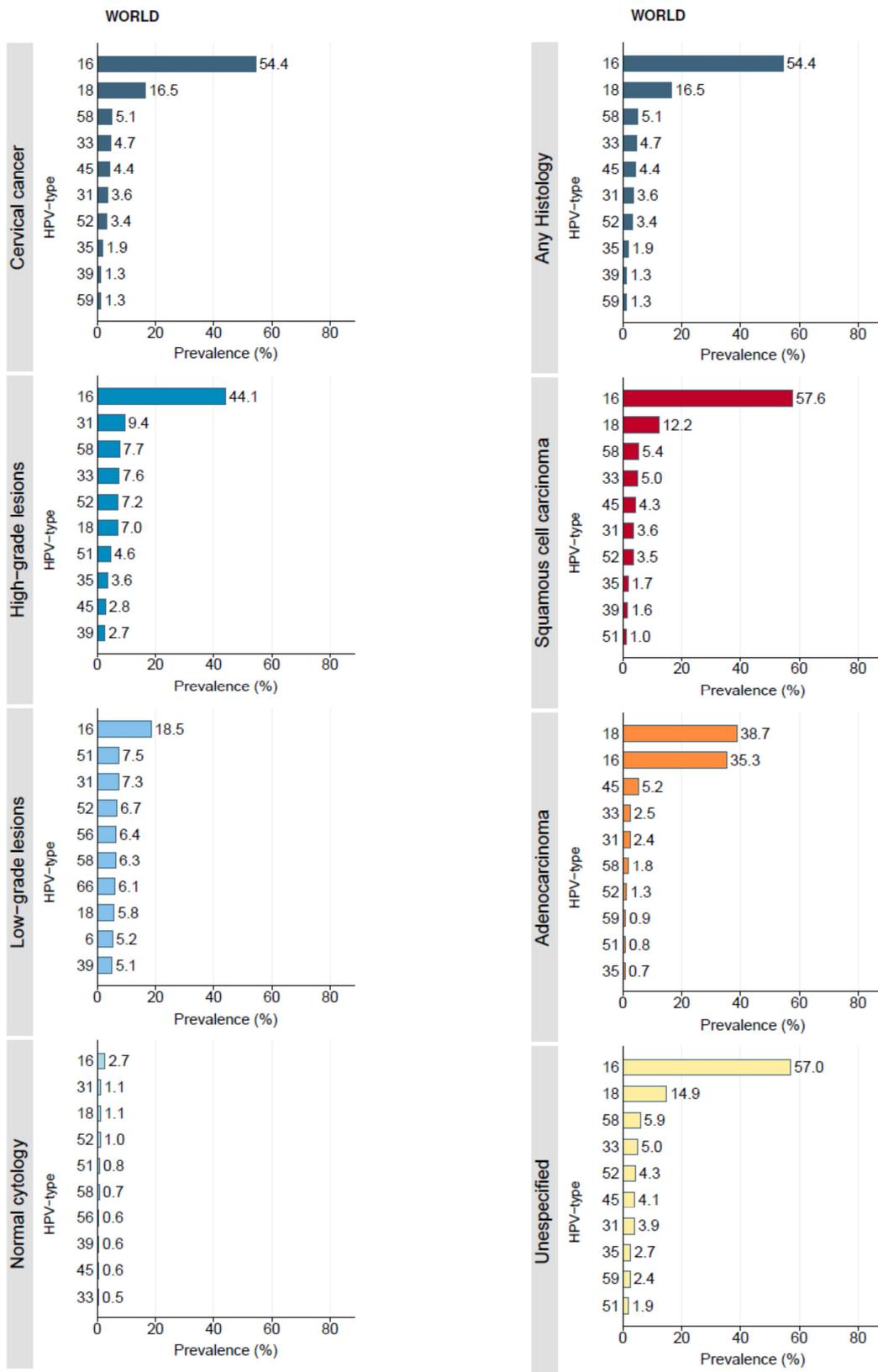
Source : Heard et al. (2011) ⁴⁴

L'infection génitale simultanée ou séquentielle par plusieurs génotypes d'HPV n'est pas rare. Les co-infections sont présentes dans 20 à 30 % des cas dans la population féminine générale ⁵⁴. Dans l'étude de *Heard et al.*, le taux d'infections multiples était de 35% ⁴⁴.

3.1.3- Prévalence suivant le type de lésion histologique

Parmi les HR-HPV, le génotype 16 est de loin le plus prévalent, quel que soit le type histologique des lésions cervicales. De nombreuses études cliniques, rigoureuses, montrent de manière évidente que l'HPV-16 est le type viral le plus prévalent dans les cancers épidermoïdes, suivi immédiatement par l'HPV 18³⁰. Ce classement s'inverse pour les adénocarcinomes puisque l'HPV-18 occupe la première position suivi de l'HPV 16⁵⁵. Les génotypes 16 et 18 sont donc les deux principaux types d'HPV retrouvés dans les néoplasies du col, quel que soit le continent considéré, puisqu'ils sont retrouvés dans 67 à 70,8 % des cancers invasifs du col utérin selon une l'étude transversale mondiale de *de Sanjosé et al.* publiée en 2010⁵⁶. La distribution des autres types de HR-HPV les plus fréquents peut varier selon la localisation géographique. La Figure 10 résume la distribution mondiale des différents génotypes d'HPV chez des femmes à col normal ou présentant des lésions de bas grade, de haut grade ou un cancer invasif du col utérin. L'infection par les HPV-16/18 est retrouvée dans 70,9 % des cas de cancer invasif, 51,1 % des lésions de haut-grade, 24,3 % des lésions de bas-grade et chez 3,8 % des femmes à cytologie normale. En Europe, ces deux génotypes sont estimés responsables d'environ 75% des cancers du col de l'utérus, 57% des lésions de haut grade et 24% des lésions de bas grade^{57,58}. Concernant les LR-HPV, les HPV 6 et 11 sont retrouvés dans 10 à 15% des lésions de bas grade et de 80 à 95% des condylomes acuminés selon les études⁵⁹.

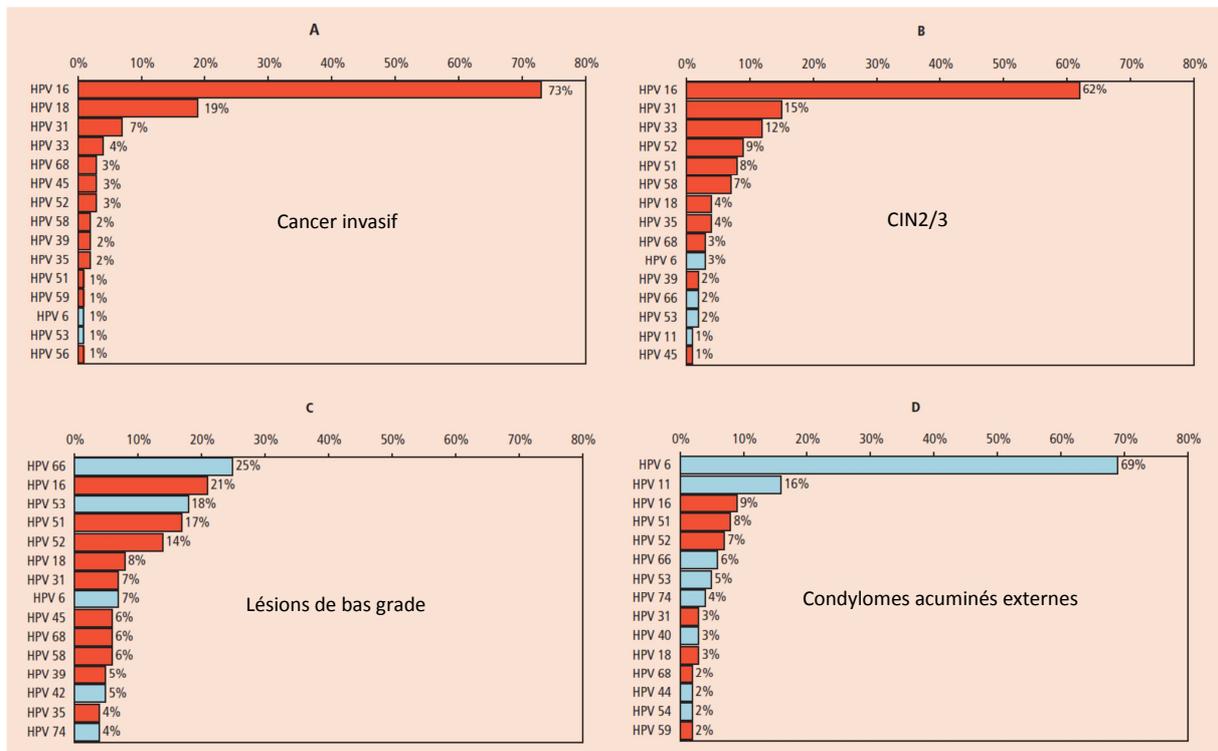
Figure 10 - Distribution des 10 géotypes d'HPV les plus fréquents chez des femmes à col sain ou présentant des lésions cervicales (données mondiales)



Source : Castellsagué et al. (2010)⁶⁰

En France, la distribution génotypique des HPV a été étudiée dans le cadre de l'implémentation de la vaccination anti-HPV, grâce au programme de génotypage initié en 2006 par Sanofi Pasteur MSD. Quatre études multicentriques (EDiTH, Étude de la Distribution des Types d'HPV) décrivent la distribution des génotypes d'HPV dans les cancers invasifs (EDiTH I) ⁶¹, les néoplasies intra-épithéliales de haut grade ou CIN2/3 (EDiTH II) ⁶² et les lésions de bas grade ou LSIL (EDiTH III) ⁶³ du col utérin ainsi que dans les condylomes acuminés externes (EDiTH IV) ⁶⁴ avant la mise en place de la vaccination. Les résultats de ces études confirment les données internationales observées précédemment. Le HPV-16 est de loin le plus prévalent en France chez les femmes souffrant de cancer du col utérin ou porteuses de lésions de haut grade. Le HPV-18 arrive en deuxième position dans les cancers invasifs du col suivi par ordre de fréquence des HPV 31, 33, 68, 45 et 52 (Figure 11).

Figure 11 - Prévalence globale des différents types d'HPV en France chez les femmes présentant des lésions du col



Seuls les 15 génotypes les plus fréquents sont représentés. Les bâtons rouges représentent les HR-HPV et les bâtons bleus les LR-HPV

Source : Jacquard et al. (2009) - Données : étude EDiTH (France) ⁵⁹

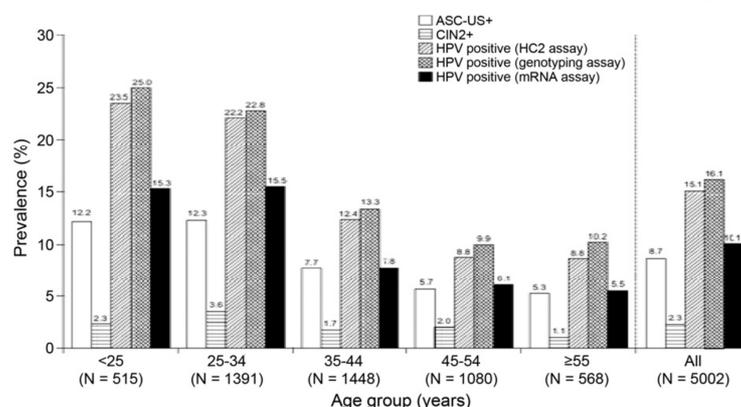
3.1.4- Selon les méthodes de détection

La mesure de la prévalence de l'infection génitale à HPV est tributaire des moyens de détection et de typage des HPV qui doivent être adaptés à la nature du tissu concerné et à la localisation de la lésion. Ces tests, basés sur les techniques de biologie moléculaire, peuvent

être répartis en tests de dépistages et en techniques de génotypage ³². Les tests de dépistage permettent de détecter la présence d'un ou de plusieurs HPV sans identifier les génotypes précis contenus dans l'échantillon. Ils reposent sur l'utilisation de sondes spécifiques des génotypes d'HR-HPV les plus fréquemment retrouvés dans le cancer du col. Deux types de techniques sont disponibles : l'hybridation en phase liquide (ou Hybrid Capture[®] 2) et la PCR suivie d'un séquençage ou d'une hybridation. La majorité des travaux font appel soit à la PCR, soit à l'Hybrid Capture (HC[®]2). Cependant, ces méthodes de détection de l'ADN des HPV sont extrêmement sensibles mais peu spécifiques. L'avènement de techniques plus récentes regroupant la technologie de l'ARN messenger, ou encore les marqueurs moléculaires, va affiner cette détection. Le principe du génotypage repose sur une technique de PCR pour amplifier l'ADN cible suivie d'une technique de révélation par diverses méthodes : séquençage direct, analyse du polymorphisme des fragments de restriction ou hybridation par des sondes spécifiques.

Selon les techniques utilisées, la prévalence retrouvée n'est pas toujours la même. Certaines études comparant la PCR et l'HC[®]2, dans les mêmes séries, retrouvent des prévalences proches (25,1% vs 22,7% pour Müller et al.) ⁴¹ ; d'autres (comparant deux PCR avec des primers différents) ont montré que la prévalence de l'infection pouvait varier du simple au double (de 32,1% à 76,0%) pour une même population ⁶⁵. La récente étude transversale de *Monsonégo et al.* portant sur 5002 parisiennes vues dans le cadre d'un suivi gynécologique retrouve des prévalences différentes de l'infection à HPV suivant la méthode de détection ⁶⁶. La HC[®]2 et la PCR avec génotypage s'accordent à retrouver une prévalence globale de 15% alors que les techniques de détection de l'ARN messenger situent cette prévalence autour de 10% chez les mêmes femmes (Figure 12). Par ailleurs, la distribution des ASC-US par âge est très ressemblante à celle de détection des HPV par les techniques d'ARNm.

Figure 12 - Prévalence des lésions cervicales (ASC-US/CIN2) et de l'infection génitale à HPV



Source : Monsonégo et al. (2012) ⁶⁶

3.1.5- Prévalence chez les hommes

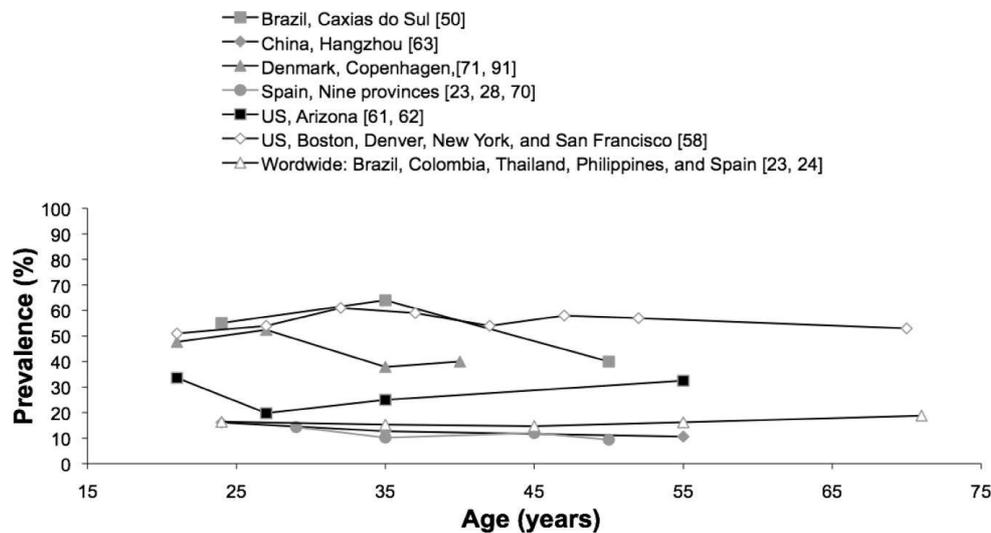
Ces dernières années ont vu un intérêt grandissant des équipes de recherche pour l'étude de la prévalence des HPV chez les hommes. Si l'ADN des HPV a clairement été identifié sur les parties génitales masculines, la muqueuse anale et la cavité buccale, des difficultés d'interprétation liées à l'hétérogénéité méthodologique de recueil et de validation des échantillons empêchent la comparabilité des études. Une revue de *Patridge et al.*⁶⁷ retrouve chez les hommes une prévalence d'HPV tous types confondus située entre 3,5 et 45% ; la prévalence des HR-HPV allant de 2,3 à 34,8% et celle des LR-HPV de 2,3 à 23,9%.

Peu d'études de prévalence ont été conduites chez les hommes. La revue de *Dunne et al.* en fait la synthèse et retrouve une prévalence masculine des HPV entre 1,3% et 72,9% à partir des études dans lesquelles plusieurs sites anatomiques ou plusieurs échantillons ont été analysés. Plus de la moitié de ces études rapportent une prévalence d'HPV masculine supérieure à 20%⁶⁸. D'un point de vue global, les données épidémiologiques rapportent une prévalence des HPV plus faible chez les hommes (7,9%) que chez les femmes (17,9%) suggérant une moindre réceptivité du tissu pénien aux HR-HPV⁶⁹.

La récente revue de *Smith et al.*⁷⁰ fait le choix de ne pas opérer de méta-analyse des données de prévalence au vu des disparités des valeurs et des mode de détection des HPV entre les études. Elle cite néanmoins les travaux de *Fransceschi et al.* qui retrouvent une prévalence globale mondiale des HPV de 16% chez les hommes de moins de 30 ans, de 15% chez ceux entre 40 et 49 ans et de 19% chez ceux de plus de 50 ans⁷¹. Cette revue répertorie également les prévalences des HPV chez les hommes à faible risque et à risque élevé. Chez la population européenne à faible risque, les prévalences les plus élevées de HPV sont observées à Copenhague avec une prévalence globale de 34% et une prévalence des HPV-16 de 6%. Les militaires suédois et finlandais présentent une prévalence de 9% approximativement. En Italie et en Espagne, les prévalences globales de HPV sont de 9% et 4% respectivement. Concernant la population masculine européenne à risque élevé, de grandes disparités apparaissent entre les pays. A Palerme, la prévalence globale des HPV chez les hommes partenaires de femmes HPV+ est de 72%, celle des HPV-16 de 8%. Comparées aux prévalences des parisiens partenaires de femmes présentant des lésions dues aux HPV (respectivement 15% et 2,9%), celles des italiens sont trois fois plus élevées. Aux Pays-Bas, les hommes partenaires de femmes présentant des anomalies cytologiques au frottis ont une prévalence globale des HPV de 73% et une prévalence des HPV-16 de 35%. Ces études

européennes ne montrent pas de pic de prévalence de l'infection à HPV chez les hommes jeunes, comme cela est retrouvé chez les jeunes femmes ⁷² (Figure 13).

Figure 13 - Prévalence des HPV suivant l'âge, chez la population masculine à risque élevé



Source : Smith et al. (2011) ⁷⁰

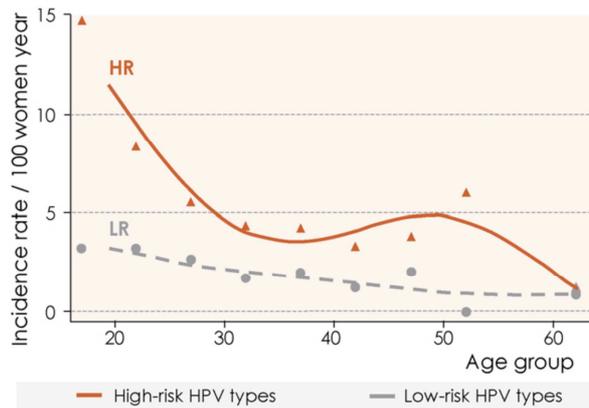
Les hommes peuvent également être infectés par plusieurs génotypes d'HPV. Ces co-infections seraient présentes dans 51 % des cas.

3.2- Incidence

Si l'étude de la prévalence est importante pour évaluer l'impact des infections génitales à HPV, celle de l'incidence est fondamentale pour déterminer la dynamique de propagation de l'infection puisqu'elle évalue le nombre de nouveaux cas apparus au sein d'une population susceptible (d'être infectée) au cours du temps. Plusieurs cohortes initiées au début des années 1990 ont permis de fournir des données précieuses concernant l'incidence de l'infection, en mesurant de façon répétée au cours du temps la présence de l'ADN viral des HPV au niveau cervical. Malgré l'hétérogénéité des designs des études et des méthodes de dépistage de l'infection, certains résultats clairs ont pu émerger. Une revue de *Trottier et al.*, publiée en 2006, rapporte une incidence relativement élevée des infections génitales à HPV observée chez les femmes initialement séronégatives allant jusqu'à 3% par mois ⁴⁹. Ces résultats viennent corroborer ceux de deux cohortes menées aux Etats-Unis portant sur des étudiantes américaines qui retrouvaient une incidence cumulée dépassant les 40% au bout de trois ans de suivi ^{73,74}.

Le taux d'infection génitale à HPV est élevée chez la femme jeune au décours du premier rapport sexuel et demeure élevé suite à l'acquisition de chaque nouveau partenaire ^{74,75}. À l'image de la prévalence, l'incidence décline avec l'âge avec parfois l'apparition d'un second pic chez les femmes plus âgées, comme le démontrent les résultats de la cohorte colombienne de *Munoz et al.* forte de 1610 femmes à frottis normal ⁷⁶ (Figure 14).

Figure 14 - Incidence suivant l'âge de l'infection génitale à HPV chez 1610 femmes à col sain

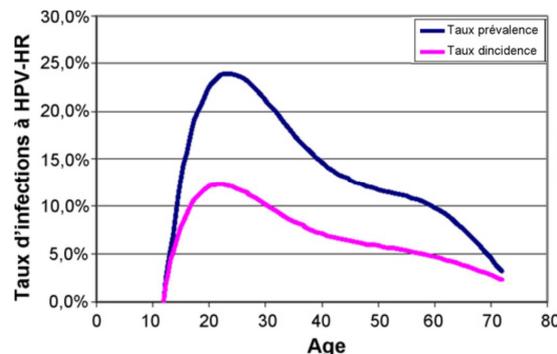


Source : Bosch et al. (2008) ⁷⁷

L'étude de *Sellors et al.*, menée sur un échantillon représentatif de 253 femmes canadiennes HPV négatives, en population générale, montre un taux d'incidence des infections à HPV-HR de 25 % dans la classe d'âge 15 à 19 ans contre 7,7 % chez les 45 à 49 ans, après un an de suivi ⁷⁸.

En France, une estimation de l'incidence des HR-HPV a été tentée par la modélisation de *Detournay et al.* à partir des études françaises disponibles en 2009 ⁵². Quelles que soient les hypothèses retenues pour la clairance virale, l'incidence des HR-HPV varie peu. Elle présente un pic autour de l'âge de 22 ans et concerne environ 12% des femmes à cet âge. Elle reste élevée jusqu'à des âges avancés avec près de 6% à 50 ans (Figure 15).

Figure 15 - Taux d'incidence et de prévalence des infections à HR-HPV, par âge, en France



Source : Detournay et al. (2009) ⁵²

Par ailleurs, les taux d'incidence semblent plus élevés pour les HPV à haut risque oncogène par rapport aux LR-HPV, mais ces résultats varient selon la population d'étude et les génotypes retenus pour l'analyse. Une cohorte américaine portant sur des femmes âgées de 18 à 35 ans retrouve un risque cumulé de nouveaux HR-HPV de 32% à un an, et de 18% pour les LR-HPV ⁷⁹. Parmi les HR-HPV, l'acquisition de l'infection était la plus élevée pour les génotypes 16, 39, 84 et 51 avec respectivement 5,9 , 4,6 , 4,2 et 3,4 nouvelles infections par 1000 femmes-mois. Des données canadiennes viennent confirmer ces résultats, puisque dans la cohorte menée par *Richardson et al.* sur de jeunes étudiantes canadiennes (23 ans de moyenne d'âge) à la fin des années 1990, le taux d'incidence était plus élevé pour les HR-HPV que pour les LR-HPV (14 vs 12,4 cas par 1000 femmes-mois) ; et le génotype qui présentait l'incidence cumulée sur deux ans la plus élevée était le HPV 16 (12%), suivi des génotypes 51 et 84 (8%) ⁸⁰. Si le HPV-16 est toujours retrouvé avec l'incidence la plus élevée, les génotypes suivants varient suivant la région du monde. En Colombie par exemple, les incidences les plus élevées sont successivement celles des génotypes 16, 31, 58 et 18 avec un risque cumulé à 5 ans de 5,2 , 3,7 , 3,2 et 3,1% respectivement ⁷⁶.

Les co-infections avec plusieurs types d'HPV ne sont pas rares et les infections séquentielles avec de nouveaux génotypes sont communes. De plus, le risque d'acquérir de nouveaux types de HPV est indépendant des infections antérieures et des génotypes déjà acquis ⁶⁹. La probabilité pour qu'une femme soit infectée par HPV-16, HPV-18, ou les deux à un moment donné est respectivement de 1,5%, 0,8% et 0,1% ⁸¹.

Concernant l'incidence de l'infection chez l'homme, peu de données permettent de documenter cette question. Cependant, la revue de *Partridge et al.* situe l'incidence cumulée d'acquisition sexuelle d'HPV chez l'homme entre 14 et 21% avec un recul de 3 à 8 mois en termes de suivi ⁶⁷.

III - Histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV

1- Mode d'acquisition de l'infection

Les HPV sont des virus épithéliotropes, transmis d'individu à individu, essentiellement par contact intime cutané ou muqueux. Cependant, la structure génétique et moléculaire des papillomavirus leur confère une grande résistance dans le milieu extérieur, ce qui rend la contamination indirecte possible. Quelques cas ont d'ailleurs été décrits, impliquant le linge souillé ou les surfaces contaminées ²⁶. Les HPV peuvent aussi être transmis de façon transversale, au moment de l'accouchement, à partir de lésions génitales ou de condylomes maternels à forte charge virale. Toutefois, les modes de transmission indirects restent des voies mineures de contamination (Tableau 2).

Tableau 2 - Modes de transmission de l'infection à HPV

Voies de transmission possibles	Transmissibilité théorique	Impact réel sur la contamination par HPV
<i>Transmission sexuelle</i>	+++	+++
Rapports avec pénétration vaginale ou anale	+++	+++
Pénétration génito-anale masculine	+++	++
Pénétration génito-anale féminine	+++	+
Rapports sans pénétration	++	+
Pénétration orogénitale	++	+
<i>Transmission non sexuelle</i>	+	+
Transmission par vêtements et surfaces de contact (matériel médical, mains)	+	±
Transmission maternofoetale	+	+
Transmission maternofoetale verticale anténatale	+	±
Transmission perpartum	++	±
Transmission post-partum	+	±
Transmission lait maternel	±	-
Transmission sanguine	-	-

Source : Gavillon et al. (2010) ²⁶

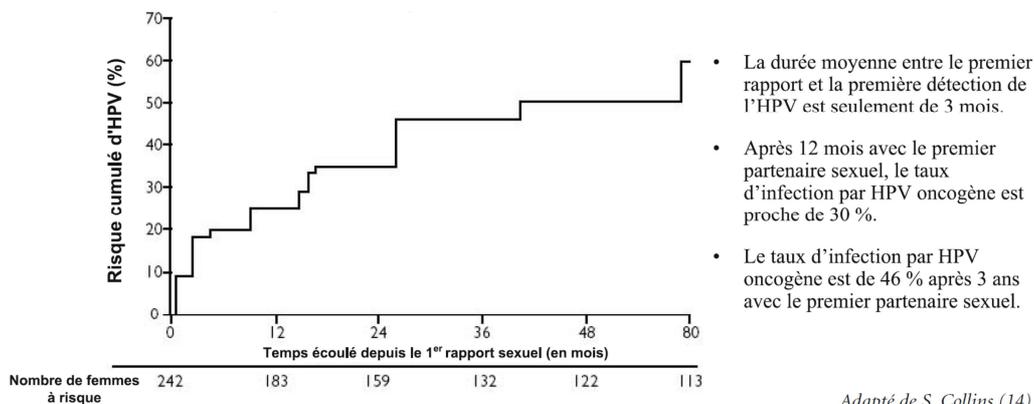
Les HPV à tropisme génital (une quarantaine parmi les 120 génotypes) sont des virus ubiquitaires. Il est donc commun qu'un individu les rencontre au cours de sa vie ⁸². On estime que 70 à 80 % des femmes sexuellement actives ont été exposées au moins une fois aux HPV durant leur vie ⁸³, souvent à un âge jeune, peu après le début de leur activité sexuelle ³.

Le rapport sexuel est la voie classique de contamination (Figure 16), même si des infections génitales à HPV ont été observées chez des patientes vierges ⁸⁴. Collins et al. rapportent que 46 % des femmes de leur étude, initialement vierges, deviennent positives pour les HPV oncogènes dans les trois ans suivant le premier rapport sexuel ; le délai moyen de détection des HPV après le premier rapport sexuel étant de trois mois ⁸⁵.

Le pic d'infection génitale aux HPV est d'ailleurs observé au moment des premiers rapports, soulignant le caractère sexuel de la transmission. Chez les moins de 25 ans, près de 20% des hommes et 40% des femmes sont porteurs sains de HPV ^{67,86}. La forte charge virale des HPV muqueux, au niveau des voies ano-génitales, à la phase productive de l'infection, favorise leur

transmission sexuelle, ce qui fait de l'infection génitale à HPV la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles ¹.

Figure 16 - Risque cumulé d'infection génitale par les HPV après le premier rapport
(242 jeunes américaines de 15-19 ans, suivies sur 3 ans, avec leur premier partenaire)



Source : Monsonégo et al. (2007) ⁸⁷

Les HPV à tropisme génital sont également retrouvés au niveau des poils pubiens et dans les sécrétions génitales. Même en l'absence de pénétration, une infection génitale à HPV est possible par migration vers le col utérin d'une infection externe. Ceci explique la présence de l'infection chez les femmes vierges ainsi que la protection partielle des méthodes de contraception de barrière (port du préservatif par exemple).

Les hommes peuvent également être infectés au niveau pénien et/ou anal. Même si les génotypes de PVH détectés au niveau du pénis et du col utérin ne sont pas toujours identiques ⁸⁸, la présence de lésions péniennes ainsi que le portage sexuel des HPV apparaît plus élevée chez les hommes partenaires de femmes ayant des lésions génitales dues aux HPV ⁸⁹. Les hommes sont donc des vecteurs majeurs des HPV génitaux avec un risque de transmission après contact sexuel infectant évalué entre 60 et 70%. Ce risque est moins élevé lorsque la contamination se fait de l'homme vers la femme (50%) qu'inversement (entre 50 et 90%) ⁹⁰. Ces données sont confirmées par les travaux de *Burchell et al.* qui retrouvent une probabilité de transmission des HPV par rapport sexuel variant entre 5 et 100% avec une moyenne de 40% ⁶⁹ et une médiane de 62,5% ⁹¹ sous l'hypothèse d'une même prévalence de l'infection dans les deux genres. Une estimation de la transmission des HPV durant une relation hétérosexuelle a été tentée par le modèle bayésien de *Bogaards et al.* qui retrouve une probabilité médiane de transmission d'HPV par relation sexuelle comprise entre 43 et 94%. Cette probabilité est plus élevée pour le HPV-16 (80%) et le HPV-18 (93%) ⁹².

Par ailleurs, plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement transmis, par les hommes ⁶⁸ et par les femmes ⁵⁴, du fait de leur mécanisme de transmission identique. Il

n'y a généralement pas de compétition entre les génotypes d'HPV et l'acquisition d'un génotype nouveau n'est pas entravée par une infection antérieure par un autre type ⁹³. Cette acquisition serait même facilitée chez des femmes déjà infectées par rapport à celles naïves. Dans leur cohorte comptant 1610 colombiennes suivies pendant quatre ans, *Mendez et al.*, rapportent un risque sept fois plus élevé d'acquérir l'HPV 58 est chez les femmes déjà infectées par HPV-16 ou 18 que chez celles indemnes de ces types ⁹⁴.

2- Facteurs de risque de l'infection génitale à HPV

Il est fondamental de ne pas confondre les facteurs de risque de l'infection génitale par les HPV et ceux favorisant le cancer du col utérin. Si les premiers concernent l'acquisition sexuelle de l'infection, les seconds sont associés à la persistance de cette infection qui peut aboutir à des lésions néoplasiques lorsque les HPV persistants sont à haut risque oncogène.

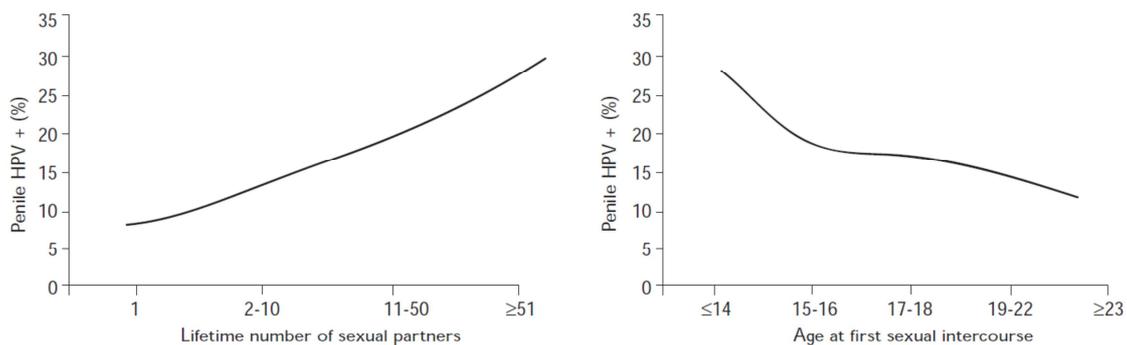
Plusieurs déterminants de l'infection génitale par les HPV ont été décrits par de nombreuses études (transversales et de cohortes) tels que le nombre de partenaires vie entière et le nombre de partenaires récents, l'âge au premier rapport, le tabagisme, la contraception orale œstro-progestative, les autres infections sexuellement transmissibles (notamment chlamydia et herpès génital), l'inflammation chronique, l'immunodépression (y compris l'infection à VIH) et la parité ^{1,78,83,95}. Cependant, à part les comportements sexuels, les autres déterminants sont largement tributaires des populations étudiées et du type d'HPV (HR vs LR) et des résultats discordants sont observés entre les études ^{79,96-98}.

Les facteurs de risque les plus puissants d'acquisition des HPV génitaux, chez les femmes comme chez les hommes, restent sans doute liés aux comportements sexuels, deux déterminants semblent faire l'unanimité dans la littérature : le nombre de partenaires sexuels (vie entière ainsi que récents) et l'âge précoce à l'initiation sexuelle.

Chez les femmes ayant eu un seul partenaire sexuel, la détection de l'ADN viral par PCR se fait dans 21 % des cas, alors que cette détection est augmentée de 69% environ chez celles ayant eu 10 partenaires ou plus ⁹⁹. Le nombre de partenaires sexuels est ainsi la traduction de l'exposition répétée aux HPV. Une femme ayant eu quatre partenaires ou plus au cours de sa vie sexuelle multiplie par cinq le risque d'acquérir une infection à HPV quel qu'en soit le type ¹⁰⁰. De plus, le fait d'avoir eu quatre partenaires ou plus au cours des six derniers mois multiplie par quatre le risque d'infection génitale à HPV ¹⁰¹. Des résultats similaires sont observés chez les hommes partenaires de femmes incluses dans les études de prévalence de l'IARC (Figure 17).

La précocité des rapports sexuels est associée à un risque accru d'infection génitale par les HR-HPV, soit comme marqueur d'autres comportements sexuels (un âge précoce à l'initiation sexuelle pouvant être associé à un nombre plus élevé de partenaires vie entière ou à une appétence à acquérir plus rapidement nombre de nouveaux partenaires), soit comme un véritable facteur de risque d'infection dû à une plus grande fragilité du col utérin durant l'adolescence.

Figure 17 - Prévalence des HPV péniers (ADN détecté par PCR), suivant le nombre de partenaires sexuels vie entière et l'âge au premier rapport



Data is based on 1 140 men who were husbands or current stable partners of women recruited in one of seven case-control studies of cervical cancer carried out by the IARC in Colombia, Brazil, Spain, Thailand, and the Philippines

Source : Castellsagué et al. (2003) ¹⁰²

Les femmes ayant débuté leur vie sexuelle avant l'âge de 16 ans présentent un risque deux fois plus élevé que celles ayant eu leur premier rapport après l'âge de 20 ans ¹¹. Ce déterminant est cependant à relativiser puisque d'autres facteurs influencent ce risque tels que le nombre de partenaires sexuels dans les 6 mois précédents, un antécédent d'IST, l'usage d'alcool et de drogues en rapport avec certains comportements sexuels à risque et le nombre de partenaires sexuels du partenaire ¹⁰³.

Outre les comportements sexuels, le seul déterminant concordant entre les différentes études est l'âge. La grande majorité d'entre elles montre une forte baisse du risque d'infection génitale passé l'âge de 30 ans. Cette baisse semble indépendante des comportements sexuels de l'individu suggérant une réponse immunitaire adaptative ⁴⁹.

Concernant les co-infections par HPV, Rousseau et al. dans leur étude de cohorte portant sur 2075 brésiliennes rapportent les prédictors suivants d'infection par plusieurs types d'HPV : jeune âge, nombre élevé de partenaires sexuels récents, antécédents de condylome génital et jeune âge au premier rapport ¹⁰⁴.

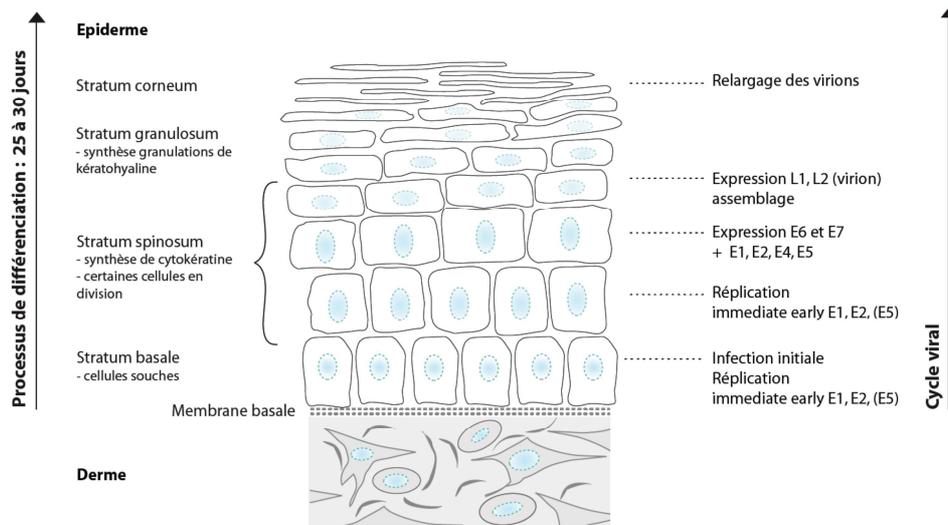
L'histoire naturelle de la vie sexuelle de l'individu joue un rôle fondamental dans l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV puisqu'elle en constitue la première étape,

responsable de la transmission. L'âge à l'entrée dans la vie sexuelle, le nombre de partenaires récents (dans les derniers mois) et celui des partenaires vie entière seront des paramètres capitaux à prendre en compte pour cibler les catégories d'individus à risque d'être infectés par des HPV, notamment HR-HPV et ainsi susceptibles de développer des lésions néoplasiques.

3- Physiopathologie de l'infection

Suite à la contamination sexuelle, l'infection génitale à HPV survient suite à la pénétration des particules virales au sein des cellules épithéliales à la faveur de microlésions et leur migration jusqu'aux cellules basales de l'épithélium malpighien¹⁰⁵. Les cibles du virus sont les cellules situées à la jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. Les mécanismes de pénétration du virus au sein des cellules ne sont pas encore totalement élucidés et pourraient faire appel à la coexistence d'épithélia glandulaire et épidermoïde au niveau de la zone de transformation cervicale²⁴. Après la fixation du virus à des récepteurs cellulaires spécifiques à chaque type d'HPV (héparanes sulfates dans le cas des HPV-16...), un processus d'internalisation survient, permettant l'intégration du génome viral sous forme épisomale au noyau des cellules hôtes. Dans le cas des HPV à haut risque, cette intégration du génome viral se fait au sein d'un chromosome de la cellule épithéliale hôte, suite à une étape de linéarisation¹⁰⁶. Dans la couche basale, siège du renouvellement permanent de l'épithélium, les cellules en division vont permettre la réplication du génome viral sous le contrôle des protéines E1 et E2¹⁰⁷. Les oncoprotéines virales E6 et E7 interviennent pour perturber le cycle cellulaire des cellules basales des épithelia des voies génitales, retardant ainsi la différenciation terminale des kératinocytes. L'expression des régions tardives (L1 et L2) dans les couches supérieures de ces kératinocytes est responsable de la synthèse de protéines de capsid et de la réplication virale avec libération de nouveaux virions infectieux (Figure 18). Leur assemblage va donner des particules virales qui seront libérées par les kératinocytes desquamatifs au niveau de la lumière ou du mucus superficiel. Ces virus peuvent alors se propager à d'autres épithelia du même individu ou être transmis à une autre personne par contact direct.

Figure 18 - Différenciation de l'épiderme et cycle des Papillomavirus



Source : Université Catholique de Louvain

4- Clairance et persistance

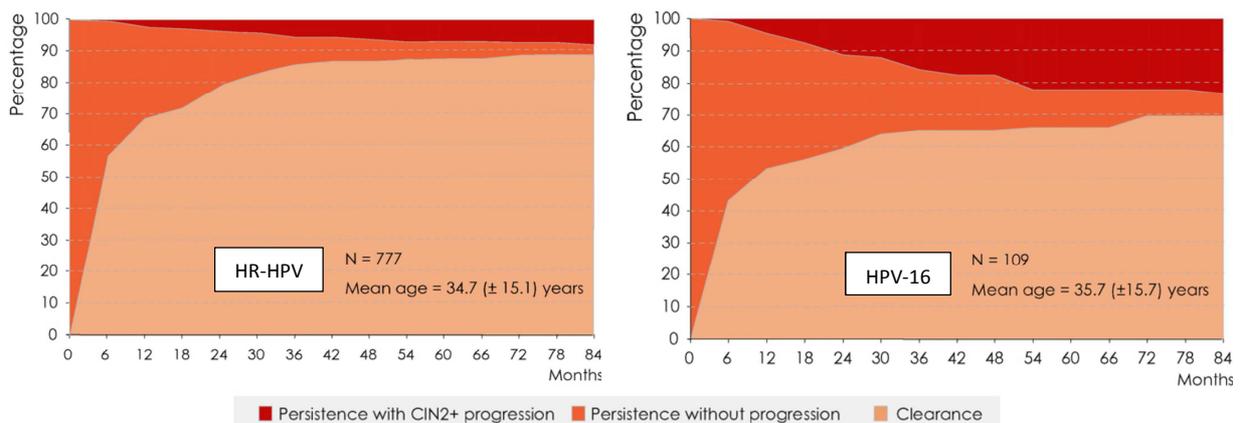
La plupart des infections évolue vers la clairance virale du fait de la réponse du système immunitaire qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection sans engendrer de lésions génitales. Le pic de prévalence de l'infection génitale par les HPV va dans ce sens puisqu'il se situe aux âges jeunes auxquels les femmes sont exposées au virus. La décroissance de cette prévalence avec l'âge traduirait la clairance naturelle de l'agent infectieux après la phase de contamination.

L'étude de modèles animaux tels que le papillomavirus de Shope chez le lapin « cottontail » ou le papillomavirus du singe Rhésus, ont largement contribué à la compréhension de la réponse immune contre les HPV. Associés à l'analyse des réponses immunes lors de la genèse des cancers du col utérin, ces modèles ont montré le rôle majeur de l'immunité cellulaire dans la clairance naturelle de l'infection et la prévention des réinfections par un même type viral . L'immunité humorale, quant à elle, assure la prévention de l'infection de nouveaux sites et des réinfections, grâce à la production d'anticorps neutralisants. Même si elle est essentiellement spécifique de type, la réponse immune contre les HPV reste peu efficace au niveau des épithéliums puisque les kératinocytes sont de mauvaises cellules présentatrices d'antigènes et que les cellules dendritiques sont peu nombreuses. Le déroulement intraépithélial et peu lytique du cycle viral ainsi que l'absence de virémie, exposent peu le virus aux défenses immunitaires, entraînant ainsi une faible production de cytokines pro-inflammatoires et favorisant un état de tolérance immunitaire. Cette réponse immune modérée

et retardée va favoriser l'installation et la persistance de l'infection. La réponse humorale naturelle, essentiellement dirigée contre la protéine constitutive majeure du virion, L1, est peu intense. Les anticorps neutralisants visant à bloquer les sites de fixation du virus, circulent à des taux très faibles.

Cependant, malgré la faible immunité humorale contre les HPV, la clairance est le mode dominant d'évolution de l'infection génitale puisque l'élimination virale chez les femmes immunocompétentes survient dans près de 90% des cas au bout de deux ans^{4,73,76}. Le délai requis pour cette clairance naturelle semble varier selon deux paramètres : les caractéristiques de l'hôte et celles du virus (Figure 19). Chez les femmes ce délai médian de clairance virale est de 5 à 6 mois pour les LR-HPV, et de 8 à 14 mois pour les HR-HPV^{4,108,109}. Chez les hommes, cette étape est moins bien documentée. Les quelques études qui s'y sont intéressées rapportent une clairance naturelle de 70% à 24 mois avec un délai médian autour de 8 mois¹¹⁰.

Figure 19 - Clairance, persistance et progression moyennes des infections à HPV oncogènes
(population féminine de la cohorte sud-américaine de *Rodriguez et al.*¹¹¹)



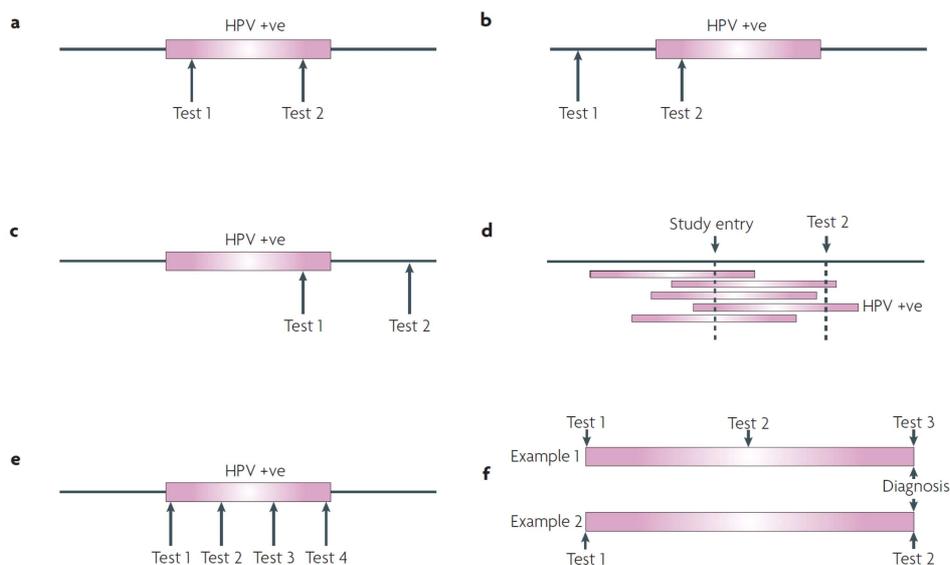
Source : Bosch et al. (2008)⁷⁷

Dans certains cas, le virus peut rester latent dans les cellules. Son génome persiste alors soit sous forme épisomale, soit de façon intégrée au génome cellulaire. Dans les cas où l'ADN viral persiste sous forme extra-chromosomique, on peut assister soit à une évolution vers une infection productive lors d'une réactivation, soit à une persistance classique avec réplication virale continue à faible ou à haut niveau⁹³. La progression vers les néoplasies du col utérin semble être directement liées à la persistance de cette réplication virale observée chez les HR-HPV⁷. La notion de persistance pose un problème de définition dans le cas des HPV et limite ainsi l'exploitation des résultats d'études ainsi que leur comparabilité. Décrite chez de nombreux virus (VIH, virus de l'hépatite B, HSV...), la persistance de l'infection correspond

soit à une réplication virale continue, soit à la réactivation périodique d'une infection latente. Dans le cas des HPV à tropisme génital, nous ne savons toujours pas si le virus est entièrement éliminé ou s'il demeure latent au sein des cellules basales pour se réactiver en présence de conditions immuno-permissives. Bien que les caractères « transitoire » ou « persistant » de l'infection n'aient pas encore été bien définis, la plupart des études rapportent une persistance pénienne entre 60 et 70% sur 6 mois de recul ^{112,113} et de 6% au bout d'un an ¹¹⁴. Dans la population féminine, cette persistance est estimée entre 10 et 20% au bout de deux ans, en se basant sur la détection d'ADN du HPV par PCR sur un prélèvement gynécologique entre au moins deux visites de suivi consécutives séparées d'un délai médian de 6 mois ¹¹⁵.

Les femmes présentant un test positif aux HPV à deux ou plusieurs reprises sont classées comme ayant une infection persistante, tandis que celles positives une seule fois sont classées comme ayant une infection transitoire (Figure 20).

Figure 20 - Infection persistante aux HPV



Chaque rectangle indique la période de temps durant laquelle l'ADN viral des HPV peut être détecté. Dans plusieurs études, une femme est considérée comme ayant une infection persistante si l'ADN viral des HPV est détecté par deux ou plusieurs tests positifs consécutifs, et comme ayant une infection transitoire si ce test est positif une seule fois. Les figures a–c montrent qu'une même infection peut être considérée comme persistante ou transitoire suivant le moment auquel est pratiqué le test. **a** | L'infection est classée comme persistante.

b, c | La même infection est classée transitoire simplement en changeant le moment de la détection. **d** | Ces épisodes d'infection à HPV ont des durées identiques, mais commencent à des moments différents avant le début de l'étude. Deux de ces infections seraient classées persistantes, et trois comme transitoires, suivant le moment auquel le 2^e test est pratiqué.

e | Avec une définition de la persistance basée sur le nombre de tests positifs, une infection est d'autant plus susceptible d'être classée persistante que les tests sont fréquents.

f | L'exemple 1 répond à la définition d'infection persistante puisque les prélèvements sont positifs lors de deux tests consécutifs ou plus. Cette infection pourrait ainsi être considérée nécessaire à la survenue de la maladie puisqu'elle a été définie avant son apparition. L'exemple 2 pourrait également être considéré comme une infection persistante. Cependant, cette définition de persistance n'a pas été établie avant la visite qui a établi le diagnostic d'infection. Elle ne pourra donc pas être considérée comme nécessaire à la survenue de la maladie.

Source : Woodman et al. (2007) ¹¹⁶

Or, cette classification est arbitraire, comme le soulignent *Woodman et al.*¹¹⁶ dans leur revue de 2007, puisque l'intervalle de temps entre les prélèvements conditionne le caractère persistant ou transitoire de l'infection alors même que cet intervalle varie entre les auteurs de deux mois à sept ans (avec une médiane de six mois). Par ailleurs, ne connaissant pas la date de début de l'infection, les prélèvements ne prennent pas en compte le stade de la maladie. De plus, certains prélèvements peuvent se révéler faussement négatifs alors que le virus est présent à l'état latent mais transitoirement indétectable.

Une considération supplémentaire est à prendre en compte concernant l'interprétation de la persistance virale prolongée des HR-HPV. Souvent décrite comme une étape indispensable à l'évolution vers des lésions néoplasiques du col, cette persistance semble remise en question par *Woodman et al.* puisque l'ADN de HR-HPV peut être détecté dans des prélèvements cytologiques normaux pratiqués très peu de temps avant le diagnostic d'un cancer cervical.

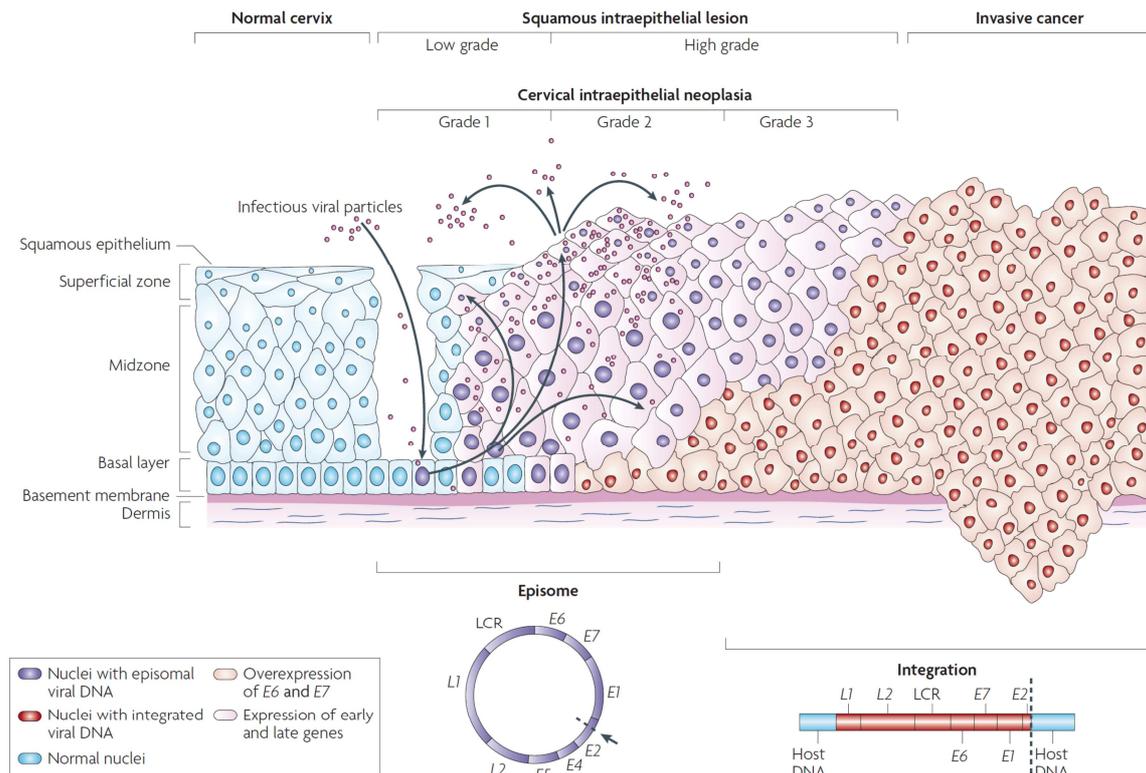
Il est donc fondamental de distinguer parmi les infections persistantes celles qui sont latentes. Seulement, les critères (qualitatifs ou quantitatifs) sont difficiles à définir. La relation entre charge virale et les néoplasies cervicales varie selon les types d'HPV. Si des études longitudinales montrent qu'un accroissement de la charge virale est corrélé avec une plus grande sévérité des lésions du col pour les HPV-16, ce n'est pas le cas pour les HPV-18¹¹⁶. Par ailleurs, de façon paradoxale, une décroissance de la charge virale est observée lors de l'intégration du HPV dans le génome cellulaire alors que cette étape annonce une évolution vers les lésions néoplasiques du col⁹³.

5- Evolution vers les lésions néoplasiques

L'infection abortive associée à la persistance virale des HR-HPV va provoquer une prolifération excessive des cellules situées au niveau des zones de jonction entre épithélium malpighien et épithélium glandulaire³². Cette prolifération exagérée va induire une transformation cellulaire engendrant des lésions cervicales précancéreuses. Pour y faire référence, on parle de dysplasies ou néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN pour Cervical Intraepithelial Neoplasia). L'évolution d'une dysplasie de bas grade vers une lésion de haut grade puis vers le cancer du col utérin nécessite en général plusieurs années. Au niveau cellulaire, elle est associée à la production persistante des oncoprotéines E6 et E7 qui dérèglent l'expression des protéines oncogènes virales entraînant des anomalies de ségrégation des chromosomes, une instabilité génétique et une aneuploïdie. Ces phénomènes

précèdent l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire, qui intervient dans les premières phases d'évolution vers un cancer. Au cours de cette intégration, le génome viral est clivé au niveau des séquences codant E1 ou E2. Le contrôle exercé par E2 sur la synthèse des oncoprotéines E6 et E7 est levé, provoquant la dérégulation du cycle cellulaire. Les néoplasies cervicales intraépithéliales se traduisent d'un point de vue morphologique par des anomalies architecturales et cytologiques (Figure 21).

Figure 21 - Principales étapes virales du développement du cancer du col utérin



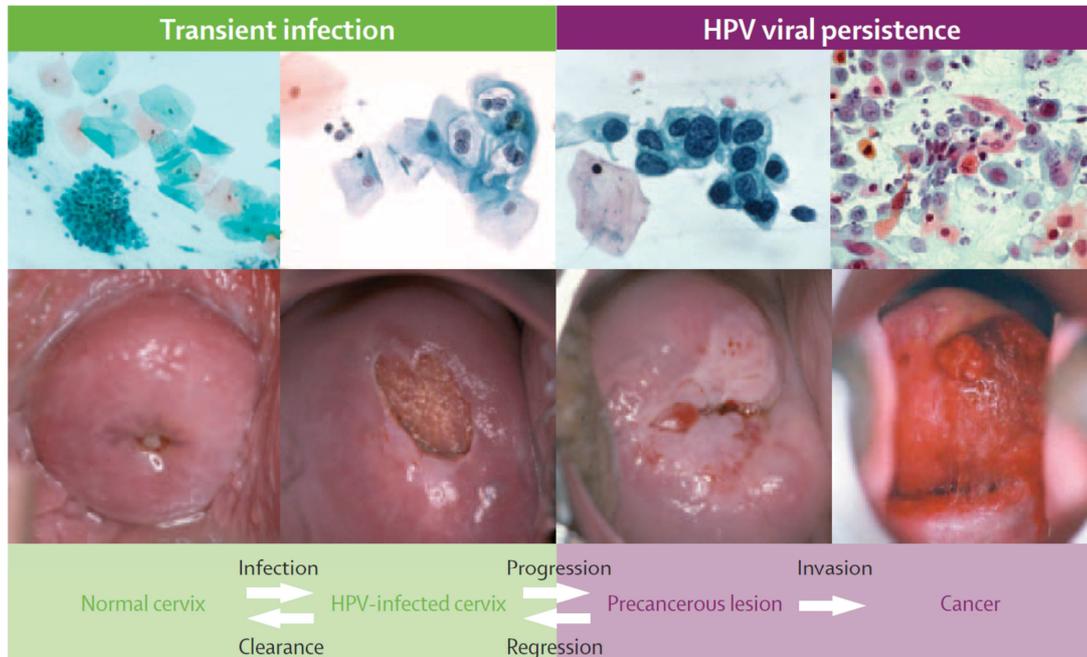
Source : Woodman et al. (2007) ¹¹⁶

Du point de vue architectural, l'épithélium est caractérisé par une perte de sa différenciation avec la présence de cellules jeunes, dépourvues de glycogène. Du point de vue cytologique, les lésions précurseurs du cancer du col utérin présentent des cellules avec des anomalies nucléaires et des images de mitoses atypiques, visibles en histologie (Figure 22).

Sans intervention, une femme sur cinq exposée aux HPV oncogènes est susceptible de développer un cancer du col utérin ⁸. En effet, le taux de progression lésionnelle est croissant en fonction de la gravité histologique. La revue de la littérature d'Östör, basée sur des articles publiés entre 1950 et 1993, rapporte une progression vers un cancer invasif pour 1% des CIN1, 5% des CIN2 et 12% des CIN3 ¹¹⁷. La méta-analyse effectuée par Melnikow et al. en 1998 regroupant 27 929 patientes issues de la compilation de 15 études, publiées entre 1970 et 1998, dans lesquelles les femmes ayant un frottis cervico-utérin anormal ont été suivies et non

traitées pendant au moins 6 mois, a permis de démontrer une progression vers un cancer invasif à 24 mois pour 0,25% des ASC-US, 0,15% des lésions de bas grade (LSIL) et 1,44% pour les lésions de haut grade (HSIL) ¹¹⁸.

Figure 22 - Principales étapes histologiques du développement du cancer du col utérin



Source : Schiffman et al. (2007) ¹¹⁹

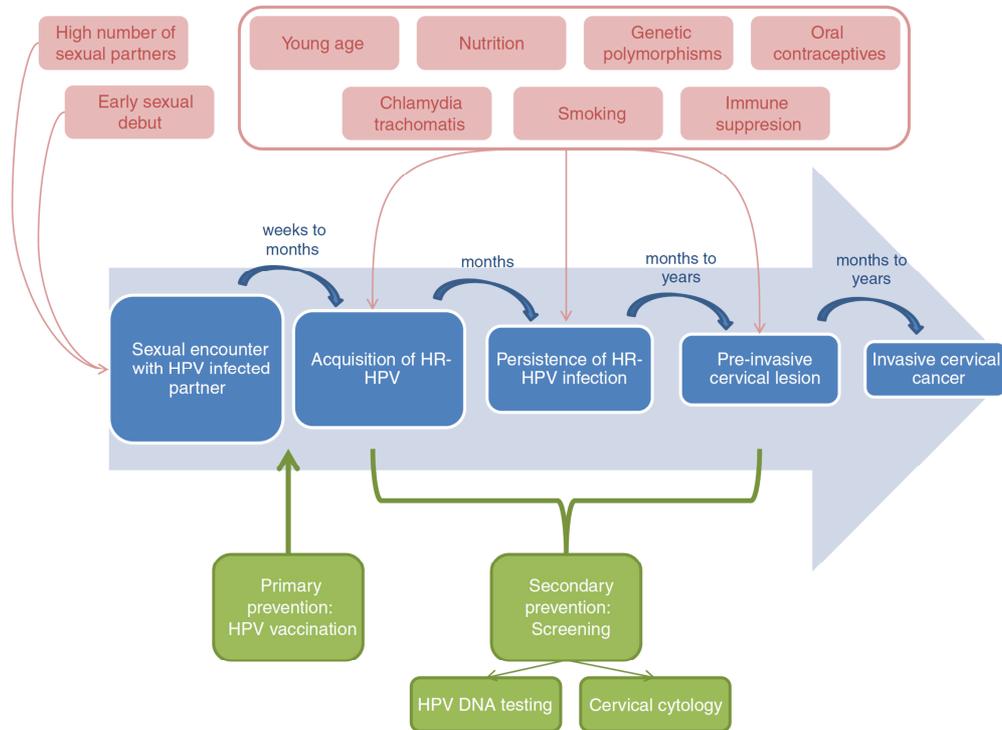
6- Modèle classique de l'histoire naturelle de l'infection

Au total, l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV et de ses conséquences peut se résumer à quelques étapes : exposition aux HPV, acquisition sexuelle des HR-HPV, persistance de l'infection et évolution vers les lésions néoplasiques et le cancer du col utérin. Ce modèle classique est rapporté par *Tota et al.* ⁴⁷ avec les facteurs de risque pour chaque étape et les fenêtres d'action des stratégies de santé publique (Figure 23).

Malgré une connaissance approfondie et documentée de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les papillomavirus humains, la communauté scientifique reste dans l'ignorance de certains paramètres-clés, comme le souligne *Gravitt* dans sa revue de 2011 ¹²⁰. D'abord, en amont de l'infection, quelle est la part attribuable aux comportements sexuels et à leurs déterminants dans la dynamique de transmission des HPV à haut risque (âge précoce d'entrée dans la vie sexuelle, recrutement excessif de partenaires...) ? Ensuite, l'apparition d'anticorps sériques suite à la contamination sexuelle par les HPV confère-t-elle une protection contre les réinfections avec le même génotype ? Enfin, l'absence de détection d'ADN viral de HPV

après une identification de l'infection (test positif) signifie-t-elle une clairance virologique complète ou simplement une réponse immunitaire maintenant l'infection sous le seuil de détection virale (latence virale) ?

Figure 23 - Histoire naturelle, facteurs de risque et stratégies de prévention du cancer du col utérin



Source : Tota et al. (2011) ⁴⁷

Les études cliniques et épidémiologiques ne permettent guère d'apporter des réponses fiables à ces questions. De plus, elles sont onéreuses et souvent difficiles à mettre en œuvre. Le recours à la modélisation s'est imposé comme une option incontournable, retenue par les décideurs de santé publique afin d'évaluer ces paramètres élusifs. L'incertitude autour de ces paramètres peut en effet être contrôlée par les analyses de sensibilité dans les modèles mathématiques d'aide à la décision qui autorisent les hypothèses autour de l'histoire naturelle ¹²⁰.

IV- Manifestations cliniques de l'infection génitale par les HPV

Les infections à papillomavirus humains sont associées à un grand polymorphisme clinique, allant des lésions bénignes aux pathologies malignes avec une distribution autant cutanée que muqueuse ³². Ce chapitre se concentrera sur les manifestations cliniques des HPV ayant un tropisme pour les muqueuses, principalement ano-génitales. En effet, les types génétiques de HPV responsables de papillomes viraux ont un tropisme quasi-exclusif pour les téguments ¹²¹ et leurs conséquences pathologiques ne seront pas traitées ici.

1- Pathologies bénignes

Ces lésions sont dues aux HPV à bas risque. N'ayant pas de capacité transformante, les protéines E6 et E7 des LR-HPV n'interfèrent pas avec les protéines inhibitrices du cycle cellulaire et les lésions qui en découlent sont bénignes, à l'exception de la maladie de Buschke-Lowenstein qui est une tumeur à développement locorégional appartenant au groupe des carcinomes verruqueux ¹²².

1.1- Condylomes acuminés

Les condylomes acuminés ou verrues génitales correspondent à des lésions en relief, papillomateuses avec hyperacanthose et koilocytose. Elles affectent autant la population masculine que féminine. Chez les femmes, les lésions siègent préférentiellement au niveau de la vulve et du périnée, plus rarement au niveau de l'anus, du vagin, du col. Chez les hommes, elles se développent plutôt sur la verge, les testicules et plus rarement l'anus.

D'un point de vue épidémiologique, les études en population anglaise, australienne et scandinaves rapportent une prévalence entre 4% et 11% ¹²³⁻¹²⁵. L'incidence des verrues génitales est estimée à environ 1 % de la population sexuellement active aux États-Unis. En France, l'incidence annuelle des condylomes a été estimée en 2011 par *Aubin et al.* à 434 pour 100 000 (IC 95 % : 372 – 494) chez les femmes âgées de 15 à 26 ans, correspondant à 20 261 nouveaux cas par an. Cette incidence est 528 pour 100 000 (IC 95 % : 487 – 568) chez les hommes âgés de 20 à 30 ans, correspondant à 23 027 nouveaux cas annuels ¹²⁶.

Les HPV-11 et HPV-6 sont en cause dans plus de 90 % des condylomes acuminés ⁶⁴. Plus rarement, on retrouve les papillomavirus 42, 44, 50, 53 et 83. La transmission se fait essentiellement par contact sexuel. Après exposition aux LR-HPV, la probabilité de développer des lésions acuminées serait de 50 %. Le délai moyen d'apparition des lésions est estimé entre deux et huit mois après le contact infectant. Calquée sur la distribution de l'infection à HPV, la prévalence des condylomes acuminés présente un pic autour de 25 ans,

la cible pour le développement de ces lésions étant les 15-25 ans. Les verrues génitales n'évoluent pas vers des lésions néoplasiques mais ont un caractère récidivant dans 30 % des cas ⁸⁷.

1.2- Papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une tumeur bénigne du larynx et de la trachée qui peut gêner la respiration ou altérer la voix si les excroissances verruqueuses se développent dans les voies respiratoires supérieures ¹²⁷. Cette pathologie est due à l'infection des muqueuses des voies aériennes par les HPV-6 et 11, plus rarement par le HPV-16 (moins de 5% des cas). Elle est le plus souvent observée chez l'enfant suite à une transmission verticale des HPV. Un second pic est observé à l'âge adulte plus souvent chez les hommes que chez les femmes soit du fait des rapports oro-génitaux, soit par réactivation d'une infection latente ⁷⁷. L'incidence annuelle de la PRR est estimée à 4,3 pour 100000 enfants et 1,8 pour 100000 adultes aux Etats-Unis ¹²⁸. La régression spontanée est la règle bien que des traitements chirurgicaux puissent être nécessaires ¹²⁹.

Figure 24 - Papillomatose respiratoire récurrente à la laryngoscopie directe



Source : Harman et al. (2012) ¹³⁰

2- Pathologies malignes

Les HPV sont associés à la survenue de multiples pathologies cancéreuses : cervicale, vulvaire, vaginale, pénienne, anale et oro-pharyngée (incluant la base de la langue et les amygdales).

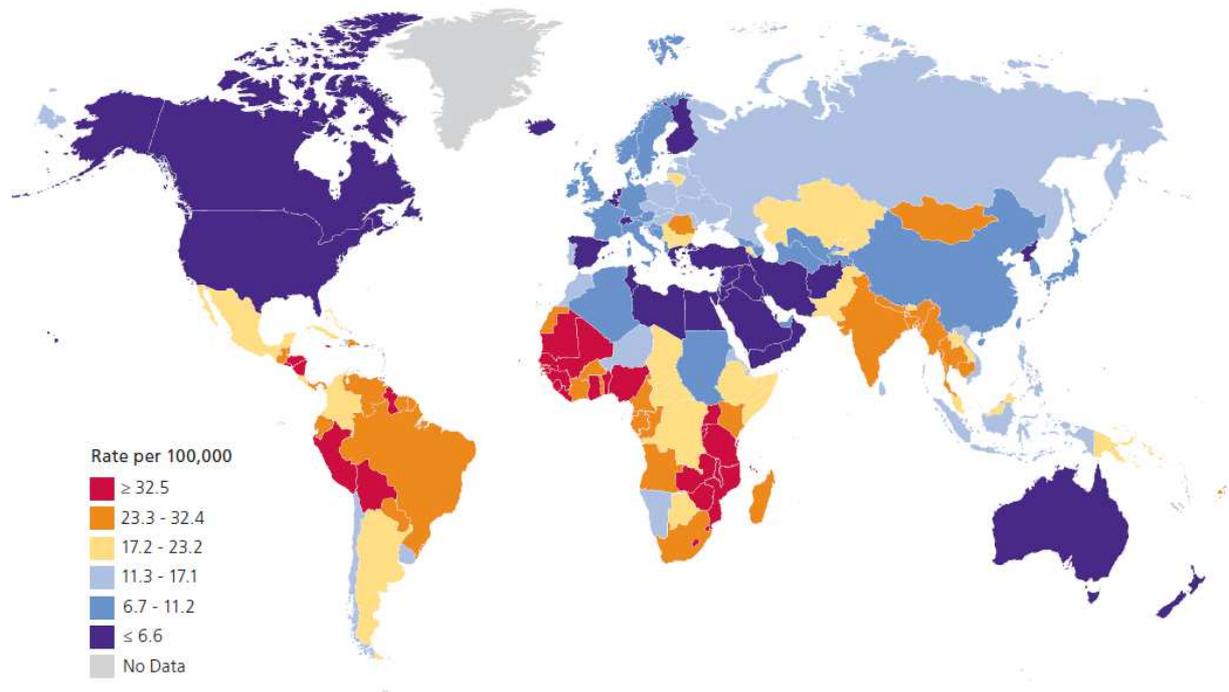
2.1- Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin est dans la majorité des cas une pathologie d'origine infectieuse à évolution lente ¹. Intrinsèquement lié à l'infection génitale par les papillomavirus humains à

haut risque oncogène, le cancer du col de l'utérus constitue le stade ultime d'évolution des lésions néoplasiques de l'épithélium génital, secondaires à la persistance de l'infection ⁷.

D'un point de vue épidémiologique, il occupe le troisième rang des cancers féminins dans le monde en termes d'incidence et le dixième en termes de mortalité avec plus de 500 000 nouveaux cas et 275 100 décès annuels estimés pour l'année 2008 ¹³¹. La Figure 25 montre la distribution mondiale de l'incidence des cancers du col utérin avant l'introduction de la vaccination. Si 80% de ces décès touchent les femmes des pays en développement ¹³², le cancer du col utérin demeure un enjeu dans les pays développés, de par son pronostic sombre avec une survie relative à cinq ans dépassant rarement les 70% ¹³³. Les données internationales montrent que la France se situe dans les régions à faible incidence du cancer du col utérin. Récemment estimée par les projections de l'Institut national de veille sanitaire (InVS), cette incidence est de 2810 nouveaux cas du cancer du col pour l'année 2011. Le nombre de décès qui y est associé serait de 998 cas, ce qui en fait la treizième cause de mortalité chez les femmes ¹³⁴.

Figure 25 - Incidences mondiales du cancer du col utérin, standardisées sur l'âge, en 2008



Source : American Cancer Society (2011) ¹³⁵

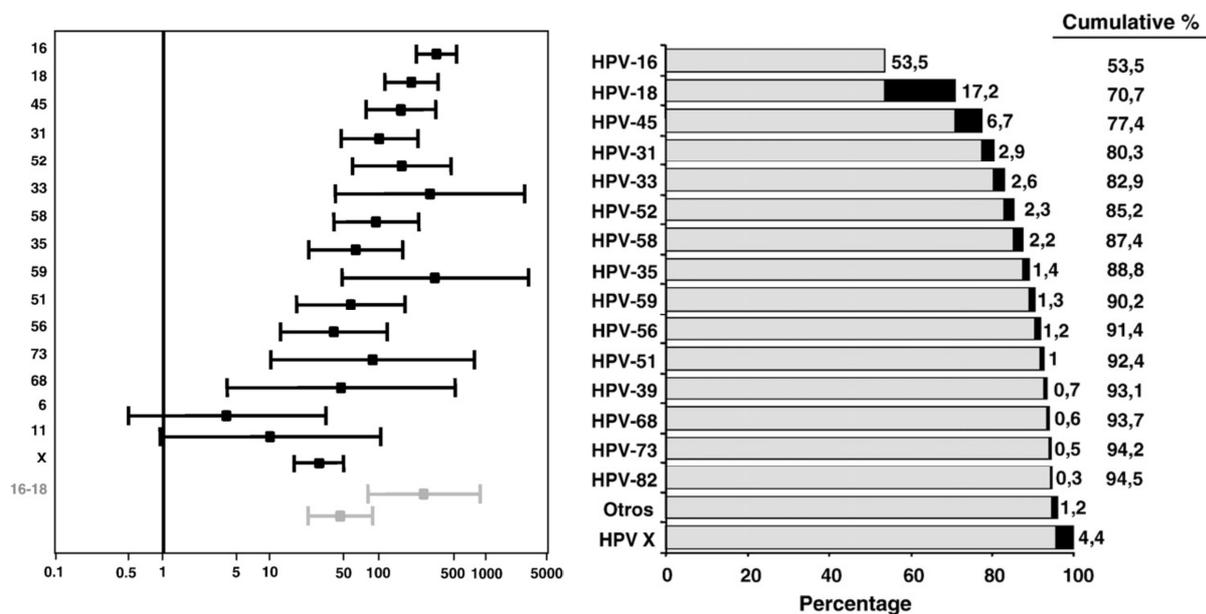
Depuis l'identification du HPV comme agent causal du cancer du col au cours des années 1970 ¹³⁶, bon nombre de cohortes épidémiologiques a réussi à démontrer le risque majeur de cancer du col attribuable aux papillomavirus à haut risque et le rôle carcinogène de ces virus sur les cellules hôtes. Une élégante revue très complète de cette causalité a été publiée en 2002 par Bosch *et al.* ⁷, reprenant un à un les critères d'inférence causale épidémiologique de

Bradford-Hill tels que rapportés par *Rothman et al.* ¹³⁷. Il est clairement établi depuis que la persistance des HPV à haut risque est une étape nécessaire, mais non suffisante, au développement de lésions précancéreuses faisant le lit du cancer du col utérin ⁴⁹. Nous nous sommes proposés de réactualiser cette revue avec les données les plus récentes disponibles.

2.1.1.1- La force de l'association

L'association entre les HR-HPV et le cancer du col est reconnue comme la plus puissante jamais décrite en cancérologie humaine. Le lien statistique (mesurés par l'odds ratio) se situe entre 100 et 500 alors que le risque de cancer broncho-pulmonaire lié au tabac est évalué à 10, et celui de l'hépatocarcinome lié à l'hépatite B est évalué à 50 ⁷. Dans certaines études, cette association peut atteindre des valeurs comprises entre 500 et 1000 ¹³⁸.

Figure 26 - Estimation du risque de cancer du col utérin et du pourcentage de cas de cancers invasifs attribuables, suivant le type d'HPV (données mondiales)

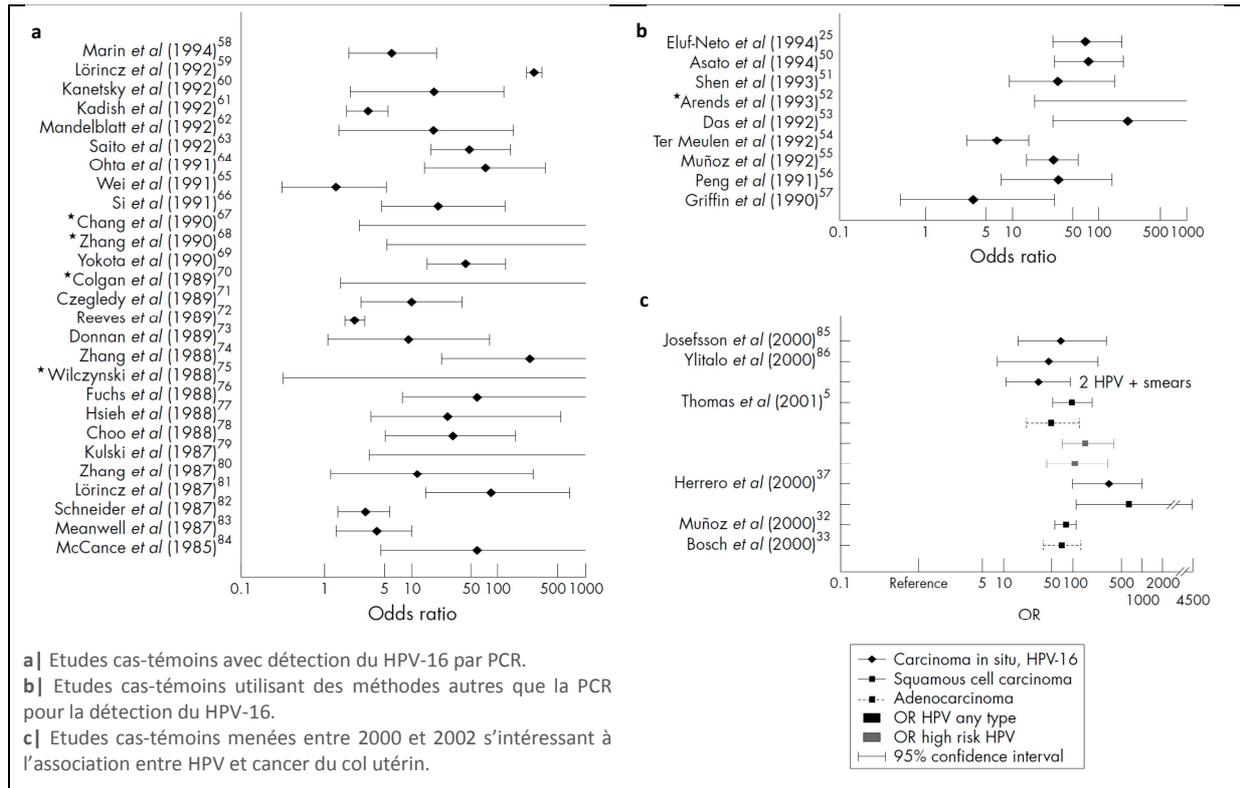


Source : *Castellsagué et al. (2008)* ¹³⁸

2.1.1.2- Cohérence

La régularité de l'association entre la présence d'ADN des HR-HPV dans les prélèvements cervicaux et le cancer du col utérin, indépendamment de la technique de détection, a été observée dans la plupart des études, quelle que soit la région du monde ou la population étudiée. La revue de *Bosch et al.* rapporte cette concordance entre les études antérieures à 2002 s'intéressant à l'association entre HPV et cancer invasif du col utérin (Figure 27). La méta-analyse de *Koshiol et al.*, regroupant 41 études, vient valider ces constats puisqu'une association forte et constante est retrouvée entre la persistance des HPV et les néoplasies cervicales (CIN2/3+) quelle que soit la définition retenue pour la persistance (durée), la technique de l'étude ou le design de l'étude ¹¹⁵.

Figure 27 - Odds ratios et intervalles de confiance de l'association entre HPV et cancers invasifs du col utérin



Source : Bosch *et al.* (2002) ⁷

2.1.1.3- Spécificité

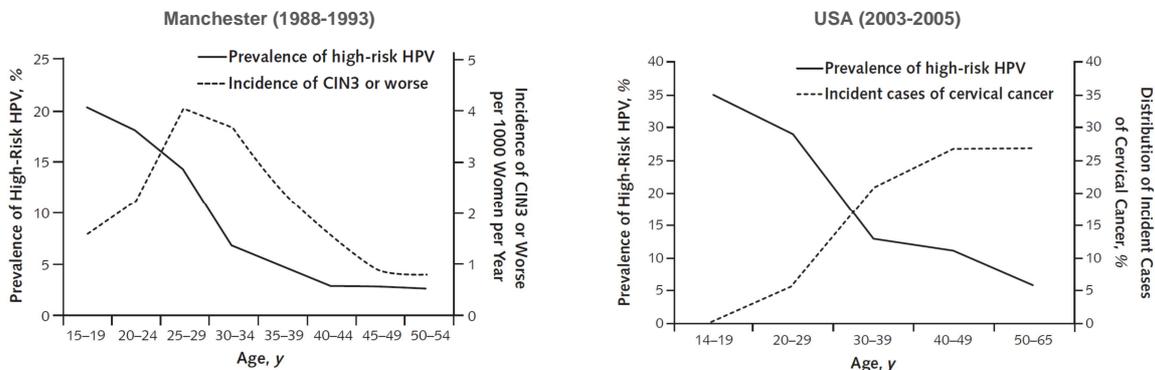
L'infection persistante par un HPV oncogène est nécessaire mais non suffisante au développement de lésions néoplasiques du col utérin puisque la présence du génome viral est retrouvée dans 99,9% des cancers du col et dans plus de 80% des lésions de haut grade. La fraction de cancer du col attribuable aux HR-HPV calculée à partir de des études de prévalence de l'IARC est proche de 95% (Figure 26). Les HPV-16 et HPV-18 expliquent à eux seuls près de 70% des cas de cancer invasif du col utérin. Comparativement à tous les autres types viraux oncogènes, l'HPV 16 est associé à un risque plus élevé de lésions néoplasiques du col (CIN 3 et plus), préférentiellement épidermoïdes et glandulaires ^{139,140} ; alors que l'HPV 18 augmente le risque non seulement pour les CIN 3 et plus ¹⁴¹ mais aussi pour les adénocarcinomes et leurs lésions précurseurs ⁵⁵.

2.1.1.4- Temporalité

L'histoire naturelle de l'infection génitale à HPV détaille les arguments en faveur d'une genèse des lésions néoplasiques du col secondaires à la persistance des HPV oncogènes. Il est donc implicite que l'infection par les HPV précède l'apparition des cancers du col utérin. Par ailleurs, la courbe de prévalence par âge de l'infection à HPV et celle de l'incidence du cancer du col utérin standardisée sur l'âge présentent des pics décalés d'une dizaine d'années dans le

temps, laissant suggérer la validité de l’histoire naturelle proposées avec la survenue d’un cancer, produit de lésions néoplasiques dues à une infection persistante prolongée par les HPV oncogènes (Figure 28).

Figure 28 - Prévalence des HR-HPV, incidence des CIN3+ et incidence des cancers du col (par âge)



Données : Peto et al. (2004) ¹⁴²

Données : Datta et al. (2008) ¹⁴³

Source : Vesco et al. (2011) ¹⁴⁴

2.1.1.5- Relation dose-effet

L’étude de *Castle et al.* vient alimenter cet argument puisqu’elle révèle qu’une charge virale élevée chez les femmes infectées par des HPV-16 amplifie le risque d’évolution vers des lésions CIN 3 ou plus. Portant sur une cohorte forte de 20810 femmes suivies pendant dix ans, cette étude a comparé l’apparition de lésions de haut grade entre les femmes présentant une faible charge virale et celles ayant une forte charge virale. Elle révèle une augmentation du risque d’apparition de lésions CIN 3 et plus chez les patientes à col sain porteuses de HPV-16 à charge virale la plus élevée (RR de 2,2 à 2,7 respectivement pour le 2^e et le 4^e quartile) par rapport à celles ayant la charge virale la plus basse (1^{er} quartile) ¹⁴⁵.

2.1.1.6- Plausibilité

La revue de *Zur Hausen* de 2000 retrace les arguments en faveur de la plausibilité biologique de la genèse du cancer du col utérin au décours d’une persistance virale d’HR-HPV. La mise en évidence de l’expression de deux oncogènes viraux (E6 et E7) des HPV dans les cellules carcinomateuses cervicales et l’identification des propriétés transformantes de ces oncogènes viraux ont permis d’éclaircir le mécanisme du processus tumoral ¹⁴⁶. De plus, le maintien de la malignité des cellules carcinomateuses cervicales nécessite l’expression des oncogènes viraux E6 et E7 par la production d’oncoprotéines virales interférant avec les protéines régulatrices de la croissance cellulaire des cellules de l’hôte ¹⁴⁷.

2.1.1.7- Preuve expérimentale

Les papillomavirus ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN, le CRPV, identifié dans les années 1930 par Shope chez le lapin sauvage. D'autres modèles animaux (canin, simien, murin...) ont contribué, dès les années 1970, à la compréhension des mécanismes de réplication virale²³. Le modèle du HPV-16 a permis de démontrer *in vitro* et *in vivo* les propriétés transformantes des oncoprotéines, E6 et E7. De plus, les vaccins prophylactiques ont démontré une efficacité (100%) sur la prévention des dysplasies cervicales, précurseurs du cancer du col, significative par rapport au placebo, chez les femmes naïves du virus¹⁴⁸.

2.1.1.8- Analogie

Les possibilités d'explications alternatives du cancer du col de l'utérus sans participation des HPV sont réellement limitées. Nous pourrions néanmoins citer la possibilité pour d'autres virus à ADN de provoquer des cancers chez l'espèce humaine. De plus, les papillomavirus spécifiques d'espèce peuvent induire des cancers dans les espèces animales.

2.2- Cancers vulvaires et leurs lésions pré-néoplasiques

Les cancers vulvaires affectent environ 26 800 femmes, à l'échelle mondiale, représentant ainsi près de 3% des cancers gynécologiques en 2002. Ils surviennent à plus de 60% dans les pays développés. Leur taux d'incidence en France est de 1,9 pour 100 000 femmes¹⁴⁹. Ils touchent essentiellement les femmes ménopausées avec 66% des cas chez les femmes âgées de 70 ans ou plus et surviennent sur une muqueuse carencée en œstrogènes. Les types histologiques les plus fréquents sont les carcinomes épidermoïdes (90% des cas). Les lésions précancéreuses de la vulve appelées néoplasies intraépithéliales vulvaires sont classées en niveau de risque oncogène allant d'une VIN1 à une VIN3. Cette classification a récemment été revue par la Société internationale des études des pathologies vulvaires (ISSVD)¹⁵⁰. Les lésions VIN1 sont classées sous le terme de condylome plan. Elles sont essentiellement induites par une infection à HPV à bas risque et sont responsables de pathologies bénignes. Les VIN2 et les VIN3 sont classées VIN de type commun. Elles constituent un groupe à risque oncogène puisqu'elles sont associées à des HPV à haut risque (100% des lésions VIN3 contiennent des HR-HPV dont 91% du HPV-16¹⁵¹).

2.3- Cancer vaginal

C'est le plus rare des cancers gynécologiques avec près de 13 200 cas de cancer du vagin de par le monde en 2002 (moins de 2% des cancers gynécologiques). Le type histologique le plus

courant est le carcinome (près de 90% des cas) suivi par l'adénocarcinome à cellules claires puis du sarcome. Ce cancer est plutôt répandu dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence en France est de 0,6 pour 100 000 femmes ¹⁴⁹. Les métrorragies au décours des rapports sexuels sont le signe le plus fréquemment rencontré, témoignant d'un traumatisme direct de la tumeur. Les femmes atteintes de cancer vaginal ont souvent une histoire en lien avec d'autres cancers ano-génitaux, notamment de cancer du col utérin. L'ADN viral des HPV est identifié dans 91% des carcinomes vaginaux primitifs et 82% des lésions précurseurs, le type le plus prévalent étant le 16 ¹⁵².

2.4- Cancer anal

Le cancer de l'anus est une affection rare avec moins de 10 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2002 dont 40% chez les hommes et 60% chez les femmes. En France, le taux d'incidence est estimé à 2,1 pour 100 000 femmes et à 0,9 pour 100 000 hommes ¹⁴⁹. L'incidence de ce cancer ne cesse d'augmenter sur les cinquante dernières années autant chez les hommes que chez les femmes, particulièrement dans la population homosexuelle masculine et celle infectée par le VIH. Les types histologiques les plus fréquents sont le carcinome épidermoïde suivi des adénocarcinomes. Les HPV sont présents dans plus de 80% des cancers de l'anus, quel que soit le type histologique, en tête, le HPV-16 détecté dans plus de 70% des cas suivi par le HPV-18 dans près de 7% des cancers ¹⁵³.

2.5- Cancer pénien

Le taux d'incidence en France est de 0,9 pour 100 000 hommes ¹⁴⁹. L'observation des lésions masculines précancéreuses est beaucoup plus rare car le cancer invasif du pénis est plus souvent secondaire à un lichen scléreux.

2.6- Cancer des voies aérodigestives supérieures

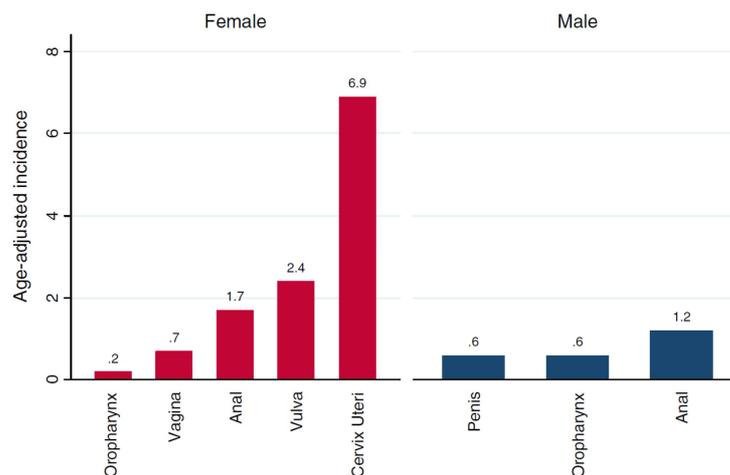
Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) intéressent la cavité buccale, le pharynx, le larynx, les fosses nasales, les sinus ainsi que les glandes salivaires. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde. Chaque année, on compte approximativement 650 000 cas de cancers des VADS dans le monde entraînant 350 000 décès. Ces cancers touchent préférentiellement les hommes avec une sex-ratio allant de 4 à 9 pour 1. Le département de la Somme en France présente l'incidence mondiale la plus élevée évaluée à 43,1 cas pour 100 000 hommes et 4,7 pour 100 000 femmes ¹⁰⁶. Les deux facteurs de risque les plus importants des cancers des VADS sont le tabac et l'alcool. Un troisième facteur de risque plus récemment identifié est l'infection par les HPV à risque ^{154,155}. Parmi

les cancers des VADS attribuables aux HPV, le génotype le plus fréquent est le HPV-16 (plus de 90% des cas) suivi du HPV 18 (2,9% à 34,5% en fonction de la localisation). Malgré la grande variabilité de la prévalence des HPV rapportée dans les études épidémiologiques, c'est l'oropharynx qui reste le site anatomique le plus fréquemment infecté par les HPV et particulièrement la tonsille palatine (45-100 %) ²⁴. La transmission sexuelle des HPV lors des rapports oro-génitaux semble jouer un rôle important dans la genèse du cancer de l'oropharynx comme le montrent les travaux de *Herrero et al.* rapportant qu'une infection à HPV était plus souvent détectée chez les patients ayant eu plus d'un partenaire sexuel ou pratiquant le sexe par voie orale. D'autres auteurs ont également observé une augmentation du risque de développer un cancer de l'oropharynx associé à l'HPV chez des individus ayant eu un cancer anogénital associé à HPV et chez les partenaires de femmes souffrant de cancer invasif du col de l'utérus.

3- Burden of disease

Tous les ans, plus de 21 000 cancers dus à l'infection par HPV surviennent chez les femmes, le plus fréquent étant le cancer du col utérin. Chez les hommes, plus de 12 000 cancers annuels liés aux HPV sont recensés, avec en tête les néoplasies oropharyngées ¹⁵⁶. La Figure 29 montre l'incidence standardisée sur l'âge des cancers induits par les HPV aux Etats-Unis pour l'année 2006 pour les hommes et les femmes ⁴⁷.

Figure 29 - Incidence standardisée sur l'âge des cancers induits par les HPV (USA - 2006)



Source : Tota et al. (2011) ⁴⁷

Les récentes estimations de *Hartwig et al.* rapportent 17 403 nouveaux cas annuels de cancers attribuables aux HPV chez les hommes en Europe, dont 15 497 sont spécifiquement

attribuables aux génotypes 16 et 18. De plus, près de 286 682 et 325 722 nouveaux cas de condylomes génitaux attribuables aux génotypes 6 et 11 surviennent annuellement chez les hommes en Europe ¹⁵⁷.

En France, les coûts associés aux cancers attribuables aux HPV ont été estimés par *Borget et al.* ¹⁵⁸. Ils s'élèvent annuellement à 239,7 millions d'euros. Les coûts globaux chez les hommes (107,2 millions d'euros) sont principalement mobilisés par les cancers des VADS (94,6 millions d'euros), tandis que ceux chez les femmes (132,5 millions d'euros) sont essentiellement captés par le cancer invasif du col utérin (83,9 millions d'euros).

V- Stratégies d'interventions préventives

1- Prévention primaire : le vaccin anti-HPV

1.1- Historique de développement et mécanisme d'action

Le développement de vaccins contre les HPV a longtemps été difficile car ces virus ne peuvent se reproduire en culture cellulaire⁸⁷. Il a connu une avancée majeure le jour où la production de protéines recombinantes de l'enveloppe du virus a été maîtrisée dans les cellules de mammifères. L'attention s'est alors tournée vers le développement de vaccins sous-unitaires ayant pour but d'induire la synthèse d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines de capsides L1, voire L2²⁵. Les premières tentatives visant à produire la protéine L1, à partir de bactéries, étaient infructueuses car la protéine purifiée était mal formée et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps dans les modèles animaux. La découverte du phénomène de dépliement et d'auto-assemblage spontané de la protéine d'enveloppe L1 a donné naissance à la production de particules pseudo-virales VLP (Virus Like Particle) ayant la même structure que le virus, mais dépourvues de son matériel génétique^{159,160}. Inoculées à des animaux ou des humains, ces particules VLP n'étaient pas infectantes, mais suscitaient une réaction immunitaire assez forte pour éliminer le virus. C'est le principe de la vaccination prophylactique contre les HPV. L'injection des VLP va permettre la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1. Ceux-ci vont pouvoir transsuder vers le mucus cervico-vaginal à travers les muqueuses génitales pour neutraliser le virus dès la première exposition. Le mécanisme d'action de ces anticorps pour la prévention des condylomes est, en revanche, très mal connu¹⁶¹.

Deux vaccins prophylactiques utilisant la technologie des VLP L1 sont sur le marché depuis 2006¹⁶². Le vaccin quadrivalent Gardasil[®] de *Merck & Co* (commercialisé en Europe par *Sanofi Pasteur MSD*) est une formulation au sel d'aluminium dirigée contre les HPV oncogènes 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. En plus de prévenir le cancer du col utérin, ce vaccin confère une protection additionnelle puisque les HPV-6 et 11 sont responsables de 90 % des condylomes acuminés⁶⁴. Le vaccin bivalent Cervarix[®] de *GlaxoSmithKline Biologicals* est dirigé contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18 et utilise un adjuvant original : le ASO4 qui permet de stabiliser les VLP au cours du stockage et d'induire un pic d'anticorps avec de plus faibles doses d'antigènes¹².

1.2- Efficacité et durée de protection

Actuellement, aucune preuve scientifique ne permet de valider l'action anticancéreuse des vaccins prophylactiques anti-HPV ¹⁶³. Le recul maximal dont nous disposons est dérivé des données de suivi des essais cliniques (phase II) pour Gardasil[®] et Cervarix[®] avec respectivement 113 mois (8,9 ans) et 60 mois (5 ans) ¹⁶⁴. Ce recul n'est pas suffisant pour évaluer les bénéfices à long terme de la vaccination puisque le cancer invasif du col utérin peut mettre des décennies à apparaître suite à la persistance d'une infection à HR-HPV ⁷⁷. Pour des raisons éthiques, le choix retenu par la communauté scientifique est de juger du caractère préventif du vaccin sur des *surrogate endpoints*, tels que la persistance virale de l'infection à HPV et la progression vers des lésions précancéreuses type CIN1, 2 et 3, précédant chronologiquement les cancers du col avérés ¹⁶⁵.

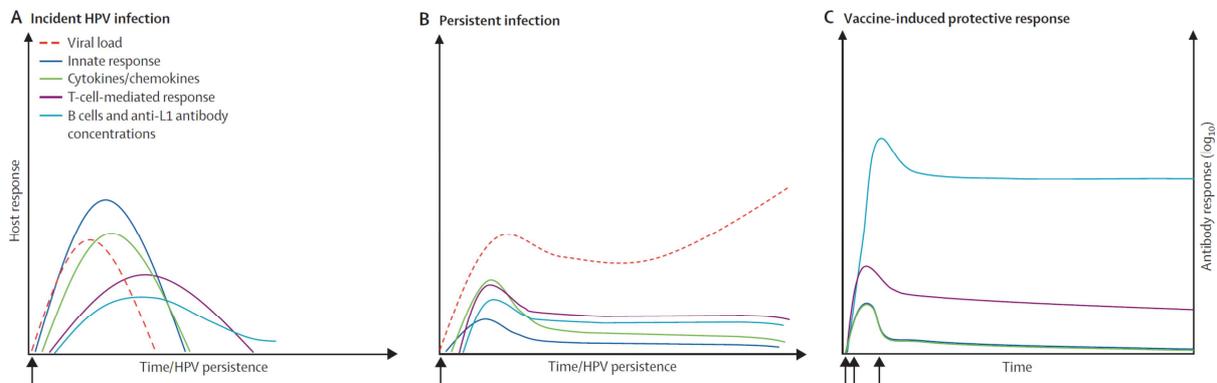
Les vaccins prophylactiques ont démontré une efficacité sur la prévention des infections persistantes (95%) et des dysplasies cervicales (100%), significatives par rapport au placebo, chez les femmes naïves du virus ^{148,166,167}. De plus, le vaccin quadrivalent présente une efficacité préventive significative sur les verrues génitales (99%) ¹⁶⁸. Cependant, ces données sont à analyser avec précaution car plus de 90% de ces infections génitales à HPV vont connaître une clairance spontanée dans un délai maximal de deux ans suivant la contamination. De plus, parmi les infections persistantes, peu vont engendrer un cancer du col utérin au bout de 20 à 40 ans. Enfin, les lésions néoplasiques précurseur du cancer ont la possibilité de régresser spontanément.

1.3- Immunogénicité

L'efficacité immunologique des vaccins prophylactiques utilisant la technologie des VLP est essentiellement jugée sur la présence d'anticorps neutralisants circulants ²⁵. Avec un recul de dix ans, les vaccins prophylactiques semblent induire une immunité humorale stable et durable ¹⁶¹. Les données d'immunogénicité disponibles pour les femmes âgées de 9 à 55 ans montrent qu'un mois après l'administration de la troisième dose du vaccin, quasiment toutes les participantes (> 99%) avaient des anticorps dirigés contre les génotypes de HPV contenus dans les vaccins ¹⁶⁹. Les titres d'anticorps (titres moyens géométriques) suite à la vaccination étaient 10 à 1000 fois plus élevés que les titres observés après une infection naturelle ¹⁷⁰. Un pic des titres d'anticorps est observé un mois après la dernière dose, suivi d'une baisse marquée jusqu'au 24^e mois avec une stabilisation pour une période d'au moins cinq ans ¹⁷¹. Le plateau atteint 64 mois après la vaccination est plus élevé que les titres observés chez les

femmes ayant développé une immunité naturelle, même si des différences importantes sont observées dans la dynamique des anticorps dirigés contre les différents génotypes de virus inclus dans les vaccins (Figure 30).

Figure 30 - Modèles de la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection avec et sans vaccination anti-HPV



These hypothetical models are based on the available immunological data and represent general immune response patterns in women.

(A) Innate immune responses may limit viral load and play a part in clearance of incident oncogenic HPV infection without activation of adaptive immunity.

(B) During persistent oncogenic HPV infection, the host immune response is unable to control infection and viral load begins to increase beyond the point of control. The responses of many components of the immune system increase in parallel as infection progresses. In addition, the qualitative nature of the innate and adaptive immune response to persistent infection differs from that of infection associated with clearance. Eventually, HPV overwhelms the immune response at the cervix. Memory induced immune responses also seem to be insufficient to control persistent infection.

(C) In women who are vaccinated parenterally against oncogenic HPV, the immune response is dominated by a sustained and rapid increase in serum neutralising antibodies. Moreover, immune responses occur at a rapid and greater amplitude with adjuvanted vaccines. High concentrations of neutralising antibodies at the site of infection function to prevent oncogenic HPV infection of the cervix.

Arrows indicate time of HPV infection or exposure or vaccine doses.

Source : Einstein et al. (2009) ¹⁷²

A ce jour, la nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée, et le maintien de l'immunité et de l'efficacité des vaccins à long terme doit être confirmé ¹⁶¹. D'autre part, le « seuil protecteur » contre l'infection génitale par les HPV n'a pas encore été défini et il n'existe pas de techniques standardisées de dosage des titres d'anticorps. La comparaison en termes d'immunogénicité des résultats provenant des études avec différents vaccins n'est donc pas possible ¹⁷³.

1.4- Tolérance et sécurité

Entre juin 2006 et décembre 2010, près de 74 millions de doses ont été délivrées dans le monde dont quatre millions en France ¹⁶¹. La tolérance des vaccins anti-HPV à court et moyen termes semble satisfaisante. Si les effets indésirables sont fréquents au site d'injection et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires, ils sont le plus souvent connus et bénins, et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal. En complément du plan de gestion des risques européen, la commercialisation des vaccins anti-HPV en France s'est accompagnée de mesures de surveillance et de minimisation des risques. Les notifications des effets indésirables des deux vaccins disponibles ont été présentées à la Commission nationale de pharmacovigilance le 22 novembre 2011. Sur plus de quatre

millions de doses délivrées pour la vaccination prophylactique de 1,5 millions de jeunes filles, 1700 notifications ont été rapportées dont 82 % concernant des effets indésirables bénins et transitoires ¹⁷⁴. L'éventualité d'une majoration du risque de survenue de maladies auto-immunes après vaccination anti-HPV a été écartée grâce à deux études épidémiologiques (l'une de cohorte ¹⁷⁵, l'autre cas-témoins) réalisées en France dont les résultats préliminaires concordent et ne montrent pas d'augmentation de cas d'affections auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées comparativement à celles qui n'ont pas bénéficié de la vaccination. Compte tenu de ces données, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé maintient sa décision de rapport bénéfice-risque favorable pour cette vaccination.

1.5- Recommandations

La vaccination prophylactique n'est pas efficace chez les femmes déjà porteuses de HPV, avec ou sans lésions du col utérin. La protection des jeunes filles doit donc survenir avant l'exposition au virus. Le caractère sexuellement transmissible de l'infection impose le calendrier de la vaccination qui doit précéder le début des premiers rapports sexuels. En France, les données relatives aux comportements sexuels rapportent que moins de 5 % des filles déclarent avoir initié leur vie sexuelle avant 14 ans. Par conséquent, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé, en 2007, la vaccination chez les adolescentes âgées de 14 ans et en rattrapage de 15 à 23 ans dans l'année suivant le début des rapports sexuels ¹³. Cet « avis princeps » concernait le vaccin Gardasil® ciblant les quatre HPV 6, 11, 16, 18, qui était alors le seul disponible sur le marché. La recommandation était assortie d'un véritable programme de santé publique associant des aspects épidémiologiques cliniques et virologiques, une démarche de formation du corps médical, d'information et de communication autour du HPV destinée au grand public, ainsi que la promotion de l'usage du préservatif dans la lutte contre toutes les IST ⁸⁷. L'accent y était particulièrement mis sur la nécessité de mettre en place le dépistage organisé des lésions précancéreuses et cancéreuses du col par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, car la vaccination ne peut s'y substituer ¹⁷⁶. Depuis l'avis princeps, près de 10 révisions ont été proposées réaffirmant les recommandations précédentes en y intégrant le vaccin bivalent ¹⁷⁷. Le dernier avis du Haut Conseil de la Santé Publique datant du 21 octobre 2011 insiste sur la nécessité d'améliorer la couverture vaccinale grâce à un meilleur accès à la vaccination et à l'optimisation de son organisation ¹⁴. Cet avis était motivé par l'immunité de groupe procurée par une couverture vaccinale élevée par Gardasil® (autour de 80%) permettant une baisse significative des lésions

précancéreuses de haut grade et des condylomes chez les jeunes filles ainsi que les hommes hétérosexuels (non vaccinés) par protection croisée^{178,179}.

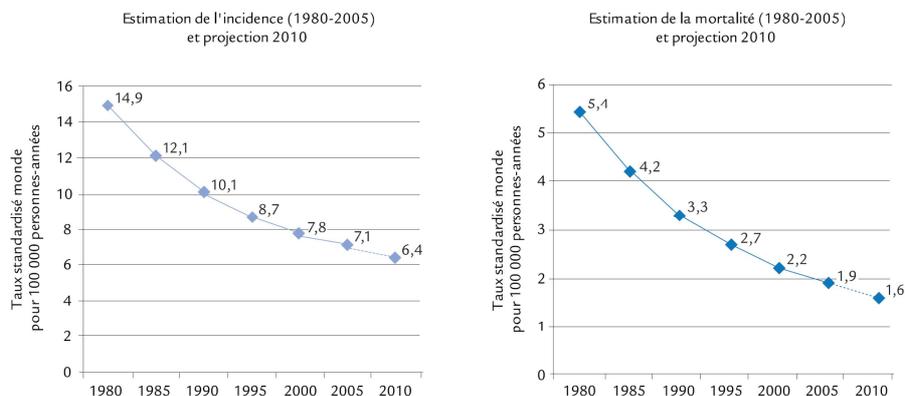
Malgré les recommandations de ce dernier avis dépassant le cadre d'un simple vaccin, cette stratégie d'intervention en France n'est toujours pas optimale puisque :

- les vaccins développés ne ciblent pas l'ensemble des génotypes oncogènes des HPV,
- la couverture vaccinale ne semble pas dépasser les 30% de la population-cible^{14,15},
- et, les coûts liés à la vaccination restent élevés avec un reste à charge moyen de 130 €¹⁸⁰.

2- Prévention secondaire : le dépistage du cancer du col utérin

Le cancer invasif du col utérin a capté l'intérêt des décideurs publics depuis les années 1960. Un programme de prévention secondaire basé sur le dépistage individuel a été mis en place depuis, permettant aux cohortes nées après 1938 de présenter une incidence basse (Figure 31). Cette baisse du taux d'incidence du cancer du col ainsi que la mortalité qui lui est attribuable ces trente dernières années, est le fruit de deux composantes : l'une liée au système de santé avec une amélioration de la prise en charge thérapeutique, l'autre relative aux politiques de santé publique, notamment le dépistage individuel par frottis cervico-utérin.

Figure 31 - Cancer du col de l'utérus – évolutions



Sources : D'après Belot A. et al. Rev Épidémiol Santé Publique. 2008 ;

Source : INCa (2010)¹⁸¹

Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus est recommandé aux femmes entre l'âge de 25 et 65 ans avec un rythme triennal après deux frottis annuels normaux¹⁸². Le test de référence repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU)⁹. Deux techniques existent actuellement : le frottis conventionnel dit « standard » et le frottis en milieu liquide dit « en couches minces ». La technique de frottis standard, décrite par *George Papanicolaou* en 1943, est la méthode la plus courante. Elle consiste à effectuer

un prélèvement avec une spatule d'Ayre associée à une brosse endocervicale au niveau de l'orifice cervical externe et de l'endocol. Les cellules prélevées sont étalées de façon uniforme sur une lame de microscope et fixées immédiatement. Ces prélèvements sont ensuite rapidement acheminés au laboratoire et interprétés par l'anatomo-cytopathologiste, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. Le frottis en couches minces consiste à prélever des cellules de l'endocol grâce à une brosse qui est immédiatement rincée dans un flacon contenant un conservateur cellulaire permettant le transport de l'échantillon au laboratoire où le prélèvement est étalé de façon standardisée sur une lame. Bien que le coût en soit plus élevé, cette technique présente des avantages puisqu'elle permet de conserver du matériel de réserve afin de réaliser des lames supplémentaires en cas de besoin ou de rechercher l'ADN des HPV ¹⁸³.

Bien que plusieurs systèmes de classification existent, seul le système de Bethesda est recommandé en France pour l'interprétation du frottis cervico-utérin par les anatomo-cytopathologistes (Figure 32).

Figure 32 - Les différents systèmes de classification des frottis cervico-vaginaux

HISTOLOGIE ATTENDUE							
MAL DEFINIE OU INCONNUE	NORMALE	MÉTAPLASIE ÉPIDERMOÏDE	MÉTAPLASIE ÉPIDERMOÏDE ATYPIQUE	DYSPLASIE LÉGÈRE	DYSPLASIE MODÉRÉE	DYSPLASIE SÉVÈRE	CARCINOME INVASIF
► Description cytologique							
Cellules peu nombreuses leucocytes, hématies, cellules altérées, lame brisée	Cellules normales différenciées : métaplasie, inflammation modérée	Inflammation significative ; gros noyau	Moins de 10% de cellules basales ou indifférenciées dyscaryotiques	10-20% de cellules basales indifférenciées dyscaryotiques	Plus de 30 % de cellules basales indifférenciées dyscaryotiques		Cellules carcinomateuses
► Classification Papanicolaou							
Classe 0	Classe 1	Classe 2	Classe 2 ou 3	Classe 3	Classe 4	Classe 5	
► Classification de Richart							
Classe 0	Classe 1	Classe 2	CIN 1	CIN 2	CIN 3		
► Organisation mondiale de la santé							
Non satisfaisant	Normale		Dysplasie légère	Dysplasie modérée	Dysplasie CIS sévère		Carcinome épidermoïde invasif
► Système Bethesda							
Non satisfaisant	Dans les limites de la normale	Atypies	SIL de bas grade	SIL de haut grade			Cancer épidermoïde
► Société américaine de cytologie							
Non satisfaisant	Absence de cellules anormales	Atypies épidermoïdes légères	Cytologie correspondant à une dysplasie légère	Cytologie correspondant à une dysplasie modérée	Cytologie correspondant à une dysplasie sévère		Cytologie correspondant à un carcinome invasif à cellules épidermoïdes

SIL : squamous intraepithelial lesions (lésions intraépithéliales) ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia (néoplasie cervicale intraépithéliale) ; CIS : cancer in situ.

Source : Riethmuller (2006) ¹⁸⁴

Initialement dédiée à la cytologie, cette classification a ensuite été proposée pour l'histologie. Cette classification propose deux groupes pathologiques : la lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LGSIL) regroupant infection à HPV et CIN1 ; et, la lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HGSIL) correspondant à la CIN2 et à la CIN3 ¹⁸⁵.

Malgré le recul de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin grâce au dépistage, certaines limites sont à noter. Le caractère spontané (individuel) du dépistage par frottis cervico-utérin fait que le taux de couverture demeure insuffisant (< 60%) ¹⁰. Par ailleurs, malgré une excellente spécificité, sa sensibilité reste médiocre et seulement 58% de lésions cancéreuses sont détectées. Ce défaut de sensibilité est certes compensé par la répétition des examens ⁸⁷, mais la cytologie seule ne permet pas de détecter de façon satisfaisante les patientes à risque de développer un cancer du col. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation du test HPV en cas de cytologie indéterminée ou ASC-US car de récentes études ont montré que son association au FCU fait mieux que le frottis seul, permettant une détection plus précoce des lésions ¹⁸⁶. Cependant, cette stratégie est onéreuse ce qui limite sa mise en place ¹⁸⁷.

VI- Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV

1- Intérêt du recours à la modélisation mathématique

L'épidémiologie théorique consiste à étudier les maladies infectieuses par le biais de modèles mathématiques ¹⁸⁸. Cette discipline, à la frontière de la médecine, de la biologie, de l'écologie et de la démographie ¹⁸⁹, a deux finalités. La première est cognitive visant une meilleure compréhension des phénomènes observés et de leurs déterminants. La seconde est opérationnelle permettant une prédiction quantitative dans une perspective d'aide à la décision en santé publique ¹⁹⁰. Étant une représentation simplifiée de la réalité, le modèle vise à reproduire un processus afin d'en dégager des informations peu accessibles par l'expérimentation et ainsi de prédire les dynamiques épidémiques ¹⁹¹. Les modèles mathématiques vont permettre d'étudier la résultante des choix individuels sur la population globale, de préciser les conséquences à long terme de la vaccination de masse, et d'aider au choix du calendrier vaccinal ¹⁸⁸.

Modéliser la transmission de l'infection génitale par les HPV va permettre de gérer les incertitudes autour de l'histoire naturelle de l'infection (persistance et clairance des différents géotypes) et d'évaluer l'impact global de la vaccination prophylactique en termes de réduction de la charge de morbidité, d'immunité grégaire et d'efficacité médico-économique.

2- Les différents types de modèles

Les premiers modèles mathématiques développés à la fin du XIXe siècle ^{192,193} présentaient un fort degré d'abstraction en abordant la maladie de manière globale, directement au niveau de la population, alors que les recherches épidémiologiques se focalisaient sur l'identification des facteurs de risque et de causalité au niveau de l'individu ¹⁹⁴. Néanmoins, ils ont formalisé le caractère non-linéaire du processus de transmission dû aux contacts contagieux se produisant localement entre les individus ¹⁹⁵. Ces premiers modèles épidémiques reposent sur le principe d'action de masse empruntée à la chimie réactionnelle ¹⁹⁶. Assimilés à des molécules se déplaçant dans une solution (ou un gaz), les individus se rencontrent au hasard et l'incidence de l'infection à l'instant $t+1$ est proportionnelle au produit des densités des sous-populations susceptibles et infectieuses à l'instant t ¹⁹⁷. Les effets non-linéaires des interactions se produisant au niveau individuel sont ainsi simplement représentés au niveau de la population grâce à un système d'équations différentielles. L'intégration progressive dans les modèles dynamiques de sources d'hétérogénéité intrinsèques aux individus et à leurs contacts a permis l'exploitation des observations empiriques. Les modèles méta-

populationnels ¹⁹⁵, faisant appel aux équations différentielles, sont particulièrement adaptés à l'exploration des effets liés à la structuration en communautés d'une population (Figure 33). Cependant, ils demeurent insuffisants pour prendre en compte certains détails au niveau individuel susceptibles d'affecter profondément la dynamique globale de l'infection. Conscients de cette faiblesse, les modélisateurs ont opéré un changement méthodologique majeur en s'orientant vers des modèles individus-centrés ¹⁹⁸. Ces modèles dont les changements d'états interviennent au niveau des individus peuvent exhiber des comportements « inattendus » au regard de la fonction de transition de l'individu. Ils permettent ainsi de comprendre et de prédire des comportements globaux issus de dynamiques individuelles, à un niveau agrégé ¹⁹⁹.

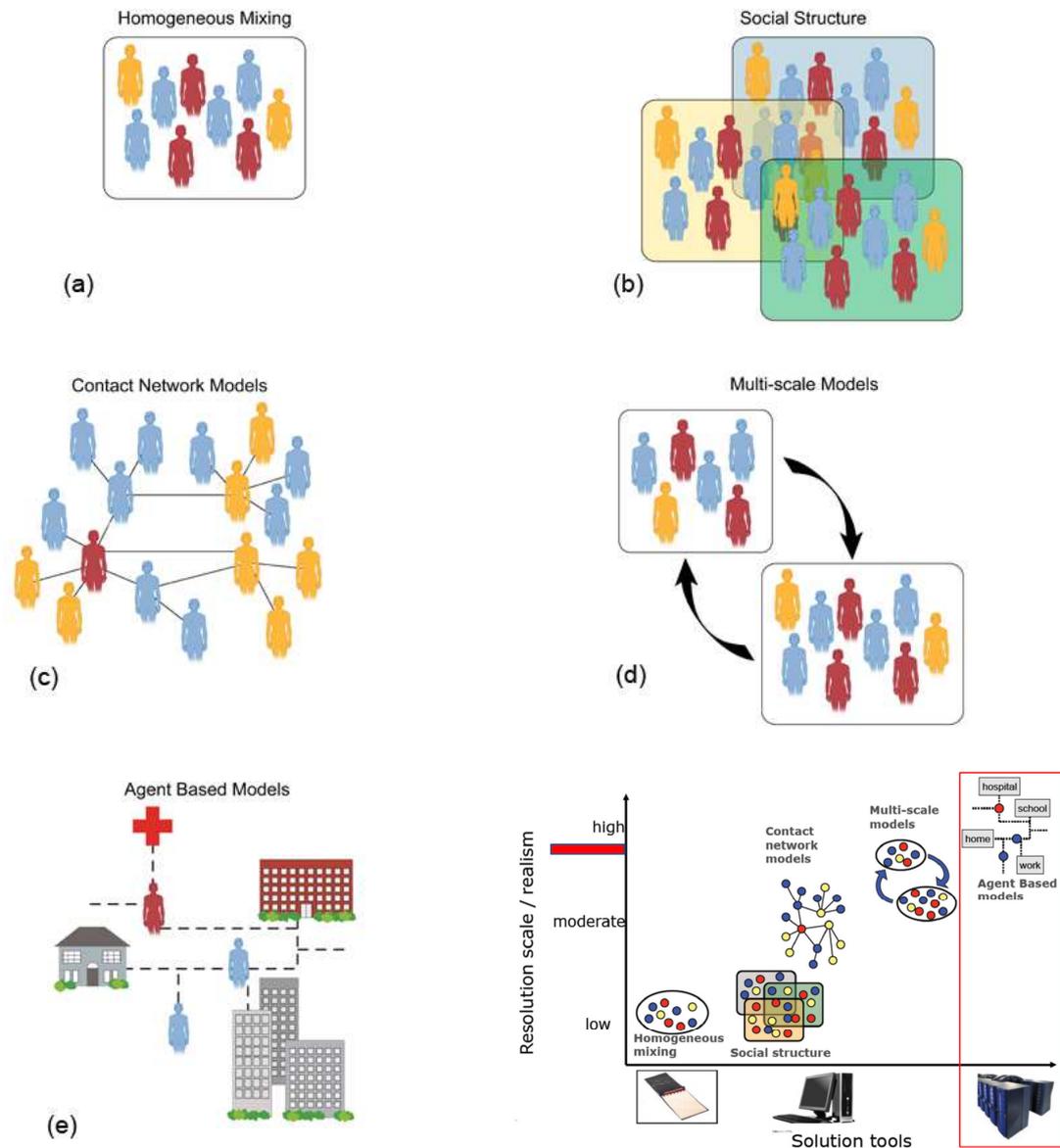
Différentes approches ont été élaborées afin de représenter la transmission de la maladie entre les individus, distribués dans un réseau d'interaction. La modélisation individu-centrée s'est inspirée de la théorie des réseaux sociaux dans le but d'étudier les effets de la topologie du réseau de contacts individuels sur la dynamique épidémique globale ¹⁹⁷.

Une première approche regroupe des modèles individus-centrés analysant la dynamique de l'infection dans des réseaux théoriques statiques, aux propriétés topologiques spécifiées a priori. C'est le cas des automates cellulaires où la probabilité d'infection pour un individu susceptible, représenté par une cellule, est déterminée par le nombre de cellules infectées qui lui sont connectées ²⁰⁰. D'autres modèles analytiques reposant sur la théorie de la percolation ont été proposés. La diffusion de la maladie dans la population y est assimilée à celle d'un fluide dans un milieu poreux ^{201,202}. Quel que soit le choix méthodologique au sein de cette première catégorie, l'accent y est mis sur l'hétérogénéité des connexions individuelles par lesquelles la maladie peut transiter sans que soient considérés les processus de mobilité, de rencontre, de liaison et de séparation entre les individus.

Une seconde catégorie de modèles individus-centrés a été proposée de manière à représenter avec davantage de réalisme les structures socio-spatiales qui influencent la dynamique de l'infection. Ce sont les systèmes multi-agents, composés d'un ensemble d'agents situés dans un environnement et dotés de règles d'action et d'interaction, qui permettent de représenter explicitement les comportements par lesquels les individus entrent en contact ^{197,203}. Ces modèles sont développés selon une approche constructiviste avec des réseaux de contacts qui ne sont plus définis a priori mais se construisant au cours des simulations et pouvant être caractérisés a posteriori ^{204,205}. Les connexions ne représentent alors plus des contacts potentiels mais les contacts qui se sont effectivement produits au cours de la période

simulée ¹⁹⁷. Ces réseaux du monde réel se trouvent dans une situation intermédiaire entre le réseau à trame régulière et le réseau totalement aléatoire, où les connexions sont établies au hasard entre les individus ²⁰⁶⁻²⁰⁸.

Figure 33 - Différents types de modèles



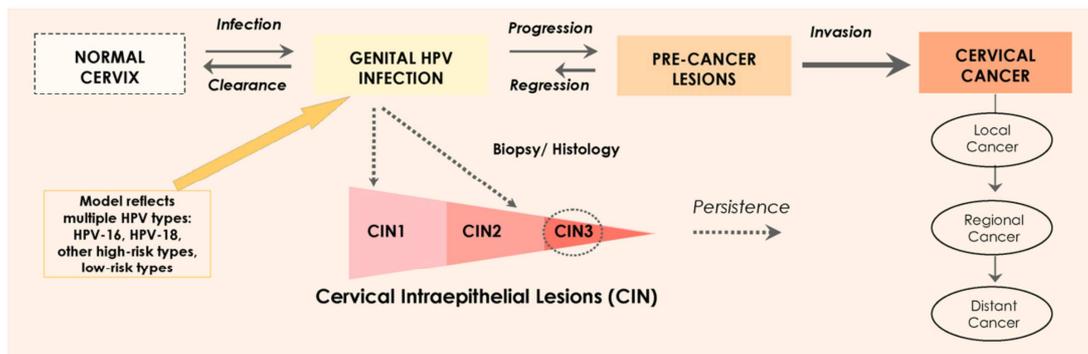
Sources : Schwartz et al. (2010) ²⁰⁹ & Colizza et al. (2007) ²¹⁰

3- Choix du modèle à adopter

L'ensemble des modèles envisagent l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV comme une séquence de transitions entre états sanitaires mutuellement exclusifs ²¹¹ (Figure 34). En fonction du degré de détail que l'on souhaite atteindre, les états sanitaires peuvent être multipliés ou stratifiés. Par exemple, l'état sanitaire correspondant à l'infection par les HPV

peut être détaillé de façon à intégrer le génotype (HPV-16, HPV-18...) ou le niveau de risque (HR-HPV, LR-HPV...); de même pour les lésions néoplasiques qui peuvent être stratifiées en fonction du stade oncogène (CIN1, CIN2/3...), etc. Ces différents découpages dépendent évidemment de la question à laquelle on souhaite répondre, du type de modèle et des données disponibles.

Figure 34 - Schéma de micro-simulation du modèle d'histoire naturelle de la carcinogénèse du col utérin



Source : Kim et al. (2008) ²¹¹

Le niveau de complexité de plus en plus élevé des modèles nécessite l'usage de paramètres de plus en plus nombreux (tels que la prévalence génotypique des HPV suivant l'âge, l'incidence du cancer du col par âge ou encore la distribution génotypique des HPV dans les CIN) dont les valeurs initiales sont rarement disponibles. Les techniques de calibration de modèle visant à ajuster ces paramètres inconnus aux données empiriques sont en pleine croissance ²¹²⁻²¹⁴. De nombreuses approches s'offrent aux modélisateurs souhaitant évaluer l'incertitude autour de ces paramètres inconnus et leur variabilité. Elles sont détaillées dans l'article de *Brisson et Edmunds* ²¹⁵.

Les modèles peuvent être généralement classés suivant plusieurs dimensions en fonction de la présence de certains attributs génériques tels que :

- L'interaction des populations au sein du modèle, possible ou pas (modèles dynamiques versus statiques) ;
- Le renouvellement des générations avec la possibilité ou pas d'entrée dans le modèle de nouvelles populations (modèles ouverts versus fermés) ;
- La gestion des probabilités de transition, soit régies par le hasard, soit fixes (modèles stochastiques versus déterministes) ;
- La simulation du comportement de la population, soit grâce à des valeurs reproduisant les comportements moyens de la population (modèles agrégés), soit à un niveau inférieur où les comportements des individus constituant la population sont gardés en mémoire (modèles individus-centrés) ²¹¹.

La taxonomie des structures de modèles a été codifiée par *Brennan et al.* ²¹⁶, en 2006, reprenant le découpage précédent et y intégrant la gestion du temps lors de la simulation (Figure 35).

Figure 35 - Taxonomie des structures de modèles

		A	B	C	D
		Cohort/Aggregate Level/Counts		Individual Level	
		Expected value, Continuous state, Deterministic	Markovian, Discrete State, Stochastic	Markovian, Discrete State, Individuals	Non-Markovian, Discrete State, Individuals
1	No Interaction Allowed	Decision Tree Rollback	Simulated Decision Tree (SDT)	Individual Sampling Model (ISM): Simulated Patient-Level Decision Tree (SPLDT)	
	Untimed				
2	No Interaction Allowed	Markov Model (Evaluated Deterministically)	Simulated Markov Model (SMM)	Individual Sampling Model (ISM): Simulated Patient-Level Markov Model (SPLMM) (variations as in quadrant below for patient level models with interaction)	
	Timed				
3	Interaction Allowed	System Dynamics (Finite Difference Equations, FDE)	Discrete Time Markov Chain Model (DTMC)	Discrete-Time Individual Event History Model (DT, IEH)	Discrete Individual Simulation (DT, DES)
	Discrete Time				
4	Interaction Allowed	System Dynamics (Ordinary Differential Equations, ODE)	Continuous Time Markov Chain Model (CTMC)	Continuous Time Individual Event History Model (CT, IEH)	Discrete Event Simulation (CT, DES)
	Continuous Time				

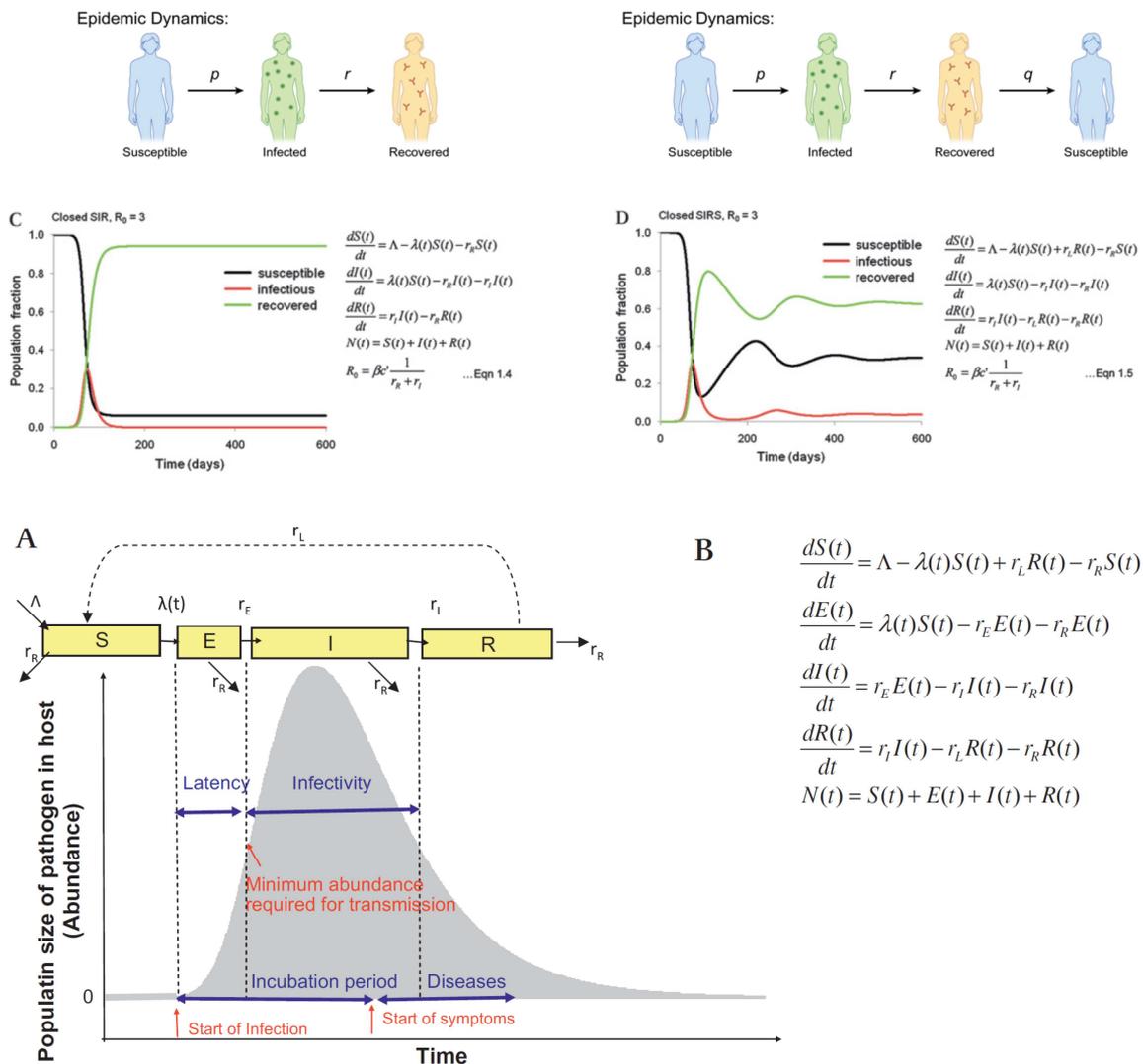
Source : *Brennan et al.* ²¹⁶

3.1- Modèle statique versus dynamique

Au sein des modèles statiques, les interactions explicites entre les individus ne sont pas modélisées et la force d'infection est constante au cours du temps, même si elle peut varier entre les individus en fonction de leurs caractéristiques. L'introduction de la vaccination dans ces modèles va permettre de protéger une partie de la population de l'infection mais les individus non vaccinés ne pourront pas bénéficier de l'immunité de groupe ²¹³. La prévalence de l'infection au sein de la population va évoluer suite à l'introduction de la vaccination ce qui va changer le risque individuel d'exposition à l'infection au cours du temps ¹⁹. Ce processus ne pourra pas être capté par un modèle statique n'autorisant pas les interactions entre les individus. C'est pour cela que leurs sont souvent préférés les modèles de transmission dynamiques dans lesquels la force de l'infection varie au cours du temps en fonction de l'état du système ²¹. Les modèles dynamiques consistent à diviser la population en autant de compartiments que d'états cliniques et à connecter ces compartiments entre eux par

des flux d'individus ²¹⁷. Le plus simple de ces modèles « compartimentaux » est le modèle SI qui ne contient que deux classes d'individus : ceux qui sont indemnes la maladie (compartiment S pour « susceptible ») et ceux qui en sont infectés (compartiment I pour « infected »). Ce modèle est adapté pour les maladies incurables puisque les individus ayant intégré le compartiment I ne peuvent plus retourner dans le compartiment S (c'est le cas de l'infection à VIH par exemple). Si l'on souhaite prendre en compte le phénomène d'immunité acquise, il faut alors rajouter un compartiment R (pour « recovered » ou guéri). En fonction du caractère temporaire ou permanent de l'immunité, le compartiment R peut être relié au compartiment S. En fonction de la précision que l'on souhaite donner au modèle, on peut faire intervenir d'autres compartiments. Un exemple en est le compartiment E (pour « exposed ») qui rendra compte d'une période de latence entre l'infection d'un individu et sa contagiosité.

Figure 36 - Exemples de modèles compartimentaux : SIR, SIRS et SEIR



Source : Mishra et al. (2010) ²¹⁸

3.2- Modèle déterministe versus stochastique

Une fois la structure du modèle spécifiée, il faut en rédiger le squelette mathématique. Deux options s'offrent au modélisateur : les modèles déterministes qui font appel aux équations différentielles, et les modèles stochastiques qui tiennent compte du hasard.

Dans un cadre déterministe, le paramètre-clé est la force d'infection λ qui rend compte du processus de contamination. Elle exprime la probabilité qu'un individu susceptible contracte l'infection. Dans le cadre de l'infection par les HPV, cette probabilité s'écrit :

$$\lambda = \frac{\beta I}{N}$$

avec β = taux de contact infectieux (constante de proportionnalité),

I = nombre d'individus infectés,

et N = nombre total d'individus dans la population.

Cette écriture s'interprète comme une *transmission fréquence dépendante* où la force de l'infection est proportionnelle à la proportion d'infectés dans la population. Cette approche est privilégiée ici car l'infection est directement transmissible avec un nombre de contacts fixes. C'est donc la proportion de ces contacts faits avec des individus infectés qui est réellement importante. La force de l'infection dépend simultanément des propriétés intrinsèques de la population ainsi que de celles de la maladie infectieuse. C'est ce paramètre λ qui va faire passer les individus du compartiment S au compartiment I. Or, la préoccupation de l'épidémiologiste est de savoir si une épidémie risque de survenir. La réponse à cette question découle du système d'équations différentielles. Une épidémie implique qu'il y ait plus d'individus infectés que de nouveaux guéris ce qui revient à dire : $\lambda > \gamma + \mu$ avec γ = taux de transition entre les compartiments I et R, et μ = taux constant de mortalité.

Dans le cadre d'une *transmission fréquence dépendante*, la condition pour qu'une épidémie survienne s'exprime comme tel : $\frac{\beta S}{\gamma + \mu} > 1$ ou simplement $R > 1$ avec R le nombre de reproduction de l'infection. Ce résultat est connu sous le nom de théorème du seuil en épidémiologie intégrative. Le nombre de reproduction R dépend du nombre d'individus susceptibles dans la population (S) qui évolue au cours du temps. Il n'est donc pas très informatif. On lui préfère souvent sa valeur initiale R_0 , appelée nombre de reproduction de base, qui correspond au nombre moyen d'infections secondaires dues à l'introduction d'un

individu infecté (cas index) dans une population entièrement constituée d'individus susceptibles. C'est le produit du taux de transmission β et de la durée moyenne d'infection.

Certains auteurs décomposent la force d'infection β en deux paramètres : β' probabilité de transmission par contact infectieux (propriété intrinsèque de l'infection), et c fréquence de contacts entre individus (propriété intrinsèque de la population).

Dans le cadre de l'infection à HPV, le paramètre c renvoie à la modélisation des interactions sexuelles, élément central de la transmission du virus. Les interactions sexuelles peuvent être modélisées soit comme des relations de couple (formations et ruptures d'unions) soit comme des contacts sexuels. Ce choix n'est pas anodin puisqu'il n'engage pas la même durée et influence la probabilité de transmission. Les modèles d'évaluation de la vaccination anti-HPV décrits jusque-là sont dotés d'une première étape modélisant l'incidence de l'infection génitale à HPV. Ceux qui font le choix de modéliser les contacts entre individus rapportent souvent des estimations de nombre de partenaires récents (12 derniers mois ou 5 dernières années)^{211,219}. Or cette vision est réductrice puisqu'elle ne constitue pas un véritable modèle de mélange (*mixing model*) pour les interactions sexuelles.

La plupart des modèles de transmission des HPV sont déterministes et les événements qui s'y produisent suivent des valeurs de paramètres fixées (valeurs moyennes des paramètres). La simple introduction de la variable « âge » fait intervenir un *kernel* d'interaction entre les âges, nécessitant des équations intégréo-différentielles difficiles à résoudre et un très grand nombre de paramètres à estimer²²⁰. Une possibilité pour contourner cette difficulté est la discrétisation de l'âge avec l'introduction de matrices de transition. Les modèles matriciels consistent à introduire plusieurs compartiments pour chaque état sanitaire et à exprimer le passage d'un compartiment à un autre grâce à des équations matricielles²²¹. Une seconde option est le recours aux modèles stochastiques qui autorisent la survenue aléatoire d'événements. Ils permettent de prendre en compte l'ensemble des caractéristiques de l'individu pour modéliser sa probabilité de passage d'un état sanitaire à un autre, et ainsi de pouvoir intégrer, dans la dynamique de transmission, l'influence de son âge et de ses comportements sexuels. L'inconvénient de ces modèles réside dans les temps de calcul importants qu'ils requièrent.

Les modèles individus-centrés sont évidemment stochastiques puisque l'échantillonnage des individus se fait de façon randomisée lors de la micro-simulation. Même avec des valeurs de paramètres fixés dans un modèle de micro-simulation, la réalisation de chaque transition d'un individu donné peut différer d'une personne à l'autre, du fait du hasard. L'hétérogénéité

associée à l'échantillonnage individuel (incertitude de 1^{er} ordre) lors de la micro-simulation diffère de l'hétérogénéité liée aux valeurs des paramètres (incertitude de 2nd ordre). Il ne faut donc pas confondre cette incertitude (*uncertainty*) avec la variabilité (*variability*) qui fait référence à l'hétérogénéité à travers les sous-groupes ou dans une population (liée par exemple à un découpage suivant l'âge ou le sexe)²¹¹.

3.3- Modèles agrégés versus individus-centrés

Dans les modèles agrégés, les individus sont assignés à des compartiments représentant des états sanitaires et les mouvements entre ces compartiments dépendent de l'état sanitaire de l'individu ou d'autres variables pertinentes. Les individus au sein de chaque compartiment transitent en fonction des valeurs des paramètres du système global (niveau agrégé). Le modèle enregistre les effectifs dans chaque compartiment au cours du temps. Plusieurs caractéristiques peuvent être modélisées dans ce type de modèles mais plus on augmente ces caractéristiques plus le modèle « population moyenne » devient complexe et difficile à manier. La grande majorité des modèles publiés pour les cancers liés aux HPV sont de ce type^{21,211}.

Au contraire, un modèle individu-centré (modèle de micro-simulation) garde en mémoire le comportement de chaque individu au sein de la population, permettant ainsi l'expression systématique d'une hétérogénéité au sein des comportements. La possibilité de tracer l'histoire de vie d'un individu se révèle être un atout majeur lorsque les comportements analysés varient (ce qui est le cas pour l'interaction sexuelle) ou lorsque l'intervention de santé publique est faite à la carte (ce qui est le cas pour le dépistage)²¹¹.

VII- Premier modèle développé à partir des données agrégées

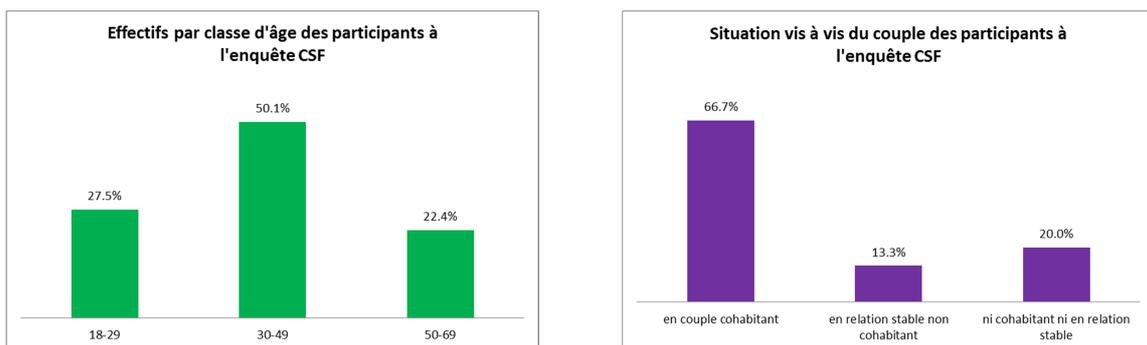
Nous avons ainsi développé une plateforme de modélisation destinée à l'étude des contacts sexuels basée sur des données démographiques détaillées. Cette plateforme est ensuite utilisée pour étudier la dynamique de transmission des infections génitales par les HPV, dans une perspective d'évaluation de l'efficacité médico-économique de la vaccination prophylactique anti-HPV. L'implémentation est menée dans l'environnement de programmation NetLogo[®].

1- Matériel et méthodes

1.1- Description des données

Les données exploitées sont celles de l'enquête « Contexte de la Sexualité en France » (CSF). Cette enquête a été réalisée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et l'Institut National des Etudes Démographiques (INED) entre septembre 2005 et mars 2006²². Menée sur un échantillon aléatoire de 12 364 individus de la population française âgés de 18 à 69 ans, elle regroupe les données déclaratives de 6824 femmes et 5540 hommes, nés entre la seconde moitié des années 1930 et la seconde moitié des années 1980. Quelques caractéristiques des individus interrogés sont reportées Figure 37. Les participants ont été interviewés par téléphone. Ceux possédant exclusivement des téléphones mobiles et un échantillon d'abonnés inscrits sur liste blanche et sur liste rouge ont bénéficié d'une version courte du questionnaire. Cette version courte reprenait néanmoins les principaux indicateurs de la biographie sexuelle. Une pondération a accompagné le calcul des pourcentages de façon à maintenir la représentativité de la population française²²².

Figure 37 - Caractéristiques des participants à l'enquête CSF

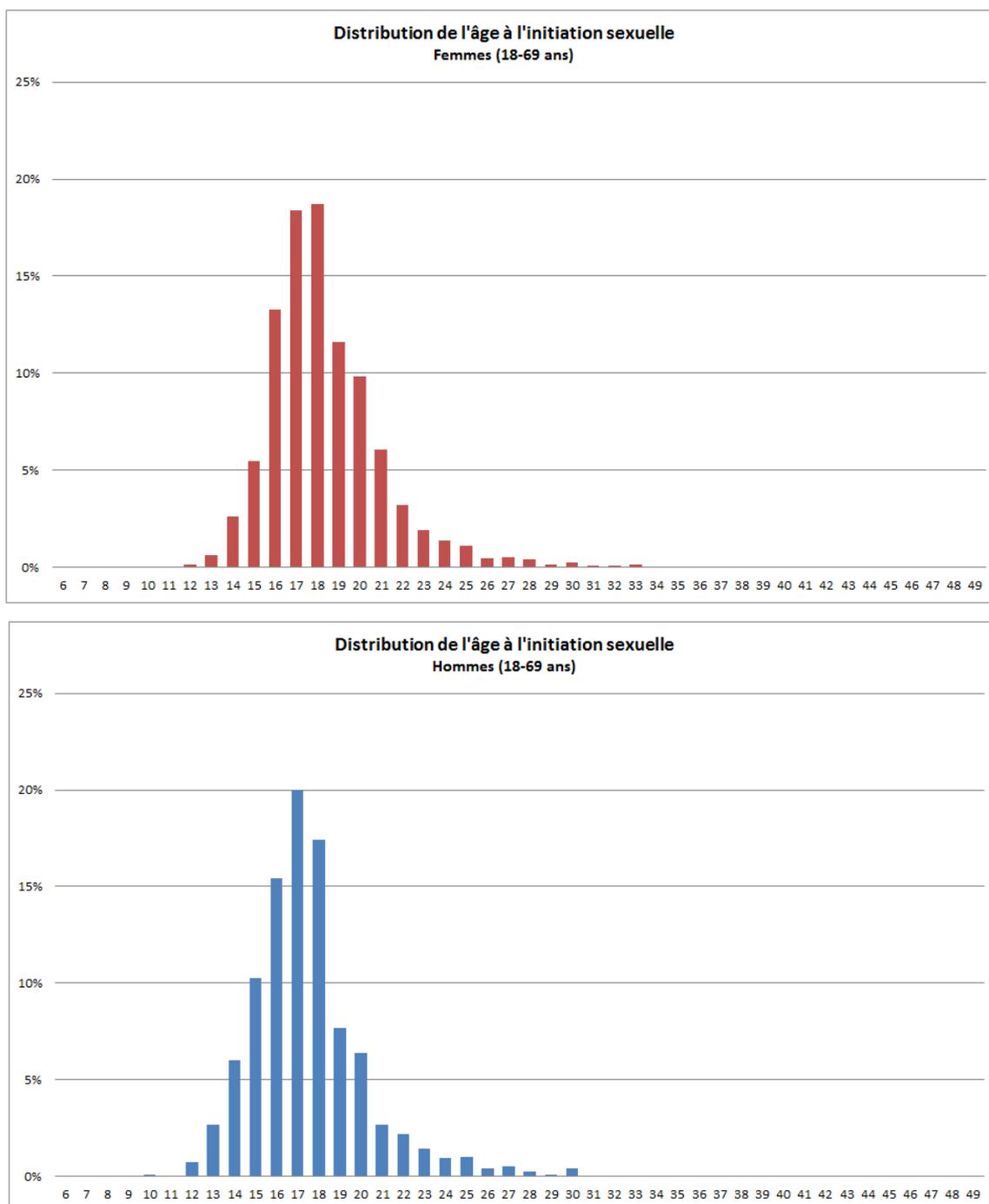


Données : Enquête CSF (2008)²²

Nous ne disposons que des données agrégées issues de la base de donnée constituée par *Bajos et al.*. L'analyse de ces données empiriques montre un âge médian d'entrée dans la vie sexuelle de 17 ans chez les hommes et de 18 ans chez les femmes, toutes générations confondues entre 18 et 69 ans (Figure 38). En stratifiant sur l'âge, on observe une baisse

importante de l'âge au premier rapport sur les 50 dernières années. Chez les hommes, l'âge médian au premier rapport est passé de 18,8 ans pour les générations âgées de 65 à 69 ans, à 17,7 ans pour les jeunes générations (25-35 ans). En ce qui concerne les femmes, pour les mêmes générations, cet âge, initialement à 20,6 ans a chuté à 18,2 ans provoquant ainsi un rapprochement des âges des hommes et des femmes au premier rapport.

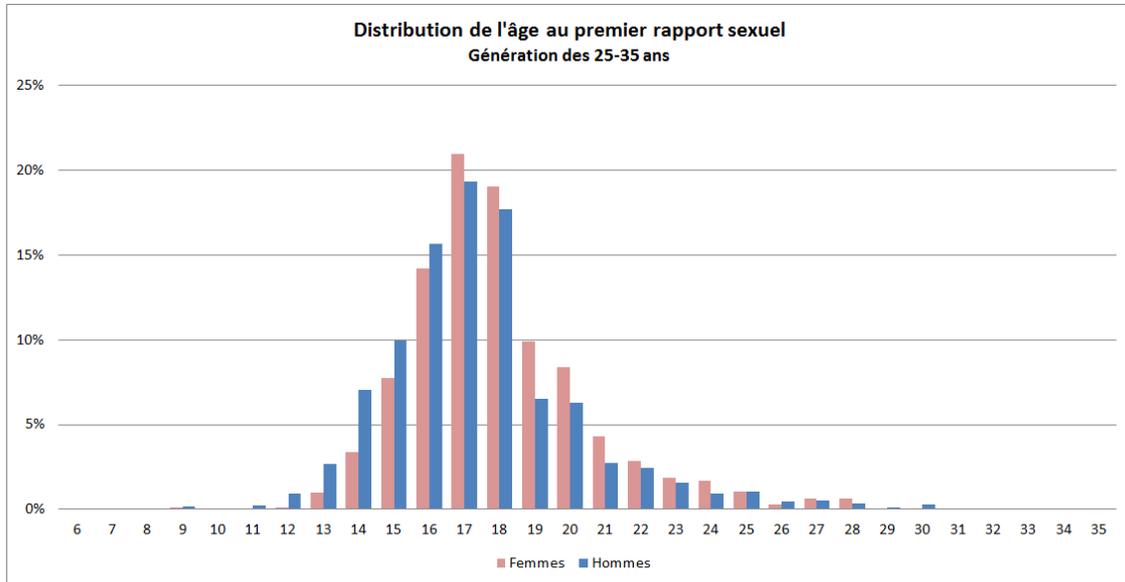
Figure 38 - Âge à l'entrée dans la vie sexuelle chez les 18-69 ans



Données : Enquête CSF (2008) ²²

Alors que les femmes appartenant aux générations les plus âgées connaissaient leur initiation sexuelle deux ans plus tard en moyenne que les hommes, il n'y a plus aujourd'hui que quelques mois de différence (Figure 39).

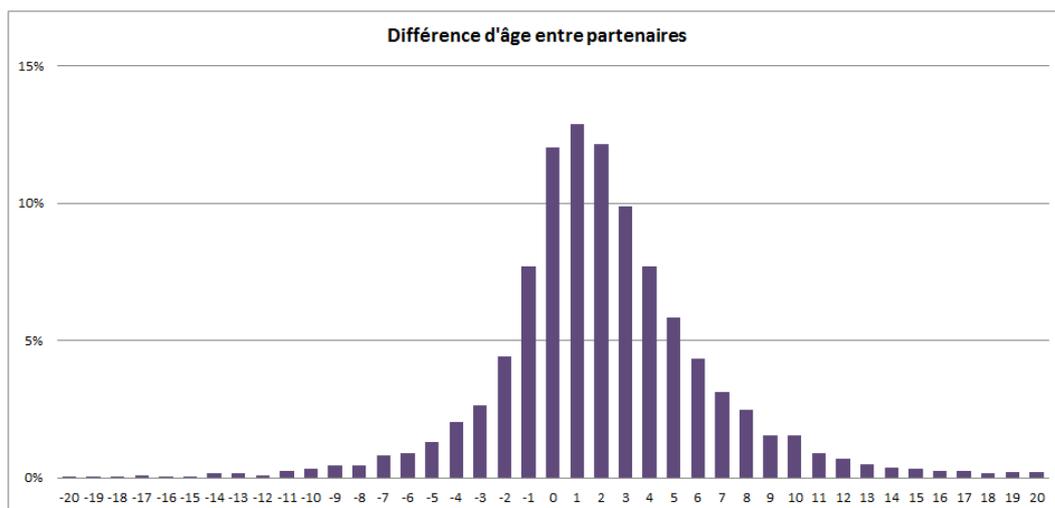
Figure 39 - Âge à l'entrée dans la vie sexuelle chez les 25-35 ans



Données : Enquête CSF (2008)²²

D'autres caractéristiques relatives au premier rapport se dégagent dans cette enquête notamment le choix du sexe et de l'âge du partenaire. Ainsi, la première expérience sexuelle est quasi exclusivement hétérosexuelle (femmes (99,6%) et hommes (98,6%)) et, environ 50% des premiers partenaires des femmes continuent à être plus âgés, même pour les générations les plus jeunes.

Figure 40 - Histogramme d'écart d'âge entre les hommes et leur dernière partenaire au cours des 12 derniers mois

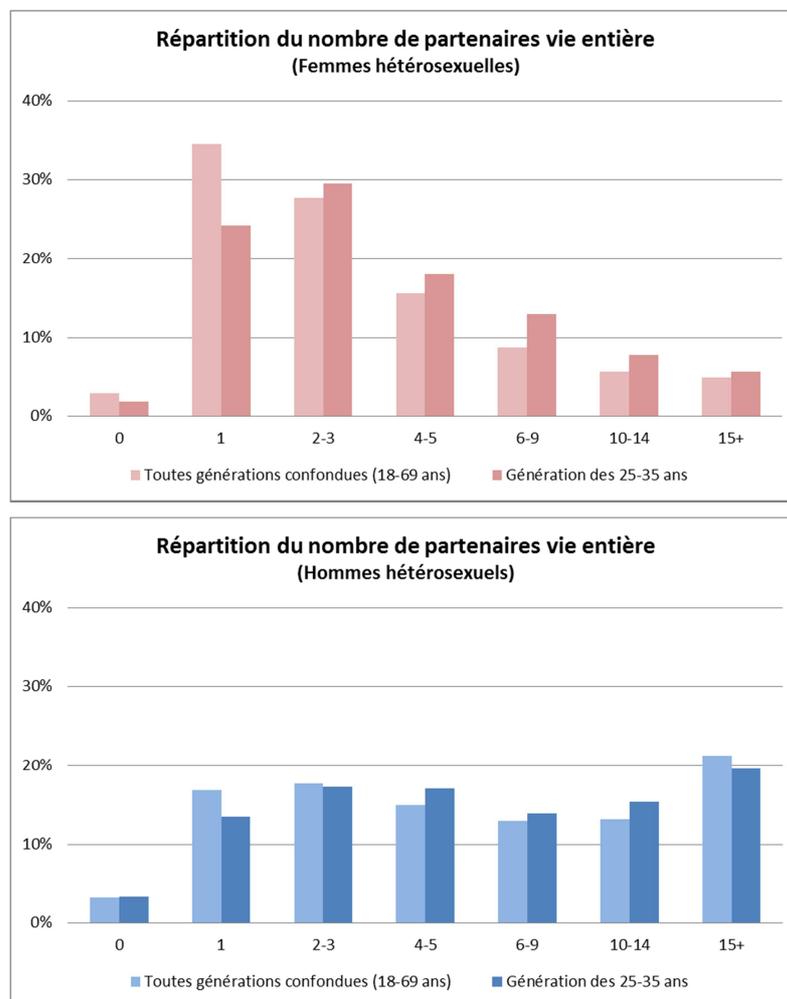


Données : Enquête CSF (2008)²²

L'initiation sexuelle montre bien l'asymétrie persistante des échanges entre partenaires qui se poursuit, mais dans une moindre mesure, au cours de la vie sexuelle des individus. En effet, l'analyse de l'écart d'âge entre les hommes et leur dernière partenaire au cours des douze derniers mois montre que les hommes ont tendance à s'apparier avec des femmes plus jeunes qu'eux (d'un an à une dizaine d'années), de même âge ou légèrement plus âgées (d'un an à cinq ans) (Figure 40).

Tous âges confondus, 34% des femmes et 16% des hommes déclaraient n'avoir eu qu'un seul partenaire au moment de l'interrogatoire en 2006 et un peu plus de 10% des femmes hétérosexuelles déclarent avoir eu dix partenaires ou plus au cours de leur vie contre 33,4% des hommes (Figure 41).

Figure 41 - Répartition du nombre de partenaires sexuels vie entière



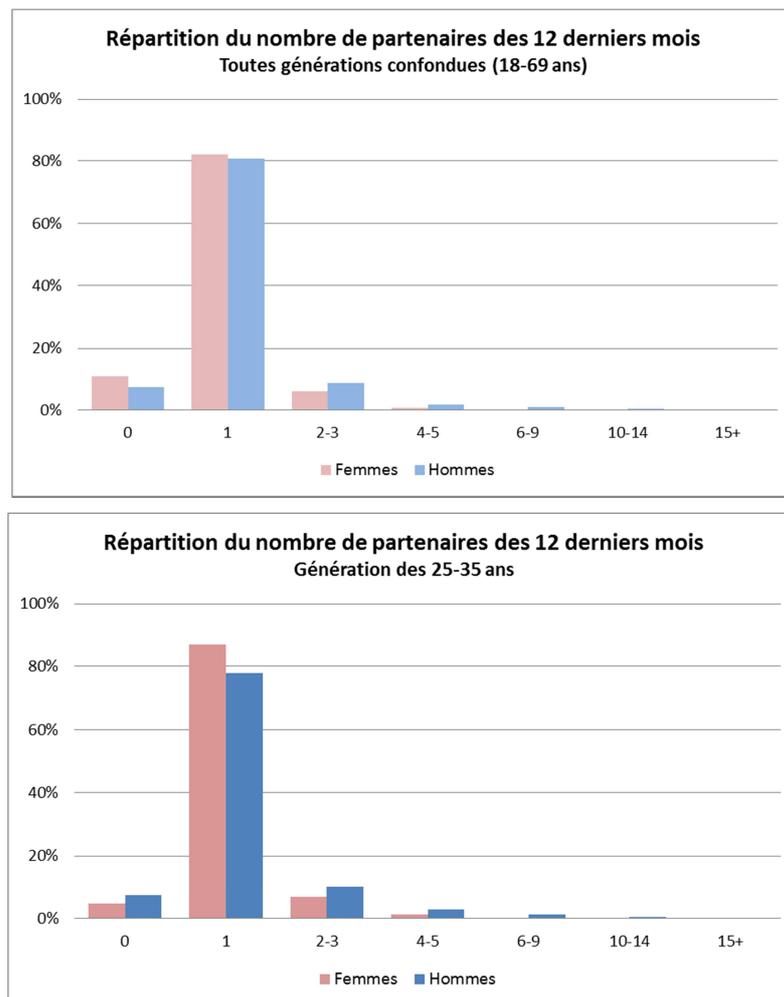
Données : Enquête CSF (2008) ²²

La définition du partenaire n'est d'ailleurs pas la même pour une femme que pour un homme puisque les femmes ne comptabilisent que les partenaires qui ont eu une importance affective dans leur vie ²². Une des contraintes que nous allons d'ailleurs rencontrer dans l'exploitation

de ces données sera de faire la part entre le partenariat amoureux et la sexualité dans une perspective de modélisation de comportements sexuels susceptibles de transmettre une pathologie infectieuse.

Concernant le nombre de partenaires récents, souvent défini comme ceux des douze derniers mois, les individus enquêtés rapportaient en grande majorité un partenaire en moyenne dans la dernière année. Très peu (moins de 10%) en rapportaient plus, autant chez les hommes que chez les femmes (Figure 42).

Figure 42 - Répartition du nombre des partenaires sexuels récents (12 derniers mois)



Données : Enquête CSF (2008)²²

Forts de ces constats, nous avons tenté de modéliser l’histoire naturelle de la vie sexuelle d’un individu à partir des données agrégées de l’enquête CSF qui fournissent, pour chaque génération (c’est-à-dire année de naissance) :

- la répartition des personnes selon l’âge à l’initiation sexuelle. Elles seront utilisées pour estimer des taux d’entrée dans la vie sexuelle ;

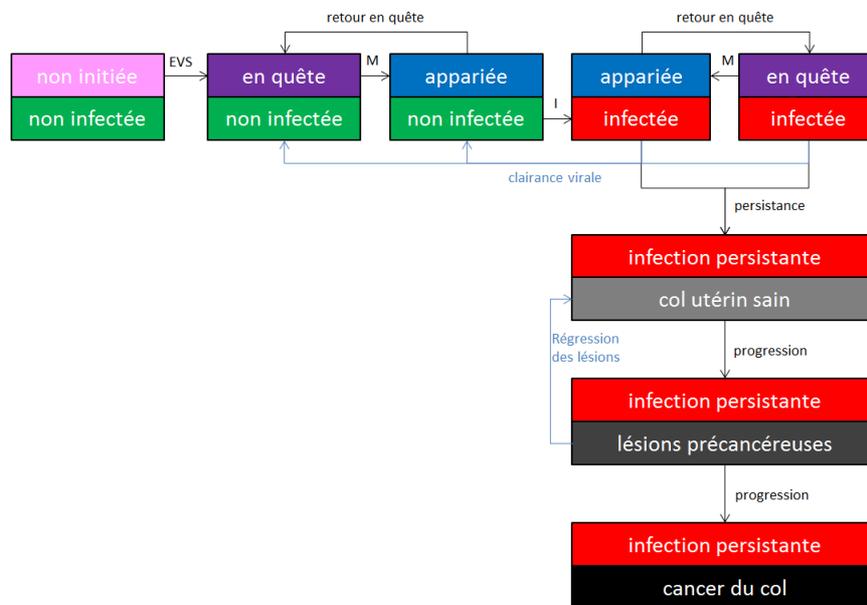
- le nombre de partenaires sexuels des douze derniers mois. Elles seront exploitées pour modéliser le choix du partenaire lors de l'appariement ;
- le nombre de partenaires sexuels, vie entière. Elles seront employées pour modéliser l'acquisition de nouveaux partenaires.

Une fois ces quantités estimées, elles serviront à alimenter le modèle individu-centré, qui sera implémenté sur l'environnement de programmation NetLogo[®].

1.2- Structure du modèle

Nous proposons dans ce travail un modèle individus-centré décrivant simultanément l'histoire naturelle des contacts sexuels et la transmission de l'infection génitale par les HPV. La Figure 43 illustre ce modèle en prenant pour exemple un individu de sexe féminin.

Figure 43 - Modèle de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV



Une femme, initialement « naïve » de tout contact sexuel (**non initiée**) et de tout germe (**non infectée**), va se mettre « **en quête** » d'un partenaire lorsque son âge sera supérieur ou égal à l'âge auquel elle sera appétente à acquérir un premier partenaire sexuel. Cette appétence à acquérir le premier partenaire est contrôlée par une procédure d'entrée dans la vie sexuelle (**EVS**) qui définit pour chaque individu l'âge à l'initiation sexuelle grâce au modèle Picrate. Une fois « **en quête** » (et toujours **non infectée**), cette femme se retrouve sur une liste active d'individus appétant à l'appariement avec un partenaire sexuel du sexe opposé (*mating market*²²³). Une procédure d'appariement (**M** pour « match ») contrôle le choix du partenaire

et la mise en contact sexuel. Si elle s'apparie à un individu séro-discordant, son partenaire lui transmettra un ou plusieurs génotypes de HPV à l'origine d'une infection génitale (I).

Qu'elle ait été infectée ou pas, une fois « appariée », la femme en question est retirée du *mating market* jusqu'à sa prochaine appétence à rencontrer un nouveau partenaire. Cette nouvelle étape est contrôlée par la procédure de recrutement de nouveaux partenaires modélisée par un processus poissonien ou suivant une binomiale négative.

Contrairement au modèle précédent que nous avons développé pour modéliser la transmission de l'infection à gonocoques, ce modèle ne comptabilise que l'initialisation des contacts sexuels et non les relations de couple dans leur durée. Ce choix s'explique par la forte transmissibilité des HPV lors d'un contact sexuel (50 à 90% des cas). La rupture programmée des appariements permet néanmoins de mettre en place une dynamique des contacts. Les procédures contrôlant les transitions entre les différents états seront détaillées ultérieurement.

1.3- Modélisation des contacts sexuels

La première étape de ce travail consiste à mettre en place un modèle des contacts sexuels d'une population fictive dont les caractéristiques sont semblables à celles de la population française. Les données sont celles de l'enquête « Contexte de la Sexualité en France ». Une difficulté ici est de produire des mécanismes de simulation, appuyés sur ces données, et qui reproduisent le comportement de la population. Nous proposons dans ce travail une histoire naturelle des contacts sexuels se décomposant en trois temps : l'entrée dans la vie sexuelle active, le choix du partenaire pour l'appariement et le recrutement de nouveaux partenaires.

1.3.1- Entrée dans la vie sexuelle

Les phénomènes d'entrée dans une situation nouvelle (telle que l'initiation sexuelle) ont des caractéristiques communes. Concentrés dans un groupe d'âge, ils sont cumulatifs et touchent *in fine* une fraction assez élevée de la population²²⁴. La proportion de personnes ayant connu l'événement à l'âge x suit une courbe de type sigmoïde, que l'on cherche ici à modéliser.

Le premier modèle mathématique décrivant l'initiation sexuelle est sans doute le modèle de nuptialité de Coale-McNeil²²⁵. Développé dans les années 1970, ce modèle prévoit que le risque de mariage, $r(x)$, à l'âge x , est ajusté par une fonction de Gompertz :

$$r(x) = r_0 e^{-\alpha e^{-\beta x}}$$

Ce gold-standard de la modélisation démographique a été récemment revu par *Matthews et al.* qui proposent une nouvelle approche de l'ajustement du schéma par âge d'entrée dans une nouvelle situation telle que le premier mariage, la première naissance, le premier emploi, l'initiation sexuelle²²⁴... Ces auteurs décrivent un modèle utilisant trois paramètres :

- a_0 , l'âge minimal à l'événement,
- p_{max} , la proportion maximale de la population qui connaîtra l'événement,
- r_{max} , le taux maximal de recrutement.

Nous avons appliqué ce modèle au cas de l'initiation sexuelle des hétérosexuels résidant en France. Le risque d'entrée dans la vie sexuelle est donné par la formule suivante :

$$r(a) = r_{max} \left\{ 1 - e^{-1/2(r_{max})^2(a-a_0)^2} \right\}$$

Les données empiriques sont issues de l'enquête Contexte de la Sexualité en France (CSF). Elles fournissent, pour chaque génération (année de naissance), la répartition des personnes selon l'âge à l'initiation sexuelle. Nous avons reconstitué les effectifs correspondants puis calculé pour chaque paire (âge courant, âge à l'initiation), la probabilité de survenue telle que :

$$p(a) = p_{max} \left\{ 1 - e^{-r_{max}(a-a_0) + [\sqrt{2\pi}(N_c(r_{max}(a-a_0)) - 1/2)]} \right\}$$

L'entrée dans la vie sexuelle d'un individu i est modélisée comme une variable aléatoire X_i qui suit une loi de Bernoulli dont le paramètre dépend de l'âge.

Pour $k \in \{0,1\}$,

$$P(X_i = k) = p(a_i)^k (1 - p(a_i))^{1-k}$$

Nous avons choisi de retenir les observations des individus âgés de 25-35 ans lors de l'étude, afin que l'estimation reflète le comportement sexuel des générations les plus jeunes pour lesquelles l'initiation sexuelle est achevée. Ce choix permet d'éviter l'effet génération d'une part, et, d'avoir des données empiriques complètes pour les individus de cette tranche d'âge, d'autre part. Les paramètres a_0 , p_{max} et r_{max} ont été estimés au maximum de vraisemblance.

1.3.2- Choix du partenaire sexuel et appariement

Partant des données agrégées de l'enquête CSF relatives à l'âge du dernier partenaire au cours des douze derniers mois, nous avons analysé l'écart d'âge entre les individus interviewés et leurs partenaires (Figure 40). Nous observons une asymétrie dans la distribution des âges.

Nous avons modélisé cette distribution asymétrique grâce à une loi Gamma (Γ). Cette fonction flexible est facilement contrôlable puisqu'elle dépend de deux paramètres κ et θ pouvant eux-mêmes être transformés en deux paramètres α et β respectivement paramètres d'échelle et de forme. Nous avons estimé les paramètres α et β de la loi Γ puis nous les avons lissés et corrigés de façon à obtenir des équations mathématiques pouvant donner pour chaque individu suivant son âge et son sexe, l'allure de la distribution de l'âge de ses partenaires. Une fois les paramètres α et β exprimés en équations, nous avons pu reconstruire la distribution des âges des partenaires en fonction de l'âge des individus.

Pour l'implémentation sur NetLogo[®], nous avons adopté des règles d'appariement stochastique à dominance mixte²²⁶, privilégiant l'écart d'âge entre partenaires comme seule contrainte lors de l'appariement dans la lignée du travail de modélisation des comportements démographiques de l'Insee²²⁷. L'analyse de l'écart d'âge entre partenaires montre que plus de 90% des appariements se font dans une fourchette de 10 ans. Notre choix s'est porté sur une fourchette d'écart d'âge de ± 20 ans entre les partenaires lors de l'implémentation afin de maximiser les chances de rencontre des individus et de respecter l'allure de l'histogramme de la Figure 40.

1.3.3- Recrutement de nouveaux partenaires

Afin de permettre la description complète des aspects dynamiques du réseau sexuel, il est nécessaire de modéliser également le recrutement de nouveaux partenaires. Seuls quelques travaux semblent s'être intéressés au sujet, notamment ceux de *Delva et al.* sur l'infection à VIH²²⁸ et de *Walker et al.* sur les appariements inter-ethniques²²⁹. Dans une description monogame séquentielle, le recrutement d'un nouveau partenaire revient à décrire le temps entre deux appariements successifs. Les données disponibles ne permettent cependant pas d'avoir recours à une modélisation du même type que présenté pour le premier partenaire, car l'âge au recrutement des partenaires successifs n'est pas indiqué dans l'enquête CSF. Nous avons donc envisagé le recrutement de nouveaux partenaires comme un processus poissonien conditionnel à la première acquisition.

Soit A la variable aléatoire qui compte l'âge à l'entrée dans la vie sexuelle (c'est-à-dire l'acquisition du premier partenaire sexuel) et a l'âge courant. On considère le nombre X_a de nouveaux partenaires en excès du premier acquis jusqu'à l'âge a . On suppose ici que la distribution de X_a est alors Poisson de paramètre λ_a . Le nombre total de partenaires à l'âge a vaut donc :

$$Y_a|A = 1 + \sum_{A \leq u \leq a} X_u$$

Le nombre de partenaires en excès est appelé : $Z_a|A = Y_a|A - 1$. Il est possible d'obtenir la distribution marginale de Z_a en sommant sur la probabilité d'avoir débuté sa vie sexuelle à un âge A avant l'âge a . On a alors :

$$P(Z_a = k) = \sum_v \omega_v \cdot P(Z_a = k|A = v)$$

où la pondération est :

$$\omega_u = \frac{P(A = u)}{P(A \leq a)}$$

et $P(Z_a = k|A = v)$ est le terme d'une loi de Poisson de paramètre :

$$\mu(a, v) = \sum_{v \leq u \leq a} \lambda_u$$

La pondération ω_v est déterminée à partir de l'âge à l'initiation sexuelle modélisé précédemment.

Pour introduire la possibilité d'une sur-dispersion dans l'acquisition des partenaires, nous avons également utilisé une loi binomiale négative pour X . La somme des lois binomiales négatives correspond à une loi binomiale négative dont les paramètres sont respectivement la somme des r_i et p .

$$\sum NB(r_i, p) = NB(\sum r_i, p)$$

La moyenne de la loi binomiale négative est $NB(r, p) = r \frac{(1-p)}{p}$ et sa variance s'écrit $(NB) = r \frac{(1-p)}{p^2}$. Nous avons fixé la valeur du paramètre p à partir des données empiriques de l'enquête CSF ; et estimé les valeurs du paramètre r au maximum de vraisemblance. La vraisemblance a été calculée à partir des données déclaratives sur le nombre de partenaires avant un âge donné, présenté dans l'enquête CSF sous la forme de classes (0, 1-2, 3-4, 5-8, 9-13, 14+) à chaque âge.

L'implémentation de l'acquisition de nouveaux partenaires dans NetLogo[®] repose sur la simulation du temps jusqu'à la mise en place d'un nouveau partenariat. Nous utilisons pour cela le fait qu'un processus de Poisson de moyenne connue peut se simuler comme une suite de lois exponentielles ayant cette moyenne. De la même manière, nous pouvons simuler un

processus « binomial négatif » en interprétant la loi binomiale négative comme un mélange de lois de Poisson de moyenne aléatoire donnée par une loi Gamma ^{230,231}.

1.4- Modélisation de la transmission sexuelle de l'infection à HPV

Nous avons considéré un modèle de transmission des HPV uniquement par voie sexuelle. Après stabilisation des contacts sexuels au sein de la population fictive, nous introduisons le HPV de façon à infecter 80% de la population. La clairance est programmée de telle sorte qu'elle concerne 80% de la population avec disparition du HPV sur une période de 24 mois. La persistance du virus est implémentée comme une caractéristique individuelle et concerne 20% de la population. La transmission sexuelle des HPV se produit au moment de l'appariement et le risque de contamination est total (100%). Ce choix est justifié par un risque de transmission moyen de 60% par rapport sexuel, or le pas de temps est mensuel ce qui laisse suggérer plusieurs rapports sexuels par contact.

1.5- Implémentation du modèle

L'implémentation du modèle est menée sur l'environnement de développement NetLogo[®]. Il s'agit d'une plate-forme de simulation faisant coopérer un ensemble d'entités pro-actives et relativement indépendantes appelés « agents » et dotés d'un comportement intelligent dans l'objectif de coordonner leurs buts et leurs plans d'actions pour la résolution de problèmes. Développé en Java, cet environnement permet de simuler des phénomènes collectifs naturels et sociaux, de modéliser des systèmes complexes et d'analyser le comportement qui émerge de l'interaction des entités élémentaires. L'intérêt d'utiliser NetLogo[®] pour décrire l'environnement et les acteurs réside dans le fait que les agents s'exécutent en parallèle. Les actions simples sont directement codées sur la plate-forme, mais il est aussi possible d'ajouter simplement des comportements élaborés en utilisant des méthodes Java que les agents exécutent. La version du logiciel utilisée est la 4.1.1. La démarche de programmation est décrite selon les standards du protocole de description des modèles basés agents ODD ^{204,232}. Elle est disponible en annexe.

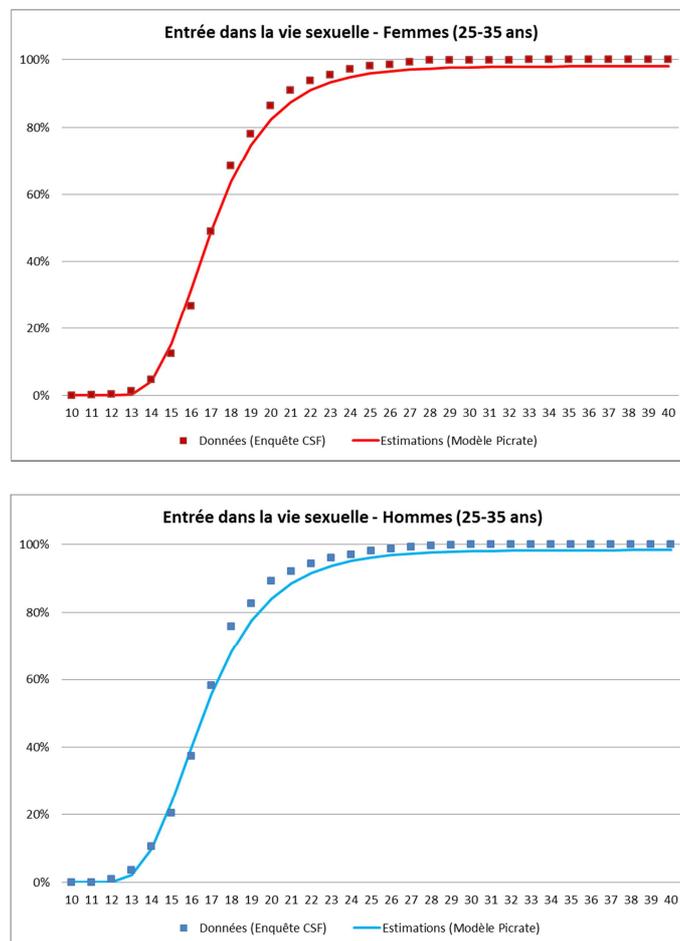
2- Résultats

2.1- Validation des estimations du modèle des contacts sexuels

2.1.1- Entrée dans la vie sexuelle

Le modèle d'ajustement par âge de l'entrée dans la vie sexuelle permet de modéliser la dynamique d'acquisition du premier partenaire sexuel telle que rapportée par les données de l'enquête CSF (Figure 44). Cependant, cette modélisation n'est pas très fine. Pour la génération des 25-35 ans, respectivement 97,9% des femmes (versus 99,8% dans l'enquête) et 98,3% des hommes (versus 99,7% dans l'enquête) entrent en fin dans la vie sexuelle suivant le modèle PICRATE.

Figure 44 - Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle selon l'âge et le sexe



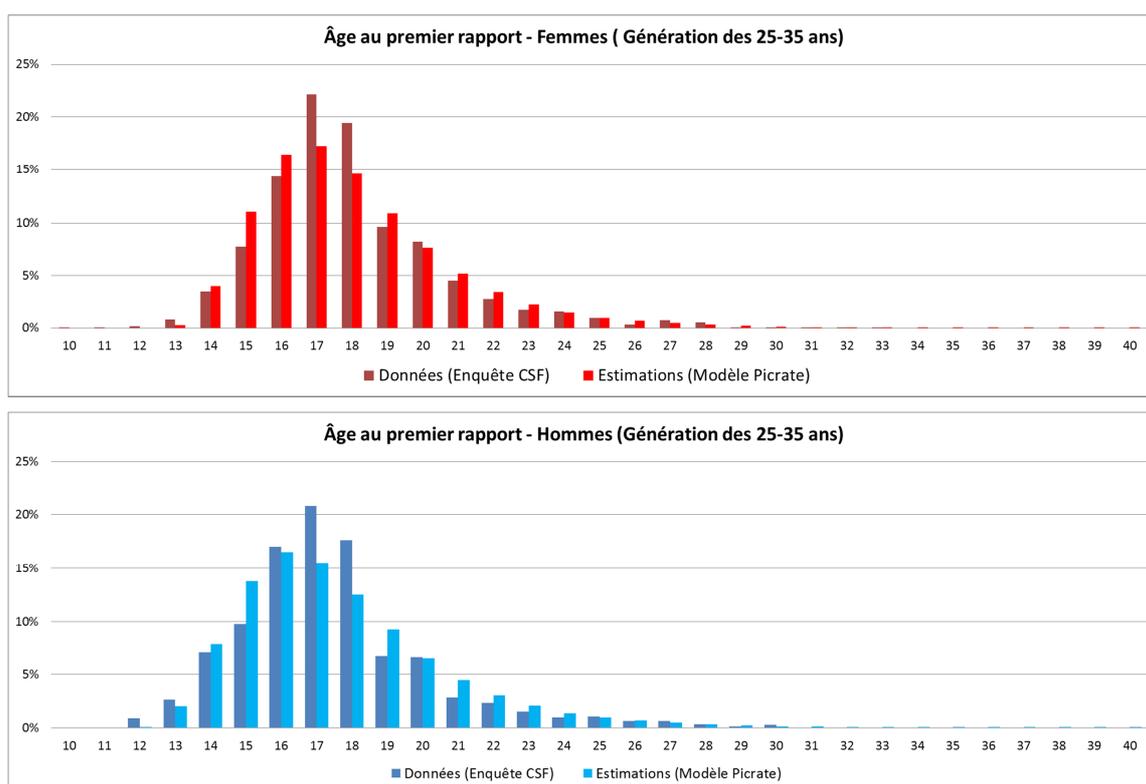
Nous avons ensuite comparé l'utilisation d'un modèle d'entrée dans la vie sexuelle à paramètres uniques pour les hommes et les femmes à un modèle avec des paramètres pour chaque sexe (LR test, 3 degrés de liberté : $\text{Chi}^2 = 7310,34$ et $p < 10^{-5}$). Nous retenons donc un modèle avec des paramètres différents pour les hommes et pour les femmes. Ces paramètres sont rapportés dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Paramètres estimés pour chaque modèle

		Femmes	Hommes
Âge minimal (années)	a_0	13.00	12.65
Taux maximal de recrutement	r_{max}	32.5%	38.1%
Proportion maximale	p_{max}	97.9%	98.3%

L'âge médian estimé est à 18,1 ans (versus 18,2 ans dans l'enquête CSF) et à 17,7 ans (versus 17,7 ans) respectivement pour les hommes et pour les femmes des générations 25-35 ans. L'âge moyen estimé est de 18,8 ans ($\pm 3,7$) pour les femmes et de 18,4 ans ($\pm 3,5$) pour les hommes. Nous remarquons que l'estimation de l'âge de l'initiation sexuelle ne produit pas un très bon ajustement des données agrégées et surestime l'effectif des individus ayant débuté tôt leur vie sexuelle. En effet, 11% des jeunes filles sont estimées avoir eu leur premier rapport à 15 ans versus 7,5% au même âge dans l'enquête CSF pour les générations 25-35 ans. Chez les garçons, 14% sont estimés avoir initié leur vie sexuelle à l'âge de 15 ans alors que seuls 9,5% déclarent l'avoir fait à cet âge dans l'enquête CSF.

Figure 45 - Comparaison des distributions d'âge au premier rapport - Génération des 25-35 ans

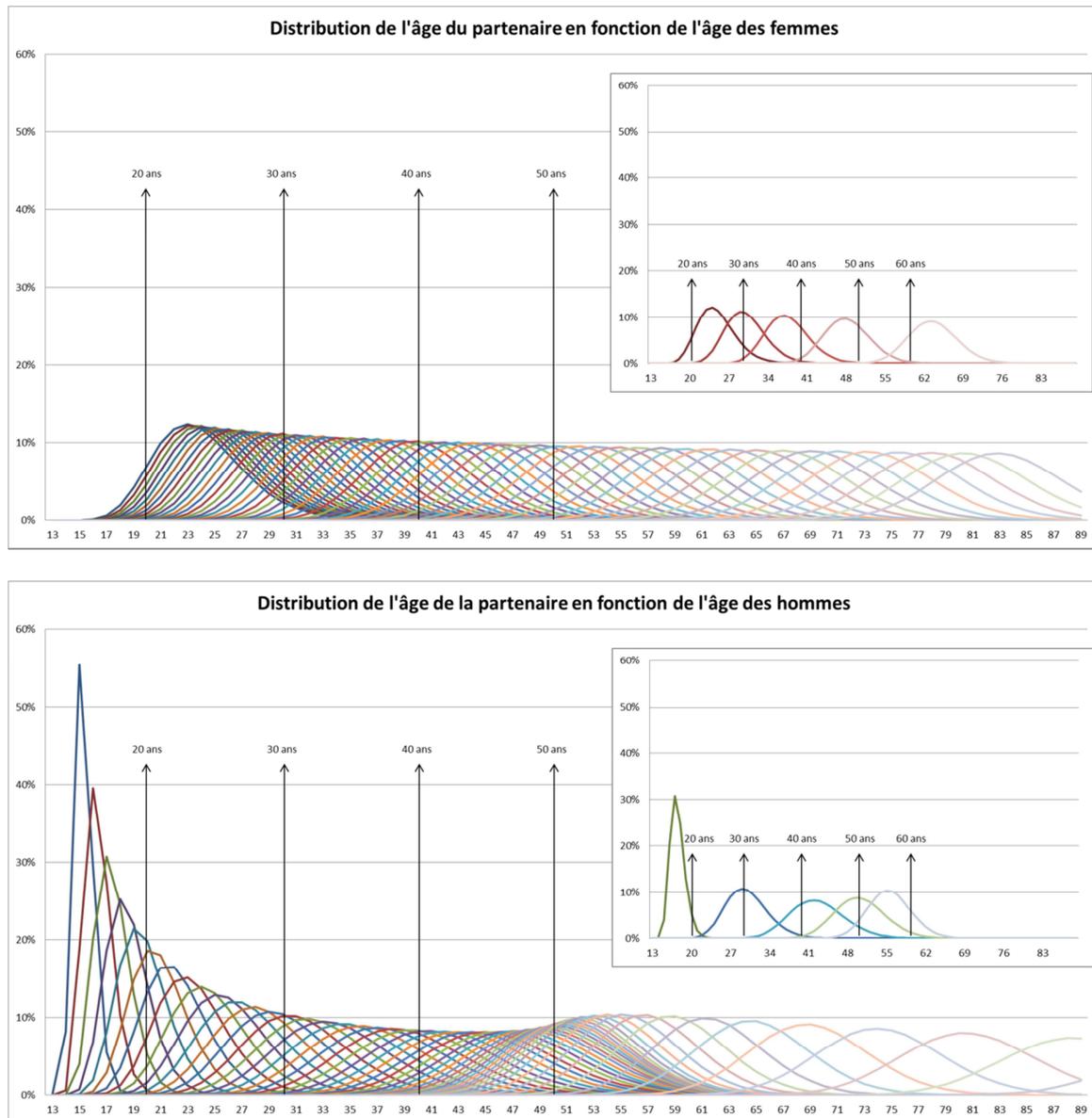


2.1.2- Choix du partenaire et appariement

L'allure des distributions d'âge des partenaires montre que le spectre de choix du partenaire chez les femmes s'évase avec le temps et s'inverse autour de la quarantaine. Les femmes de

20 ans, comme celles de 60, ont tendance à s'apparier avec des partenaires plus âgés qu'elles. Tandis que pour les femmes de 40 ans, c'est plutôt l'inverse (Figure 46).

Figure 46 - Distribution de l'âge du partenaire en fonction de l'âge de l'individu



Les hommes, quant à eux, s'apparient avec des femmes plus jeunes qu'eux, sauf autour de la quarantaine, période à laquelle ils élargissent leur spectre d'appariement et choisissent des femmes plus âgées.

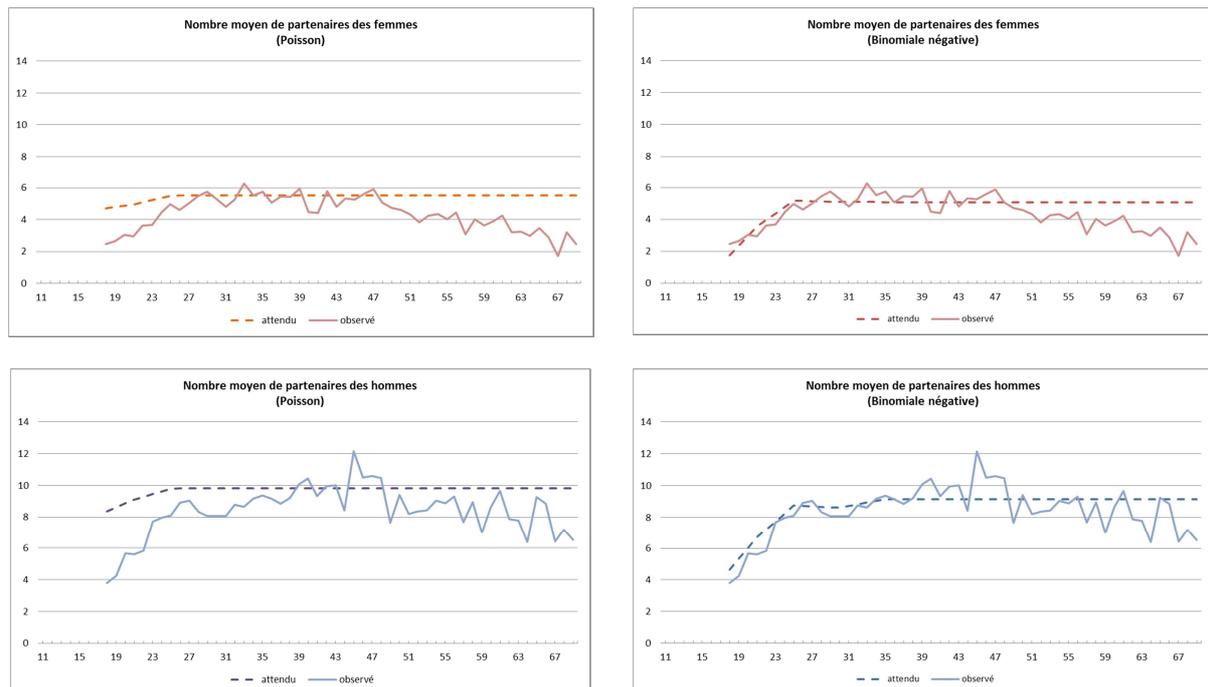
2.1.3- Changement de partenaires

Le recrutement des nouveaux partenaires a été modélisé grâce à deux méthodes : un processus poissonien et un processus suivant une loi binomiale négative. L'estimation du processus poissonien par maximum de vraisemblance a permis de dégager les paramètres λ

correspondant au taux de recrutement des partenaires sexuels en fonction de l'âge discrétisé mensuellement. Les résultats obtenus sont résumés par le Tableau 14 disponible en annexe. L'estimation du processus basé sur la loi binomiale négative par la méthode du maximum de vraisemblance a permis de dégager le vecteur correspondant au premier paramètre r . Il est décrit par le Tableau 15 disponible en annexe. Le second paramètre p prend les valeurs 0,156 pour les femmes et 0,151 pour les hommes. Afin de valider les estimations dégagées par chacun de ces modèles, nous avons analysé le nombre moyen de partenaires sexuels ainsi que le nombre de partenaires vie entière. Nous proposons ici quelques résultats concis permettant de comparer les deux modèles dans leur capacité à décrire les données relatives au nombre de partenaires sexuels de l'enquête CSF. D'autres résultats sont disponibles en annexe.

Concernant le nombre moyen de partenaires, l'ajustement semble meilleur avec la loi binomiale négative, notamment dans les premières années suivant l'initiation sexuelle, et ce quel que soit le sexe. Nous remarquerons néanmoins un effet générationnel fort sur le nombre de partenaire final, qui décroît fortement chez les individus de plus de 50 ans (Figure 47).

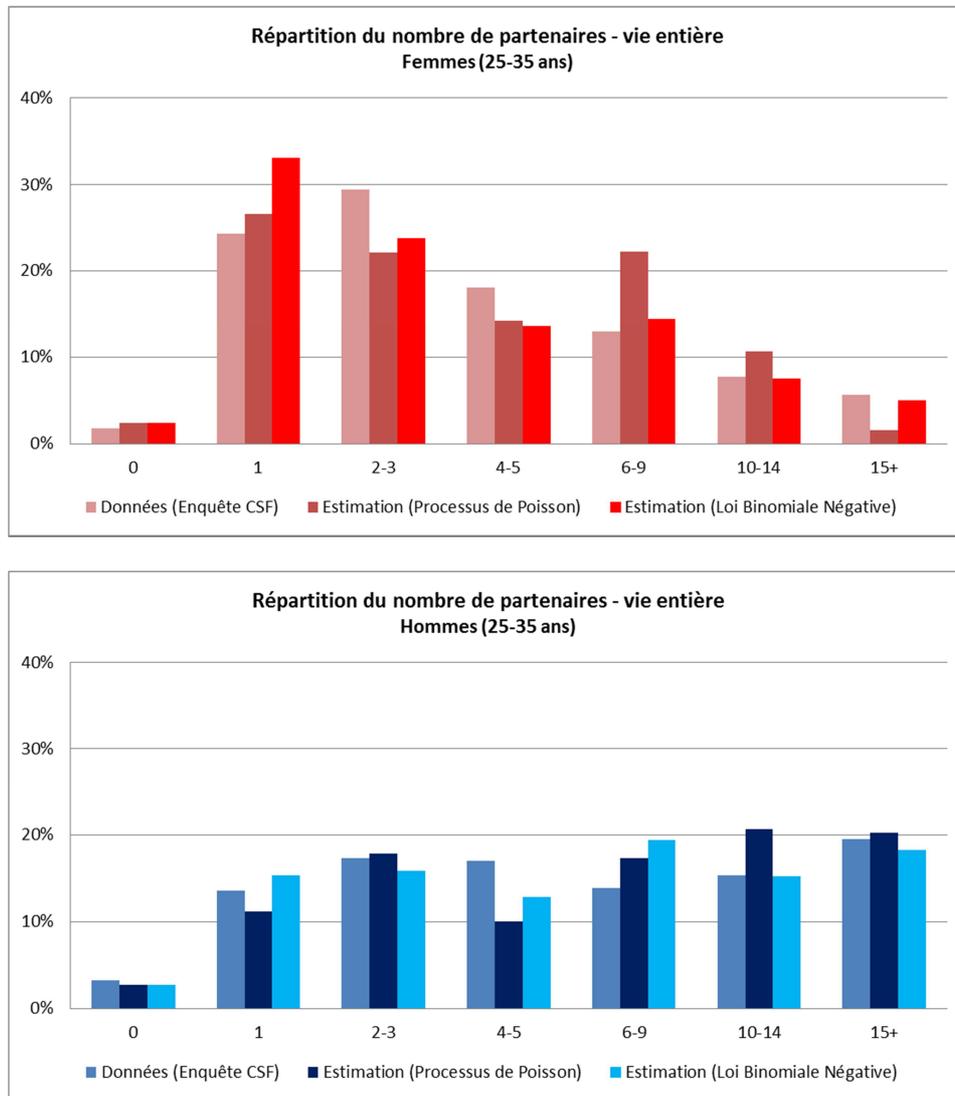
Figure 47 - Nombre moyen de partenaires - Comparaison des modèles aux données



Le nombre de partenaires est présenté en sept classes dans l'enquête CSF (0, 1, 2-3, 4-9, 10-14, 15+). Nous avons reconstitué les effectifs relatifs à chaque classe pour chaque modèle par âge (graphiques disponible en annexes). Par souci de lisibilité des résultats, nous présentons ici le nombre de partenaires des individus âgés de 25-35 ans simulé avec les deux modèles et comparé aux données (Figure 48). La figure montre un meilleur ajustement des données par la

loi binomiale négative par rapport au processus poissonien (LR test, un degré de liberté, pour les femmes : $\text{Chi}^2=1211,68$ et $p < 10^{-5}$, pour les hommes : $\text{Chi}^2=515,09$ et $p < 10^{-5}$). Cependant, la modélisation de cette étape semble imparfaite, puisque le modèle a tendance à surestimer la part de la population féminine ayant acquis un seul partenaire.

Figure 48 - Répartition du nombre de partenaires vie entière avec les deux modèles et comparaison aux données CSF



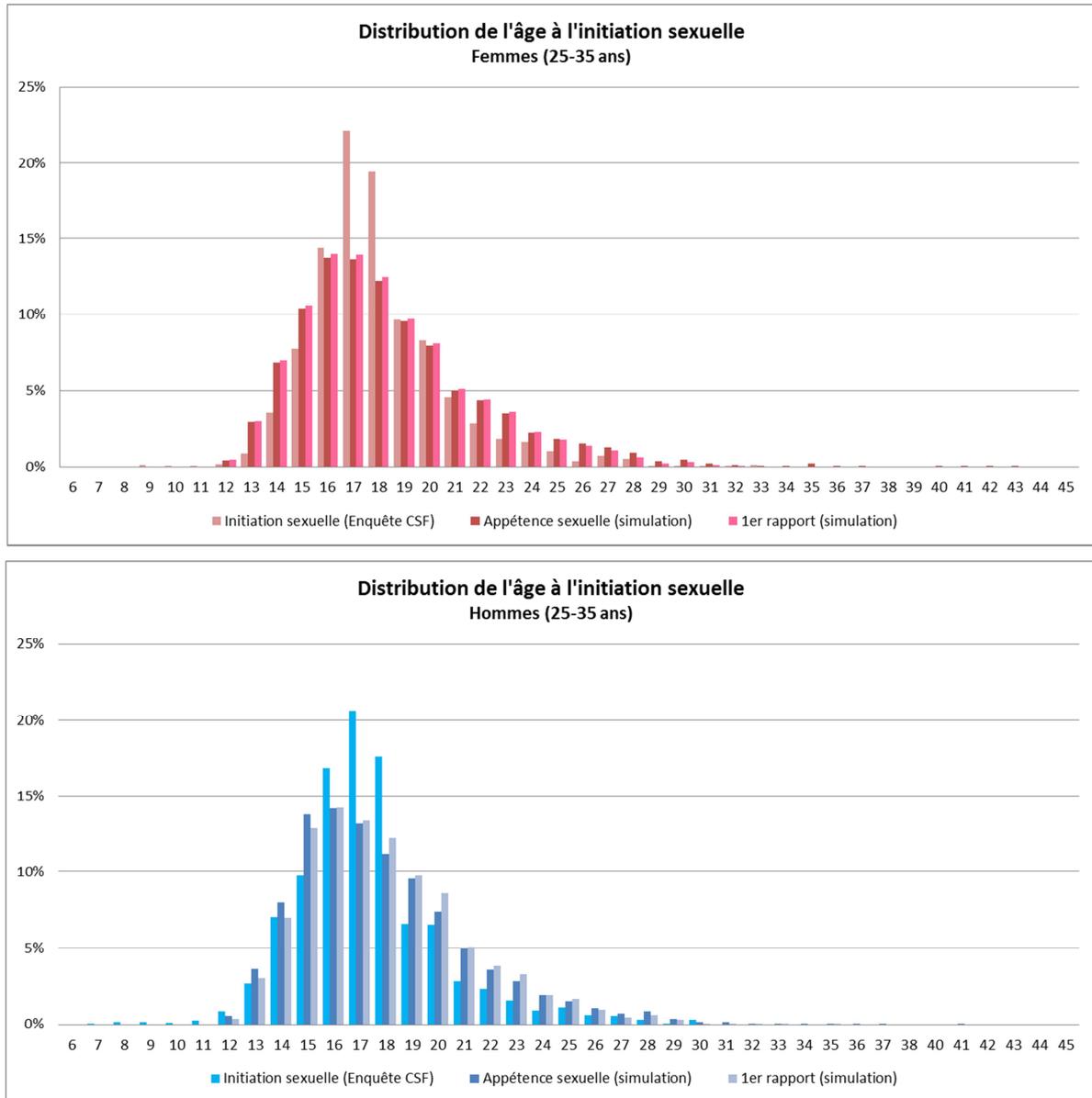
2.2- Résultats de la simulation sur NetLogo[®]

Sauf mention contraire, les résultats présentés correspondent à des simulations initiées avec 5000 femmes et 5000 hommes avec un processus suivant une loi binomiale négative. Ce choix s'est fait pour des raisons liées aux capacités de calcul des serveurs utilisés et dans un souci d'équilibre du sex-ratio.

2.2.1- Initiation sexuelle

La Figure 49 reporte l'âge estimé (à partir de la modélisation des données de l'enquête CSF) et l'âge effectif d'entrée dans la vie sexuelle, simulé dans NetLogo[®].

Figure 49 - Comparaison entre l'âge simulé et l'âge effectif d'entrée dans la vie sexuelle

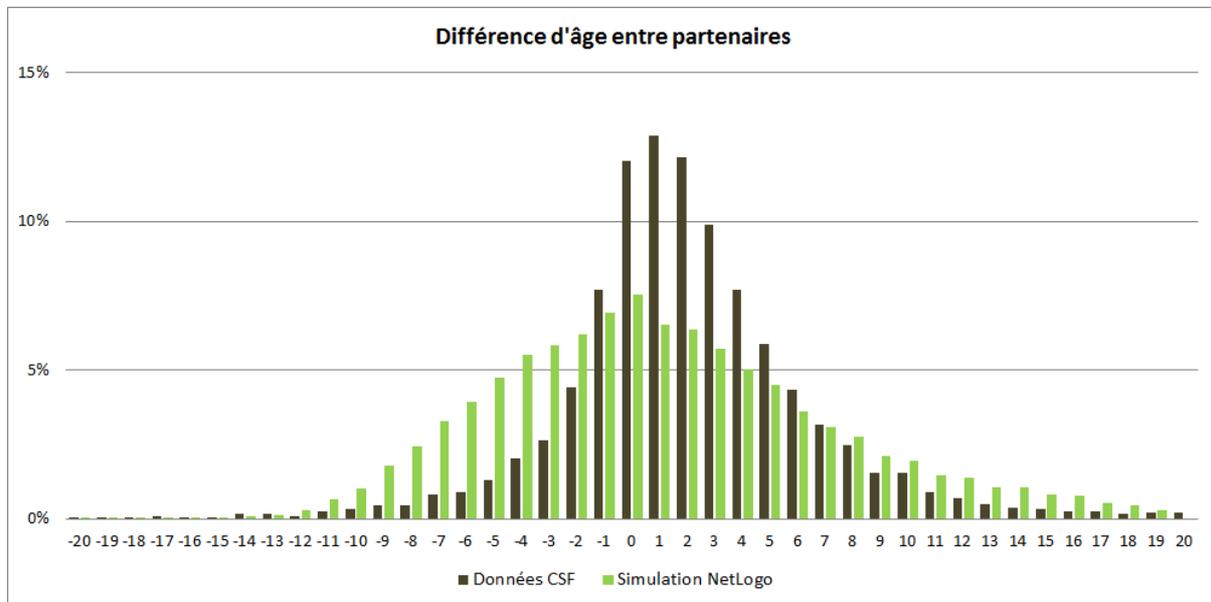


Nous remarquons que l'initiation sexuelle effective se fait plus tardivement chez les hommes que ne le prévoit la modélisation puisque près de 30% des individus de sexe masculin ont leur premier rapport sexuel après l'âge de 18 ans lors de la simulation alors que seuls 20% déclarent avoir initié leur vie sexuelle à partir de cet âge dans l'enquête CSF. Le contraire est observé chez les femmes qui se retrouvent contraintes à initier leur vie sexuelle beaucoup plus tôt que les données déclaratives de l'enquête CSF avec plus de 20% de filles sexuellement actives à 15 ans versus 10% dans l'enquête.

2.2.2- Choix du partenaire lors de l'appariement

La distribution de la différence d'âge entre partenaires est reportée Figure 50. Nous avons choisi d'augmenter la dispersion de cette distribution lors de la simulation de façon à favoriser la compatibilité en termes d'âge des partenaires potentiels pour l'appariement.

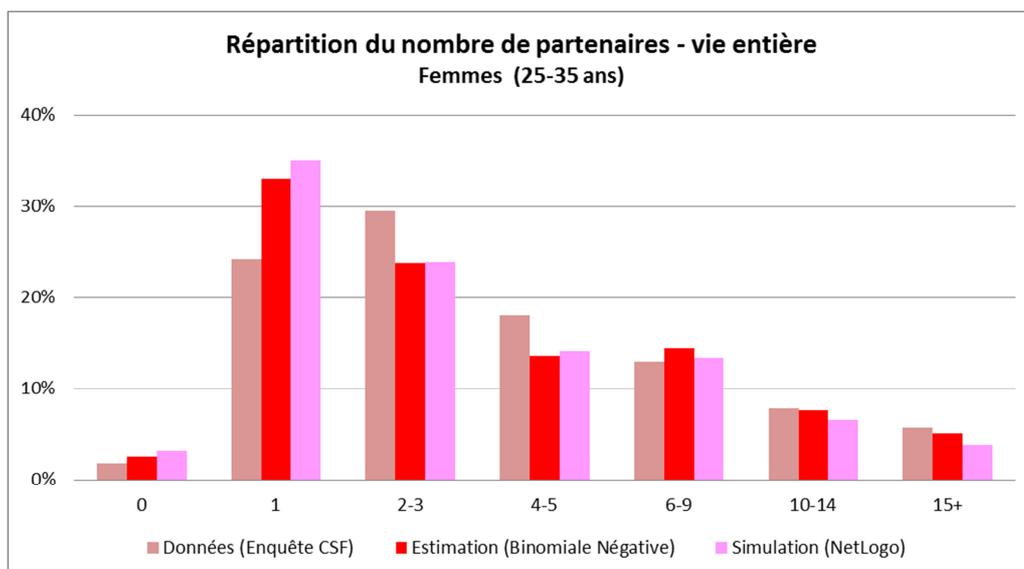
Figure 50 - Écart d'âge entre les partenaires - comparaison de la simulation et des données empiriques



2.2.3- Nombre total de partenaires

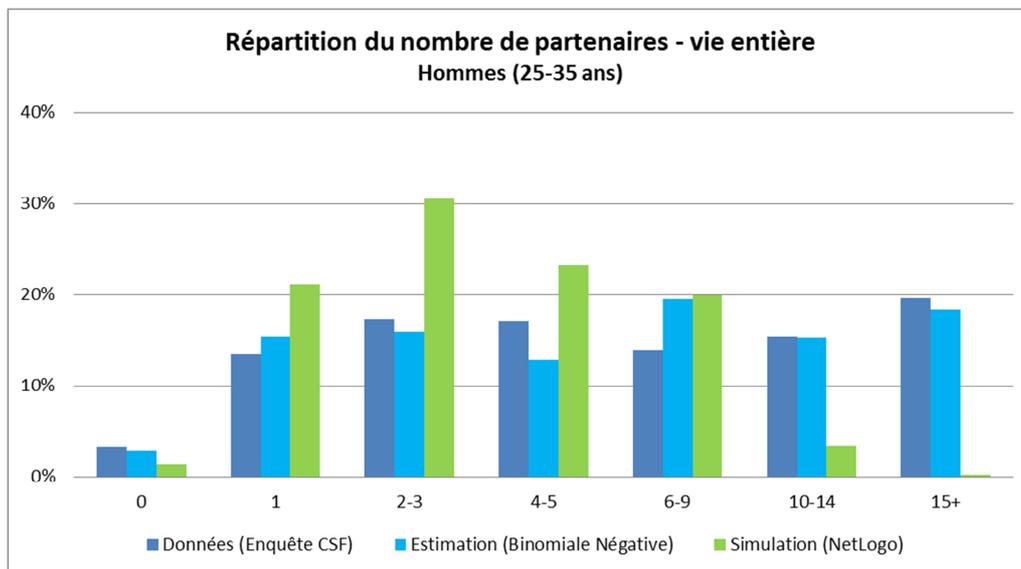
Nous remarquons que les simulations retrouvent une répartition du nombre de partenaires vie entière très proche de celle du modèle d'acquisition de nouveaux partenaires suivant une binomiale négative, chez les femmes (Figure 51).

Figure 51 - Nombre de partenaires vie entière (Femmes) – comparaison simulation, estimation et données



Cependant, si les résultats de la simulation concordent avec les estimations du modèle chez les femmes, celui-ci ne décrit pas correctement le nombre de partenaire vie entière chez les hommes comparativement avec les données agrégées de l'enquête CSF (Figure 52).

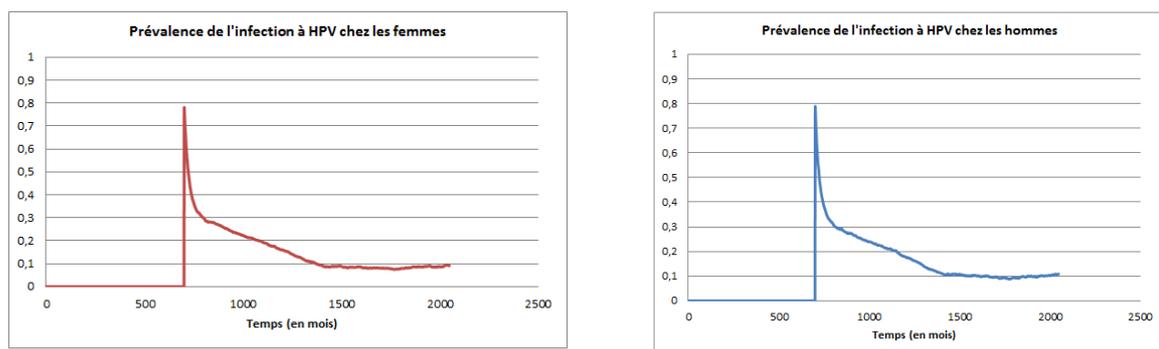
Figure 52 - Nombre de partenaires vie entière (Hommes) – comparaison simulation, estimation et données



2.2.4- Infection par les HPV

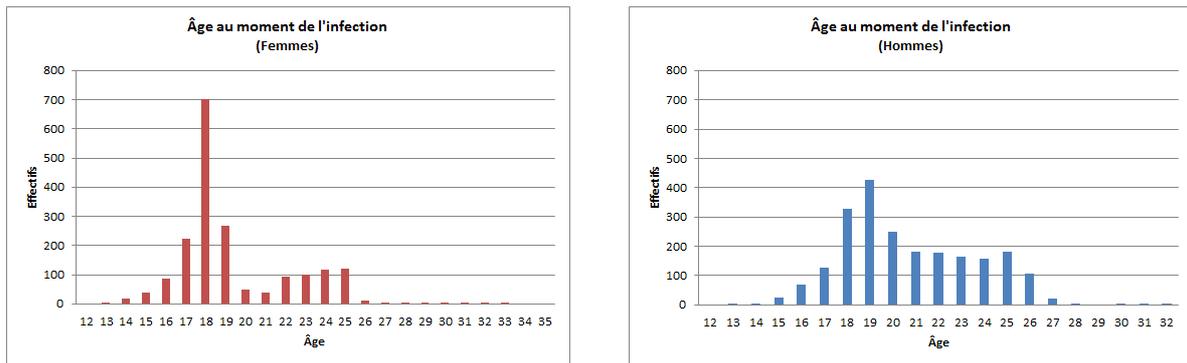
Avec les inputs de départ (paramètres estimés des contacts sexuels, infection introduite chez 80% des individus à t_0 , une clairance à 80% et une persistance à 20%), nous obtenons une prévalence qui se situe autour de 10%, après stabilisation de l'infection (Figure 53).

Figure 53 - Prévalence du HPV dans la population fictive



L'âge au moment de l'infection a également été analysé. La Figure 54 en rapporte les résultats avec la simulation. Nous remarquons ici que l'infection se fait en particulier chez les 15-25 ans. Ces données concordent avec celles de la littérature qui décrit un pic de prévalence aux âges jeunes avec 20% d'hommes et 40% de femmes infectées avant l'âge de 25 ans ^{67,86}.

Figure 54 - Âge au moment de l'infection par les HPV



3- Discussion de la première version du modèle

Une bonne connaissance des dynamiques d'appariements et d'acquisition de nouveaux partenaires semble essentielle à la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection génitale à HPV puisque le mode de contamination se fait quasi-strictement par voie sexuelle²³³.

La modélisation de l'entrée dans la vie sexuelle suivant l'âge, ainsi que celle du recrutement de nouveaux partenaires sont intégrées au sein d'un modèle individus-centré afin d'étudier les contacts sexuels d'une population hétérosexuelle monogame.

Les résultats précédents, notamment ceux relatifs aux simulations sur NetLogo[®], montrent que la version actuelle du modèle n'est pas complètement satisfaisante pour décrire l'histoire naturelle des contacts sexuels ainsi que la dynamique de transmission de l'infection à HPV. En effet, lors des simulations, l'initiation sexuelle effective se fait plus tardivement que ne le prévoit la modélisation, notamment chez les hommes. Ceci est probablement dû à la composition du *mating market* en termes d'appétence pour l'appariement aux âges les plus jeunes (avant 17 ans). Le nombre total de partenaires simulé est également différent de la distribution observée. Cette discordance est liée aux temps d'attente entre deux appariements qui sont différents chez les femmes et chez les hommes. Le modèle d'ajustement par âge de l'entrée dans la vie sexuelle proposé par *Matthews et al.* avec un taux de recrutement augmentant progressivement avec l'âge est certes meilleur qu'un modèle paramétrique à risque constant, mais, ne décrit pas bien l'initiation sexuelle aux âges les plus jeunes, notamment chez les femmes. Se pose alors la question du recours à un autre type de paramétrisation pour mieux évaluer cette étape²³⁴. Par ailleurs, une fois commencée, la vie sexuelle d'un individu est modélisée comme une succession d'acquisitions de nouveaux partenaires séparées par des temps d'attente entre chaque appariement. Cette approche simplifiée est adaptée pour explorer la transmission de l'infection génitale par les HPV qui se

fait avec un risque moyen de 60% par rapport sexuel. Elle laisse, cependant, un flou quant à l'évolution de l'agent après son appariement, par rapport aux modèles d'appariement qui décrivent la relation comme une mise en couple et sa dissolution après une certaine durée²⁰¹. De plus, la modélisation de l'acquisition de nouveaux partenaires est difficile car les données concernant le rythme d'acquisition de partenaires chez les individus les plus jeunes (âgés entre 10 et 17 ans) ne sont pas disponibles. Le recrutement de nouveaux partenaires est d'abord modélisé par un processus poissonien. Une limite est que la moyenne et la variance d'une loi de Poisson sont égales ; or dans les données de l'enquête CSF, la variance du nombre total de partenaires est supérieure à sa moyenne. Afin d'intégrer cette sur-dispersion, le recours à un processus suivant une loi binomiale négative semblait justifié. Il permet, en effet, un bon ajustement des données. Cependant, implémenté sur NetLogo[®], ce processus n'arrive pas à reproduire les observations, notamment au vu du nombre total de partenaires. Ceci suggère un décalage des paramètres lors de l'interaction entre les deux sexes au sein du modèle. Les individus âgés ne sont plus en quête active. Pour les générations les plus jeunes, les hommes et les femmes entrent dans la vie sexuelle sensiblement au même âge et sont affins à changer de partenaire autour des mêmes âges. Le processus dynamique lui-même génère un écart d'âge entre partenaires proche de celui observé par les données de l'enquête CSF. L'étape suivante consistera à introduire les caractéristiques sociales (catégorie socioprofessionnelle et niveau d'études) des individus en vue d'affiner le processus d'appariement.

Les femmes exercent une contrainte sur les hommes et contrôlent le marché de l'appariement par leur disponibilité à l'acquisition de nouveaux partenaires dans le cadre d'une population fermée.

L'ensemble de ces constats pose le problème de la discordance des données déclarées par les hommes et les femmes. Cette discordance est rapportée dans de nombreuses études s'intéressant aux comportements sexuels²³⁵. Souvent attribuée à une sur-déclaration du nombre de partenaires par les hommes, elle a été récemment investiguée par *Alexander et al.* qui démontrent que ce sont plutôt les femmes qui sous-déclarent leurs partenaires²³⁶. Dans l'enquête CSF, cette discordance touche les données déclaratives relatives à l'âge d'entrée dans la vie sexuelle, à l'écart d'âge entre partenaires et au nombre total de partenaires. Il est intéressant de pouvoir réfléchir la gestion de ces écarts. Un des moyens serait d'utiliser un taux de recrutement moyen identique pour les femmes et les hommes, un autre serait de retenir le taux correspondant à l'un des deux sexes. Ces suggestions renvoient à la notion de

calibration d'un modèle avec la difficulté supplémentaire d'un modèle individu-centré. Une dernière option est de partir des données individuelles de la base de données et de repenser la modélisation des différentes étapes de la vie sexuelle afin de créer plus d'hétérogénéité.

VIII- Nouveau modèle développé à partir des données individuelles

1- Matériel et méthodes

Dans le cadre du Groupe de Travail « HPV » visant à réactualiser l'avis motivé par le CTV et le HCSP pour le compte du Ministère des Affaires sociales et de la Santé, nous avons établi une convention avec l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) afin d'évaluer l'intérêt de la vaccination anti-HPV. Nous nous sommes ainsi procuré la base de données brute de l'Enquête CSF contenant les données individuelles des personnes enquêtées.

Fort des constats suggérés par le premier modèle décrit dans le chapitre précédent, nous avons souhaité créer plus d'hétérogénéité au sein des comportements sexuels. Pour ce faire, nous avons pensé diviser la population en deux clusters suivant le niveau d'activité sexuelle. Cependant, nous avons été confrontés à un choix méthodologique peu aisé : une clusterisation de la population totale enquêtée suivant le nombre de partenaires vie entière aurait privilégié les personnes les plus âgées au sein du cluster des plus actifs sexuellement (cluster 2) car ils ont une biographie sexuelle plus riche liées au simple fait de leur âge. Par ailleurs, une clusterisation de la population totale enquêtée suivant le nombre de partenaires les plus récents (ceux des 12 derniers mois) privilégierait les personnes les plus jeunes au sein du cluster 2 car le changement de partenaires est plus fréquent chez les individus les plus jeunes. Notre idée a été découper la population de chaque classe d'âge en quartiles suivant le nombre de partenaires sexuels vie entière et de regrouper les trois premiers de façon à décrire le comportement sexuel moyen pour cette classe d'âge (cluster 1) ; le quatrième quartile témoignant de la partie de la population présentant une forte activité sexuelle (cluster 2). Par ailleurs, nous avons fait le choix de retenir dans l'analyse les personnes ayant déclaré au maximum 100 partenaires partant du principe qu'au-delà de ce chiffre, cette déclaration paraît sociologiquement invraisemblable et perturbe grandement la modélisation des étapes de la vie sexuelle. La proportion de personnes concernées est de toute façon négligeable (<1%).

1.1- Modélisation de l'entrée dans la vie sexuelle

Disposant de données individuelles, nous pouvons maintenant modéliser plus finement l'étape d'initiation sexuelle. Nous avons eu recours aux méthodes d'analyse de survie. Nous nous intéressons ici à la survenue de l'évènement « entrée dans la vie sexuelle » (EVS) au cours du temps, en prenant en compte les données censurées (personnes encore vierges à l'âge courant au moment de l'enquête). La durée entre la naissance et la survenue de l'EVS, T , est une variable aléatoire non négative. Nous ne considérons ici que le cas où T est continue, c'est-à-

dire que la probabilité d'EVS à chaque temps t est infiniment petite. Le principe de l'estimation fait appel aux probabilités conditionnelles : être encore vierge à un instant t revient à dire être vierge juste avant t et ne pas avoir son premier rapport sexuel au temps t .

La fonction de répartition $F(t)$ de la variable T est la probabilité d'EVS entre 0 et t . La fonction de survie $S(t)$ en est le complémentaire et renvoie à la probabilité d'être vierge au-delà de t .

$$S(t) = \text{Prob}(T \geq t) = 1 - F(t)$$

Le taux instantané d'EVS (risque instantané d'EVS) est donné par la fonction $h(t)$ également appelée fonction de risque (hazard en anglais) :

$$h(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(t \leq T < t + dt \mid T > t)}{dt}$$

Le terme $h(t).dt$ est la probabilité d'EVS entre t et $t+dt$ pour un individu, conditionnellement au fait qu'il soit encore vierge en t . La fonction $h(t)$ n'est pas une densité de probabilité car son intégrale sur $[0, \infty[$ n'est pas bornée.

Le taux cumulé d'EVS entre 0 et t est décrit par la fonction $H(t)$ tel que :

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

Deux méthodes d'estimation sont possibles : l'estimation paramétrique et l'estimation non paramétrique (méthode de Kaplan-Meier et méthode actuarielle).

Un modèle paramétrique de survie est un modèle dans lequel la fonction de risque $h(t)$ est une fonction mathématique dépendant d'un ou de plusieurs paramètres. De nombreuses méthodes aussi bien graphiques que statistiques sont disponibles pour étudier l'adéquation des modèles de survie. Souvent, on identifie une famille de distributions dont provient le modèle et on l'emboîte dans un modèle plus général. On teste ensuite les paramètres qui identifient le modèle particulier avec l'alternative plus générale.

Dans le cadre de notre échantillon, la spécification retenue est le modèle log-logistique. La fonction de survie et le hazard ratio correspondant s'écrivent comme suit :

$$S(t) = \left\{ 1 + (\lambda_j t_j)^\gamma \right\}^{-1}$$

$$h(t) = \frac{\lambda_j / \gamma (\lambda_j t_j)^{\gamma-1}}{1 + (\lambda_j t_j)^\gamma}$$

avec $\lambda_j = e^{-x_j \beta} = \frac{1}{\alpha}$ (paramètre d'échelle)

et $\gamma = \frac{1}{\beta}$ (paramètre de forme)

L'estimation des paramètres se fait par la méthode du maximum de vraisemblance à partir des données de l'enquête CSF. On peut calculer la log-vraisemblance pour le modèle log-logistique à partir des expressions de $f(t)$ et $S(t)$. Mais, maximiser la log-vraisemblance ne peut pas se faire de façon explicite et fait appel à une méthode itérative par approximations successives. Nous avons utilisé le logiciel Stata 10.0[®] à cette fin.

1.2- Modélisation de l'acquisition d'un nouveau partenaire

1.2.1- Cadre conceptuel

Soit Y , la variable aléatoire correspondant au nombre de partenaires sexuels vie entière d'un individu et Z , la variable aléatoire décrivant le nombre de nouveaux partenaires acquis depuis l'initiation de la vie sexuelle. Par définition, $Z = Y - 1$.

$$Z \rightarrow \text{Poisson}(\mu)$$

$$\mu = \prod_{A_0 \leq a \leq A} (1 + \beta_a) - 1$$

$$\ln(\mu + 1) = \sum_{A_0 \leq a \leq A} \ln(1 + \beta_a)$$

avec :

- A_0 , l'âge d'entrée dans la vie sexuelle ;
- A , l'âge au moment de l'enquête ;
- β_a , le taux de recrutement de nouveaux partenaires à l'âge a (avec $\beta_a \geq 0$).

Les variables Z1 à Z11 sont créées en tenant compte de l'âge au premier rapport sexuel et l'âge de l'individu au moment de l'enquête (Tableau 4).

Tableau 4 - Création des variables temporelles d'intérêt

Variable	Classe d'âge	Nombre d'années de vie sexuelle
Z1	9-11 ans révolus	3 années
Z2	12-14 ans révolus	3 années
Z3	15-17 ans révolus	3 années
Z4	18-20 ans révolus	3 années
Z5	21-23 ans révolus	3 années
Z6	24-26 ans révolus	3 années
Z7	27-29 ans révolus	3 années
Z8	30-39 ans révolus	10 années
Z9	40-49 ans révolus	10 années
Z10	50-59 ans révolus	10 années
Z11	60-69 ans révolus	10 années

Ce découpage propose des classes d'âge resserrées pour les premières années car le recrutement de nouveaux partenaires y est intensif. Le choix de classes d'âge plus larges pour les âges supérieurs à 30 ans est justifié par la baisse d'intensité du recrutement de nouveaux partenaires.

Au regard de la structuration de la base de données, cette équation devient :

$$\ln(\mu + 1) = \sum_{j=1}^{11} z_j \ln(1 + \beta_j)$$

où z_j représente le nombre d'années passées dans la classe d'âge j ,

et β_j , le taux annuel de recrutement de nouveaux partenaires au sein de cette classe d'âge.

Pour les besoins de la simulation, il faut considérer le recrutement de nouveaux partenaires à chaque âge. Si X_1 et X_2 sont deux variables aléatoires distribuées respectivement selon une loi de Poisson de paramètres λ_1 et λ_2 , alors $X_1 + X_2$ suit aussi une distribution de poisson de paramètre $\lambda_1 + \lambda_2$. Ainsi, si Z_a désigne le nombre de nouveaux partenaires acquis à l'âge a ,

$$Z_a \rightarrow \text{Poisson}(\mu_a)$$

$$Z = \sum_{A_0 \leq a \leq A} Z_a \rightarrow \text{Poisson} \left(\sum_{A_0 \leq a \leq A} \mu_a \right)$$

Sur des données sur-dispersées (variance > espérance), une distribution binomiale négative pourra être substituée à la distribution de Poisson. Si X_1 et X_2 sont deux variables aléatoires distribuées selon une loi binomiale négative de paramètres (r_1, p) et (r_2, p) , alors $X_1 + X_2$ suit aussi une distribution binomiale négative de paramètre $(r_1 + r_2, p)$, où r désigne le paramètre de forme et p le paramètre d'échelle.

Il existe deux spécifications du modèle binomial négatif : NB1 et NB2. Dans une spécification de type NB1 (spécification moyenne/variance linéaire), le paramètre de forme varie entre les observations alors que le paramètre d'échelle est supposé constant. Dans une spécification NB2 (spécification moyenne/variance quadratique), l'inverse vaut (le paramètre de forme est supposé constant alors que le paramètre d'échelle varie). Le modèle NB2 est un modèle linéaire généralisé lorsque le paramètre de forme est connu (pas le modèle NB1).

$Y_i \rightarrow \text{Poisson}(\mu_i^*)$	
<u>NB1 :</u> $\mu_i^* \rightarrow \text{Gamma} \left(\frac{\mu_i}{\delta}, \delta \right)$	$Y_i \rightarrow \text{NegBin} \left(\frac{\mu_i}{\delta}, \frac{1}{1 + \delta} \right)$ $E[Y_i] = \mu_i$ $\text{Var}[Y_i] = \mu_i(1 + \delta)$
<u>NB2 :</u> $\mu_i^* \rightarrow \text{Gamma} \left(\frac{1}{\alpha}, \alpha \mu_i \right)$	$Y_i \rightarrow \text{NegBin} \left(\frac{1}{\alpha}, \frac{1}{1 + \alpha \mu_i} \right)$ $E[Y_i] = \mu_i$ $\text{Var}[Y_i] = \mu_i(1 + \alpha \mu_i)$

Pour utiliser la propriété mentionnée ci-dessus, il faut donc retenir une spécification NB1.

1.2.2- Méthode d'estimation

La méthode du maximum de vraisemblance est mobilisée (logiciel Stata 10.0®). Une procédure stepwise descendante est adoptée avec simplification progressive du modèle initial (full model). Une contrainte de positivité est imposée aux paramètres afin de garantir l'acquisition de nouveaux partenaires indépendamment des effets générationnels (les individus les plus âgés pouvant avoir un nombre de partenaires plus bas que les individus appartenant aux générations les plus jeunes).

La distribution binomiale négative de type NB1 s'écrit :

$$P(Z = z) = \frac{\Gamma\left(z + \frac{\mu}{\delta}\right)}{\Gamma\left(\frac{\mu}{\delta}\right) \Gamma(z+1)} \left(\frac{1}{1+\delta}\right)^{\frac{\mu}{\delta}} \left(\frac{\delta}{1+\delta}\right)^z$$

La fonction de vraisemblance s'écrit :

$$\text{Ln } \ell = \text{Ln} \Gamma\left(z + \frac{\mu}{\delta}\right) - \text{Ln} \Gamma\left(\frac{\mu}{\delta}\right) - \text{Ln} \Gamma(z+1) + \frac{\mu}{\delta} \text{Ln}\left(\frac{1}{1+\delta}\right) + z \text{Ln}\left(\frac{\delta}{1+\delta}\right).$$

1.2.3- Simulation

Le principal problème tient au passage de la forme multiplicative de l'espérance du nombre de partenaires vie entière (Cf. équation de μ ci-dessus) à la forme additive nécessaire pour conduire la simulation. Dans la simulation, l'individu acquiert de nouveaux partenaires à chaque période, le nombre total de partenaires vie entière correspondant à la somme des nouveaux partenaires acquis à chaque âge.

Considérons un individu i d'âge A , ayant débuté sa vie sexuelle trois ans auparavant (dès lors, $A=A_0+3$)

$$\mu_i + 1 = (1 + \beta_{A_0})(1 + \beta_{A_0+1})(1 + \beta_{A_0+2})(1 + \beta_{A_0+3})$$

Cette expression peut être présentée sous la forme suivante :

$$\mu_i + 1 = (1 + \beta_{A_0}) + \beta_{A_0+1} (1 + \beta_{A_0}) + \beta_{A_0+2} (1 + \beta_{A_0+1})(1 + \beta_{A_0}) + \beta_{A_0+3} (1 + \beta_{A_0+1})(1 + \beta_{A_0+2})(1 + \beta_{A_0})$$

où chacun des termes correspondant au nombre de nouveaux partenaires recrutés à chaque âge (conditionnellement au nombre de partenaires recrutés auparavant).

Il faut donc créer une table qui reprend les valeurs de μ en fonction de l'âge d'entrée dans la vie sexuelle. Cette table va aussi permettre de gérer la troncature par rapport à l'âge courant de l'individu.

Age	$\mu + 1$
1	$\prod_{a=1}^{A_{\max}} (1 + \beta_a)$
2	$\prod_{a=2}^{A_{\max}} (1 + \beta_a)$
3	$\prod_{a=3}^{A_{\max}} (1 + \beta_a)$
...	...
...	...
A_{\max}	$(1 + \beta_{A_{\max}})$

Dès lors :

$$\mu_i + 1 | A_0, A = \frac{\prod_{a=A_0}^{A_{\max}} (1 + \beta_a)}{\prod_{a=A}^{A_{\max}} (1 + \beta_a)}$$

Le nombre de nouveaux partenaires par âge se calcule par récurrence :

$$\mu_a = \frac{\prod_{j=A_0}^{A_{\max}} (1 + \beta_j)}{\prod_{j=A_0+a+1}^{A_{\max}} (1 + \beta_j)} - \frac{\prod_{j=A_0}^{A_{\max}} (1 + \beta_j)}{\prod_{j=A_0+a}^{A_{\max}} (1 + \beta_j)} \quad a = 0, \dots, A - A_0$$

Dans l'exemple précédent :

Age	A	μ_a
A_0	$a=0$	β_{A_0}
$A_0 + 1$	$a = 1$	$\beta_{A_0+1} (1 + \beta_{A_0})$
$A_0 + 2$	$a = 2$	$\beta_{A_0+2} (1 + \beta_{A_0+1}) (1 + \beta_{A_0})$
$A_0 + 3$	$a = 3$	$\beta_{A_0+3} (1 + \beta_{A_0+2}) (1 + \beta_{A_0+1}) (1 + \beta_{A_0})$

2- Résultats

2.1- Entrée dans la vie sexuelle

L'entrée dans la vie sexuelle est estimée par un modèle de survie. Une spécification log-logistique est retenue. Cette spécification est suffisamment flexible pour décrire l'entrée dans la vie sexuelle. La distribution log-logistique est utilisée pour l'étude de la durée de vie d'événement dont l'intensité augmente pour ensuite décroître. Cette fonction de risque traduit le fait que les individus n'ayant pas initié leur vie sexuelle à un certain âge ont moins d'opportunités de le faire ensuite.

Le paramètre d'échelle λ est spécifique à chaque cluster. Pour les hommes, l'âge médian d'entrée dans la vie sexuelle s'établit à 17,6 ans ($=e^{2.868959}$) pour le cluster 1 et à 15,6 ans ($=e^{2.764299}$) pour les clusters 2 [test de Wald, $p < 10^{-5}$] (Tableau 5). Pour les femmes, les médianes sont 18,3 ans ($=e^{2.905221}$) et 17,0 ans ($=e^{2.835764}$) selon le cluster d'appartenance [test de Wald, $p < 10^{-5}$] (Tableau 6). Pour les deux sexes, le paramètre de forme γ dépend lui aussi du cluster d'appartenance [test de Wald, $p = 0.015$ pour les hommes, $p < 10^{-5}$ pour les femmes]. Pour les deux sexes, le point de retournement de la fonction de risque est légèrement décalé sur la droite pour le cluster 1 comparativement au cluster 2 (Figure 55).

Tableau 5 - Entrée dans la vie sexuelle (Hommes)

		Coefficient	Erreur Standard	Z	P> z	[IC 95%]	
t	cluster1	2.868959	0.0019685	1457.42	0.000	2.865101	2.872817
	cluster2	2.764299	0.0035636	775.70	0.000	2.757314	2.771283
Ln(γ)	cluster1	0.0721677	0.0296992	2.43	0.015	0.0139583	0.1303771
	constante	-2.657352	0.0250609	-106.04	0.000	-2.70647	-2.608234

Tableau 6 - Entrée dans la vie sexuelle (Femmes)

		Coefficient	Erreur Standard	Z	P> z	[IC 95%]	
t	cluster1	2.905221	0.0018036	1610.80	0.000	2.901686	2.908756
	cluster2	2.835764	0.0030377	933.54	0.000	2.829811	2.841718
Ln(γ)	cluster1	0.0986193	0.0254235	3.88	0.000	0.0487901	0.1484485
	constante	-2.697789	0.0217435	-124.07	0.000	-2.740405	-2.655172

Figure 55 - Estimation de l'entrée dans la vie sexuelle

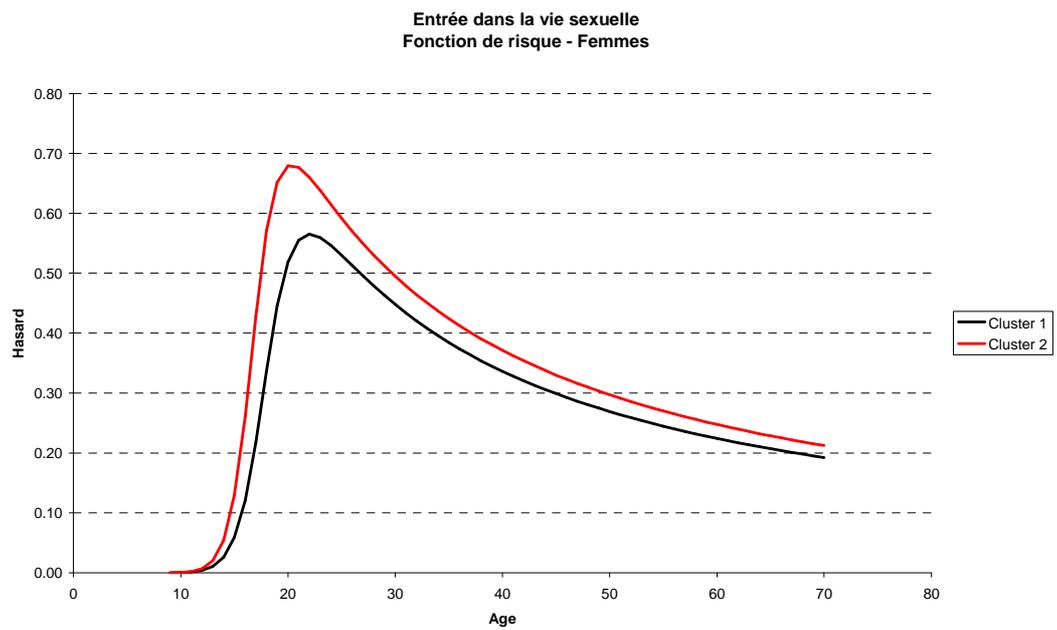
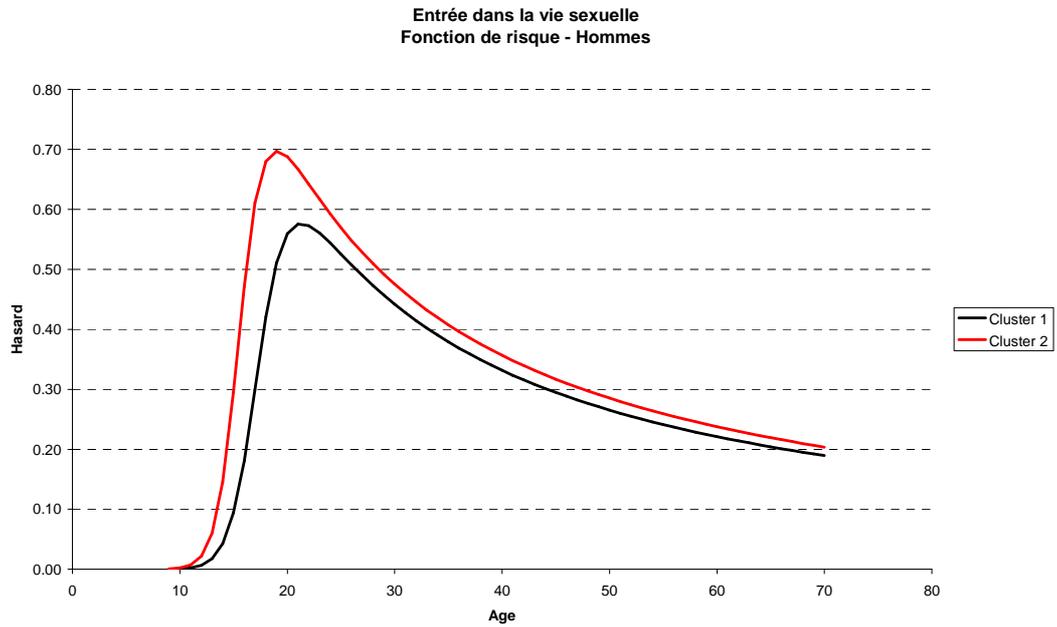
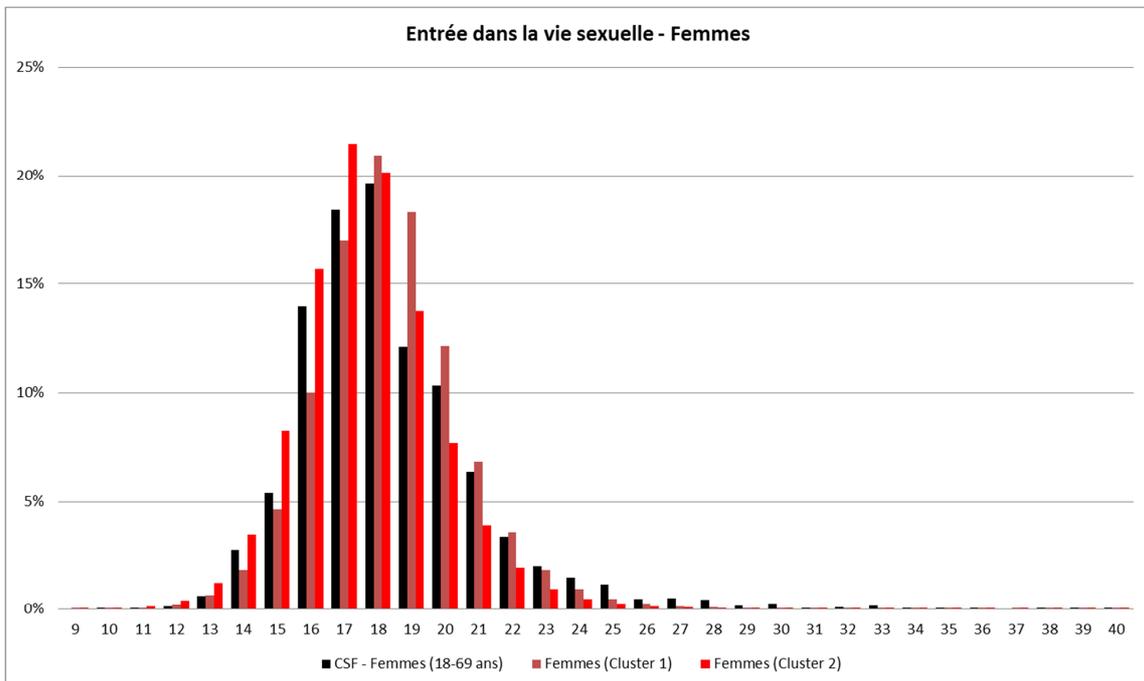
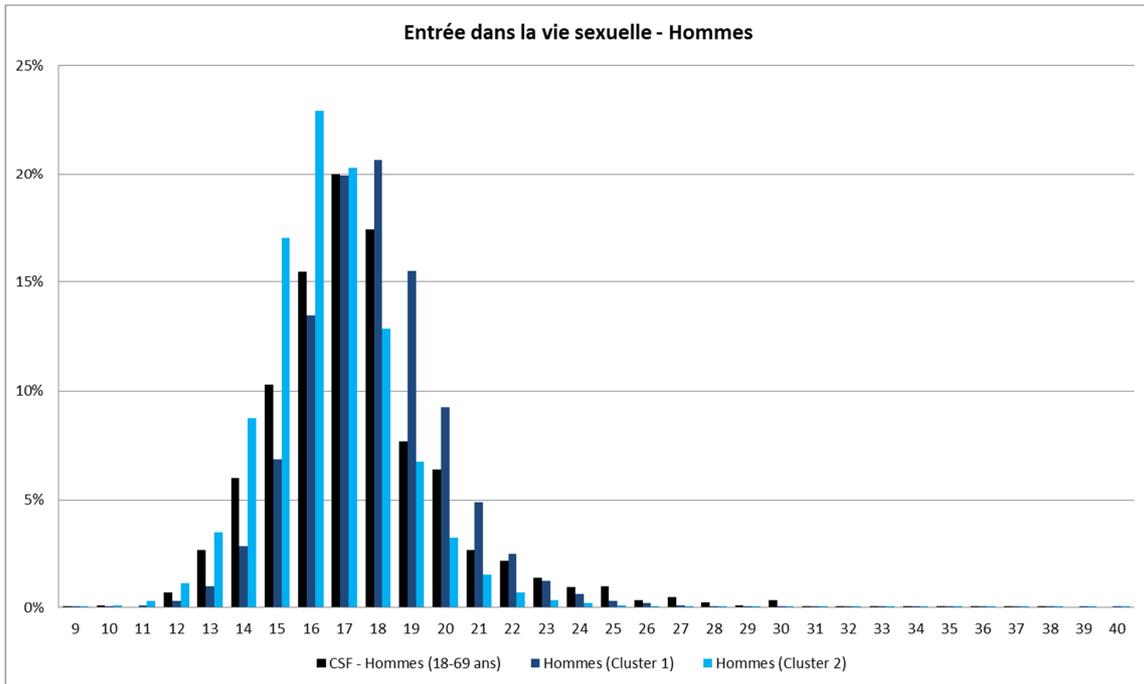


Figure 56 - Âges à l'entrée dans la vie sexuelle



2.2- Recrutement de nouveaux partenaires

2.2.1- Modèle de comportements homogènes

Le modèle estimé est NB1. Dans ce type de modèle, la relation entre l'espérance et la variance est linéaire. Quel que soit le modèle considéré (selon le sexe, selon le cluster), le test sur le coefficient δ met en évidence la sur-dispersion des données (Tableau 7 à Tableau 12). Le nombre de partenaires vie entière ne suit donc pas une distribution de Poisson. La sur-dispersion des données paraît plus importante pour les hommes que pour les femmes. Quel que soit le sexe considéré, elle est plus importante au sein du cluster 2 que du cluster 1.

L'ajustement du modèle aux données apparaît correct tant pour les femmes que pour les hommes (Figure 57). Le recrutement des nouveaux partenaires intervient principalement entre l'âge de 20 et 25 ans. Il se poursuit jusqu'à 40 ans pour les hommes et jusqu'à 30 ans pour les femmes (Figure 58).

Tableau 7 - Recrutement de nouveaux partenaires (Hommes)

M	IRR	Erreur standard	z	P> z	[IC 95%]	
z2	1.171207	0.0436247	4.24	0.000	1.088751	1.259909
z3	1.297999	0.0178407	18.98	0.000	1.263499	1.333442
z4	1.428686	0.0309577	16.46	0.000	1.369281	1.490669
z5	1.262082	0.0366811	8.01	0.000	1.192198	1.336063
z6	1.060439	0.0221742	2.81	0.005	1.017857	1.104803
z8	1.027614	0.0036553	7.66	0.000	1.020475	1.034803
Ln(δ)	2.606751	0.0726262			2.464406	2.749096
δ	13.55494	0.9844438			11.7565	15.6285
Likelihood-ratio test of delta = 0		chibar2(01) = 6.9e+04		Prob>=chibar2 = 0.000		

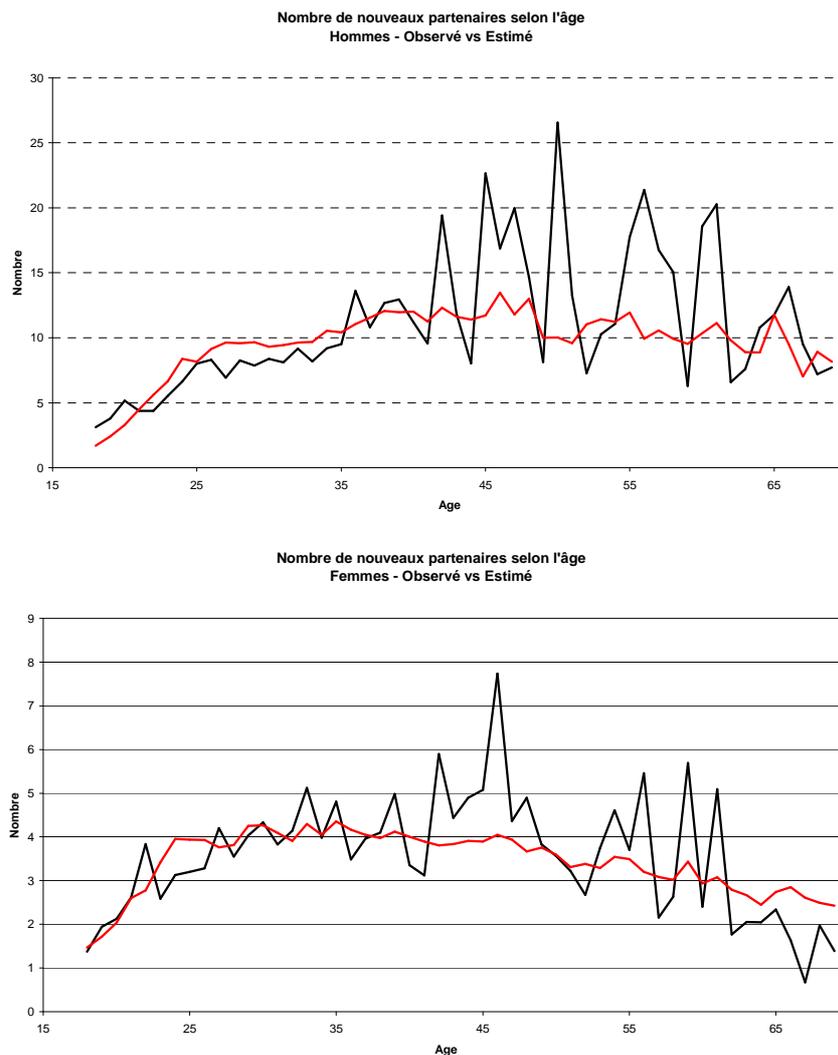
Dans le tableau ci-dessus, les coefficients estimés correspondent à $(1+\beta)$.

Tableau 8 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femmes)

M	IRR	Erreur standard	Z	P> z	[IC 95%]	
z2	1.234355	0.0607841	4.28	0.000	1.120789	1.359428
z3	1.227871	0.019145	13.17	0.000	1.190915	1.265974
z4	1.238379	0.0202253	13.09	0.000	1.199366	1.278662
z5	1.202715	0.021336	10.40	0.000	1.161616	1.245268
z7	1.041749	0.0125816	3.39	0.001	1.017379	1.066703
Ln(δ)	1.718482	0.0519846			1.616594	1.82037
δ	5.576057	0.289869			5.035909	6.174142
Likelihood-ratio test of delta = 0		chibar2(01) = 2.3e+04		Prob>=chibar2 = 0.000		

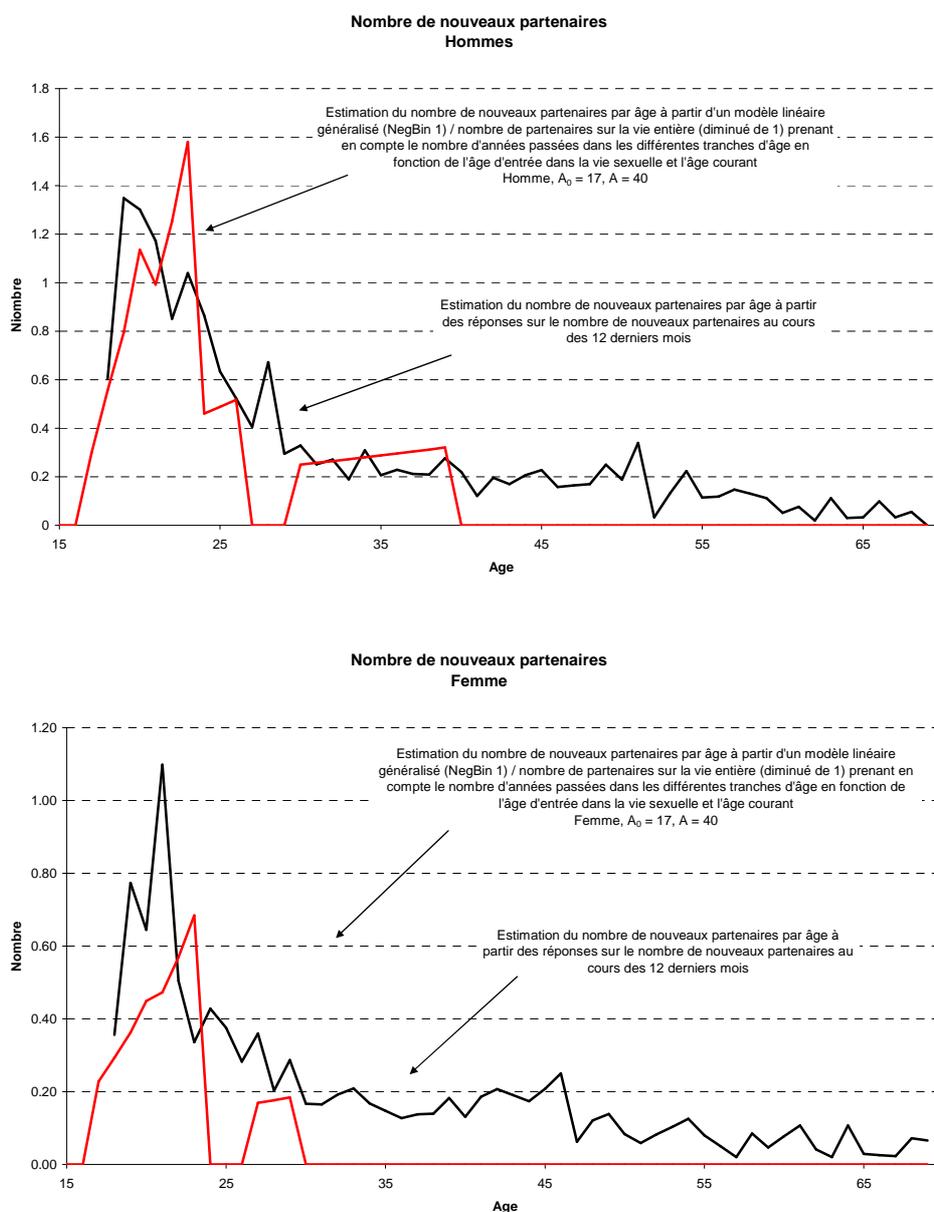
Dans le tableau ci-dessus, les coefficients estimés correspondent à $\text{Ln}(1 + \beta)$.

Figure 57 - Nombre de nouveaux partenaires selon l'âge



Pour les hommes, l'adéquation entre le nombre de nouveaux partenaires par âge estimé à partir du nombre total de partenaires vie entière et le nombre de nouveaux partenaires déclarés au cours des 12 mois précédant l'enquête est bonne (Figure 58). La comparaison est plus délicate pour les femmes. Le nombre de nouveaux partenaires estimé apparaît significativement inférieur au nombre de nouveaux partenaires déclarés au cours des 12 mois précédant l'enquête. L'interprétation de l'écart est cependant difficile. Cet écart peut résulter d'un défaut de spécification du modèle, d'un biais de mémoire ou d'une sous-déclaration volontaire du nombre de partenaires.

Figure 58 - Comparaison des estimations du nombre de nouveaux partenaires



2.2.2- Prise en compte de l'hétérogénéité des comportements

La prise en compte de l'hétérogénéité des comportements permet d'améliorer l'ajustement du modèle aux données (LR-test, $p < 10^{-5}$ pour les hommes et pour les femmes). Comme attendu, le recrutement de nouveaux partenaires est beaucoup plus intense dans le cluster 2 que dans le cluster 1 (Tableau 9 à Tableau 12). Le recrutement des nouveaux partenaires est aussi plus concentré au sein de quelques classes d'âge pour le cluster 1 (Figure 59).

Tableau 9 - Recrutement de nouveaux partenaires (Hommes - Cluster 1)

M	IRR	Erreur standard	Z	P> z 	[IC 95%]	
z3	1.227459	0.0158168	15.90	0.000	1.196847	1.258854
z4	1.224856	0.0224224	11.08	0.000	1.181688	1.269601
z5	1.182352	0.023871	8.30	0.000	1.136479	1.230076
z7	1.040782	0.0173413	2.40	0.016	1.007343	1.075332
z8	1.012069	0.0045191	2.69	0.007	1.00325	1.020965
Ln(δ)	0.7237949	0.0355397			0.6541384	0.7934514
δ	2.062244	0.0732915			1.923485	2.211014
Likelihood-ratio test of delta = 0		chibar2(01) = 2745.27		Prob>=chibar2 = 0.000		

Tableau 10 - Recrutement de nouveaux partenaires (Hommes - Cluster 2)

M	IRR	Erreur standard	Z	P> z 	[IC 95%]	
z2	1.143753	0.0448353	3.43	0.001	1.059168	1.235093
z3	1.056725	0.0198854	2.93	0.003	1.01846	1.096427
z4	2.250324	0.12126	15.05	0.000	2.024779	2.500993
z5	1.25914	0.0724297	4.01	0.000	1.124891	1.409412
z7	1.040845	0.0215472	1.93	0.053	0.999459	1.083946
z8	1.028004	0.0074923	3.79	0.000	1.013423	1.042794
z9	1.018265	0.0064996	2.84	0.005	1.005605	1.031084
Ln(δ)	2.966616	0.1268366			2.718021	3.215211
δ	19.42607	2.463936			15.15031	24.90855
Likelihood-ratio test of delta = 0		chibar2(01) = 3.0e+04		Prob>=chibar2 = 0.000		

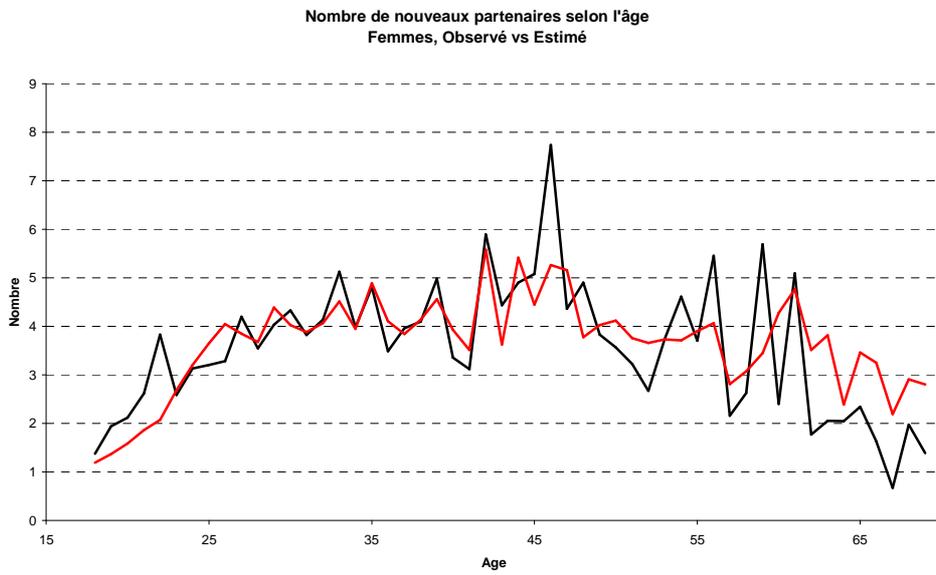
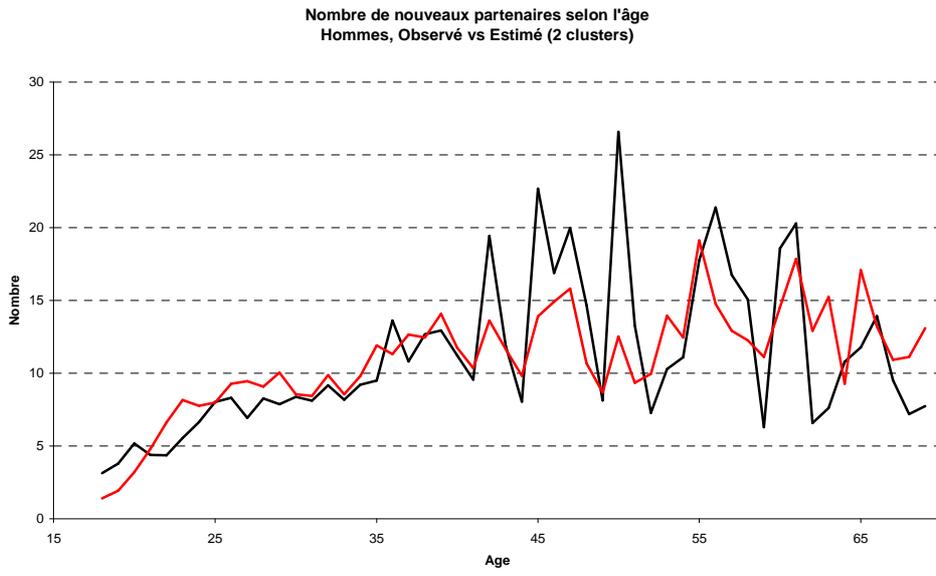
Tableau 11 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femmes - Cluster 1)

M	IRR	Erreur standard	z	P> z 	[IC 95%]	
z1	1.374318	0.0235063	18.59	0.000	1.32901	1.42117
z3	1.164613	0.0094782	18.72	0.000	1.146183	1.183339
z4	1.104685	0.0168535	6.53	0.000	1.072142	1.138216
Ln(δ)	-0.263928	0.0506096			-0.363121	-0.1647351
δ	0.7680288	0.0388696			0.6955023	0.8481184
Likelihood-ratio test of delta = 0		chibar2(01) = 426.36		Prob>=chibar2 = 0.000		

Tableau 12 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femmes - Cluster 2)

M	IRR	Erreur standard	z	P> z 	[IC 95%]	
z2	1.116371	0.0594273	2.07	0.039	1.005766	1.239139
z3	1.117031	0.0201076	6.15	0.000	1.078307	1.157144
z4	1.216835	0.0380905	6.27	0.000	1.144423	1.293829
z5	1.588062	0.0610917	12.02	0.000	1.472728	1.712429
z6	1.144106	0.0323562	4.76	0.000	1.082415	1.209314
z8	1.012583	0.0047817	2.65	0.008	1.003254	1.021999
Ln(δ)	1.504564	0.1132778			1.282543	1.726584
δ	4.502188	0.5099982			3.605798	5.621419
Likelihood-ratio test of delta = 0		chibar2(01) = 7028.91		Prob>=chibar2 = 0.000		

Figure 59 - Nombre de nouveaux partenaires selon l'âge (2 clusters)



XI- Discussion

La première partie de ce travail produit une revue narrative de la littérature regroupant les données les plus récentes concernant les aspects épidémiologiques de l'infection génitale par les HPV, son histoire naturelle, les manifestations cliniques qui en découlent ainsi que les stratégies préventives mises en œuvre. Certains enseignements en découlent et certaines incertitudes émergent.

Le caractère ubiquitaire des HPV rend l'infection génitale quasi-systématique⁸⁷, hissant ainsi cette pathologie à la première position du palmarès des infections sexuellement transmissibles. L'acquisition de l'infection se fait souvent à un âge jeune (entre 20 et 30 ans), peu après les premiers rapports sexuels³. L'individu contaminé va présenter une infection silencieuse et transitoire. Dans 80 à 90% des cas, le virus pourra être éliminé spontanément, du fait de la réponse du système immunitaire de l'hôte^{4,77,119}. La persistance du virus va favoriser le développement de pathologies dont la topologie et la malignité sont fonction du génotype. Les HPV à bas risque (notamment 6 et 11) vont aboutir à des lésions bénignes telles que les condylomes acuminés génitaux ou la papillomatose respiratoire récurrente⁹⁰. Les génotypes de HPV oncogènes (surtout 16 et 18) favoriseront le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses de la sphère ano-génitale ainsi que des voies aérodigestives supérieures²³⁷.

La prévalence mondiale de l'infection génitale par les HPV en population féminine à col sain se situe autour de 10% et chiffre à 6,6% en Europe ; le génotype le plus prévalent étant le HPV-16 avec des disparités géographiques allant de 4% en Amérique centrale à 2,3% en Europe²³⁸. L'infection génitale simultanée ou séquentielle par plusieurs génotypes d'HPV n'est pas rare. Les co-infections sont présentes dans 20 à 30 % des cas dans la population féminine générale⁵⁴. Chez les hommes, la prévalence de l'infection par les HPV se situe entre 3,5 et 45% en fonction du site de prélèvement, de l'orientation sexuelle et des disparités géographiques⁶⁷. Le génotype oncogène 16 est également le plus prévalent dans la population masculine. Les hommes peuvent également être infectés par plusieurs génotypes d'HPV. Ces co-infections seraient présentes dans 51 % des cas⁷⁰. Si l'ensemble des études épidémiologiques s'accorde à décrire un pic de prévalence chez les femmes jeunes avec une décroissance avec l'âge, témoin de l'immunité adaptative, cette situation n'est pas retrouvée chez les hommes qui semblent conserver une prévalence constante quel que soit l'âge^{70,72}. L'incidence et la prévalence de l'infection à HPV commencent à être bien documentées depuis la mise en place d'enquêtes en population par l'IARC¹³⁸. Cependant, les résultats des

études ne peuvent être comparés aisément car celles-ci utilisent des méthodes de détection de l'infection différentes (HC[®]2, PCR...) avec des écarts de prévalence parfois conséquents comme cela vient d'être récemment démontré par *Monsonégo et al.*⁶⁶. Un consensus devrait être formalisé afin de proposer une technique de référence ou d'assurer des points de comparaison.

Le mode de contamination par les HPV est classiquement sexuel²⁶ avec une probabilité moyenne de transmission par acte autour de 60%⁹⁰. Cependant, peu d'études se sont intéressées à ce paramètre fondamental et ce chiffre, provenant de travaux de modélisation, devrait être confirmé^{91,92}. La modélisation prend tout son sens ici car la mesure de ce genre de paramètres élusifs est très difficile en épidémiologie classique. Par ailleurs, plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement transmis, par les hommes⁶⁸ et par les femmes⁵⁴, du fait de leur mécanisme de transmission identique. Il n'y a généralement pas de compétition entre les génotypes d'HPV et l'acquisition d'un génotype nouveau n'est pas entravée par une infection antérieure par un autre type⁹³. Cette acquisition serait même facilitée chez des femmes déjà infectées par rapport à celles naïves⁹⁴.

L'infection est conditionnée par les comportements sexuels, notamment l'âge au premier rapport et le nombre de partenaires (récents et vie entière)⁹⁹⁻¹⁰¹. Une bonne connaissance de l'histoire naturelle de la vie sexuelle de l'individu et de ses interactions avec ses partenaires sera un atout fondamental pour la compréhension de la dynamique de l'infection.

L'infection aux HPV va déclencher un processus physiopathologique complexe lié aux caractéristiques du virus¹⁰⁵. Pour répondre à cette agression, l'immunité naturelle va activer la production d'anticorps sériques qui vont transsuder à travers les muqueuses génitales pour neutraliser le virus dès la première exposition. L'état actuel des connaissances ne permet pas de savoir si ces anticorps confèrent une protection contre les réinfections avec le même génotype¹²⁰. Ces anticorps vont assurer une clairance virologique chez les femmes immunocompétentes dans près de 90%^{4,73,76}. Le délai requis pour cette clairance naturelle semble varier selon deux paramètres : les caractéristiques intrinsèques du virus (génotype, charge virale...) et celles propres à l'hôte (statut immunitaire, tabagisme, contraception œstro-progestative...) ¹⁰⁸. Chez les femmes le délai médian de clairance virale est de 5 à 6 mois pour les LR-HPV, et de 8 à 14 mois pour les HR-HPV^{4,108,109}. Chez les hommes, cette étape est moins bien documentée et la clairance naturelle est estimée autour de 70% à 24 mois avec un délai médian autour de 8 mois¹¹⁰. Par ailleurs, l'absence de détection d'ADN viral après un premier test positif ne signifie pas forcément une clairance virologique et peut correspondre à

un état de latence secondaire à une réponse immunitaire maintenant l'infection sous le seuil de détection virale. Dans le cas où le virus reste latent dans les cellules, son génome persiste soit sous forme épisomale, soit de façon intégrée au génome cellulaire. Dans les cas où l'ADN viral persiste sous forme extra-chromosomique, on peut assister soit à une évolution vers une infection productive lors d'une réactivation, soit à une persistance classique avec réplication virale continue⁹³. Dans le cas des HPV à tropisme génital, nous ne savons toujours pas si le virus est entièrement éliminé par l'immunité naturelle ou s'il demeure latent au sein des cellules basales pour se réactiver en présence de conditions immuno-permissives. La plupart des études rapportent une persistance péniennne entre 60 et 70% sur 6 mois de recul^{112,113} et de 6% au bout d'un an¹¹⁴. Dans la population féminine, cette persistance est estimée entre 10 et 20% au bout de deux ans. Cependant, la quasi-totalité des études souffre un biais méthodologique lié à la définition-même de persistance comme l'expliquent *Woodman et al.* dans leur revue de 2007¹¹⁶. Un apport supplémentaire de la modélisation de l'infection à HPV sera de tester les hypothèses autour de la clairance et de la persistance virale.

Les HPV sont responsables de pathologies bénignes et malignes dont le chef de file est le cancer du col de l'utérus. Les liens de causalité entre la persistance des infections aux HPV oncogènes et le cancer du col utérin constituent un véritable cas d'école épidémiologique que nous avons re-documenté⁷. L'incidence des pathologies engendrées par l'infection aux HPV et leurs coûts de prise en charge pèsent sur le système de santé²³⁹. Le fardeau de ces maladies impose des stratégies préventives primaire par la vaccination anti-HPV et secondaire par le dépistage du cancer du col utérin et des lésions pré-néoplasiques. Ces stratégies présentent certaines limites et nécessitent une évaluation afin de répondre au mieux à la problématique sanitaire. L'efficacité de la vaccination n'est pas connue au-delà d'une certaine période (recul de 5 et 9 ans pour le bivalent et le quadrivalent respectivement)¹⁶¹. De plus, le seuil protecteur contre l'infection génitale par les HPV n'est pas encore défini et la comparaison en termes d'immunogénicité des deux vaccins disponibles n'est pas possible¹⁷³. Par ailleurs, la population-cible de la vaccination pourrait être redéfinie en termes de fourchette d'âge chez les filles et d'extension aux garçons, au regard de la baisse de l'âge au premier rapport au fil des générations et de l'immunité grégaire possible avec un taux de couverture vaccinale élevé. Concernant le dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin, les dernières recommandations rappellent la nécessité de son maintien et du passage à un dépistage organisé car son taux de couverture actuel ne dépasse pas les 60% associé à une faible sensibilité obligeant à répéter les examens¹⁷⁷. Ces constats posent la question du seuil de

couverture à atteindre pour le dépistage ainsi que pour la vaccination afin d'assurer la prévention du cancer du col ; en découle la réflexion autour des moyens à mettre en œuvre pour ce faire et des coûts qu'ils imposent à la collectivité ¹⁸.

Les études cliniques et épidémiologiques ne permettent guère d'apporter des réponses fiables à l'ensemble des questions que l'on vient de formuler. De plus, elles sont onéreuses et souvent difficiles à mettre en œuvre. Le recours à la modélisation mathématique va permettre de tester des hypothèses (latence, taux de clairance...) dans le déroulement de l'histoire naturelle et de gérer les incertitudes autour de certains paramètres (durée de protection des vaccins, taux de couverture vaccinale, taux de recours au dépistage...) grâce aux analyses de sensibilité ¹²⁰. Ces modèles d'aide à la décision sont également très utiles dans l'évaluation médico-économique des stratégies préventives mises en œuvre.

L'ambitieux projet que nous entreprenons est de tenter de répondre à ces questions grâce à un modèle individu-centré d'histoire naturelle de l'infection génitale par les HPV, dont les premières étapes sont exposées dans ce travail. Elles correspondent à la modélisation des contacts sexuels et leur simulation sur la plateforme NetLogo[®] puis à l'introduction de l'infection à HPV dans la population de simulation.

Partant des données de l'enquête Contexte de la Sexualité en France (CSF), nous avons développé un modèle décrivant l'histoire naturelle de la vie sexuelle d'un individu. Ce modèle est décomposé en trois étapes : l'initiation sexuelle (premier rapport), le choix du partenaire sexuel (appariement) et le recrutement de nouveaux partenaires sexuels (changement de partenaires). La structure de ce modèle est adaptée aux caractéristiques de l'infection à HPV puisque la transmission dépend du nombre de partenaires et non du nombre de rapports et de leur fréquence. Cela tient à la forte probabilité de transmission par contact. Plus parcimonieux que les autres modèles proposés dans la littérature, notre modèle décrit la vie sexuelle d'un individu comme une succession d'acquisitions de nouveaux partenaires séparées par des temps d'attente (dont l'usage n'est pas décrit) entre chaque appariement. Les autres modèles disponibles dans la littérature décrivent des processus de formation et de dissolution d'unions. Les données permettant d'estimer les paramètres caractérisant ces processus sont cependant rares ou correspondent aux unions officielles (mariage, divorce...). Ces données couvrent de manière très approchée la réalité que nous souhaitons décrire. A titre d'illustration, en 2008 en France, 58% des 15 ans et plus vivaient en couple et 77% d'entre eux seulement étaient mariés ²⁴⁰. En revanche, notre modèle est moins adapté à l'épidémiologie d'autres infections sexuellement transmissibles telles que l'infection à gonocoque ou à chlamydiae.

Les modèles d'interactions sexuelles avec choix du partenaire existants dans la littérature se sont en majorité focalisés sur le premier mariage, excluant la possibilité d'avoir plusieurs partenaires au cours de la vie ^{241,242}. Un des rares modèles à l'avoir prise en compte est celui de réseaux de partenariat de *Bearman et al.* qui s'intéresse aux relations affectives et sexuelles des lycéens ²⁴³. Le formalisme statique de ce modèle et sa focalisation sur les préférences d'interactions sexuelles des adolescents rendent son extrapolation à d'autres domaines difficile. Le modèle de *Alam et al.* développé dans le cadre de la modélisation de l'infection à VIH en Afrique sub-saharienne décrit des préférences autorisant le multi-partenariat masculin mais le recrutement de nouveaux partenaires n'est pas adapté au contexte européen ²⁴⁴. Dans la filiation de ce dernier modèle, *Knittel et al.* proposent un modèle individu-centré d'interactions sexuelles à partir de données empiriques de comportements sexuels autres que les unions officielles (mariage...) ²⁴⁵. Ce modèle est intéressant mais impose plusieurs hypothèses sur les paramètres. Par ailleurs, il présente une moins bonne estimation des données empiriques comparativement à notre modèle.

D'autres modèles développées dans la perspective d'évaluer l'impact de la vaccination anti-HPV comportaient une partie relative à la modélisation des interactions sexuelles. La plupart réduisait cette partie du modèle à une incidence d'infection par les HPV ²¹⁹. *Van de Velde et al.* ²¹³ ont pris les premiers conscience de l'intérêt de la modélisation individu-centrée pour décrire les interactions sexuelles responsables de l'infection génitale par les HPV. Cependant, les données dont ils disposaient (Enquête Psychosocial Impact of cervical Screening and Condylomas ²⁴⁶) sont moins fournies que celles de l'enquête CSF, ce qui les a obligé à simplifier grandement cette partie de leur modèle. Par ailleurs, la formation du couple et la rupture de l'union sont dictées par la femme dans le modèle canadien. Ce choix fait probablement référence à des normes sociologiques nord-américaines où les femmes sont plus proactives en termes de quête de partenaire et d'appariement. Sur le continent européen, cette attitude n'est pas extrapolable. Pour le cas de la France, nous avons adopté des règles d'appariement stochastique à dominance mixte, ce qui se rapproche de la réalité sociologique des biographies affectives et sexuelles des jeunes générations. Ce choix est partagé par *Knittel et al.* qui procèdent par sollicitation bilatérale du partenaire dans leur modèle individu-centré de relations sexuelles ²⁴⁵.

D'un point de vue formel, la première partie de notre travail a consisté à estimer les paramètres du modèle (proposé pour chaque étape de la vie sexuelle) à partir de données agrégées issues de l'enquête CSF, seules données disponibles au moment où ce travail a été

initié. L'entrée dans la vie sexuelle a été modélisée par un modèle Picrate ²²⁴ qui considère une fonction de risque croissante puis constante au regard de l'âge. Ce modèle n'estime pas correctement l'initiation sexuelle aux âges les plus jeunes, notamment chez les femmes. Le choix du partenaire a été décrit grâce à une loi gamma générant une distribution d'âges de partenaires en fonction de l'âge de l'individu qui conditionne le processus d'appariement. L'étape relative à l'acquisition de nouveaux partenaires a été modélisée à partir d'une distribution binomiale négative du nombre total de partenaires pour tenir compte de la surdispersion constatée des données (nombre de partenaires vie entière). L'utilisation des données agrégées ne permet de décrire que le comportement moyen. Or, en matière de modélisation des maladies transmissibles, il est important d'intégrer l'hétérogénéité des comportements et de bien décrire les interactions entre les différents groupes de risque car quelques individus particulièrement actifs peuvent entretenir la transmission de l'infection au sein de la population.

La simulation sur la plateforme NetLogo[®] réalisée à partir des estimations a permis de tester la structure du modèle et sa capacité à produire une estimation raisonnable de la prévalence des infections HPV au sein de la population. Malgré les imperfections de notre modèle, nous obtenons une prévalence des infections à HPV proche de celle reportée dans la littérature, tant pour les femmes que pour les hommes. La distribution de l'âge à l'infection fait aussi sens au regard des données publiées. La principale difficulté rencontrée tient au déséquilibre du nombre total de partenaires des femmes et des hommes, déclaré dans l'enquête CSF. Dès lors que le nombre de partenaires déclarés par les femmes est très sensiblement inférieur à celui déclaré par les hommes, il n'est pas possible d'obtenir un appariement correct dans une population fermée et équilibrée. L'activité sexuelle des hommes est contrainte par les femmes car ces dernières ont des taux de retour en quête de partenaires bien moins élevés que les hommes qui, eux, n'arrivent pas à recruter leur nombre attendu de partenaires. De même, nous observons une surestimation des âges jeunes à l'entrée dans la vie sexuelle chez les femmes car les hommes déclarent initier leur vie sexuelle plus tôt que les femmes et avec des partenaires féminines plus jeunes. La différence constatée entre le nombre de partenaires déclarés par les hommes et celui rapporté par les femmes dans l'enquête CSF n'est pas spécifique à l'enquête, ni à la population française. Ce résultat se retrouve dans la quasi-totalité des études s'intéressant au sujet ^{235,247}. Un choix méthodologique devra être fait afin de corriger cette divergence au sein des données déclaratives. Il est traditionnel de considérer que les hommes surestiment leur nombre de partenaires. Cette hypothèse a récemment été

remise en cause par *Alexander et al.* grâce à la technique du *bogus pipeline* ²³⁶. La comparaison des estimations du nombre de partenaires recrutés à chaque âge à partir des données individuelles de l'enquête CSF et du nombre de partenaires déclarés au cours des 12 mois précédent l'enquête tend aussi à valider l'hypothèse d'une sous-déclaration du nombre total de partenaires par les femmes. Une correction des données est nécessaire pour assurer l'équilibre du marché d'appariement (*mating market*).

Une seconde difficulté tient à la spécification du processus d'appariement. Ce processus est actuellement régulé par une fonction distance. Plus la différence d'âge entre les partenaires potentiels est proche de l'écart constaté dans les données de l'enquête CSF (environ 2 ans en faveur du partenaire masculin) plus la probabilité d'appariement est forte. Il est difficile de bien calibrer ce processus dans la mesure où de manière dynamique une forme d'équilibre spontané tend à s'opérer. Lorsque les individus entrent dans la vie sexuelle, les partenaires du même âge sont disponibles. A l'inverse, les partenaires potentiels plus âgés ne sont plus en quête, dans leur grande majorité. Les appariements entre individus d'âge proches sont donc naturels. Il faudra être vigilant à ce que le processus d'appariement n'impose pas une structure trop rigide aux données simulées. Des pistes de réflexions sont proposées dans certains travaux tels que celui de *Walker et al.* sur les appariements inter-ethniques ²²⁹. Par ailleurs, une revue des algorithmes d'appariements est également proposée par *Zinn et al.* ²²⁶. L'accès récent aux données individuelles de l'enquête CSF, obtenues auprès de *Bajos et al.* dans le cadre d'un travail collaboratif avec l'INVS, va permettre de mieux prendre en considération l'hétérogénéité des comportements sexuels. Le processus d'appariement devra être revu pour prendre en compte non seulement la différence d'âge mais aussi l'appartenance aux différents clusters de comportement, l'appariement étant généralement admis assortif ²⁴⁸.

L'utilisation des données individuelles a permis d'estimer plus précisément les paramètres des différents processus : entrée dans la vie sexuelle et recrutement de nouveaux partenaires. A ce stade, nous avons ré-estimé l'âge d'entrée dans la vie sexuelle à partir d'un modèle de survie en retenant une spécification flexible log-logistique ainsi que le nombre moyen de nouveaux partenaires recrutés à chaque âge à partir d'un modèle binomiale négative. Les résultats obtenus sont très encourageants.

L'ensemble de ces constats indique la nécessité d'avoir des données empiriques de qualité afin de pouvoir alimenter des modèles de plus en plus complexes. Dans notre cas, nous avons eu la chance d'accéder à une base de données individuelles de grande qualité avec différents items relatifs à la biographie sexuelle ²². Ces items nous ont permis de contourner une

difficulté majeure liée à l'absence de données relatives à l'âge au recrutement des partenaires successifs ainsi qu'au nombre de partenaires pour les premiers âges (10-17 ans). Bien que coûteuses, imparfaites et difficiles à mettre en œuvre, ces enquêtes à la frontière de la sociologie, de la médecine et de l'épidémiologie sont indispensables pour capter des comportements indispensables au ciblage des politiques de santé publique.

X- Conclusion et perspectives

Ce travail s'intègre dans un projet plus global, celui de l'évaluation des stratégies de santé publique mises en œuvre pour la gestion des maladies induites par l'infection génitale à HPV. A ce jour, nous avons élaboré un modèle individu-centré d'interaction sexuelle et ajusté ses principales étapes aux données empiriques. La prochaine étape consistera à implémenter le modèle retenu sur la plateforme NetLogo[®] afin d'introduire les génotypes de HPV pertinents dans la population de simulation. Cette étape permettra d'étudier la dynamique de transmission de l'infection à HPV et d'évaluer certains paramètres peu documentés de l'histoire naturelle de l'infection tels que la persistance et la clairance en fonction du génotype ainsi que la progression et la régression spontanée des lésions néoplasiques. Des hypothèses concernant la latence de maladie et la réactivation de l'infection virale pourront également être testées. Une dernière étape consistera à introduire des interventions préventives telles que la vaccination anti-HPV et le dépistage du cancer du col utérin.

Le recours à la modélisation des maladies transmissibles devient un élément incontournable de la réflexion en santé publique dans un contexte d'abondance des données biologiques, épidémiologiques et sociologiques, et de complexification des outils statistiques et informatiques. La formulation d'hypothèses, l'élaboration de scénarii et le recours à l'analyse de sensibilité procurent une liberté que n'accorde pas l'épidémiologie classique.

Après trois périodes fastes mais aussi controversées s'étalant sur un siècle et demi, l'épidémiologie contemporaine se trouve en crise de paradigme ²⁴⁹. L'ère des statistiques sanitaires (1850-1900) a été dominée par le paradigme des miasmes morbides qui a introduit l'utilisation des statistiques pour identifier les causes des maladies au sein de la population. La découverte des microbes a ouvert l'ère de l'épidémiologie des maladies infectieuses (1900-1950) avec une approche déterministe mettant en relation un agent infectieux et le développement d'une maladie. Pour contrôler la maladie infectieuse, les épidémiologistes devaient simplement identifier l'agent incriminé et intervenir pour interrompre sa transmission soit en isolant les sujets infectés, soit en ayant recours à la vaccination et aux traitements antibiotiques. Il a ensuite fallu attendre l'ère des maladies chroniques (1950-2000) pour voir émerger une approche probabiliste de la causalité avec l'expression d'une relation statistique entre l'exposition à des facteurs de risque et l'incidence de maladies. Le travers de cette approche est qu'elle n'identifie pas les causes, mais plutôt les facteurs qui agissent sur la probabilité de leur survenue.

L'épidémiologie a ensuite considérablement évolué par rapport à ses considérations premières d'étude de la répartition et des déterminants des états de santé. La diversité des problèmes étudiés a conduit au développement de méthodes de plus en plus complexes d'inférence causale et d'analyse statistique. Certains détracteurs reprochent même à l'épidémiologie sa connivence avec la santé publique et aux épidémiologistes leur dépendance aux données et aux tendances sociales, recommandant exagérément des interventions prématurées, coûteuses, moralisatrices et envahissantes²⁵⁰.

Notre position est qu'une nouvelle ère s'ouvre à l'épidémiologie moderne avec la modélisation individu-centrée dans une perspective d'aide à la décision. Cette approche, capable de garder l'historique des individus, va permettre d'établir des lois générales expliquant les variations épidémiologiques à partir des comportements individuels. L'évaluation des paramètres cachés à l'observation sera plus accessible et la formulation de prévisions sanitaires plus précise. Par ailleurs, les dépenses engagées par la collectivité en termes d'intervention de santé publique sont de plus en plus élevées et devront être justifiées. La modélisation individu-centrée va permettre de procéder à l'évaluation médico-économique de ces stratégies avec une granularité plus fine.

Annexes

I - Démarche de programmation

1- Overview

1.1- State variables and scales

L'individu ici est un agent (*turtle*). Les individus sont regroupés en une seule espèce (*breed*) divisée en deux sous-populations : celle des hommes (*sex = 1*) et celle des femmes (*sex = 0*).

1.1.1- Variables relatives à l'individu

Chaque individu présente des caractéristiques réparties en quatre catégories :

- Générales
 - Identifiant (*who*) : qui permet de le retrouver individuellement
 - Espèce (*breed*) : agent (*turtles*)
 - Sexe (*sex*) : femme (*sex = 0*) ou homme (*sex = 1*)
 - Âge (*age*) : compris entre 11 et 69 ans
- Relatives à son comportement sexuel
 - Capacité à initier sa vie sexuelle (*will_never_have_sex*)
 - Âge à l'entrée dans la vie sexuelle [*entrée déclarative*] (*age_at_sex_life_onset*)
 - Âge au premier rapport sexuel [*entrée effective*] (*age_at_first_sexual_intercourse*)
 - Âge au moment de l'appariement (*age_at_match*)
 - Différence d'âge avec son partenaire actuel (*partners_age_difference*)
 - Nombre total de partenaires (*man's_partners_number*)
- Relatives à son partenaire sexuel
 - Identité de son partenaire (*partner*)
 - Âge de son partenaire lors de l'appariement (*partner's_age_at_match*)
- Vis-à-vis de l'infection
 - Statut infectieux (*HPV+*)
 - Statut vis-à-vis de la clearance du germe (*persistant_HPV*)
 - Âge au moment de l'infection (*age_at_infection*)

1.1.2- Variables relatives à la population

La population est représentée par une seule espèce (*breed*) divisée en deux sous-populations : les hommes et les femmes. Chacune de ces sous-populations possède :

- un nombre initial d'individus (*initial-number-women* / *initial-number-men*),
- une distribution d'âges,
- une prévalence d'infection au HPV...

1.2- Process overview and scheduling

1.2.1- Aspects démographiques

Dans ce modèle, un individu est caractérisé par un ensemble de dates, dont la première est celle de sa naissance, à un âge compris entre 11 et 69 ans (tirage aléatoire). Une procédure (*get_older*) lui permet de prendre de l'âge à chaque pas de temps jusqu'à son décès (*dead*), date à laquelle son âge dépasse 69 ans révolus. L'intervalle entre son apparition dans le modèle et sa disparition correspond à sa vie sexuelle potentielle.

Chaque individu décédé est remplacé par un autre individu dont l'âge est de 11 ans, de façon à garder une distribution stable des âges dans la population. Les relations qu'entretenait un individu sont rompues à sa date de décès.

1.2.2- Histoire naturelle des contacts sexuels

L'histoire naturelle des contacts sexuels sera ainsi décomposée en trois temps :

1.2.2.1- Entrée dans la vie sexuelle active :

A sa création, l'individu est caractérisé par un âge qui sera déterminant pour son entrée dans la vie sexuelle. La première étape consiste à évaluer son appétence pour l'initiation sexuelle. La procédure qui le décrit est *define_age_at_sex_life_onset*. Elle permet ainsi de comparer l'âge de l'individu à une distribution d'âge d'entrée dans la sexualité pour sa génération (année de naissance). Cette distribution est issue d'une modélisation des données de l'enquête Contexte de la Sexualité en France (CSF) réalisée par l'INED en 2006. Ces données empiriques fournissent, pour chaque génération, la répartition des personnes selon l'âge à l'initiation sexuelle. L'ajustement des données grâce au modèle PICRATE permet d'estimer les taux d'entrée dans la vie sexuelle active, en fonction de l'âge. Une probabilité est ainsi quantifiée, qui sera comparée à un tirage aléatoire dans une loi uniforme bornée par 0 et 1, à chaque pas de temps. Si l'âge de l'individu appartient à la distribution des âges à l'entrée dans

la vie sexuelle pour la génération, il devient appétant pour la sexualité. Sinon, la procédure s'arrête et sera réenclenchée au prochain pas de temps.

Une fois l'individu devenu appétant pour la vie sexuelle, il rentre en quête d'un premier partenaire sexuel grâce à la procédure *in_search_for_mate*. Il se retrouve alors sur une liste active correspondant à un *mating market* où il va pouvoir rencontrer des partenaires potentiels. Son entrée effective dans la sexualité ne se fera donc que moyennant un premier rapport sexuel, ce qui suggère la nécessité d'un appariement préalable avec un individu disponible et adéquat en termes d'âge. Lorsque ces conditions sont réunies et que le premier rapport est effectif, la vie sexuelle de l'individu débute. C'est la différence entre *age_at_sex_life_onset* (qui traduit l'appétence à l'entrée dans la vie sexuelle) et *age_at_first_sexual_intercourse* (qui signe le début effectif de la vie sexuelle).

1.2.2.2- Choix du partenaire et processus d'appariement :

Le processus d'appariement obéit à la procédure *match* qui permet à un individu en quête de partenaire, d'évaluer sa compatibilité, en termes d'âge, à s'apparier avec des partenaires potentiels choisis de façon randomisée, et ce, à chaque pas de temps. Si cette compatibilité est vérifiée, l'individu s'apparie avec le premier partenaire disponible qui rentre dans sa distribution d'âges de partenaires. Sinon, la procédure s'arrête et l'individu reste célibataire jusqu'au prochain pas de temps où le même processus se réenclenche. L'implémentation est simplifiée, utilisant un intervalle d'écart d'âge d'une vingtaine d'années entre partenaires selon les standards de l'Insee.

1.2.2.3- Recrutement de nouveaux partenaires :

Une fois l'étape du choix du partenaire franchie, l'individu se retire du *mating market* jusqu'à la prochaine appétence à recruter un nouveau partenaire. Ce retour en quête est contrôlé par la procédure *back_in_search_for_mate*. L'acquisition de nouveaux partenaires est modélisée par un processus de Poisson à partir des données de l'enquête CSF, relatives au nombre de partenaires, vie entière. Un seul paramètre λ permet donc de donner le taux de recrutement des nouveaux partenaires. Les périodes séparant les différentes acquisitions de nouveaux partenaires se produisant à des instants aléatoires dont les temps sont des variables aléatoires exponentielles indépendantes du même paramètre λ .

Ainsi, la vie sexuelle d'un individu peut être modélisée par des étapes simples :

- Appétence à l'entrée dans la vie sexuelle,
- Mise en quête d'un 1^{er} partenaire sexuel,

- Appariement avec un partenaire compatible,
- Entrée effective dans la vie sexuelle, correspondant au premier rapport sexuel,
- Sortie du *mating market* et phase de latence,
- Retour à la quête d'un nouveau partenaire.

La Figure 60 représentant l'histoire naturelle de la vie sexuelle d'une femme, résume l'ensemble de ces étapes.

Figure 60 - Histoire naturelle de la vie sexuelle d'un individu de sexe féminin



1.2.3- Processus d'infection

Après avoir stabilisé les contacts sexuels, c'est-à-dire après que le modèle ait régénéré l'ensemble des générations (à savoir après $(69-11) \times 12 = 696$ mois), l'infection est introduite. Une fraction de la population totale est infectée de façon randomisée grâce à la procédure *introduce_HPV*. Les individus qui la constituent représentent les infectieux, le reste de la population les susceptibles. L'infection se transmettant exclusivement par voie sexuelle, elle survient lors de l'appariement. Pour simplifier la modélisation, la probabilité de transmission est de 100%. En effet, la littérature retient un risque de transmission de 50 à 70% par contact sexuel. Or ici, le pas de temps est mensuel, ce qui suggère plusieurs contacts sexuels par partenaire. Cette étape ne concerne que les individus appariés.

2- Design concepts

Nous avons fait le choix de considérer des agents dont l'âge est compris entre 11 et 69 ans. Ce choix est motivé par les données des enquêtes sur les comportements sexuels qui retiennent cette fenêtre comme période de vie sexuelle active. La randomisation de l'âge des individus de la population initiale garantit une distribution très proche de celle de la population française. L'entrée dans la vie sexuelle suit des probabilités fonction de l'âge de l'individu. Ces probabilités sont imposées par la modélisation de cette étape de vie grâce au modèle Picrate. Le choix du partenaire se fait dans un intervalle d'écart d'âge borné par -20 et 20. L'acquisition de nouveaux partenaires est modélisée par deux scénarii : le premier suivant un processus de Poisson, le second une loi binomiale négative. L'introduction de l'infection se

fait de façon randomisée pour la population initiale, et la contamination des partenaires sérodiscordants est automatique lors de l'appariement.

Les données générées par le modèle individus-centré sont :

- l'âge à l'appariement,
- la différence d'âge entre partenaires,
- le nombre de partenaires vie entière,
- la prévalence de l'infection dans la population
- et l'âge au moment de l'infection.

Les individus sont regroupés en une seule espèce (*breed*) divisée en deux sous-populations : les hommes et les femmes avec des intitulés de variables communs mais des paramètres différents.

La distribution d'âge de la population initiale est stochastique, ceci permet de reproduire celle de la population française entre 11 et 69 ans. L'entrée dans une étape de vie obéit à une probabilité qui sera comparée à chaque pas de temps avec un tirage aléatoire dans une loi uniforme bornée par 0 et 1. L'introduction de l'infection dans la population initiale est stochastique. Le mécanisme de transmission est lui aussi tiré dans la loi uniforme entre 0 et 1.

Les données générées par la simulation sont collectées par des *plots* sur la plateforme NetLogo[®]. Elles sont ensuite exportées sous format *csv* pour l'analyse statistique.

3- Details

3.1- Initialization

La population initiale correspond à un mélange de deux sous-populations : les hommes et les femmes. Grâce à des *sliders*, le simulateur fixe les effectifs de chaque sous-population. La première étape consiste à créer les individus constituant la population initiale. A chaque début de simulation, les individus (hommes ou femmes) sont créés avec un âge compris entre 11 et 69 ans, et une position dans l'espace qui sont aléatoires. La randomisation de l'âge des individus de chaque sous-population initiale garantit une distribution très proche de celle de la population française. Nous avons fait le choix de considérer des individus dont l'âge est compris entre 11 et 69 ans. Ce choix est motivé par les données des enquêtes sur les comportements sexuels qui retiennent cette fenêtre comme période de vie sexuelle active. La

seconde étape correspond à l'initiation de l'infection qui se fait de façon aléatoire indépendamment du sexe et de l'âge.

3.2- Input

Les variables de départ, définies par le simulateur sont :

- l'effectif initial d'hommes (*initial-number-men*),
- celui des femmes (*initial-number-women*),
- ainsi que le pas de temps (*time_step*).

Trois types de fichiers texte (format '.txt') sont attachés à l'environnement de simulation. Ils contiennent :

- les probabilités par âge et sexe d'entrée dans la vie sexuelle
- les vecteurs de lambda (Poisson) pour chaque sexe
- les vecteurs de r (Binomiale négative) pour chaque sexe.

3.3- Submodels

Squelette mathématique des différentes étapes :

3.3.1- Initiation sexuelle

Cette première étape a été modélisée par le modèle Picrate, comme explicité précédemment. Nous avons ainsi pu décrire la distribution d'entrée dans la vie sexuelle en fonction de l'âge. Si la conception du modèle ne pose pas de difficulté particulière, l'implémentation sur NetLogo[®] s'avère plus complexe.

Une première manière de procéder était d'interroger à chaque pas de temps l'ensemble des agents sur leur appétence à initier leur vie sexuelle. En effet, la probabilité d'entrée dans la vie sexuelle était calculée ainsi pour les hommes :

$$\text{pevs_man} = 0.43 \times (1 - e^{[-0.5 \times 0.43^2 \times (\text{man}'s_age - 12.09)^2]})$$

puis ajustée au pas de temps :

$$\text{pevs_man_adjusted} = 1 - [(1 - \text{pevs_man})^{\frac{1}{\text{time_step}}}]$$

De la même manière, une probabilité d'entrée dans la vie sexuelle était calculée pour chaque femme, à chaque pas de temps suivant cette formule :

$$\text{pevs_woman} = 0.45 \times (1 - e^{[-0.5 \times 0.45^2 \times (\text{woman}'s_age - 12.89)^2]})$$

puis ajustée au pas de temps de la sorte :

$$\text{pevs_woman_adjusted} = 1 - [(1 - \text{pevs_woman})^{\frac{1}{\text{time_step}}}]$$

Ceci avait pour travers de nécessiter de très grandes ressources en mémoire vive allant jusqu'à saturer les capacités de calcul de l'environnement.

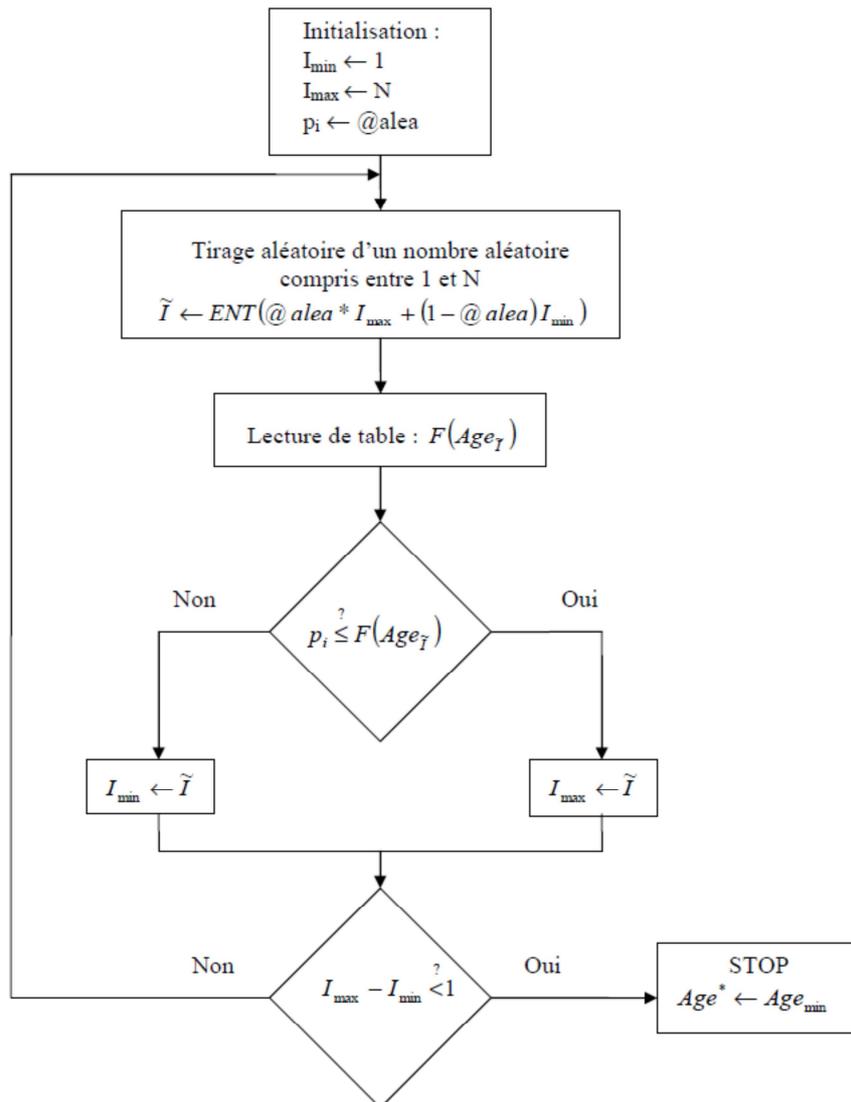
Afin d'éviter ces problèmes d'ordre calculatoire, nous avons pensé un algorithme capable de prédire l'âge de l'initiation sexuelle, à partir d'une table contenant les probabilités d'entrée dans la vie sexuelle en fonction de l'âge. Un extrait de cette table est présenté Tableau 13. Il donne les probabilités d'entrée dans la vie sexuelle des femmes et des hommes entre 12 et 18 ans, avec un pas de temps mensuel.

Tableau 13 - Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle en fonction de l'âge

Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle			Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle			Probabilité d'entrée dans la vie sexuelle		
Âge (mensuel)	Femmes	Hommes	Âge (mensuel)	Femmes	Hommes	Âge (mensuel)	Femmes	Hommes
12	0	0	13,83	0,027753326	0,033882332	15,67	0,178769314	0,211164283
12,08	2,77028E-06	3,41473E-06	13,92	0,031515221	0,038436695	15,75	0,188635206	0,222385134
12,17	2,21555E-05	2,73083E-05	14	0,035572409	0,043339451	15,83	0,19868948	0,233777434
12,25	7,47362E-05	9,21107E-05	14,08	0,039929513	0,048594339	15,92	0,208919639	0,245324987
12,33	0,000177022	0,000218151	14,17	0,044590182	0,054203793	16	0,219312924	0,257011482
12,42	0,000345411	0,000425603	14,25	0,04955708	0,060168936	16,08	0,229856363	0,268820564
12,5	0,00059615	0,000734422	14,33	0,054831875	0,066489579	16,17	0,240536833	0,280735913
12,58	0,000945292	0,001164287	14,42	0,060415243	0,073164234	16,25	0,251341112	0,292741311
12,67	0,001408648	0,001734535	14,5	0,066306864	0,080190129	16,33	0,262255937	0,304820705
12,75	0,002001739	0,00246409	14,58	0,072505432	0,087563235	16,42	0,273268052	0,31695827
12,83	0,002739752	0,0033714	14,67	0,079008671	0,095278298	16,5	0,284364258	0,32913847
12,92	0,003637489	0,004474362	14,75	0,085813349	0,103328875	16,58	0,295531464	0,341346104
13	0,004709314	0,005790254	14,83	0,0929153	0,111707384	16,67	0,306756728	0,35356636
13,08	0,005969109	0,007335666	14,92	0,100309456	0,120405153	16,75	0,318027303	0,365784858
13,17	0,007430217	0,009126426	15	0,107989875	0,12941248	16,83	0,329330672	0,377987685
13,25	0,0091054	0,011177536	15,08	0,115949778	0,138718694	16,92	0,340654589	0,390161436
13,33	0,011006784	0,013503104	15,17	0,124181587	0,148312224	17	0,351987111	0,402293236
13,42	0,013145818	0,016116281	15,25	0,132676972	0,158180672	17,08	0,363316626	0,414370772
13,5	0,015533223	0,019029199	15,33	0,141426896	0,168310882	17,17	0,374631883	0,426382309
13,58	0,018178956	0,022252918	15,42	0,150421663	0,178689026	17,25	0,385922015	0,438316706
13,67	0,021092162	0,025797373	15,5	0,159650973	0,189300675	17,33	0,397176561	0,450163433
13,75	0,024281144	0,029671326	15,58	0,169103973	0,200130887	17,42	0,408385481	0,461912572

Nous disposons ainsi d'une table contenant deux colonnes et N lignes (indicées i, i variant de 1 à N). La première colonne renseigne l'âge (Age_i), la seconde renvoie la valeur de $F(Age_i)$. L'algorithme évite de balayer la table de manière séquentielle. Le principe est celui de l'approximation successive par encadrement (Figure 61). Nous avons implémenté cet algorithme sur NetLogo[®] et l'avons affecté à la procédure *define_age_at_sex_life_onset*. Nous obtenons ainsi dès le démarrage de la simulation l'âge auquel un agent sera appétant à l'initiation sexuelle, s'il est destiné à connaître l'évènement. Dès que son âge courant égalera ou dépassera cet âge prédit, l'agent se mettra en quête d'un partenaire sexuel, et ce grâce à la procédure *in_search_for_mate*.

Figure 61 - Algorithme



3.3.2- Choix du partenaire et appariement

Le processus d'appariement se fait à chaque pas de temps par comparaison d'un aléa tiré dans une loi uniforme bornée par 0 et 1 à une probabilité $= e^{-\sqrt{\frac{(\text{partners_age_difference} - 2)^2}{\text{spread parameter}}}}$. Les résultats présentés dans ce travail correspondent à un paramètre de diffusion égal à 2.

3.3.3- Acquisition de nouveaux partenaires

Processus de Poisson

L'implémentation de l'acquisition de nouveaux partenaires dans NetLogo[®] repose sur la simulation du temps jusqu'à la mise en place d'un nouveau partenariat. Nous utilisons pour cela qu'un processus de Poisson de moyenne connue peut se simuler comme une suite de lois

exponentielles ayant cette moyenne. Le délai d'attente entre deux appariement dépend d'une probabilité $p = 1 - e^{-\lambda/12}$.

L'estimation du processus poissonien par maximum de vraisemblance a permis de dégager les lambda correspondants au taux de recrutement des partenaires sexuels en fonction de l'âge discrétisé mensuellement. Les résultats obtenus sont résumés par le Tableau 14.

Tableau 14 - Taux de recrutement de nouveaux partenaires (processus poissonien)

Âge	λ		Âge	λ		Âge	λ	
	Femmes	Hommes		Femmes	Hommes		Femmes	Hommes
11	0	0	31	1,30886E-07	4,66415E-06	51	2,07439E-10	4,19179E-07
12	1,729432894	2,963564942	32	1,30886E-07	4,66415E-06	52	2,07439E-10	4,19179E-07
13	1,729432894	2,963564942	33	1,30886E-07	4,66415E-06	53	2,07439E-10	4,19179E-07
14	1,729432894	2,963564942	34	1,30886E-07	4,66415E-06	54	2,07439E-10	4,19179E-07
15	1,729432894	2,963564942	35	1,30886E-07	4,66415E-06	55	2,07439E-10	4,19179E-07
16	1,729432894	2,963564942	36	8,72287E-09	2,45209E-06	56	2,07439E-10	1,18064E-06
17	1,729432894	2,963564942	37	8,72287E-09	2,45209E-06	57	2,07439E-10	1,18064E-06
18	1,729432894	2,963564942	38	8,72287E-09	2,45209E-06	58	2,07439E-10	1,18064E-06
19	1,3248E-06	0,280925994	39	8,72287E-09	2,45209E-06	59	2,07439E-10	1,18064E-06
20	1,3248E-06	0,280925994	40	8,72287E-09	2,45209E-06	60	2,07439E-10	1,18064E-06
21	1,3248E-06	0,280925994	41	6,51417E-11	4,19179E-07	61	2,00206E-08	1,18064E-06
22	0,124955422	0,265469439	42	6,51417E-11	4,19179E-07	62	2,00206E-08	1,18064E-06
23	0,124955422	0,265469439	43	6,51417E-11	4,19179E-07	63	2,00206E-08	1,18064E-06
24	0,124955422	0,265469439	44	6,51417E-11	4,19179E-07	64	2,00206E-08	1,18064E-06
25	0,124955422	0,265469439	45	6,51417E-11	4,19179E-07	65	2,00206E-08	1,18064E-06
26	1,78761E-06	1,55291E-07	46	6,51417E-11	4,19179E-07	66	2,00206E-08	1,18064E-06
27	1,78761E-06	1,55291E-07	47	6,51417E-11	4,19179E-07	67	2,00206E-08	1,18064E-06
28	1,78761E-06	1,55291E-07	48	6,51417E-11	4,19179E-07	68	2,00206E-08	1,18064E-06
29	1,78761E-06	1,55291E-07	49	6,51417E-11	4,19179E-07	69	2,00206E-08	1,18064E-06
30	1,78761E-06	1,55291E-07	50	6,51417E-11	4,19179E-07			

Loi binomiale négative

De la même manière, nous pouvons simuler un processus 'binomial négatif' en interprétant la loi binomiale négative comme un mélange de lois de Poisson de moyenne aléatoire donnée par une loi Gamma. La moyenne de la loi binomiale négative est $NB(r, p) = r \frac{(1-p)}{p}$ et sa variance s'écrit $(NB) = r \frac{(1-p)}{p^2}$. Nous avons fixé la valeur du paramètre p à partir des données empiriques de l'enquête CSF. L'estimation du processus basé sur la loi binomiale négative par la méthode du maximum de vraisemblance a permis de dégager le vecteur correspondant au premier paramètre r . Il est décrit par le Tableau 15. Le second paramètre p prend les valeurs 0,156 pour les femmes et 0,151 pour les hommes.

Tableau 15 - Taux de recrutement des nouveaux partenaires (Binomiale négative)

Âge	r		Âge	r		Âge	r	
	Femmes	Hommes		Femmes	Hommes		Femmes	Hommes
11	0	0	31	3,82614E-08	0,021794877	51	2,05234E-09	2,04996E-09
12	0,085282064	0,279837565	32	3,82614E-08	0,021794877	52	2,05234E-09	2,04996E-09
13	0,085282064	0,279837565	33	3,82614E-08	0,021794877	53	2,05234E-09	2,04996E-09
14	0,085282064	0,279837565	34	3,82614E-08	0,021794877	54	2,05234E-09	2,04996E-09
15	0,085282064	0,279837565	35	3,82614E-08	0,021794877	55	2,05234E-09	2,04996E-09
16	0,085282064	0,279837565	36	2,57465E-07	2,78495E-07	56	1,38881E-11	1,38877E-11
17	0,085282064	0,279837565	37	2,57465E-07	2,78495E-07	57	1,38881E-11	1,38877E-11
18	0,085282064	0,279837565	38	2,57465E-07	2,78495E-07	58	1,38881E-11	1,38877E-11
19	0,100996411	0,13705235	39	2,57465E-07	2,78495E-07	59	1,38881E-11	1,38877E-11
20	0,100996411	0,13705235	40	2,57465E-07	2,78495E-07	60	1,38881E-11	1,38877E-11
21	0,100996411	0,13705235	41	2,05234E-09	2,04996E-09	61	1,38881E-11	1,38877E-11
22	0,071187601	0,108288865	42	2,05234E-09	2,04996E-09	62	1,38881E-11	1,38877E-11
23	0,071187601	0,108288865	43	2,05234E-09	2,04996E-09	63	1,38881E-11	1,38877E-11
24	0,071187601	0,108288865	44	2,05234E-09	2,04996E-09	64	1,38881E-11	1,38877E-11
25	0,071187601	0,108288865	45	2,05234E-09	2,04996E-09	65	1,38881E-11	1,38877E-11
26	3,50249E-05	2,67718E-08	46	2,05234E-09	2,04996E-09	66	1,38881E-11	1,38877E-11
27	3,50249E-05	2,67718E-08	47	2,05234E-09	2,04996E-09	67	1,38881E-11	1,38877E-11
28	3,50249E-05	2,67718E-08	48	2,05234E-09	2,04996E-09	68	1,38881E-11	1,38877E-11
29	3,50249E-05	2,67718E-08	49	2,05234E-09	2,04996E-09	69	1,38881E-11	1,38877E-11
30	3,50249E-05	2,67718E-08	50	2,05234E-09	2,04996E-09			

3.3.4- Transmission de l'infection

Après avoir stabilisé les contacts sexuels, c'est-à-dire après que le modèle ait régénéré l'ensemble des générations (à savoir après $(69-11) \times 12 = 696$ mois), l'infection est introduite à un taux de 80% afin qu'il y ait assez d'agents infectés pour assurer la transmission du virus. La probabilité de contamination par contact est de 100%.

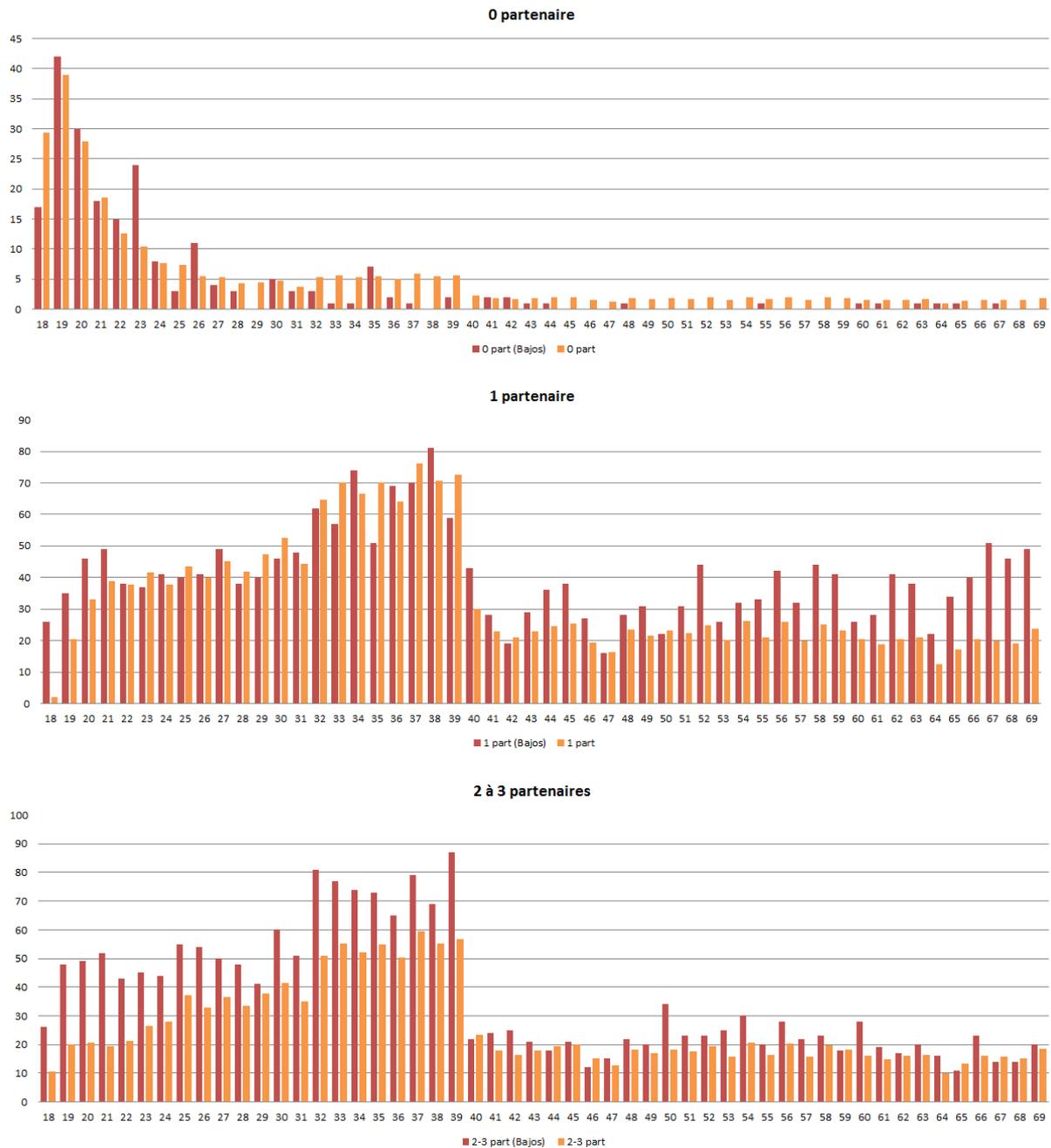
II - Résultats supplémentaires

1- Recrutement de nouveaux partenaires (données agrégées)

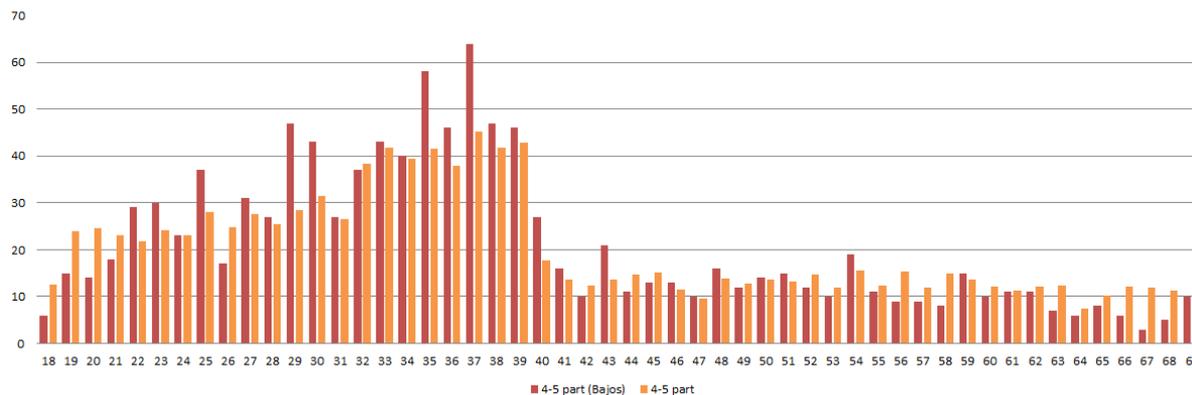
Femmes

Processus de Poisson

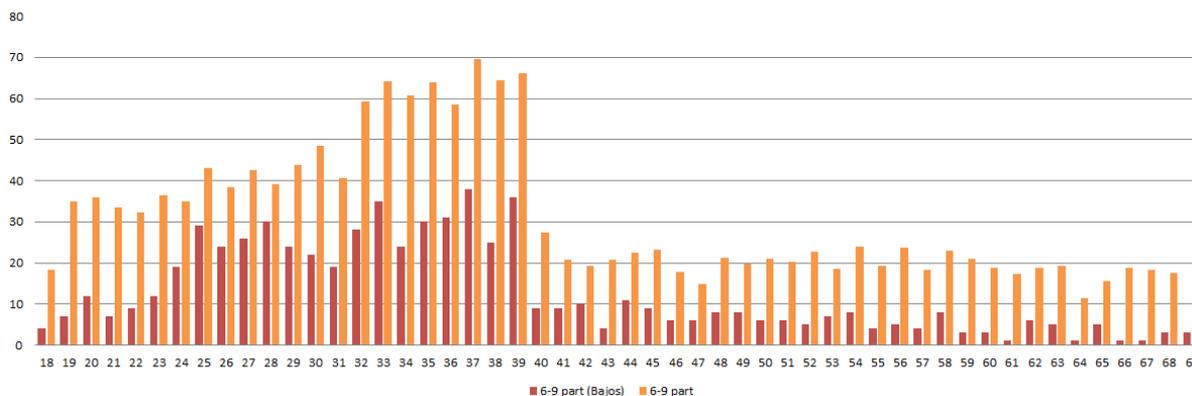
Figure 62 - Répartition des effectifs des femmes selon le nombre de partenaires (Poisson)



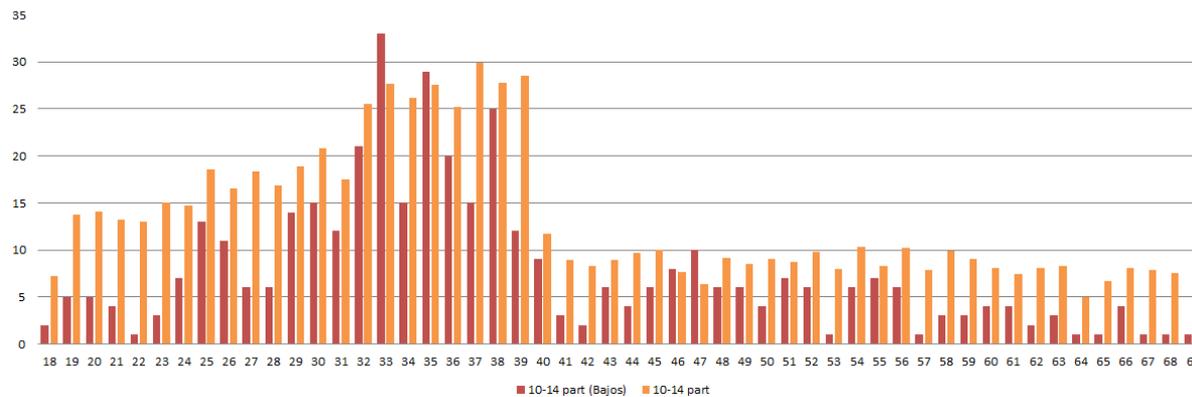
4 à 5 partenaires



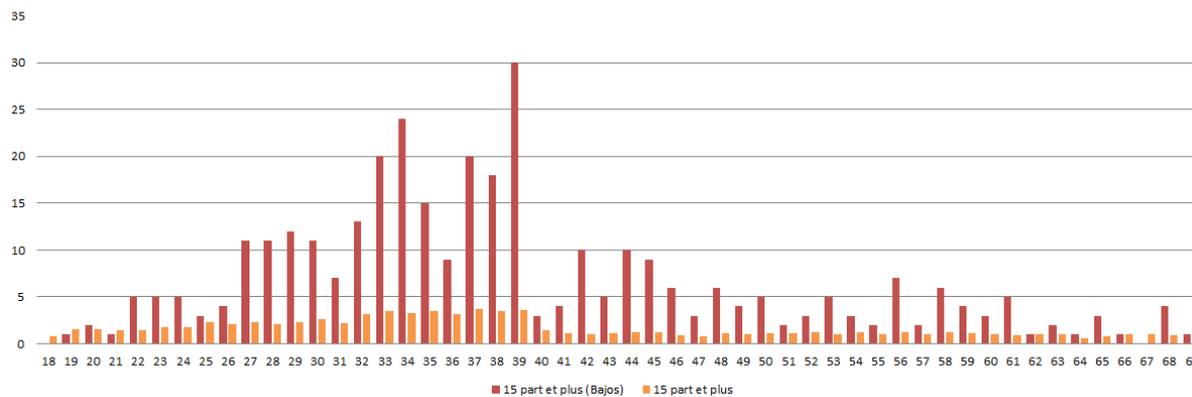
6 à 9 partenaires



10 à 14 partenaires

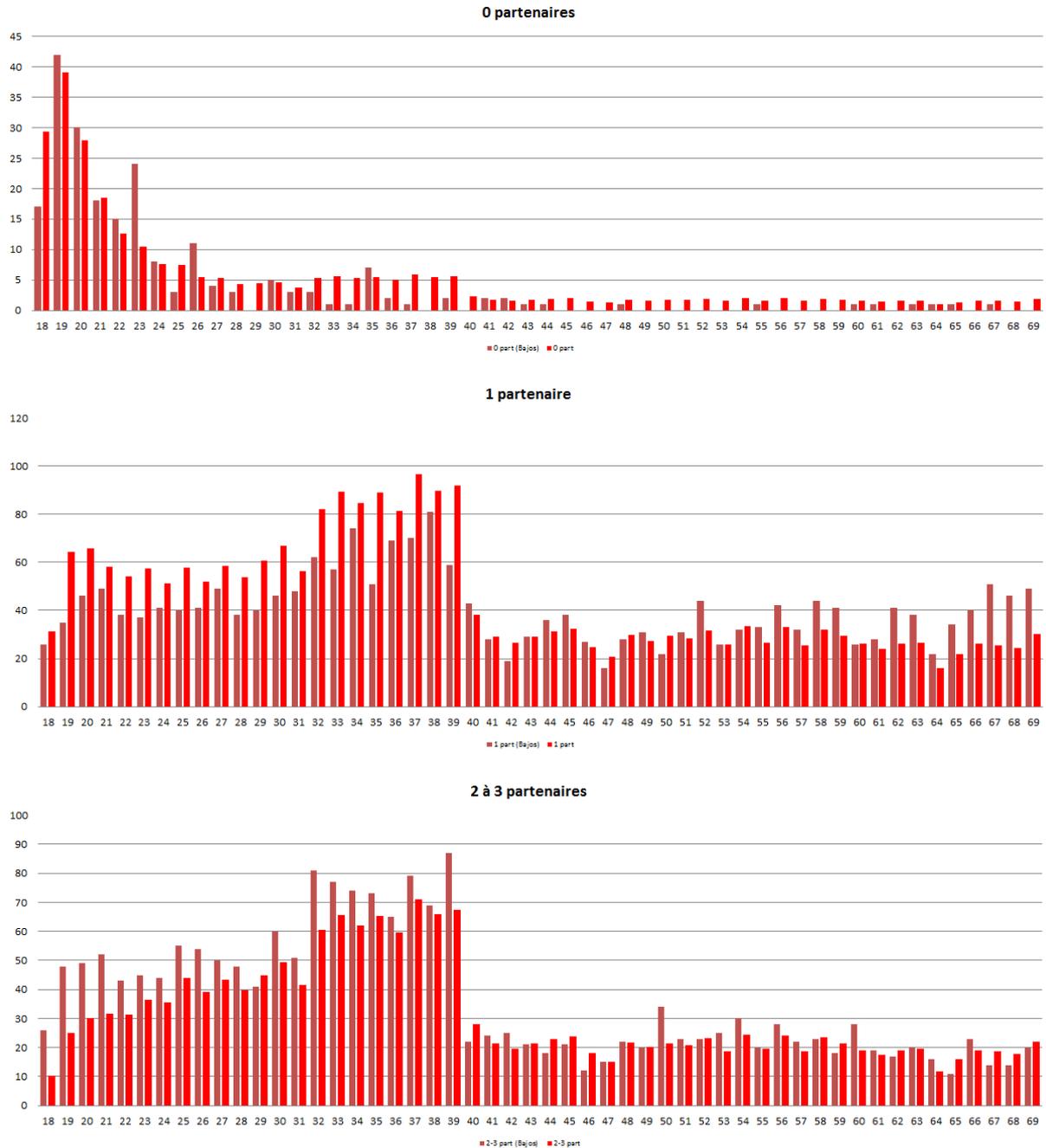


15 partenaires et plus

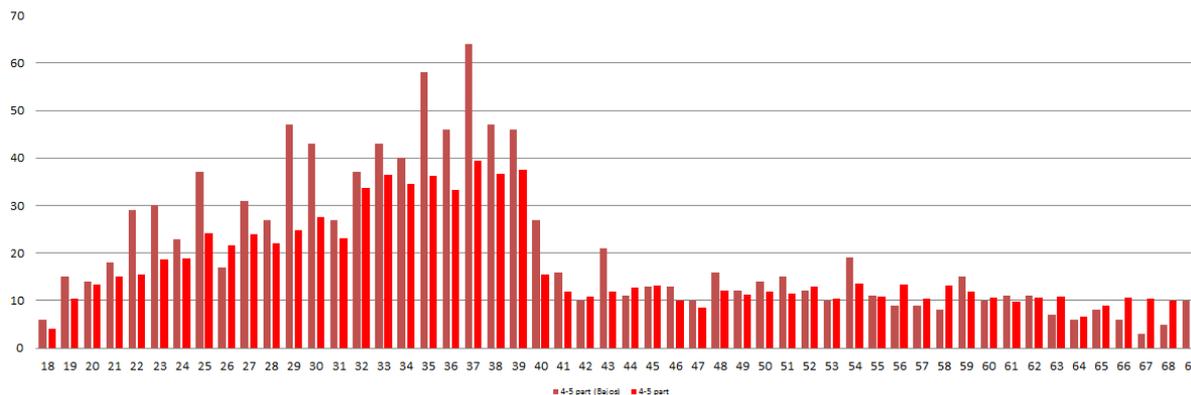


Loi binomiale négative

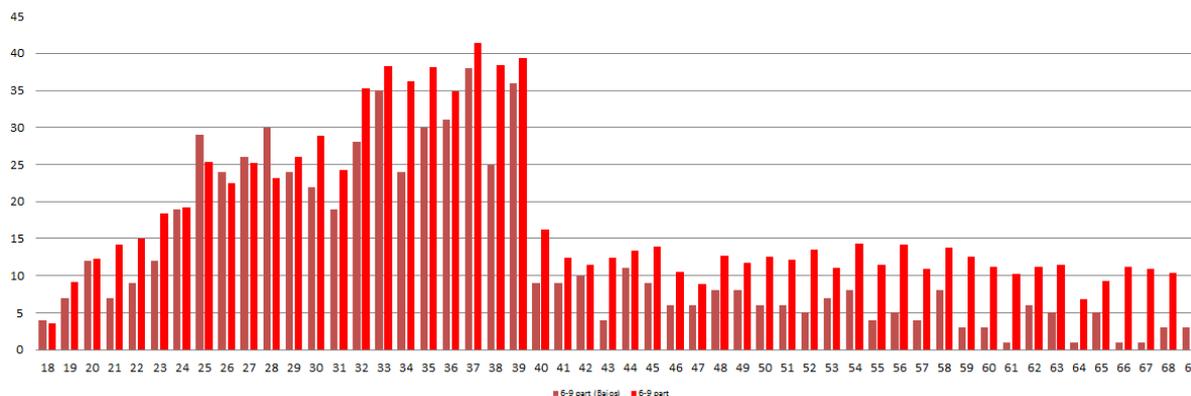
Figure 63 - Répartition des effectifs des femmes selon le nombre de partenaires (NegBin)



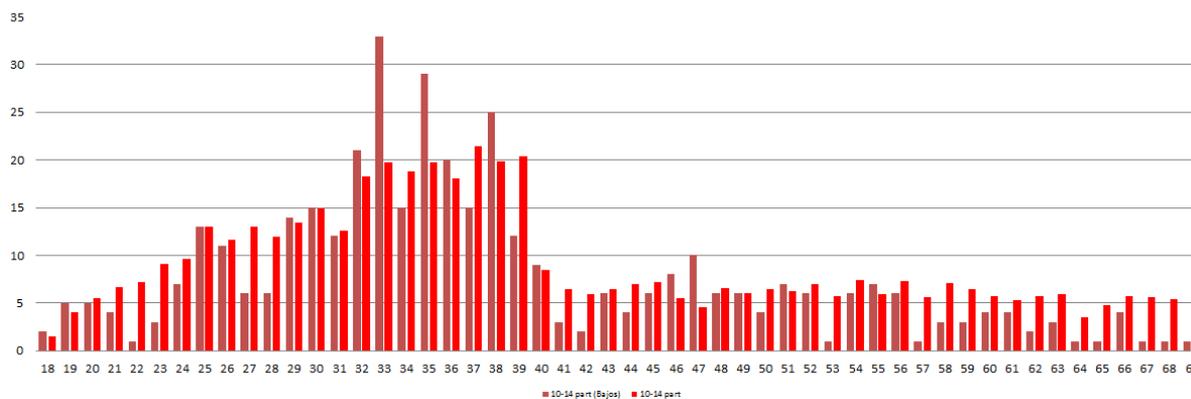
4 à 5 partenaires



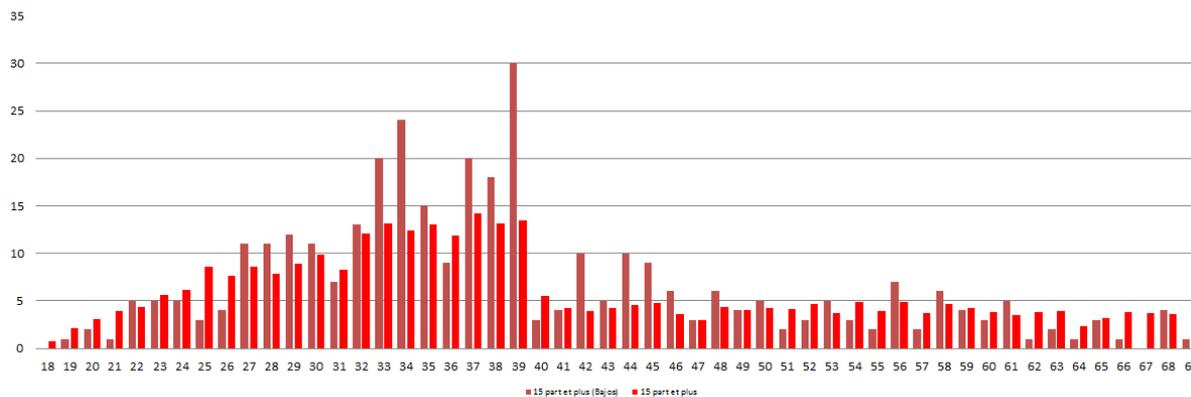
6 à 9 partenaires



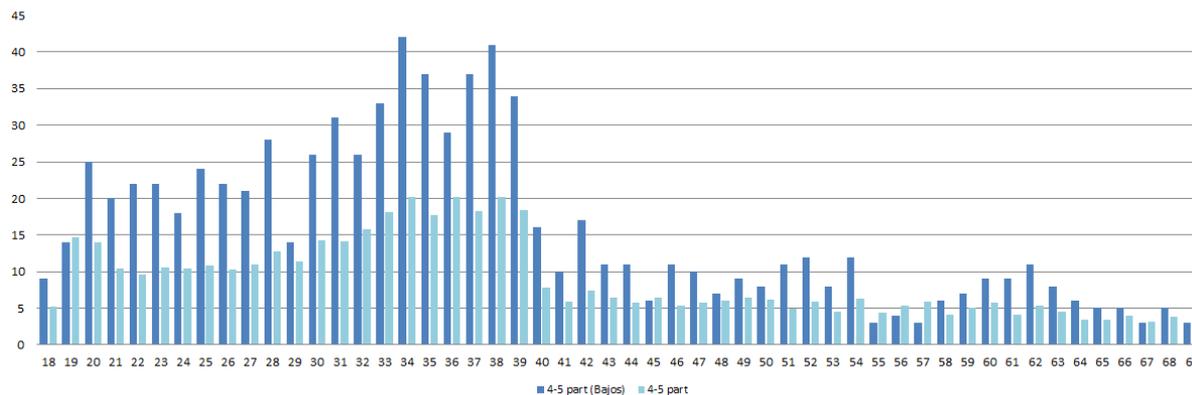
10 à 14 partenaires



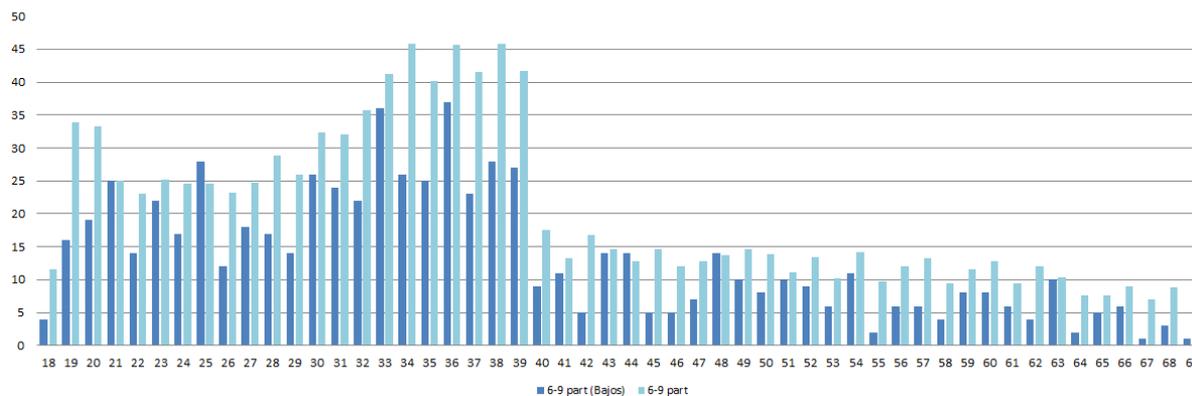
15 partenaires et plus



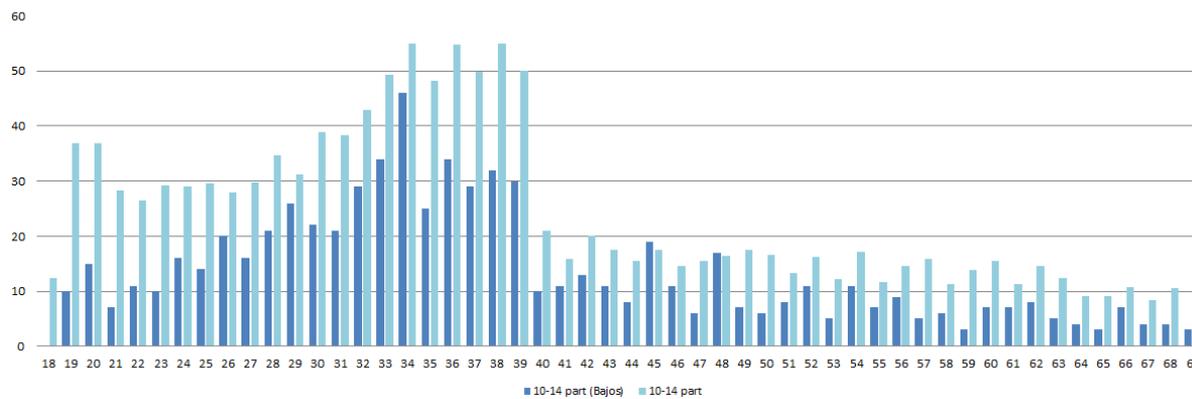
4 à 5 partenaires



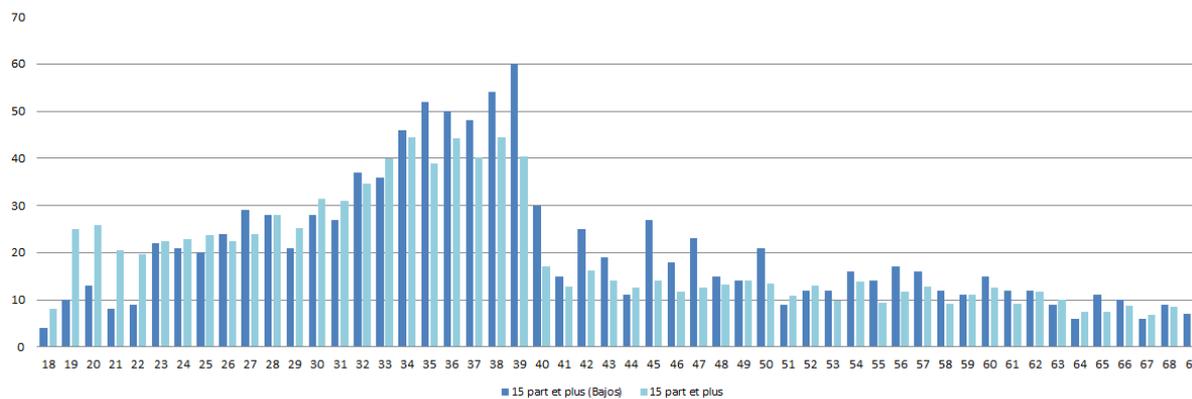
6 à 9 partenaires



10 à 14 partenaires

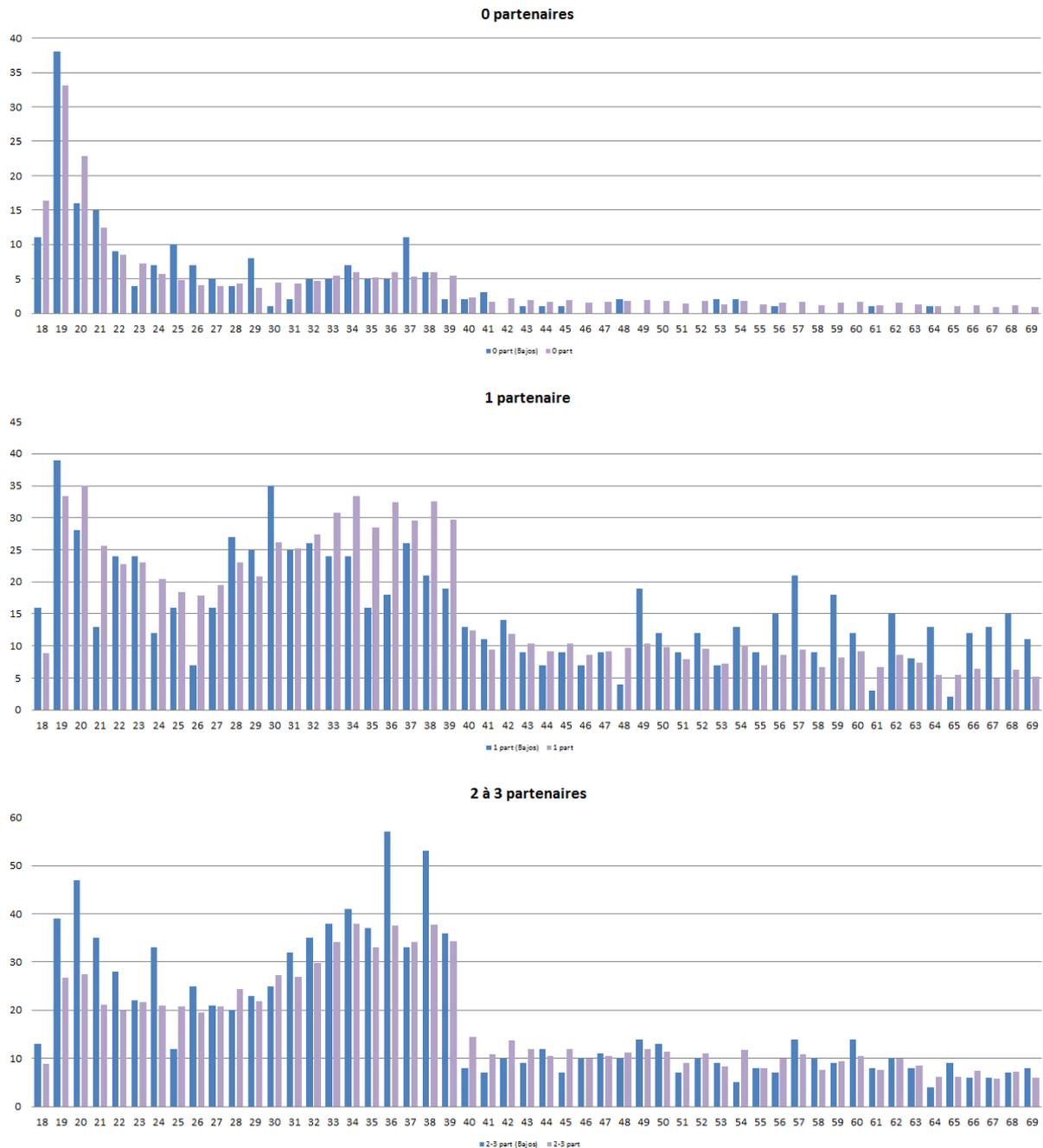


15 partenaires et plus

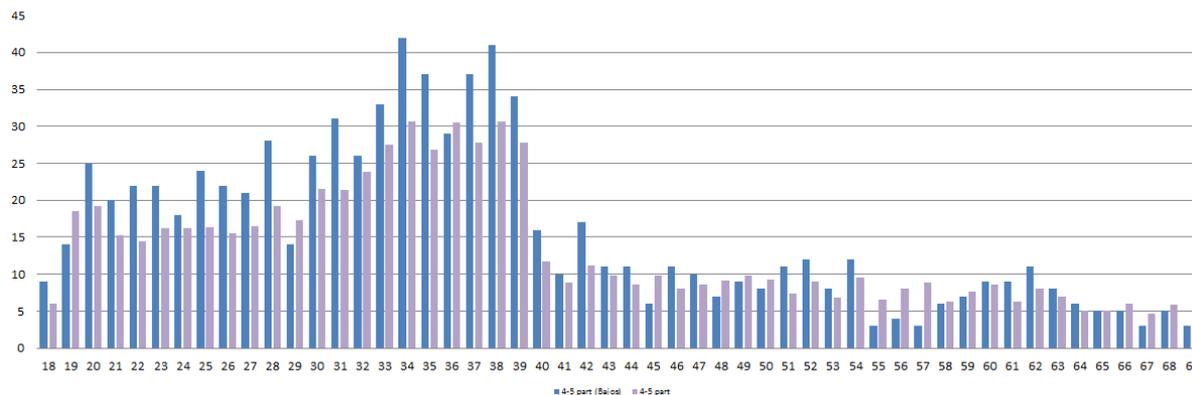


Loi binomiale négative

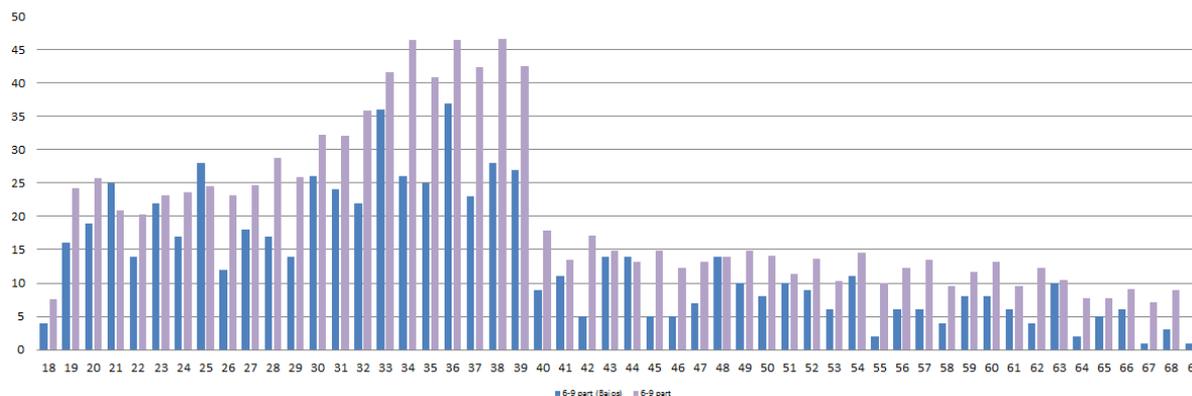
Figure 65 - Répartition des effectifs des hommes selon le nombre de partenaires (NegBin)



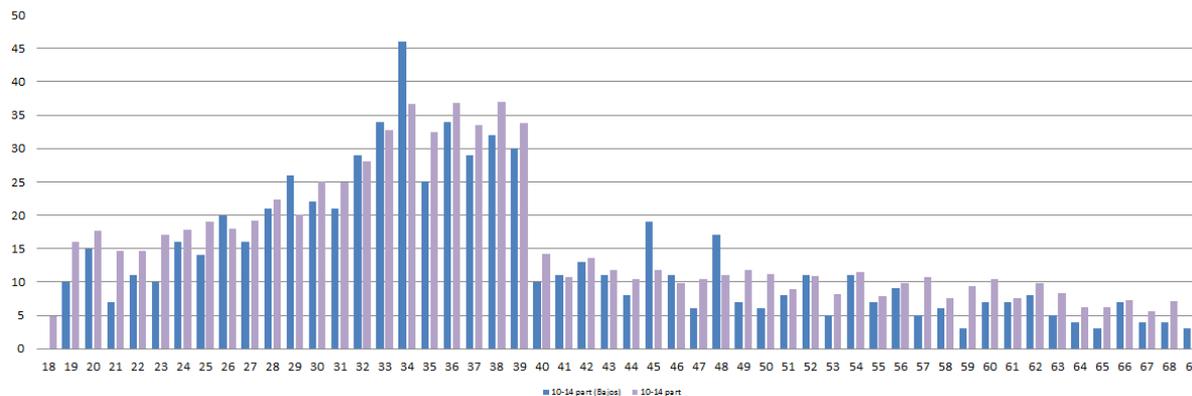
4 à 5 partenaires



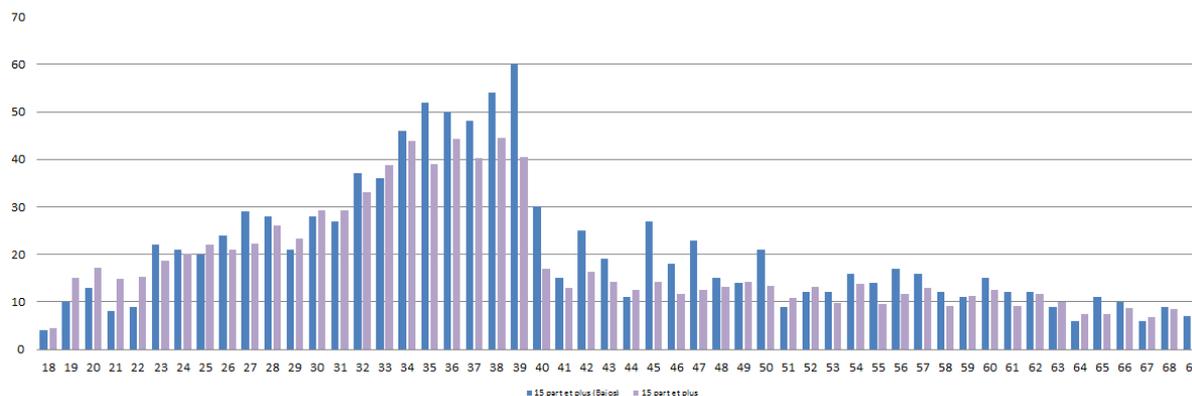
6 à 9 partenaires



10 à 14 partenaires



15 partenaires et plus



2- Modèle construit à partir des données individuelles

2.1- Entrée dans la vie sexuelle

Hommes - Cluster 1 (population masculine la moins active - 75%) :

Tableau 16 - Initiation sexuelle - Hommes (Cluster 1)

Age	1-S(a)	Age	1-S(a)	Age	1-S(a)
9	0.00013	30	0.99914	50	1.00000
10	0.00055	31	0.99944	51	1.00000
11	0.00193	32	0.99964	52	1.00000
12	0.00609	33	0.99976	53	1.00000
13	0.01741	34	0.99984	54	1.00000
14	0.04523	35	0.99989	55	1.00000
15	0.10578	36	0.99992	56	1.00000
16	0.21782	37	0.99995	57	1.00000
17	0.38362	38	0.99996	58	1.00000
18	0.57054	39	0.99997	59	1.00000
19	0.73131	40	0.99998	60	1.00000
20	0.84313	41	0.99999	61	1.00000
21	0.91125	42	0.99999	62	1.00000
22	0.95008	43	0.99999	63	1.00000
23	0.97169	44	0.99999	64	1.00000
24	0.98370	45	1.00000	65	1.00000
25	0.99045	46	1.00000	66	1.00000
26	0.99430	47	1.00000	67	1.00000
27	0.99654	48	1.00000	68	1.00000
28	0.99786	49	1.00000	69	1.00000
29	0.99866				

Hommes - Cluster 2 (population masculine la plus active - 25%) :

Tableau 17 - Initiation sexuelle - Hommes (Cluster 2)

Age	1-S(a)	Age	1-S(a)	Age	1-S(a)
9	0.00031	30	0.99989	50	1.00000
10	0.00138	31	0.99993	51	1.00000
11	0.00535	32	0.99995	52	1.00000
12	0.01828	33	0.99997	53	1.00000
13	0.05507	34	0.99998	54	1.00000
14	0.14359	35	0.99999	55	1.00000
15	0.30959	36	0.99999	56	1.00000
16	0.52952	37	0.99999	57	1.00000
17	0.72763	38	1.00000	58	1.00000
18	0.85786	39	1.00000	59	1.00000
19	0.92881	40	1.00000	60	1.00000
20	0.96442	41	1.00000	61	1.00000
21	0.98194	42	1.00000	62	1.00000
22	0.99061	43	1.00000	63	1.00000
23	0.99500	44	1.00000	64	1.00000
24	0.99727	45	1.00000	65	1.00000
25	0.99847	46	1.00000	66	1.00000
26	0.99913	47	1.00000	67	1.00000
27	0.99949	48	1.00000	68	1.00000
28	0.99970	49	1.00000	69	1.00000
29	0.99982				

Femmes - Cluster 1 (75%) :

Tableau 18 - Initiation sexuelle - Femmes (Cluster 1)

Age	1-S(a)	Age	1-S(a)	Age	1-S(a)
9	0.00007	30	0.99874	50	1.00000
10	0.00030	31	0.99919	51	1.00000
11	0.00109	32	0.99947	52	1.00000
12	0.00349	33	0.99965	53	1.00000
13	0.01018	34	0.99977	54	1.00000
14	0.02710	35	0.99984	55	1.00000
15	0.06584	36	0.99989	56	1.00000
16	0.14378	37	0.99992	57	1.00000
17	0.27514	38	0.99995	58	1.00000
18	0.45023	39	0.99996	59	1.00000
19	0.62892	40	0.99997	60	1.00000
20	0.77164	41	0.99998	61	1.00000
21	0.86692	42	0.99999	62	1.00000
22	0.92413	43	0.99999	63	1.00000
23	0.95680	44	0.99999	64	1.00000 ²
24	0.97516	45	0.99999	65	1.00000
25	0.98551	46	1.00000	66	1.00000
26	0.99140	47	1.00000	67	1.00000
27	0.99480	48	1.00000	68	1.00000
28	0.99681	49	1.00000	69	1.00000
29	0.99801				

Femmes - Cluster 2 (25%) :

Tableau 19 - Initiation sexuelle - Femmes (Cluster 2)

Age	1-S(a)	Age	1-S(a)	Age	1-S(a)
9	0.00008	30	0.99977	50	1.00000
10	0.00036	31	0.99986	51	1.00000
11	0.00150	32	0.99991	52	1.00000
12	0.00544	33	0.99995	53	1.00000
13	0.01762	34	0.99996	54	1.00000
14	0.05115	35	0.99998	55	1.00000
15	0.13054	36	0.99998	56	1.00000
16	0.28131	37	0.99999	57	1.00000
17	0.49053	38	0.99999	58	1.00000
18	0.69227	39	1.00000	59	1.00000
19	0.83389	40	1.00000	60	1.00000
20	0.91490	41	1.00000	61	1.00000
21	0.95687	42	1.00000	62	1.00000
22	0.97791	43	1.00000	63	1.00000
23	0.98846	44	1.00000	64	1.00000
24	0.99383	45	1.00000	65	1.00000
25	0.99663	46	1.00000	66	1.00000
26	0.99811	47	1.00000	67	1.00000
27	0.99892	48	1.00000	68	1.00000
28	0.99937	49	1.00000	69	1.00000
29	0.99963				

2.2- Recrutement de nouveaux partenaires

Modèle de comportements homogènes

Pour la simulation (ensemble des hommes)

$$\delta = 13,55$$

Tableau 20 - Recrutement de nouveaux partenaires - Hommes

Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}
9	32.25183	30	1.31311	50	1.00000
10	32.25183	31	1.27782	51	1.00000
11	32.25183	32	1.24348	52	1.00000
12	32.25183	33	1.21007	53	1.00000
13	27.53726	34	1.17755	54	1.00000
14	23.51186	35	1.14591	55	1.00000
15	20.07490	36	1.11512	56	1.00000
16	15.46604	37	1.08515	57	1.00000
17	11.91529	38	1.05599	58	1.00000
18	9.17974	39	1.02761	59	1.00000
19	6.42530	40	1.00000	60	1.00000
20	4.49735	41	1.00000	61	1.00000
21	3.14789	42	1.00000	62	1.00000
22	2.49421	43	1.00000	63	1.00000
23	1.97626	44	1.00000	64	1.00000
24	1.56588	45	1.00000	65	1.00000
25	1.47663	46	1.00000	66	1.00000
26	1.39247	47	1.00000	67	1.00000
27	1.31311	48	1.00000	68	1.00000
28	1.31311	49	1.00000	69	1.00000
29	1.31311				

Exemple 1 : Homme, Age courant : 40 ans, Age au premier rapport : 18 ans

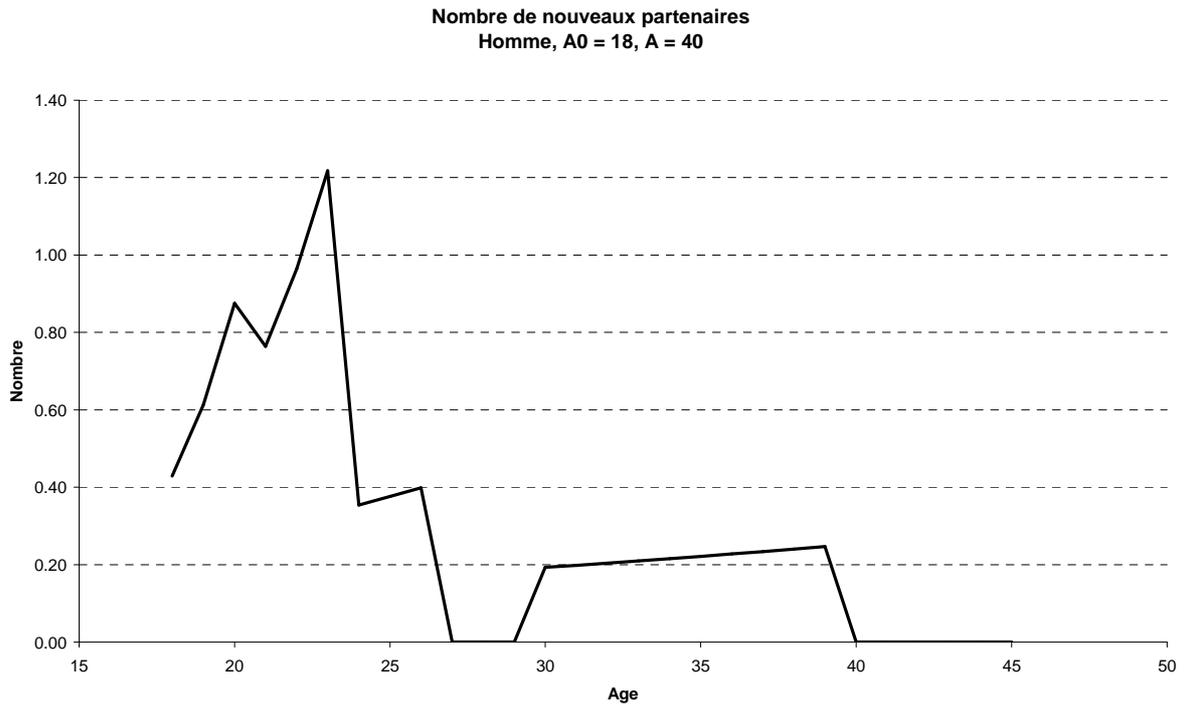
Espérance du nombre de nouveaux partenaires : $9,17974 / 1 - 1 = 8,18$

Le nombre de nouveaux partenaires par âge est fourni dans le tableau ci-dessous :

Tableau 21 - Recrutement de nouveaux partenaires (Homme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)

Age	μ_a	Age	μ_a
18	0.42869	30	0.19305
19	0.61246	31	0.19838
20	0.87501	32	0.20385
21	0.76427	33	0.20948
22	0.96457	34	0.21527
23	1.21737	35	0.22121
24	0.35432	36	0.22732
25	0.37573	37	0.23360
26	0.39844	38	0.24005
27	0.00000	39	0.24668
28	0.00000	40	0.00000
29	0.00000	41	0.00000

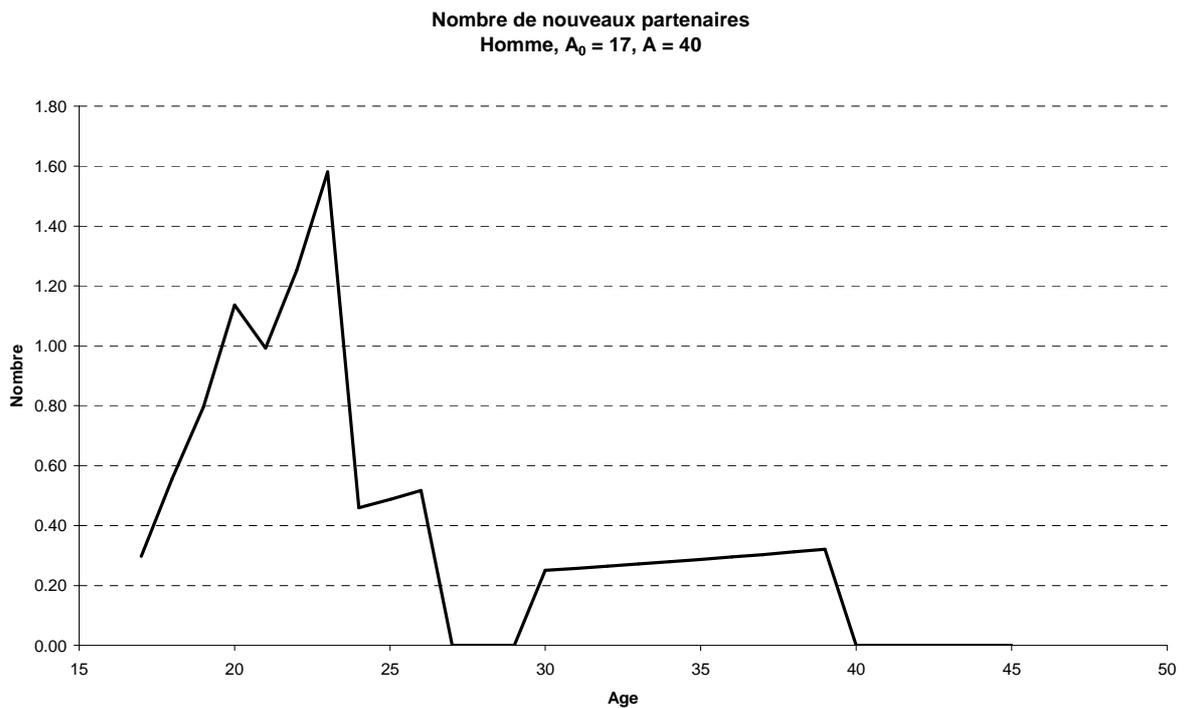
Figure 66 - Nombre de nouveaux partenaires (Homme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)



Exemple 2 : Homme, Age courant : 40 ans, Age au premier rapport : 17 ans

Espérance du nombre de nouveaux partenaires : $11.91529 / 1 - 1 = 10,92$

Figure 67 - Nombre de nouveaux partenaires (Homme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 17 ans)



Pour la simulation (ensemble des femmes)

$\delta = 5,58$

Tableau 22 - Recrutement de nouveaux partenaires - Femmes

Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}
9	13.00519	30	1.00000	50	1.00000
10	13.00519	31	1.00000	51	1.00000
11	13.00519	32	1.00000	52	1.00000
12	13.00519	33	1.00000	53	1.00000
13	10.53602	34	1.00000	54	1.00000
14	8.53565	35	1.00000	55	1.00000
15	6.91507	36	1.00000	56	1.00000
16	5.63175	37	1.00000	57	1.00000
17	4.58660	38	1.00000	58	1.00000
18	3.73541	39	1.00000	59	1.00000
19	3.01637	40	1.00000	60	1.00000
20	2.43574	41	1.00000	61	1.00000
21	1.96688	42	1.00000	62	1.00000
22	1.63537	43	1.00000	63	1.00000
23	1.35973	44	1.00000	64	1.00000
24	1.13055	45	1.00000	65	1.00000
25	1.13055	46	1.00000	66	1.00000
26	1.13055	47	1.00000	67	1.00000
27	1.13055	48	1.00000	68	1.00000
28	1.08524	49	1.00000	69	1.00000
29	1.04175				

Exemple 1 : Femme, Age courant : 40 ans, Age au premier rapport : 18 ans

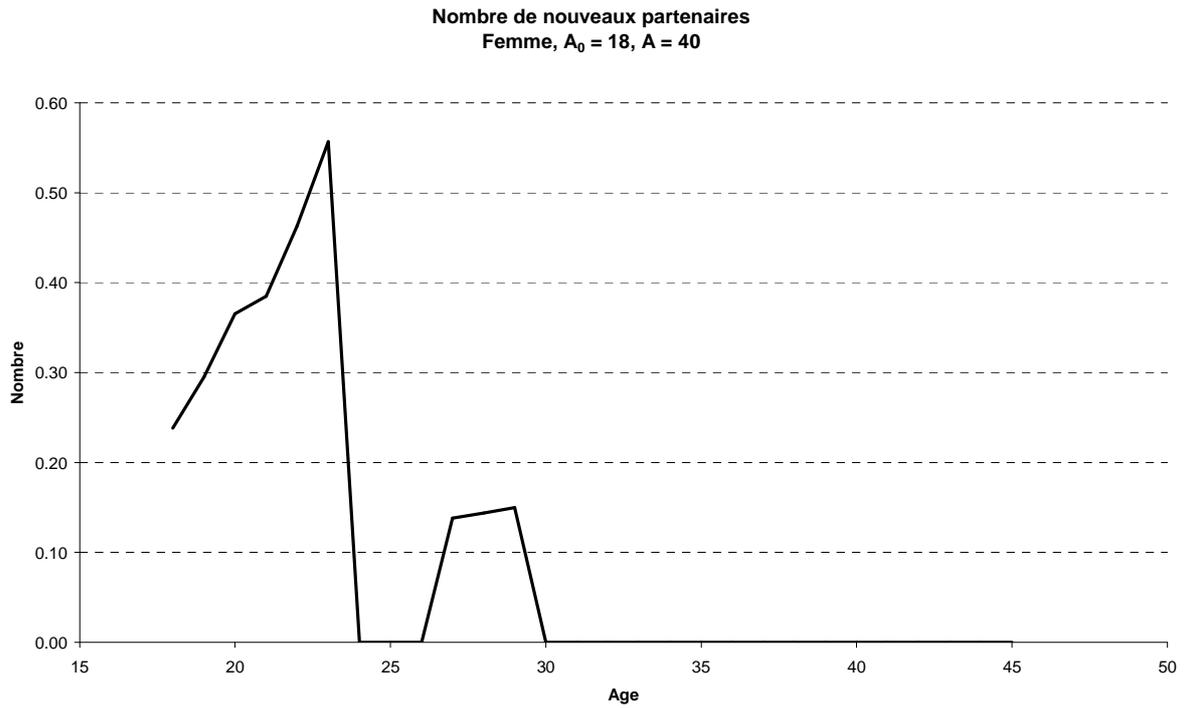
Espérance du nombre de nouveaux partenaires : $3.73541 / 1 - 1 = 2,74$

Le nombre de nouveaux partenaires par âge est fourni dans le tableau ci-dessous :

Tableau 23 - Recrutement de nouveaux partenaires (Femme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)

Age	μ_a	Age	μ_a
18	0.23838	30	0.00000
19	0.29520	31	0.00000
20	0.36557	32	0.00000
21	0.38499	33	0.00000
22	0.46303	34	0.00000
23	0.55689	35	0.00000
24	0.00000	36	0.00000
25	0.00000	37	0.00000
26	0.00000	38	0.00000
27	0.13794	39	0.00000
28	0.14370	40	0.00000
29	0.14970	41	0.00000

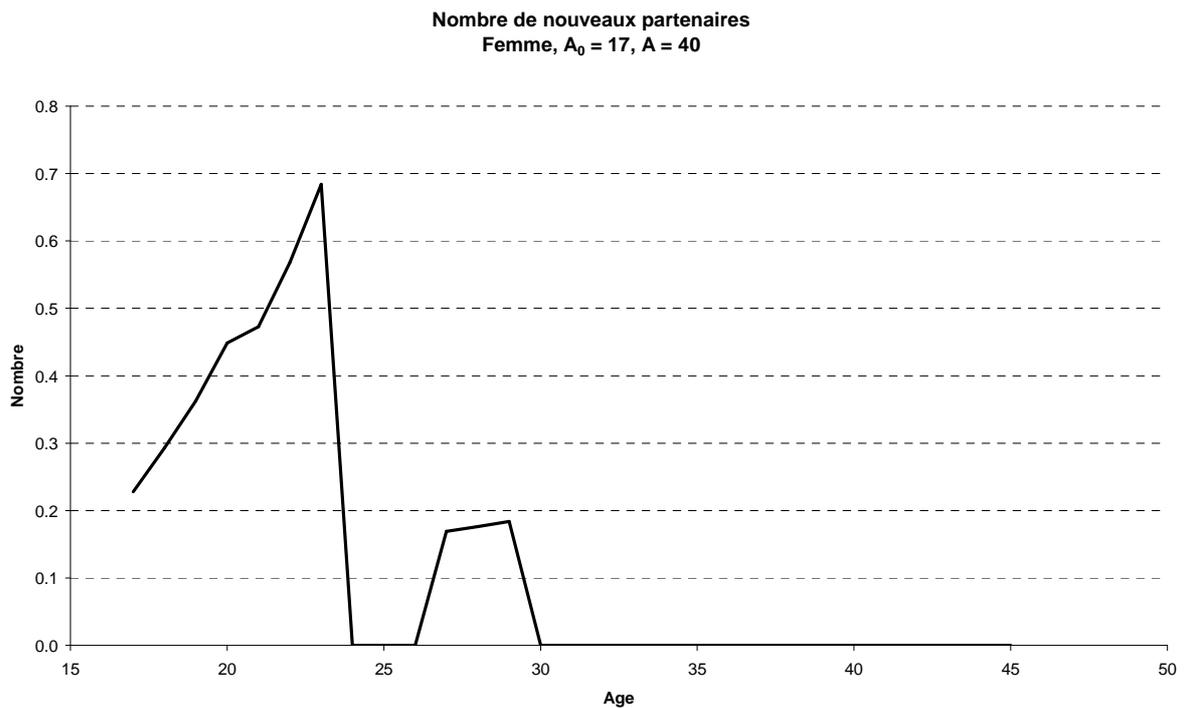
Figure 68 - Nombre de nouveaux partenaires (Femme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 18 ans)



Exemple 2 : Femme, Age courant : 40 ans, Age au premier rapport : 17 ans

Espérance du nombre de nouveaux partenaires : $4.58660 / 1 - 1 = 3,59$

Figure 69 - Nombre de nouveaux partenaires (Femme de 40 ans ayant eu son premier rapport à 17 ans)



Modèle avec hétérogénéité des comportements sexuels

Pour la simulation (hommes, deux clusters)

Cluster 1 (75%) : $\delta = 2,06$

Tableau 24 - Recrutement de nouveaux partenaires - Hommes (Cluster 1)

Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}
9	7.13998	30	1.12746	50	1.00000
10	7.13998	31	1.11402	51	1.00000
11	7.13998	32	1.10073	52	1.00000
12	7.13998	33	1.08760	53	1.00000
13	7.13998	34	1.07463	54	1.00000
14	7.13998	35	1.06182	55	1.00000
15	7.13998	36	1.04916	56	1.00000
16	5.81688	37	1.03665	57	1.00000
17	4.73896	38	1.02428	58	1.00000
18	3.86079	39	1.01207	59	1.00000
19	3.15203	40	1.00000	60	1.00000
20	2.57339	41	1.00000	61	1.00000
21	2.10098	42	1.00000	62	1.00000
22	1.77695	43	1.00000	63	1.00000
23	1.50289	44	1.00000	64	1.00000
24	1.27110	45	1.00000	65	1.00000
25	1.27110	46	1.00000	66	1.00000
26	1.27110	47	1.00000	67	1.00000
27	1.27110	48	1.00000	68	1.00000
28	1.22130	49	1.00000	69	1.00000
29	1.17344				

Cluster 2 (25%) : $\delta = 19,43$

Tableau 25 - Recrutement de nouveaux partenaires - Hommes (Cluster 2)

Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}
9	71.54088	30	1.57963	50	1.00000
10	71.54088	31	1.53660	51	1.00000
11	71.54088	32	1.49474	52	1.00000
12	71.54088	33	1.45402	53	1.00000
13	62.54924	34	1.41442	54	1.00000
14	54.68772	35	1.37589	55	1.00000
15	47.81427	36	1.33840	56	1.00000
16	45.24760	37	1.30194	57	1.00000
17	42.81871	38	1.26648	58	1.00000
18	40.52020	39	1.23198	59	1.00000
19	18.00639	40	1.19842	60	1.00000
20	8.00169	41	1.17692	61	1.00000
21	3.55579	42	1.15581	62	1.00000
22	2.82399	43	1.13508	63	1.00000
23	2.24279	44	1.11472	64	1.00000
24	1.78121	45	1.09472	65	1.00000
25	1.78121	46	1.07509	66	1.00000
26	1.78121	47	1.05580	67	1.00000
27	1.78121	48	1.03686	68	1.00000
28	1.71131	49	1.01827	69	1.00000
29	1.64415				

Pour la simulation (femmes, deux clusters)

Cluster 1 (75%) : $\delta = 0,62$

Tableau 26 - Recrutement de nouveaux partenaires - Femmes (Cluster 1)

Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}
9	5.52741	30	1.00000	50	1.00000
10	4.02193	31	1.00000	51	1.00000
11	2.92649	32	1.00000	52	1.00000
12	2.12941	33	1.00000	53	1.00000
13	2.12941	34	1.00000	54	1.00000
14	2.12941	35	1.00000	55	1.00000
15	2.12941	36	1.00000	56	1.00000
16	1.92762	37	1.00000	57	1.00000
17	1.74495	38	1.00000	58	1.00000
18	1.57959	39	1.00000	59	1.00000
19	1.35632	40	1.00000	60	1.00000
20	1.16461	41	1.00000	61	1.00000
21	1.00000	42	1.00000	62	1.00000
22	1.00000	43	1.00000	63	1.00000
23	1.00000	44	1.00000	64	1.00000
24	1.00000	45	1.00000	65	1.00000
25	1.00000	46	1.00000	66	1.00000
26	1.00000	47	1.00000	67	1.00000
27	1.00000	48	1.00000	68	1.00000
28	1.00000	49	1.00000	69	1.00000
29	1.00000				

Cluster 2 (25%) : $\delta = 4,50$

Tableau 27 - Recrutement de nouveaux partenaires - Femmes (Cluster 2)

Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}	Age	Π_a^{Amax}
9	23.74783	30	1.13320	50	1.00000
10	23.74783	31	1.11912	51	1.00000
11	23.74783	32	1.10521	52	1.00000
12	23.74783	33	1.09148	53	1.00000
13	21.27234	34	1.07791	54	1.00000
14	19.05490	35	1.06452	55	1.00000
15	17.06861	36	1.05129	56	1.00000
16	15.28034	37	1.03823	57	1.00000
17	13.67942	38	1.02532	58	1.00000
18	12.24623	39	1.01258	59	1.00000
19	10.06401	40	1.00000	60	1.00000
20	8.27064	41	1.00000	61	1.00000
21	6.79685	42	1.00000	62	1.00000
22	4.27996	43	1.00000	63	1.00000
23	2.69509	44	1.00000	64	1.00000
24	1.69709	45	1.00000	65	1.00000
25	1.48333	46	1.00000	66	1.00000
26	1.29650	47	1.00000	67	1.00000
27	1.13320	48	1.00000	68	1.00000
28	1.13320	49	1.00000	69	1.00000
29	1.13320				

Bibliographie

1. Baseman, J. G. & Koutsky, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* **32**, Supplement, 16–24 (2005).
2. WHO Initiative for Vaccine Research – 2004-2005 strategic plan. (World Health Organisation: 2004).
3. Schiffman, M. & Kjaer, S. K. Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *JNCI Monographs* **2003**, 14 –19 (2003).
4. Franco, E. L. *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *Journal of Infectious Diseases* **180**, 1415 –1423 (1999).
5. Schiffman, M. *et al.* A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Journal of Infectious Diseases* **195**, 1582 –1589 (2007).
6. Trottier, H. *et al.* Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J. Infect. Dis* **197**, 1436–1447 (2008).
7. Bosch, F. X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M. & Shah, K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* **55**, 244 –265 (2002).
8. Monsonégo, J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **34**, 189–201 (2006).
9. Schaffer, P. *et al.* Cervical cancer screening in France. *European Journal of Cancer* **36**, 2215–2220 (2000).
10. DREES *Etat de santé de la population en France*. (Ministère des Affaires sociales et de la Santé: 2011).
11. Monsonégo, J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. (Springer France Editions: 2007).
12. Brun, J. Vaccination contre le papillomavirus humain. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **37**, S155–S166 (2008).
13. Haut Conseil de la Santé Publique *Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans*. (2010).
14. Haut Conseil de la Santé Publique *Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus*. (Haut Conseil de la Santé Publique: 2011).
15. Lerais, I. *et al.* Enquête sur les connaissances, opinions et comportements des lycéens autour des Human Papilloma Virus (HPV), France, Alpes-Maritimes, 2009. *BEH* **16**, 0–98 (2010).
16. Yancey, A. M., Pitlick, J. M. & Forinash, A. B. The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. *Ann Pharmacother* **44**, 1314–1318 (2010).
17. Rouzier, R., Uzan, C. & Collinet, P. Vaccination HPV : principes, résultats et perspectives. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* **36**, 13–18 (2007).
18. Fagot, J.-P., Boutrelle, A., Ricordeau, P., Weill, A. & Allemand, H. HPV vaccination in France: Uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* **29**, 3610–3616 (2011).
19. Regan, D. G., Philp, D. J. & Waters, E. K. Unresolved questions concerning human papillomavirus infection and transmission: a modelling perspective. *Sex Health* **7**, 368–375 (2010).
20. Hethcote, H. W. & Yorke, J. A. Gonorrhoea transmission dynamics and control. (1984).
21. Dasbach, E. J., Elbasha, E. H. & Insinga, R. P. Mathematical Models for Predicting the Epidemiologic and Economic Impact of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease. *Epidemiologic Reviews* **28**, 88 –100 (2006).
22. Bajos, N. & Bozon, M. *Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé*. (2008).
23. Alain, S., Hantz, S. & Denis, F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* **13**, 5–19 (2010).
24. Ernoux Neufcoeur, P., Arafá, M., Delvenne, P. & Saussez, S. Implication des papillomavirus humains dans Les cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin du cancer* **96**, 941–950

25. Hantz, S., Alain, S. & Denis, F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **34**, 647–655 (2006).
26. Gavillon, N. *et al.* Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **38**, 199–204 (2010).
27. de Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H.-U. & zur Hausen, H. Classification of papillomaviruses. *Virology* **324**, 17–27 (2004).
28. Bernard, H.-U., Calleja-Macias, I. E. & Dunn, S. T. Genome variation of human papillomavirus types: Phylogenetic and medical implications. *International Journal of Cancer* **118**, 1071–1076 (2006).
29. Segondy, M. Classification des papillomavirus (HPV). *Revue Francophone des Laboratoires* **2008**, 23–25 (2008).
30. Muñoz, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* **348**, 518–527 (2003).
31. Schiffman, M., Clifford, G. & Buonaguro, F. M. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infectious Agents and Cancer* **4**, 8 (2009).
32. Hantz, S., Alain, S. & Denis, F. Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* **13**, 20–32 (2010).
33. Clifford, G. M. *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* **366**, 991–998 (2005).
34. de Sanjosé, S. *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* **7**, 453–459 (2007).
35. Bruni, L. *et al.* Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis.* **202**, 1789–1799 (2010).
36. Paavonen, J. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* **24**, 1623–1634 (2008).
37. Pannier-Stockman, C. *et al.* Prevalence of HPV genotypes determined by PCR and DNA sequencing in cervical specimens from French women with or without abnormalities. *Journal of Clinical Virology* **42**, 353–360 (2008).
38. Monsonego, J. *et al.* Performance of the Roche AMPLICOR® Human papillomavirus (HPV) test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women with abnormal PAP smear. *Gynecologic Oncology* **99**, 160–168 (2005).
39. Dalstein, V. *et al.* Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: A longitudinal French cohort study. *International Journal of Cancer* **106**, 396–403 (2003).
40. Riethmuller, D. *et al.* Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn. Mol. Pathol.* **8**, 157–164 (1999).
41. Boulanger, J.-C. *et al.* Épidémiologie de l'infection à HPV. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **32**, 218–223 (2004).
42. Beby-Defaux, A. *et al.* Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security. *J. Med. Virol.* **73**, 262–268 (2004).
43. Clavel, C. *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* **84**, 1616–1623 (2001).
44. Heard, I. *et al.* Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* **26-27-28**, 314–316 (2011).

45. Vaucel, E., Coste-Burel, M., Laboisse, C., Dahlab, A. & Lopes, P. Human papillomavirus genotype distribution in cervical samples collected in routine clinical practice at the Nantes University Hospital, France. *Arch. Gynecol. Obstet.* **284**, 989–998 (2011).
46. Koutsky, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* **102**, 3–8 (1997).
47. Tota, J. E., Chevarie-Davis, M., Richardson, L. A., Devries, M. & Franco, E. L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* **53 Suppl 1**, S12–21 (2011).
48. Kjaer, S. K. *et al.* Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* **27**, 438–445 (2000).
49. Trottier, H. & Franco, E. L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* **24**, S4–S15 (2006).
50. Franceschi, S. *et al.* Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int. J. Cancer* **119**, 2677–2684 (2006).
51. Clavel, C. *et al.* Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. *Int. J. Cancer* **75**, 525–528 (1998).
52. Detournay, B., Granados-Canal, D. & El-Hasnaouil, A. Estimation de l'incidence des infections à papillomavirus en France. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **37**, 125–130 (2009).
53. Bosch, F. X. & de Sanjosé, S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* 3–13 (2003).
54. Clifford, G., Franceschi, S., Diaz, M., Muñoz, N. & Villa, L. L. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/26–34 (2006).
55. Castellsagué, X. *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 303–315 (2006).
56. de Sanjose, S. *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology* **11**, 1048–1056 (2010).
57. Smith, J. S. *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International Journal of Cancer* **121**, 621–632 (2007).
58. Clifford, G. M. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1157–1164 (2005).
59. Jacquard, A. C. *et al.* Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France: études EDiTH. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* **29**, 313–6 (2009).
60. HPV Information Centre *Human Papillomavirus and Related Cancers in Europe*. (2010).
61. Prétet, J.-L. *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int. J. Cancer* **122**, 428–432 (2008).
62. Prétet, J.-L. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int. J. Cancer* **122**, 424–427 (2008).
63. Prétet, J.-L. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol. Oncol.* **110**, 179–184 (2008).
64. Aubin, F. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin. Infect. Dis.* **47**, 610–615 (2008).
65. Castellsagué, X. *et al.* Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet* **358**, 1429–1430 (2001).
66. Monsonego, J. *et al.* Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine* **30**, 5215–5221 (2012).
67. Partridge, J. M. & Koutsky, L. A. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* **6**, 21–31 (2006).

68. Dunne, E. F., Nielson, C. M., Stone, K. M., Markowitz, L. E. & Giuliano, A. R. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J. Infect. Dis.* **194**, 1044–1057 (2006).
69. Burchell, A. N., Winer, R. L., de Sanjosé, S. & Franco, E. L. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/52–61 (2006).
70. Smith, J. S., Gilbert, P. A., Melendy, A., Rana, R. K. & Pimenta, J. M. Age-Specific Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Males: A Global Review. *Journal of Adolescent Health* **48**, 540–552 (2011).
71. Franceschi, S. *et al.* Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br. J. Cancer* **86**, 705–711 (2002).
72. Smith, J. S., Melendy, A., Rana, R. K. & Pimenta, J. M. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* **43**, S5–25, S25.e1–41 (2008).
73. Woodman, C. B. *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* **357**, 1831–1836 (2001).
74. Winer, R. L. *et al.* Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 218–226 (2003).
75. Collins, S. I. *et al.* Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int. J. Cancer* **114**, 498–500 (2005).
76. Muñoz, N. *et al.* Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J. Infect. Dis.* **190**, 2077–2087 (2004).
77. Bosch, F. X. *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* **26 Suppl 10**, K1–16 (2008).
78. Sellors, J. W. *et al.* Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* **168**, 421–425 (2003).
79. Giuliano, A. R., Papenfuss, M., Abrahamsen, M. & Inserra, P. Differences in factors associated with oncogenic and nononcogenic human papillomavirus infection at the United States-Mexico border. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **11**, 930–934 (2002).
80. Richardson, H. *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **12**, 485–490 (2003).
81. Riethmuller, D. & Brun, J.-L. Le point sur le vaccin HPV. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* **13**, 84–91 (2010).
82. Syrjänen, K. *et al.* Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis* **17**, 15–19 (1990).
83. Koutsky, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med* **102**, 3–8 (1997).
84. Winer, R. L. *et al.* Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner. *J Infect Dis* **197**, 279–282 (2008).
85. Collins, S. *et al.* High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* **109**, 96–98 (2002).
86. Weaver, B. A. *et al.* Evaluation of Genital Sites and Sampling Techniques for Detection of Human Papillomavirus DNA in Men. *J Infect Dis.* **189**, 677–685 (2004).
87. Monsonégo, J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus.* (Springer France Editions: 2007).
88. Strand, A., Rylander, E., Wilander, E. & Zehbe, I. HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta Derm. Venereol.* **75**, 312–316 (1995).
89. Castellsagué, X. *et al.* Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J. Infect. Dis.* **176**, 353–361 (1997).
90. Aubin, F., Pretet, J., Mougin, C. & Riethmuller, D. Infection à Papillomavirus humains. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* **134**, 94 (2007).

91. Burchell, A. N. *et al.* Modeling the Sexual Transmissibility of Human Papillomavirus Infection using Stochastic Computer Simulation and Empirical Data from a Cohort Study of Young Women in Montreal, Canada. *Am. J. Epidemiol.* **163**, 534–543 (2006).
92. Bogaards, J. A. *et al.* Model-Based Estimation of Viral Transmissibility and Infection-Induced Resistance From the Age-Dependent Prevalence of Infection for 14 High-Risk Types of Human Papillomavirus. *Am. J. Epidemiol.* **171**, 817–825 (2010).
93. Denis, F., Hanz, S. & Alain, S. Clairance, persistance et récidence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **36**, 430–440 (2008).
94. Méndez, F. *et al.* Cervical Coinfection with Human Papillomavirus (HPV) Types and Possible Implications for the Prevention of Cervical Cancer by HPV Vaccines. *J Infect Dis.* **192**, 1158–1165 (2005).
95. Moscicki, A. B. *et al.* Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* **285**, 2995–3002 (2001).
96. Franco, E. L., Villa, L. L., Ruiz, A. & Costa, M. C. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J. Infect. Dis.* **172**, 756–763 (1995).
97. Kjaer, S. K. *et al.* Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **6**, 799–805 (1997).
98. Richardson, H. *et al.* Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sex Transm Dis* **27**, 79–86 (2000).
99. Ley, C. *et al.* Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 997–1003 (1991).
100. Chan, P. K. S. *et al.* Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types. *J. Infect. Dis.* **185**, 28–35 (2002).
101. Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J. & Burk, R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* **338**, 423–428 (1998).
102. Castellsagué, X., Bosch, F. X. & Muñoz, N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex* **45 Suppl 3**, S345–353 (2003).
103. Kahn, J. A., Rosenthal, S. L., Succop, P. A., Ho, G. Y. F. & Burk, R. D. Mediators of the Association Between Age of First Sexual Intercourse and Subsequent Human Papillomavirus Infection. *Pediatrics* **109**, e5–e5 (2002).
104. Rousseau, M.-C. *et al.* Predictors of Cervical Coinfection with Multiple Human Papillomavirus Types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12**, 1029–1037 (2003).
105. Doorbar, J. The papillomavirus life cycle. *J. Clin. Virol.* **32 Suppl 1**, S7–15 (2005).
106. Ragin, C. C. R., Modugno, F. & Gollin, S. M. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J. Dent. Res.* **86**, 104–114 (2007).
107. Psyrrri, A. & DiMaio, D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* **5**, 24–31 (2008).
108. Giuliano, A. R. *et al.* Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J. Infect. Dis.* **186**, 462–469 (2002).
109. Brown, D. R. *et al.* A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J. Infect. Dis.* **191**, 182–192 (2005).
110. Giuliano, A. R. *et al.* Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *The Lancet* **377**, 932–940 (2011).
111. Rodríguez, A. C. *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J. Natl. Cancer Inst.* **100**, 513–517 (2008).
112. Kjaer, S. K. *et al.* Acquisition and Persistence of Human Papillomavirus Infection in Younger Men: A Prospective Follow-up Study among Danish Soldiers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **14**, 1528–1533 (2005).

113. Silva, R. J. ., Casseb, J., Andreoli, M. A. & Villa, L. L. Persistence and clearance of HPV from the penis of men infected and non-infected with HIV. *Journal of Medical Virology* **83**, 127–131 (2011).
114. Giuliano, A. R., Anic, G. & Nyitray, A. G. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol. Oncol.* **117**, S15–19 (2010).
115. Koshiol, J. *et al.* Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* **168**, 123–137 (2008).
116. Woodman, C. B. J., Collins, S. I. & Young, L. S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer* **7**, 11–22 (2007).
117. Ostör, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **12**, 186–192 (1993).
118. Melnikow, J., Nuovo, J., Willan, A. R., Chan, B. K. & Howell, L. P. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* **92**, 727–735 (1998).
119. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C. & Wacholder, S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* **370**, 890–907 (2007).
120. Gravitt, P. E. The known unknowns of HPV natural history. *J. Clin. Invest.* **121**, 4593–4599 (2011).
121. CEDEF Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **135**, F141–F146 (2008).
122. Lévy, A. & Lebbe, C. Prise en charge des tumeurs de Buschke-Löwenstein. *Annales d'Urologie* **40**, 175–178 (2006).
123. Fenton, K. A. *et al.* Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamydia trachomatis infection. *Lancet* **358**, 1851–1854 (2001).
124. Grulich, A. E., de Visser, R. O., Smith, A. M. A., Rissel, C. E. & Richters, J. Sex in Australia: Knowledge about sexually transmissible infections and blood-borne viruses in a representative sample of adults. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* **27**, 230–233 (2003).
125. Kjær, S. K. *et al.* The Burden of Genital Warts: A Study of Nearly 70,000 Women from the General Female Population in the 4 Nordic Countries. *J Infect Dis.* **196**, 1447–1454 (2007).
126. Aubin, F. *et al.* Incidence des condylomes chez les femmes et les hommes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **138**, A74–A75 (2011).
127. Lacey, C. J. N., Lowndes, C. M. & Shah, K. V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* **24**, Supplement 3, S35–S41 (2006).
128. Armstrong, L. R. *et al.* Incidence and Prevalence of Recurrent Respiratory Papillomatosis among Children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis.* **31**, 107–109 (2000).
129. Derkay, C. S. & Darrow, D. H. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **115**, 1–11 (2006).
130. Harman, E. & Mosenifar, Z. Recurrent Respiratory Papillomatosis. (2012).
131. Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **61**, 69–90 (2011).
132. OMS *La lutte contre le cancer du col de l'utérus: guide des pratiques essentielles.* (Organisation mondiale de la santé: 2007).
133. Bossard, N. *et al.* Survie des patients atteints de cancer en France: principaux résultats de la première étude du réseau des registres français des cancers (Francim). *Oncologie* **9**, 574–580 (2007).
134. Institut National de Veille Sanitaire *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011.* (2011).
135. American Cancer Society *Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition.* (American Cancer Society: Atlanta, 2011).
136. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 342–350 (2002).
137. Rothman, K. J., Greenland, S. & Lash, T. L. *Modern epidemiology.* (Lippincott Williams & Wilkins: 2008).

138. Castellsagué, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology* **110**, S4–S7 (2008).
139. Muñoz, N. *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer* **111**, 278–285 (2004).
140. Castle, P. E., Solomon, D., Schiffman, M. & Wheeler, C. M. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1066–1071 (2005).
141. Khan, M. J. *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1072–1079 (2005).
142. Peto, J. *et al.* Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br. J. Cancer* **91**, 942–953 (2004).
143. Datta, S. D. *et al.* Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Ann Intern Med* **148**, 493–500 (2008).
144. Vesco, K. K. *et al.* Risk Factors and Other Epidemiologic Considerations for Cervical Cancer Screening: A Narrative Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* **155**, 698–705 (2011).
145. Castle, P. E. *et al.* Semiquantitative Human Papillomavirus Type 16 Viral Load and the Prospective Risk of Cervical Precancer and Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 1311–1314 (2005).
146. Münger, K., Phelps, W. C., Bubbs, V., Howley, P. M. & Schlegel, R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* **63**, 4417–4421 (1989).
147. Hausen, H. zur Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *JNCI J Natl Cancer Inst* **92**, 690–698 (2000).
148. The FUTURE I/II Study Group Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* **341**, c3493–c3493 (2010).
149. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**, 74–108 (2005).
150. Bergeron, C. Nouvelle terminologie histologique des néoplasies intraépithéliales de la vulve. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **36**, 74–78 (2008).
151. Srodon, M., Stoler, M. H., Baber, G. B. & Kurman, R. J. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am. J. Surg. Pathol.* **30**, 1513–1518 (2006).
152. Daling, J. R. *et al.* A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol. Oncol.* **84**, 263–270 (2002).
153. Daling, J. R. *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* **101**, 270–280 (2004).
154. Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P. & Franceschi, S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 467–475 (2005).
155. D'Souza, G. *et al.* Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1944–1956 (2007).
156. CDC HPV-Associated Cancers. at <<http://www.cdc.gov/cancer/hpv/>>
157. Hartwig, S., Syrjänen, S., Dominiak-Felden, G., Brotons, M. & Castellsagué, X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* **12**, 30 (2012).
158. Borget, I., Abramowitz, L. & Mathevet, P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* **29**, 5245–5249 (2011).
159. Kirnbauer, R. *et al.* Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J Virol* **67**, 6929–6936 (1993).

160. Hagensee, M. E., Yaegashi, N. & Galloway, D. A. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J. Virol.* **67**, 315–322 (1993).
161. Aubin, F. Vaccination contre le papillomavirus humain : état des lieux. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **139**, 339–343 (2012).
162. Food and Drug Administration Approved Products - June 8, 2006 Approval Letter - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant. (2006).at <<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>>
163. Tomljenovic, L. & Shaw, C. A. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Annals of Medicine* 1–12 (2011).
164. Harper, D. M. & Williams, K. B. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med* **10**, 7–17 (2010).
165. Pagliusi, S. R. & Teresa Aguado, M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* **23**, 569–578 (2004).
166. Villa, L. L. *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* **6**, 271–278 (2005).
167. Block, S. L. *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* **118**, 2135–2145 (2006).
168. Muñoz, N. *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 325–339 (2010).
169. Harper, D. M. *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* **367**, 1247–1255 (2006).
170. Villa, L. L. *et al.* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* **24**, 5571–5583 (2006).
171. Olsson, S.-E. *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* **25**, 4931–4939 (2007).
172. Einstein, M. H. *et al.* Clinician’s guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* **9**, 347–356 (2009).
173. Bryan, J. HPV vaccine facts: can’t see the forest through the trees. *Hum Vaccin* **3**, 295–296 (2007).
174. CNPV *Bilan de suivi de pharmacovigilance des Vaccins Antil-HPV - Commission nationale de pharmacovigilance du 22/11/11.* (Afssaps: 2011).
175. Afssaps *Etude de surveillance réalisée par l’Afssaps sur les données du SNIIRAM/ Résultats intermédiaires au 10/11/2011.* (Afssaps: 2011).
176. Haut Conseil de la Santé Publique *Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.* (Haut Conseil de la Santé Publique: 2007).
177. Peigue-Lafeuille, H. & Floret, D. Mise au point sur les recommandations françaises de la vaccination contre les infections à papillomavirus. *Journal des Anti-infectieux* **14**, 42–49 (2012).
178. Donovan, B. *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* **11**, 39–44 (2011).
179. Read, T. R. H. *et al.* The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* **87**, 544–547 (2011).
180. Assurance Maladie Prévention du cancer du col de l’utérus. www.ameli.fr (2009).
181. INCa (Institut National du Cancer) *Le cancer du col de l’utérus en France : état des lieux 2010.* (2010).
182. Haute Autorité de Santé *État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l’utérus en France. Synthèse et recommandations—juillet 2010.* 235 (2010).

183. Cartier, I. Frottis conventionnel versus frottis en milieu liquide: les deux techniques ont des performances équivalents: Une revue de la littérature valide les resultants d'une étude de la Société Française de Cytologie et les recommandations de l'ANAES(Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **35**, 321–323 (2006).
184. Riethmuller, D. Lésions ano-génitales à papillomavirus chez la femme. *La Revue du praticien* **56**, 1893–1900 (2006).
185. Cochand-Priollet, B., Zioli, M. & Cochand-Priollet, B. Le point sur le Système de Bethesda 2001. *Annales de Pathologie* **26**, 382–388 (2006).
186. Bulkmand, N. W. J. *et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* **370**, 1764–1772 (2007).
187. Hoonhorst, F. & Hamon, A. Cancer du col de l'utérus et dépistage du HPV. *IRBM News* **29**, 19–21 (2008).
188. Boëlle, P.-Y. Épidémiologie théorique et vaccination. *La Revue de Médecine Interne* **28**, 161–165 (2007).
189. Hethcote, H. W. The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Rev.* **42**, 599–653 (2000).
190. Valleron, A.-J. Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie* **323**, 429–433 (2000).
191. Valleron, A.-J. *L'épidémiologie humaine: Conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques.* (L'Éditeur : EDP Sciences: 2006).
192. Kermack, W. O. & McKendrick, A. G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. A* **115**, 700–721 (1927).
193. Kermack, W. O. & McKendrick, A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics. II. The problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A* **138**, 55–83 (1932).
194. Istas, J. *Introduction aux modélisations mathématiques pour les sciences du vivant.* (Springer: 2000).
195. Anderson, R. M. & May, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control.* (Oxford University Press, USA: 1992).
196. Anderson, D. F. A modified next reaction method for simulating chemical systems with time dependent propensities and delays. *J Chem Phys* **127**, 214107 (2007).
197. Laperrière, V. Modélisation dynamique de la peste à Madagascar, entre théorie et observations. *L'Espace géographique* **Tome 39**, 345–359 (2010).
198. Rahmandad, H. & Sterman, J. Heterogeneity and Network Structure in the Dynamics of Diffusion: Comparing Agent-Based and Differential Equation Models. *Management Science* **54**, 998–1014 (2008).
199. Ferber, J. *Les systèmes multi-agents: Vers une intelligence collective.* (InterEditions: 1995).
200. Fuentes, M. A. & Kuperman, M. N. Cellular automata and epidemiological models with spatial dependence. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **267**, 471–486 (1999).
201. Ferguson, N. M. & Garnett, G. P. More realistic models of sexually transmitted disease transmission dynamics: sexual partnership networks, pair models, and moment closure. *Sexually transmitted diseases* **27**, 600 (2000).
202. Pastor-Satorras, R. & Vespignani, A. Epidemic Spreading in Scale-Free Networks. *Phys. Rev. Lett.* **86**, 3200–3203 (2001).
203. Linard, C., Ponçon, N., Fontenille, D. & Lambin, E. Risk of Malaria Reemergence in Southern France: Testing Scenarios with a Multiagent Simulation Model. *EcoHealth* **6**, 135–147 (2009).
204. Grimm, V. *et al.* A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling* **198**, 115–126 (2006).
205. Bonabeau, E. Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **99**, 7280–7287 (2002).

206. Watts, D. J. & Strogatz, S. H. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* **393**, 440–442 (1998).
207. Jeong, H., Tombor, B., Albert, R., Oltvai, Z. N. & Barabási, A. L. The large-scale organization of metabolic networks. *Nature* **407**, 651–654 (2000).
208. Keeling, M. J. & Eames, K. T. D. Networks and epidemic models. *J. R. Soc. Interface* **2**, 295–307 (2005).
209. Schwartz, I. Rewiring for adaptation. *Physics* **3**, (2010).
210. Colizza, V., Barthélemy, M., Barrat, A. & Vespignani, A. Epidemic modeling in complex realities. *C. R. Biol.* **330**, 364–374 (2007).
211. Kim, J. J., Brisson, M., Edmunds, W. J. & Goldie, S. J. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* **26 Suppl 10**, K76–86 (2008).
212. Vanni, T., Mendes Luz, P., Foss, A., Mesa-Frias, M. & Legood, R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine* **30**, 4866–4871 (2012).
213. Van de Velde, N., Brisson, M. & Boily, M.-C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* **28**, 5473–5484 (2010).
214. Kohli, M. *et al.* Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *British Journal of Cancer* **96**, 143–150 (2007).
215. Brisson, M. & Edmunds, W. J. Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Med Decis Making* **26**, 434–446 (2006).
216. Brennan, A., Chick, S. E. & Davies, R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* **15**, 1295–1310 (2006).
217. Guégan, J. & Choisy, M. *Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires*. (De Boeck: 2008).
218. Mishra, S., Fisman, D. N. & Boily, M.-C. The ABC of terms used in mathematical models of infectious diseases. *J Epidemiol Community Health* (2010).doi:10.1136/jech.2009.097113
219. Dasbach, E. J., Elbasha, E. H. & Insinga, R. P. Mathematical Models for Predicting the Epidemiologic and Economic Impact of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease. *Epidemiologic Reviews* **28**, 88–100 (2006).
220. Jannot, A.-S. HOMOSID : une micro-simulation de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France. (2011).at <<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00644026>>
221. Biau, G., Droniou, J. & Herzlich, M. *Mathématiques et statistique pour les sciences de la nature: Modéliser, comprendre et appliquer*. (L'Editeur : EDP Sciences: 2010).
222. Veluire, M. & Brasnu, D. Évolution des comportements sexuels en France et émergence de nouveaux cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin du Cancer* **98**, 1185–1192 (2011).
223. Kurzban, R. & Weeden, J. HurryDate: Mate preferences in action. *Evolution and Human Behavior* **26**, 227–244 (2005).
224. Matthews, A. P., Leclerc, P. M. & Garenne, M. L. The PICRATE model for fitting the age pattern of first marriage. *Mathématiques et sciences humaines. Mathematics and social sciences* 17–28 (2009).
225. Coale, A. J. Age patterns of marriage. *Population studies* **25**, 193–214 (1971).
226. Zinn, S. A Mate-Matching Algorithm for Continuous-Time Microsimulation Models. *Publications Office of the European Union* (2010).
227. Duée, M. La modélisation des comportements démographiques dans le modèle de microsimulation Destinie. (2005).
228. Delva, W. Sexual behaviour and the spread of HIV: statistical and epidemiological modelling applications. (2010).
229. Walker, L. Modelling inter-ethnic partnerships in New Zealand 1981-2006: a census-based approach. (2010).

230. Gallus, G., Radaelli, G. & Marchi, M. Poisson approximation to a negative binomial process in the surveillance of rare health events. *Methods Inf Med* **30**, 206–9 (1991).
231. Lang, M. Theoretical discussion and Monte-Carlo simulations for a Negative Binomial process paradox. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment* **13**, 183–200 (1999).
232. Grimm, V. *et al.* The ODD protocol: A review and first update. *Ecological Modelling* **221**, 2760–2768 (2010).
233. Regan, D. G., Philp, D. J. & Waters, E. K. Unresolved questions concerning human papillomavirus infection and transmission: a modelling perspective. *Sex. Health* **7**, 368–375 (2010).
234. Choo, E. & Siow, A. A non-parametric dynamic model of the marriage market. *2004 Meeting Papers* (2004).
235. Smith, T. W. Discrepancies between men and women in reporting number of sexual partners: a summary from four countries. *Soc Biol* **39**, 203–211 (1992).
236. Alexander, M. G. & Fisher, T. D. Truth and consequences: Using the bogus pipeline to examine sex differences in self-reported sexuality. *Journal of Sex Research* **40**, 27–35 (2003).
237. Louie, K. *et al.* Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques. *Revue Francophone des Laboratoires* **2008**, 27–34 (2008).
238. Crow, J. M. HPV: The global burden. *Nature* **488**, S2–S3 (2012).
239. Borget, I., Abramowitz, L. & Mathevet, P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine In Press, Uncorrected Proof*,
240. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques *Regards sur la parité.* (Insee: 2012).
241. Simão, J. & Todd, P. M. Modeling mate choice in monogamous mating systems with courtship. *Adaptive Behavior* **10**, 113–136 (2002).
242. French, R. M. & Kus, E. T. KAMA: A temperature-driven model of mate choice using dynamic partner representations. *Adaptive Behavior* **16**, 71–95 (2008).
243. Bearman, P. S., Moody, J. & Stovel, K. Chains of affection: The structure of adolescent romantic and sexual networks. *American Journal of Sociology* **110**, 44–91 (2002).
244. Alam, S., Meyer, R. & Norling, E. A Model for HIV Spread in a South African Village. *Multi-Agent-Based Simulation IX* **5269**, 33–45 (2009).
245. Knittel, A. K., Riolo, R. L. & Snow, R. C. Development and evaluation of an agent-based model of sexual partnership. *Adaptive Behavior* **19**, 425–450 (2011).
246. Sénécal, M. *et al.* Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. *Sex Transm Infect* **87**, 209–215 (2011).
247. Dinkelman, T. & Lam, D. A Model for Understanding Gender Discrepancies in Sexual Behavior Reports. *Population studies center Research Report No. 09* **669**, (2009).
248. McPherson, M., Smith-Lovin, L. & Cook, J. M. Birds of a feather: Homophily in social networks. *Annual review of sociology* **27**, 415–444 (2001).
249. Leclerc, B. S. L'épidémiologie contemporaine en crise de paradigme. *Ruptures, revue transdisciplinaire en santé* **10**, 178–198 (2005).
250. Rothman, K. J. & Poole, C. Science and policy making. *American Journal of Public Health* **75**, 340 (1985).

AUTEUR : BEN HADJ YAHIA

Mohamed-Béchir

Date de Soutenance : 28 septembre 2012

Titre de la Thèse : Modélisation de l'histoire naturelle de l'infection génitale par les papillomavirus humains

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : *Diplôme d'Etudes Spécialisées en Santé Publique et Médecine Sociale*

Mots-clés : Epidémiologie, cancer du col utérin, santé publique, modélisation mathématique, modèle individu-centré, comportements sexuels, papillomavirus humains, HPV.

Résumé :

Deux stratégies préventives s'offrent au décideur de santé publique afin de réduire le fardeau épidémiologique et économique des pathologies liées à l'infection génitale par les papillomavirus humains (HPV) : la vaccination prophylactique anti-HPV et le dépistage du cancer du col utérin. L'évaluation de ces stratégies fait appel à la modélisation mathématique. La première partie de ce travail produit une revue de la littérature concernant les aspects épidémiologiques de l'infection génitale par les HPV, son histoire naturelle, les manifestations cliniques qui en découlent ainsi que les stratégies préventives mises en place pour les contrôler. La seconde partie s'intéresse à l'élaboration d'un modèle individu-centré destiné à l'étude des contacts sexuels à partir des données de l'enquête « Contexte de la Sexualité en France ». Ce modèle est ensuite utilisé pour étudier la dynamique de transmission des infections génitales par les HPV. L'implémentation est menée dans l'environnement de programmation NetLogo[®]. L'accès aux données individuelles a permis une bonne estimation des paramètres de l'histoire naturelle de la vie sexuelle d'un individu, décomposée en deux étapes : l'initiation sexuelle et l'acquisition de nouveaux partenaires. Les simulations d'interactions sexuelles entre partenaires retrouvent des prévalences de HPV en concordance avec la littérature.

Composition du Jury :

Président : Pr Jean-Louis SALOMEZ

Assesseurs : Pr Alain MARTINOT, Pr Damien SUBTIL,

Pr Alain DUHAMEL, Dr Eric SENNEVILLE