

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Vaccination anti papillomavirus humain en Guadeloupe :  
Etat des lieux de la proposition vaccinale chez les médecins**

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 22 Octobre 2020 à 16H  
au Pôle Recherche  
par **Lynda DONAT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Alain MARTINOT**

**Assesseurs :**

**Madame la Professeure Sophie CATTEAU-JONARD**

**Madame la Professeure Franciane GANE-TROPLENT**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Maïté SMAIL**

---





# Résumé

**Introduction** : Les vaccins contre les lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, et des condylomes ano-génitaux dus aux infections à papillomavirus humain sont commercialisés depuis 2007 en France. Le taux de couverture vaccinale reste faible et était estimé en 2018 à 23,7%. Ce taux est de 11,9% dans le département de la Guadeloupe, alors même que le taux de cancer du col utérin est supérieur à la moyenne nationale. Nous avons voulu apprécier les pratiques des médecins concernés par la prescription vaccinale.

**Méthodes** : Il s'agissait d'une étude qualitative, observationnelle, prospective et multicentrique. Un recueil sous forme de questionnaire en ligne a été réalisé de Mars à Juillet 2020 auprès des médecins généralistes, pédiatres, gynécologues médicaux et gynécologues obstétriciens exerçant en Guadeloupe.

**Résultats** : 69 questionnaires ont pu être exploités. Concernant la proposition vaccinale 48% des médecins proposait systématiquement la vaccination, 39% des médecins la plupart du temps. 76% d'entre eux ne prescrivaient exclusivement que le GARDASIL 9.

11,5% des médecins ne proposait que rarement le vaccin et 1,5% jamais. Il s'agissait de médecins généralistes. 66% d'entre eux se sont estimés plus enclin à pratiquer la vaccination anti-HPV si son indication était élargie aux individus de sexe masculins.

**Conclusion** : 13% des médecins interrogés ne proposaient pas fréquemment la vaccination anti-HPV. 66% d'entre eux accepteraient de modifier leurs pratiques de prescription dans le cadre l'élargissement de l'indication vaccinale aux individus masculins, qui sera applicable dès le 1<sup>er</sup> Janvier 2021.

# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Table des matières</b>                           | <b>5</b>  |
| <b>Listes des abréviations</b>                      | <b>6</b>  |
| <b>Introduction</b>                                 | <b>7</b>  |
| I. Les papillomavirus humains                       | 7         |
| A. Epidémiologie                                    | 7         |
| B. Physiopathologie                                 | 7         |
| II. Les maladies liées aux HPV                      | 10        |
| A. Le cancer du col utérin                          | 10        |
| 1. Epidémiologie                                    | 10        |
| 2. Physiopathologie                                 | 11        |
| 3. Dépistage et traitement                          | 12        |
| B. Les autres cancers liés aux infections HPV       | 16        |
| 1. Cancer anal                                      | 16        |
| 2. Cancer du pénis                                  | 17        |
| 3. Cancers de l'oropharynx                          | 17        |
| 4. Cancers de la cavité buccale et du larynx        | 17        |
| 5. Cancers de la vulve et du vagin                  | 17        |
| C. Les condylomes ano-génitaux                      | 18        |
| III. La vaccination anti HPV                        | 19        |
| A. Efficacité des vaccins                           | 20        |
| B. Programme vaccinal                               | 22        |
| C. Sécurité des vaccins                             | 25        |
| IV. Données en Guadeloupe                           | 26        |
| A. Données connues sur l'infection à HPV            | 26        |
| B. Couverture vaccinale                             | 27        |
| C. Epidémiologie du cancer du col utérin            | 28        |
| D. Dépistage par frottis cervico utérin             | 29        |
| E. Facteurs de risques associés à l'infection à HPV | 30        |
| 1. VIH  | 30        |
| 2. Vie sexuelle                                     | 30        |
| 3. Co infections IST                                | 32        |
| <b>Matériels et méthodes</b>                        | <b>33</b> |
| <b>Résultats</b>                                    | <b>35</b> |
| <b>Discussion</b>                                   | <b>50</b> |
| <b>Conclusion</b>                                   | <b>64</b> |
| <b>Annexes</b>                                      | <b>65</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>                  | <b>75</b> |

## Listes des Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

CCU : Cancer du Col Utérin

DFA : Département Français d'Amérique

DOM : Départements d'Outre Mer

FCU : Frottis Cervico Utérin

FIGO Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé publique

HPV : Papillomavirus humain

HPV-HR: Papillomavirus humain à haut risque

HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

IFOP :Institut français d'opinion publique

INCA: Institut National du Cancer

IST: Infections sexuellement transmissibles

# Introduction

## I. Les papillomavirus humains

### A. Epidémiologie

Les HPV représentent une famille de 200 virus (1) à tropisme épithélial strict dont 45 génotypes pouvant infecter les muqueuses chez l'Homme et pour 13 d'entre eux considérés à haut risque oncogène, par la dénomination « HPV-HR » :16,18, 31, 33, 35, 39 ,45, 51, 52, 56 ,58, 59, 66 ; ils sont ainsi associés au développement des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de l'anus, de l'oropharynx, du pénis, du vagin, de la vulve, du larynx et de la cavité buccale (2). En France il était estimé 6269 cancers HPV induits en 2015, soit plus de 50 % des cancers attribuables aux infections.(3)

D'autres génotypes à bas risque, non oncogènes, (4) tels que les HPV 6 et 11 sont impliqués dans 90% des cas dans l'apparition des condylomes ano-génitaux, qui sont l'une des conséquences cliniques la plus fréquente chez la femme comme chez l'homme de l'infection génitale à HPV (50 000 nouveaux cas annuellement dans les 2 sexes)(5).

### B. Physiopathologie

Les HPV infectent spécifiquement les kératinocytes des couches basales des épithéliums malpighiens. Les cellules infectées, qui se sont multipliées et ont migré vers la lumière basale, desquament par la suite et sont notamment visibles en microscopie, où ils sont nommés koïlocytes.

Les oncoprotéines virales E6 et E7 sont responsables de l'inactivation des anti-oncogènes p53 et pRb de la cellule hôte, à l'origine de la transformation de cette dernière. La cellule infectée acquiert une résistance à l'apoptose et une immortalisation cellulaire.(1)

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (tous génotypes confondus) : (1)

- Transmission par contact direct (rapports oraux, génitaux, anaux), dont le préservatif ne permet qu'une protection partielle.
- Transmission horizontale par l'intermédiaire d'objets contaminés
- Transmission verticale de la mère à l'enfant : possible lors de l'accouchement par voie naturelle si la mère est porteuse de condylomes et qui peut être responsable de papillomatose laryngée dans les premiers mois de vie.

Compte tenu des modalités de transmission similaire, plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement inoculés à un même individu ; les co-infections sont donc fréquentes (de l'ordre de 20 à 30 % dans la population féminine). (1)

L'infection à HPV représente l'Infection Sexuellement Transmissible (IST) la plus fréquente au monde et touche 75 à 80% des personnes sexuellement actives, dès les premiers rapports. L'issue de l'infection (de la latence au cancer) dépend de facteurs viraux (variation du potentiel oncogène), de facteurs environnementaux et de facteurs liés à l'hôte.(6) L'âge précoce des premiers rapports sexuels et le multipartenariat sont des facteurs de risque d'infection à HPV.



Cependant les cofacteurs (7) favorisant le passage d'une infection persistante à une évolution cancéreuse (notamment pour le cancer du col utérin) sont à ce jour incomplètement identifiés, mais il est probable que les facteurs ci-dessous jouent un rôle :

- le type d'HPV notamment les HPV-HR 16 et 18
- le statut immunitaire chez les individus souffrant d'immunodéficience (infection à VIH, immunosuppresseurs)
- Les co-infections IST (Chlamydia trachomatis , Neisseria gonorrhœae ou Herpes Simplex 2 HSV-2)
- le tabagisme actif ( >15 cigarettes /jours)
- la multiparité (OR = 4 quand le nombre de grossesse est > 7)

D'autres cofacteurs tels que l'utilisation de contraceptifs oraux pendant plus de cinq ans et l'expression de HLA-DQB1\*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1\*0401 sont discutés.

L'infection persistante à HR-HPV a été essentiellement documentée dans l'étude de la physiopathologie du cancer du col utérin (CCU) , car elle en est la cause dans plus de 96% des cas(8) .Elle est une condition nécessaire au développement d'une lésion précancéreuse, mais elle n'est pas suffisante, car cette infection guérit souvent spontanément (90% des infections sont asymptomatiques et disparaissent spontanément après 2 ans ).

Dans 5 à 10% des cas l'infection persiste, et dans 1% des cas elle aboutit à un cancer, en moyenne dans les 15 ans suivant le début de l'infection.

## II. Les maladies liées aux HPV

### A. Le cancer du col utérin

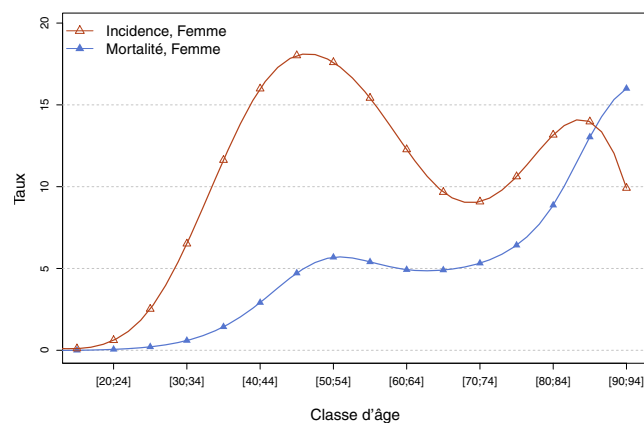
#### 1. Epidémiologie

En 2018, l'incidence du CCU en France et la mortalité par ce cancer étaient estimées à 2 920 cas incidents et 1 117 décès. (9)

Il s'agit du 8<sup>ème</sup> cancer féminin en France en terme d'incidence et du quinzième par mortalité. L'âge médian de dépistage d'un cancer du col utérin est de 53 ans et celui du décès de 64 ans.

Entre 1990 et 2018, la mise en place du dépistage individuel en France et le développement du suivi gynécologique ont contribué à la diminution de l'incidence de 3 990 à 2 920 cas annuels.

**FIGURE 1** | Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) - Col de l'utérus



(9) Santé Publique France

## 2. Physiopathologie

Environ 90 % des CCU sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de la zone de transformation située autour de la jonction squamocylindrique et les 10 % restants sont des adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical (9). Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires.

Sur 13 génotypes d'HPV-HR infectant les muqueuses génitales, 8 sont impliqués dans l'apparition de 95 % des CCU (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58). Les génotypes 16 et 18 sont responsables dans les pays occidentaux d'un peu plus de 75% ( 60% et 15% respectivement) des cancers du col utérin.(2) Après une rapide augmentation chez les femmes jeunes, l'incidence de l'infection génitale à HPV diminue ensuite avec l'âge. Ceci est due à la diminution du rythme de rencontre de nouveaux partenaires sexuels et à l'immunité spécifique qui se développe chez certaines femmes permettant la clairance du virus. (10)

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde passe par l'évolution de plusieurs lésions histologiques, appelées les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN avant d'aboutir à un cancer :

- Les CIN 1 (dysplasies légères), qui correspondent cytologiquement à des lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade (LSIL). Elles sont le témoin d'une infection productive qui n'évolue que rarement et lentement vers une lésion histologique de haut grade. Ces lésions ont une propension importante à régresser spontanément : environ 60 % ont disparu au bout de 3 ans et près de 90 % après 10 ans de surveillance.(11)

- Les CIN 2 (dysplasies modérées) et CIN3 (dysplasies sévères voir carcinome in situ) qui correspondent cytologiquement à des lésions malphigiennes intra épithéliales de haut grade (HSIL), considérées comme des lésions pré cancéreuses où l'expression des oncoprotéines E6 et E7 est augmentée.

Il existe une probabilité de régression des CIN vers un épithélium normal, accompagnant la diminution de la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les carcinomes in situ assimilés aux CIN 3. (12)

L'histoire naturelle des adénocarcinomes a été peu étudiée. Les lésions précancéreuses glandulaires sont rares, et possiblement non dépistées par la cytologie.

Actuellement la stratégie de dépistage en France(10) repose sur :

- La détection d'une infection par la réalisation d'un test objectivant la présence de l'ADN ou de l'ARN m d'un HPV-HR
- La recherche de lésions cancéreuses et précancéreuses par un examen cytologique

Le frottis cervico-utérin (FCU) en phase liquide permet de réaliser ces 2 examens dans le cadre du dépistage du CCU.(11)

### 3. Dépistage et traitement

En France, le taux de couverture du dépistage est encore insuffisant (objectif de 80 % selon le plan cancer 2014-2019) ; on estime à 61 % de la population-cible la part des femmes ayant réalisé au moins un FCU en quatre ans .(9) Ce taux sous optimal serait lié à des facteurs sociodémographiques tels que l'âge (les femmes de plus de 50 ans participent moins au dépistage) et le contexte socioéconomique (les femmes issues d'un milieu défavorisé, en situation de précarité, bénéficiaires

de la CMU, d'origine étrangère ou migrantes, participeraient moins au dépistage).(11)

Il est recommandé aux femmes de 25 ans à 30 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après deux frottis normaux à 1 an d'intervalle dans le cadre d'un dépistage individuel. Pour les femmes de 30 ans à 65 ans, la HAS a fait évoluer les modalités de dépistage en Juillet 2019(13) , en actualisant ses recommandations de 2010 (14). Elle recommande que la réalisation d'un test HPV-HR, remplace l'examen cytologique triennal afin de détecter les femmes ayant une infection persistante, du fait que la clairance virale diminue après 30 ans. Le test HPV-HR est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal. Un nouveau test est refait tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif. Si le test est positif, un examen cytologique doit être réalisé. Celui-ci orientera vers une colposcopie en cas d'anomalies cytologiques. Si le frottis est normal, le test HPV-HR devra être refait à un an. Chez les patientes porteuses du VIH , les recommandations HAS de 2019 sur la place du test HPV dans la stratégie de dépistage n'ayant pas encore été intégrées , le schéma actuel en dépistage primaire se base sur les recommandations de 2017 pour cette population(15)

**Recommandations pour le dépistage du cancer du col**

- Il est recommandé de proposer chez toute femme infectée par le VIH :
- un **dépistage par cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité**
  - Le rythme de dépistage sera établi au cas par cas comme suit :
    - ✓ **Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale**
      - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans
      - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
    - ✓ **Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.**
      - Chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col doit débiter dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle
      - Le dépistage du cancer du col doit être poursuivi au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH
  - les **recommandations de prise en charge d'une cytologie anormale sont les suivantes:**
    - ✓ une cytologie « ASC-US » peut, soit conduire à la recherche d'HPV HR et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie, soit d'emblée conduire à la réalisation d'une colposcopie (Cf. figure 2);
    - ✓ une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade nécessite un contrôle par colposcopie.

L'interprétation du FCU par les anatomo-cyto-pathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2014 (16), qui permet un compte rendu de frottis comportant trois parties :

- La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis.
- La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies cytologiques :

| Anomalies des cellules malpighiennes   | Anomalies des cellules cylindriques  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASC-US : atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée</li> <li>• ASC-H : atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade</li> <li>• LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade</li> <li>• HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (incluant les carcinomes in situ) ;               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinome malpighien</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AGC : atypies des cellules cylindriques</li> <li>• Atypies des cellules cylindriques ne pouvant exclure un adénocarcinome               <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIS : adénocarcinome in situ</li> <li>• Adénocarcinome.</li> </ul> </li> </ul> |

- La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

En cas de frottis anormal, la prise en charge d'une lésion histologique selon un arbre décisionnel dépend de son grade(17) :

- Si anomalies cytologiques, il est recommandé que les explorations soient poursuivies, avec notamment la réalisation d'une colposcopie avec biopsies
- Il est recommandé de traiter les lésions pré cancéreuses histologiques objectivées par la colposcopie
- Les frottis initiaux ASC-US ou AGC avant 45 ans peuvent bénéficier d'un test HPV-HR qui permet, lorsqu'il est négatif, de poursuivre le schéma de cytologie

triennal

- En cas de test HPV-HR positif, une colposcopie doit être réalisée
- La conisation est un des traitements des lésions pré cancéreuses ; 25 000 conisations sont réalisées chaque année en France (18) . Cette pratique permet de conserver l'utérus chez les femmes ayant un désir de grossesse, mais elle peut être iatrogène en provoquant des hémorragies et des sténoses du col et en augmentant le risque de morbidité obstétricale liée à la prématurité. La technique recommandée actuellement est la résection à l'anse diathermique.

Si un carcinome ou un adénocarcinome est mis en évidence la prise en charge de celui-ci dépend de la classification FIGO 2018 (19) . (Annexe N°10)

Les modalités de prise en charge sont discutées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire afin d'orienter l'indication, le type de chirurgie, et la nécessité de traitement par radio et/ou chimiothérapie.(20)

## **B. Les autres cancers liés aux infections à HPV**

Il s'agit de carcinomes épidermoïdes dans la plupart des cas, et l'HPV-HR 16 (21) est le génotype le plus souvent impliqué . Les données épidémiologiques se basent sur le rapport de Juillet 2019 sur l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France Métropolitaine entre 1990 et 2018(9) :

### **1. Cancer anal**

1688 nouveaux cas de cancer de l'anus étaient recensés en France en 2015, dont 75 % chez la femme. L'âge médian du diagnostic est de 65 ans. Chez la femme, l'incidence annuelle a augmenté depuis 1990 avec une ascension plus rapide entre 2010 et 2015 (variation annuelle moyenne de +5,7%) que chez les hommes (+3,3%). L'infection à HPV est le principal facteur de risque établi (dans 91,3% des cas) et l'évolution de l'incidence chez les femmes est compatible à la probable modification des comportements sexuels des cohortes nées après 1940 (22).

Les patients infectés par le VIH ont un risque 29 fois plus important que la population générale d'avoir un cancer anal (15). Le groupe le plus à risque est le groupe de patients homosexuels masculins avec une incidence de 131 cas pour 100 000 personnes /an, soit 100 fois celle de la population générale. Le cancer de l'anus est précédé par des lésions précancéreuses anales (AIN 2/3), qui restent longtemps asymptomatiques et les premiers symptômes sont peu spécifiques (saignements, démangeaisons). Un examen proctologique régulier est conseillé chez les patients porteurs du VIH ayant des rapports sexuels anaux, un antécédent de condylomes ano-génitaux et pour les femmes ayant des lésions précancéreuses ou cancéreuses du CCU. Il n'existe pas de recommandation de dépistage dans la population générale.



## 2. Cancer du pénis

426 nouveaux cas de cancer du pénis ont été rapportés en France en 2015. Environ 26,8% des cancers du pénis seraient attribuables à l'infection à HPV (22).

## 3. Cancers de l'oropharynx

On dénombrait 4779 nouveaux cas de cancer de l'oropharynx en France en 2015, dont 77 % chez l'homme. Chez la femme, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer de l'oropharynx a été multiplié par 3 depuis 1990, alors qu'une diminution est observée chez les hommes. Le virus HPV est détecté dans 34% des cas (22) .

## 4. Cancers de la cavité buccale et du larynx

Le nombre de nouveaux cas en France métropolitaine, en 2015, est estimé à 3 257 pour le cancer du larynx, dont 88 % chez l'homme et 4 592 nouveaux cas de cancer de la cavité buccale dont 68 % chez l'homme. Chez la femme, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer de la cavité buccale a plus que doublé (+122 %) depuis 1990. 4% de ces cancers sont imputables à une infection à HPV (22).

## 5. Cancers de la vulve et du vagin

On estimait à 817 le nombre de nouveaux cas de cancer de la vulve et 171 le nombre de nouveaux cas de cancer du vagin en France métropolitaine en 2015. Dans 23% des cas une infection à HPV est associée(22).

## C. Les condylomes ano-génitaux

Ils sont la manifestation clinique bénigne la plus fréquente et la plus contagieuse de l'infection génitale à HPV, et peuvent revêtir différentes présentations cliniques selon leurs localisations (acuminés, plans, papuleux, leucoplasiques, colpites , spiculés....) (23).

La période d'incubation moyenne est de 3 mois, ce qui explique des manifestations en début d'activité sexuelle entre 16 et 25 ans, mais elle peut aller de quelques semaines à plusieurs années.

Dans les études EDiTH (24) réalisées en 2009 , étudiant la distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France , l'HPV 6 était le plus fréquemment identifié dans 68% des cas , suivi des HPV 11 (16%), 16 (9%) et 51 (8%) en France sur 423 cas de condylomes analysés.

Les traitements des condylomes peuvent être des cytotoxiques appliqués par le patient (podophyllotoxine, 5-fluorouracile) ou par le médecin (podophylline, acide trichloracétique) , une immunothérapie locale (imiquimod) , ou des traitements physiques par cryothérapie, laser, électrochirurgie, excision chirurgicale.

La plupart de ces méthodes sont contraignantes et/ou douloureuses, avec un taux d'échec de 30%, et un taux de récurrence identique. La pathologie peut être source d'atteinte morale.

Une attention particulière est portée si présence de condylomes en cours de grossesse qui peuvent, par leurs caractères volumineux, être source d'obstacle praevia et d'hémorragies, avec un risque de papillomatose laryngée néonatale(25).

# I. La vaccination anti HPV

Les vaccins contre les infections à HPV ont été introduits en France et dans de nombreux pays depuis les années 2006/2007 (79 pays en 2018).(26)

Il s'agit de :

- GARDASIL, quadrivalent (HR-HPV 16,18, HPV 6 et 11) commercialisé depuis 2007 ; actuellement en fin de commercialisation .(27)
- GARDASIL 9, nonavalent (HR-HPV 16,18, 31, 33, 45, 52, 58 et HPV 6 et 11) commercialisé depuis 2018.(28)
- CERVARIX, bivalent ( HR-HPV 16 et 18) commercialisé depuis 2008.(29)

Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : lésions précancéreuses et/ou cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, et des condylomes ano-génitaux dus à des types d'HPV spécifiques.

Le vaccin bivalent ne couvre pas les types 6 et 11 et n'est donc pas indiqué dans la prévention des condylomes ano-génitaux. (30)

## A. Efficacité des vaccins

La deuxième méta analyse de Drolet 2019 (31) sur 60 millions d'individus à 8 ans post vaccination a permis de mettre en évidence :

- une diminution de la prévalence des HPV-HR 16 et 18:

- de 83% (RR 0,17, IC à 95% 0,11–0,25) chez les filles âgées de 13 à 19 ans,
  - de 66 % (RR 0,34, IC à 95% 0,23–0,49) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans.
- une diminution des diagnostics des condylomes de :
- 67% (RR 0,33, IC à 95% 0,24–0,46) chez les filles âgées de 15 à 19 ans,
  - 54% (RR 0,46, IC à 95% 0,36, 0,60 ) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans,
  - de 31% (RR 0,69, IC à 95% 0,53-0,89) chez les femmes âgées de 25 à 29 ans
  - de 48% (RR 0,52, IC à 95% 0,37–0,75) chez les garçons âgés de 15 à 19ans
  - de 32%(RR 0,68, IC à 95% 0,47–0,98) chez les hommes âgés de 20 à 24 ans
- une diminution des diagnostic de CIN 2+ de :
- de 51% (RR 0,49, IC à 95% 0,42–0,58) chez les filles dépistées âgées de 15 à 19 ans
  - 31% (RR 0,69 , IC à 95% 0,57–0,84) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans.
- Une diminution des HPV-HR 31, 33 et 45 de 54% (RR 0,46, IC à 95% 0,33–0,66) chez les filles âgées de 13 à 19 ans
- Dans les analyses de sous-groupes, les études dans lesquelles les participants vivaient dans un pays avec une couverture vaccinale élevée ( $\geq 50\%$ ) présentaient généralement une plus forte diminution de la prévalence des HPV 16 et 18 et HPV 31, 33 et 45 par rapport aux études dans les pays qui avaient une faible couverture vaccinale ( $<50\%$ ).

- En outre, dans les pays où la couverture vaccinale est élevée ( $\geq 50\%$ ), il y avait des preuves de protection croisée des vaccins et d'une immunité collective, avec des réductions significatives des infections dues aux HPV 31, 33 et 45 chez les filles ciblées pour la vaccination et des diagnostics de condylomes chez les garçons non vaccinés et chez les femmes plus âgées.

Du fait de l'histoire naturelle longue entre l'infection et l'apparition d'une lésion cancéreuse, les données d'efficacité connues des vaccins se basent essentiellement sur l'incidence des lésions pré cancéreuses.

L'effet sur la prévention du cancer sur les premières cohortes de femmes vaccinées commence à être observé 14 ans après le début de la vaccination.

En Suède, une étude sur une cohorte de 1 672 983 filles suivies de 2006 à 2017 (de leur 10 à 31 ans) (32), le cancer du col de l'utérus a été diagnostiqué chez 19 femmes qui avaient reçu le vaccin quadrivalent contre 538 femmes qui n'avaient pas reçu le vaccin. Le risque de cancer du col de l'utérus chez les participantes qui avaient commencé la vaccination avant l'âge de 17 ans (soit 83,2% de l'effectif des filles et femmes vaccinées) était de 88% inférieur à celui de ceux qui n'avaient jamais été vaccinés. La couverture vaccinale pour un schéma complet à 16 ans en Suède est estimée à 72 %, dans le cadre d'une vaccination en milieu scolaire.(33)

## B. Programme vaccinal en France

Le Haut Conseil de Sécurité Publique (HCSP) recommandait en 2017 d'initier préférentiellement la vaccination par GARDASIL 9 selon le schéma suivant chez les jeunes filles (30):

- A deux doses chez celles âgées de 11 ans à 14 ans révolus
- A trois doses chez celles âgées de 15 ans à 19 ans révolus
- De poursuivre avec le même vaccin si initié par GARDASIL ou CERVARIX (1 dose ou 2 doses)
- Chez celles ayant préalablement reçu un schéma complet (deux doses ou trois doses) avec GARDASIL ou CERVARIX, il n'est pas recommandé d'introduire le GARDASIL 9 dans le schéma vaccinal
- Chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), la vaccination est à initier avec GARDASIL 9 jusqu'à l'âge de 26 ans selon un schéma à trois doses

Ainsi depuis l'introduction du vaccin GARDASIL en 2007, puis CERVARIX en 2008 les modalités de prescriptions ont été progressivement révisées (34) ; initialement la vaccination était recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 14 ans, afin de les immuniser avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV. Une mesure de rattrapage était prévue afin de la proposer aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. Les 2 vaccins étaient indifféremment recommandés.

Le HCSP était non favorable à l'élargissement de la vaccination aux individus masculins en 2016, du fait de doute sur l'acceptabilité dans cette population, hormis pour les HSH, qui sont plus exposés au cancer anal (35). La Haute Autorité de Santé (HAS) (26) et les sociétés savantes françaises (36) y ont émis un avis favorable en

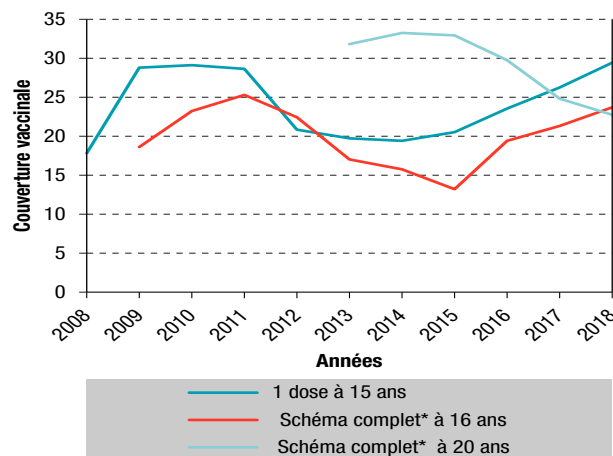
2019 quelle que soit l'orientation sexuelle (qui peut ne pas être connue avant l'âge adulte et devant le bénéfice d'élargir la population cible afin d'augmenter la couverture vaccinale).

Le calendrier vaccinal mis en ligne le 31 Mars 2020 sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé recommande l'extension de la vaccination contre les HPV aux garçons de 11 à 14 ans révolus avec un rattrapage vaccinal pour ceux âgés entre 15 et 19 ans révolus. Cette recommandation sera applicable dès le 1<sup>er</sup> Janvier 2021.(37)

Ces discussions ont lieu dans un contexte où le taux de couverture vaccinale était estimé en 2018 à 23,7% (38) pour un schéma complet vaccinal à 16 ans et reste en dessous des 60 % visés par le plan cancer 2014-2019(39). La couverture vaccinale en France n'a jamais dépassé les 35% depuis la commercialisation des vaccins sur le territoire.

Figure 1

**Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, chez les jeunes filles, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018**



\* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.  
Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

(38) Santé Publique France 2018

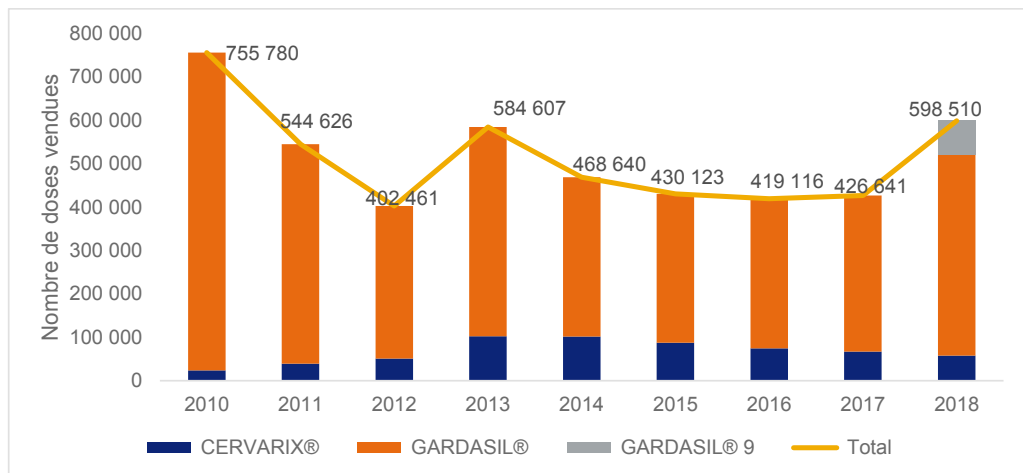
Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce faible taux :

- L'hésitation vaccinale. En effet les vaccins non recommandés en population générale ou recommandés pour des populations particulières semblent entraîner plus souvent des refus et/ou une hésitation . Elle concerne les patients(40) et les médecins(41).
- Le manque de connaissances globales sur l'HPV et les enjeux de la vaccination (42)
- La méfiance vaccinale. Lors d'une étude réalisée en 2016, 14 875 personnes âgées de 18 à 75 ans ont été interrogées. 41,5% déclaraient être défavorables à une ou plusieurs vaccinations en particulier ; la vaccination contre les infections à HPV (5,8%) était la 3<sup>ème</sup> vaccination ayant recueilli une opinion défavorable après la vaccination contre la grippe saisonnière (15,4% de l'ensemble des personnes interrogées) et celle contre l'hépatite B (VHB) (13,0%) (43).

Une controverse sur le lien supposé entre maladies auto-immunes (MAI) et la vaccination anti-HPV est née en 2013 à la suite de la survenue, dans les deux mois suivant la seconde injection de GARDASIL, d'une sclérose en plaques chez une adolescente. Les parents de cette jeune fille ont alors déposé une plainte contre le laboratoire fabricant, d'une part, et contre l'Agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM), d'autre part. On peut observer l'impact sur les ventes en officine suite à cet évènement(44).



Figure 2. Données de ventes annuelles GERS officine de 2010 à 2018



(26) HAS 2019

### C. Sécurité des vaccins

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins ( GACVS) a examiné une les données d'innocuité des vaccins en 2007, 2008, 2009, 2013, 2014 et 2015 (45) .Le risque d'anaphylaxie a été caractérisé comme étant approximativement de 1,7 cas par million de doses et la syncope a été reconnue comme une réaction courante à l'injection, associée au stress ou à l'anxiété .

En 2017, suite à une publication française suggérant un risque accru de syndrome de Guillain-Barré (SGB) (46), une étude autocontrôlée(47) a été menée au Royaume-Uni sur une population ayant reçu 10,4 millions de doses vaccinales. Aucune augmentation significative du risque de SGB après une dose vaccinale quelconque pour aucune marque commerciale de vaccin n'a été mise en évidence. Le SGB a été sélectionné en tant que critère de jugement dans des études effectuées aux États-Unis d'Amérique en utilisant le système Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et le Vaccine Safety Datalink (VSD) et aucune association entre le vaccin anti-HPV et le SGB n'a été identifiée.

## II. Données en Guadeloupe

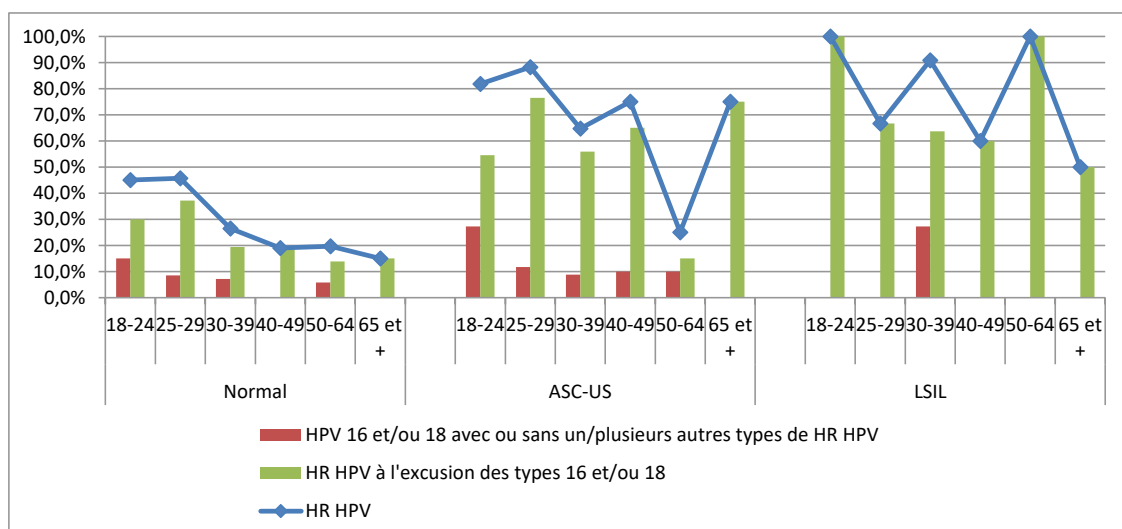
### A. Données connues sur l'infection à HPV

Concernant la Guadeloupe, une étude réalisée par Cordel et al. portait sur l'analyse de frottis de 618 patientes entre 2013 et 2014 (48).

Pour 592 patientes dont les résultats cytologiques étaient connus, la prévalence des infections à HR-HPV de tous types et celles des infections à HR-HPV non 16 et non 18 étaient respectivement de 25,1 % et 19,7% pour les 447 frottis à cytologie normale, 65,1% et 53,8% pour les 106 frottis classés ASC-US et de 77,4 et 67,7% pour les 31 frottis classés LSIL.

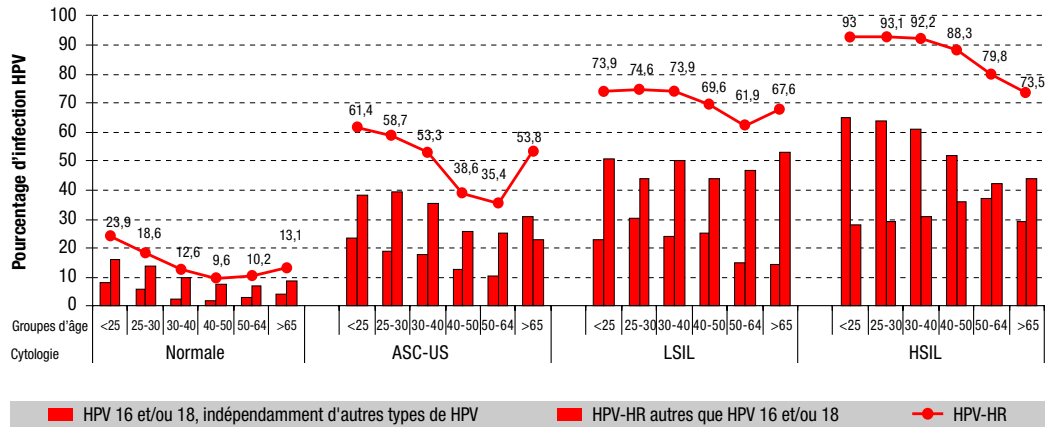
La prévalence globale des infections cervicales à HPV-HR et HPV-HR non 16 et non 18 était significativement plus élevée en Guadeloupe qu'en France Hexagonale. Il n'y avait pas de différence significative pour la prévalence des types 16 et/ou 18.

Figure 16 : Prévalence des infections cervicales à HRHPV par classe d'âge et par grade cytologique



(48)Guadeloupe-CORBEL et al. 2014

**Prévalence de l'infection HPV par classe d'âge et résultat de frottis**



ASC-US : atypies cellulaires de signification indéterminée ; LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade ; HPV-HR : HPV haut risque.

**(49) France- Heard et al. 2013**

Figure 17: prévalence des différents types de HRHPV dans les infections cervicales avec cytologie normale en fonction des pays et comparaison avec la Guadeloupe

|                        | Guadeloupe |           | France<br>(Heard et al 2013) |           |        | Pays développés<br>(WHO/ICO 2010) |           |        | Tobago<br>(Ragin et al. 2007) |           |       |
|------------------------|------------|-----------|------------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|-----------|--------|-------------------------------|-----------|-------|
|                        | %          | IC 95%    | %                            | IC 95%    | p*     | %                                 | IC 95%    | p*     | %                             | IC 95%    | p*    |
| 1-HR HPV               | 25.1       | 21.1-29.3 | 13.7                         | 11.7-15.6 | <0.001 | 10.3                              | 10.2-10.4 | <0.001 | 20.6                          | 15.3-26.8 | 0.192 |
| 2-HPV 16 et/ou 18      | 5.4        | 3.5-7.9   | 3.9                          | 2.8-5.1   | 0.089  | 3.6                               | 3.5-3.7   | 0.017  | 2.5                           | 0.8-5.6   | 0.089 |
| 3-HR HPV non 16 non 18 | 19.7       | 16.1-23.7 | 9.7                          | 8.0-11.4  | <0.001 | 6.0                               | 5.9-6.1   | <0.001 | 18.1                          | 13.1-24.1 | 0.616 |

\*Comparaison avec la Guadeloupe

1- au moins un type de HR HPV parmi les types 16, 18, et le groupe 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68

2- HPV 16 et/ou 18 quelque soit le résultat des autres types de HRHPV

3-HRHPV non 16 non 18

**(48) Guadeloupe-CORBEL et al. 2014**

**B. Couverture vaccinale**

Concernant le taux de couverture vaccinale anti-HPV dans le département, il est estimé à 11,9 % en 2018, en dessous de la moyenne nationale de 23,7%, pour un schéma complet à 16 ans. Les départements d'outre-mer ont les taux de couverture les plus faibles au niveau national avec 14,1% en Guyane, 8,2% en Martinique et 8,1% à La Réunion. (38)

## C. Epidémiologie du cancer du col utérin

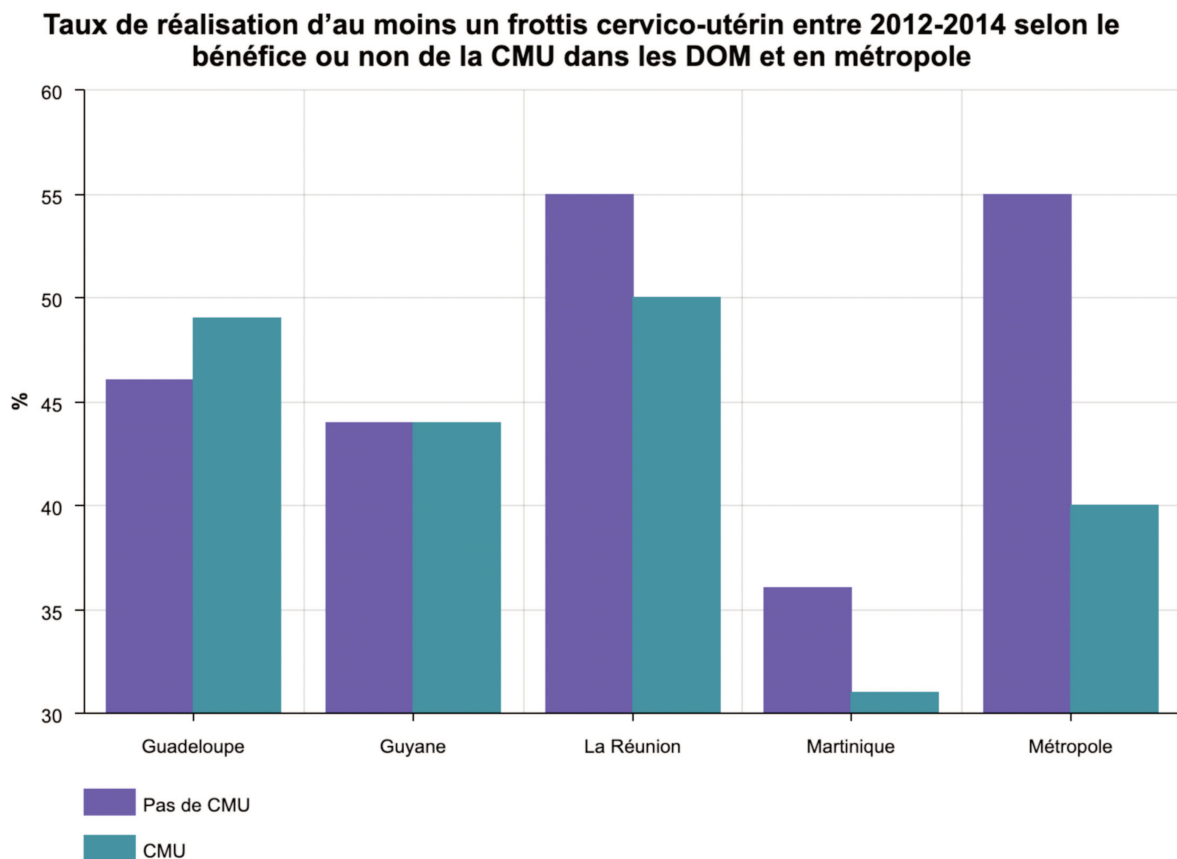
Comparativement à la moyenne nationale où le CCU représente 2 % des cas incidents de cancer chez la femme, il représente 5,6% des cas au sein des 3 DFA, Guadeloupe, Martinique et Guyane. (50) Pour la période (2009-2013), le taux standardisé est de 8,7 nouveaux cas de CCU pour 100 000 femmes en Guadeloupe ; comparativement en 2012, au niveau national, le nombre de nouveaux cas de cancer s'établit pour 100 000 femmes à 6,7 pour le CCU.

Sur la période 2010-2014, 31 Guadeloupéennes sont décédées, en moyenne chaque année, à cause d'un cancer de l'utérus (les taux de mortalité ne peuvent pas être calculés de façon distincte pour le col et le corps de l'utérus à un niveau infranational). Cette localisation cancéreuse représente 11 % de l'ensemble des décès féminins par cancer, et est la deuxième cause de décès par cancers chez les femmes dans le département après le cancer du sein.

Globalement les cancers du col utérins ont un taux d'incidence annuel dans les 3 DFA (Guadeloupe, Martinique et Guyane) plus important que la moyenne nationale (51) parallèlement à une prévalence plus importante des infections génitales à HPV-HR ( jusqu'à 35% en Guyane)(52). La Martinique fait partie des 4 départements français proposant un dépistage organisé pour le cancer du col utérin.(53)

## D. Dépistage par frottis cervico-utérin

Sur la période 2012-2014, selon les données du Régime général de l'Assurance maladie, le taux de réalisation d'au moins un frottis cervico-utérin est de 47 % en Guadeloupe et reste inférieur au taux national. Contrairement à la France Hexagonale, les Guadeloupéennes bénéficiant de la CMU réalisent davantage ce dépistage que celles ne disposant pas de cette couverture (49 % contre 46 % des femmes n'ayant pas la CMU) .(54)



(55)Inca 2017

## E. Facteurs de risques associés aux infections HPV

### 1. VIH

L'archipel de Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy est la deuxième région nationale en terme d'activité de dépistage du VIH (173 sérologies pour 1000 habitants). Le taux de séropositivité est de 3 pour 1000 sérologies réalisés en 2018, soit le 3ème plus élevé de France après la Guyane (6,9 pour 1000) et l'Île de France (3,3 pour 1000). (56) 1987 patients sont suivis par le Corevih971 (77% en Guadeloupe et 23% à Saint-Martin).(57)

En 2018, 55 cas de découverte de séropositivité ont été notifiés. L'analyse brute des caractéristiques des cas montre une prédominance masculine (69%). 66,7 % des hommes avaient été contaminés lors de rapports hétérosexuels, et 30,3 % à l'occasion de rapports avec d'autres hommes.

### 2. Vie sexuelle

Selon un sondage réalisé en 2014 ayant permis d'interrogés 4 529 personnes âgées de 15 à 69 ans dans les trois Départements Français d'Amérique (DFA) : 1 474 (44,8 % d'hommes et 55,2% de femmes) en Guadeloupe, 1 469 en Martinique (44,8 % d'hommes et 55,2% de femmes) et 1 586 en Guyane (46,2% d'hommes et 54,9% de femmes) (58) :

- Concernant l'âge du premier rapport sexuel, les hommes des DFA, quelles que soient leurs générations, étaient plus précoces que ceux de France Hexagonale, avec un âge médian au premier rapport sexuel respectivement de 16,0 ans et 16,6 ans.

- En ce qui concerne les femmes, l'âge médian au premier rapport sexuel est comparable entre les DFA et la France Hexagonale (aux environs de 16,5 ans chez les 18-24 ans et de 17,0 chez les 25-34 ans).
- Le pourcentage de multipartenaires au cours des cinq dernières années était de 52,8% chez les hommes et 25,1% chez les femmes des DFA. Il n'y avait pas d'écart significatif entre les femmes des trois départements ou entre celles des DFA et celles de l'Hexagone pour ces résultats.
- Les habitants des DFA étaient deux fois moins nombreux que ceux de métropole à avoir déclaré des rapports homo-bisexuels au cours de leur vie : 1,6 % vs 4,0 % chez les hommes, 1,6 % vs 3,5 % chez les femmes. Cependant, 69,4% des hommes et 59% des femmes, exprimaient des opinions stigmatisant l'homosexualité.
- À titre de comparaison, dans l'enquête CSF conduite en France en 2006 auprès d'une population âgée de 18-69 ans, les hommes étaient 38,9 % et les femmes 27,0 % à exprimer ces mêmes opinions.(59)  
Cette stigmatisation peut entraîner un biais de sous-déclaration chez les individus homosexuels.

### 3. Co infections sexuellement transmissibles

Dans l'enquête LaboIST conduite en 2016 (60) auprès de l'ensemble des laboratoires de biologie médicale publics et privés français, le département de la Guadeloupe avait pour les femmes, le taux le plus élevé d'infections à *Neisseria Gonorrhœae* ( plus de 1000 infections pour 100 000 habitantes) et le deuxième taux le plus élevé d'infections à *Chlamydia trachomatis* ( plus de 300 infections pour 100 000 habitantes) au niveau national.

Du fait de ces éléments et en vue de l'élargissement de l'indication vaccinale aux individus masculins, il me paraissait intéressant de faire un état des lieux de la proposition de la vaccination anti-HPV par les médecins dans un département tel que la Guadeloupe, fortement impacté par les cas de cancer du col utérin et où pourtant le taux de couverture reste l'un des plus bas au niveau national.

A ce jour aucune étude sur cette population n'a été réalisée.



# Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude qualitative, observationnelle, prospective et multicentrique.

L'objectif principal était d'apprécier les pratiques (fréquence de proposition, réticences et habitudes de prescriptions des spécialités pharmaceutiques) de la vaccination anti-HPV par toutes les spécialités médicales prenant en charge la patientèle cible en Guadeloupe.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer qualitativement le ressenti médical de l'accueil des patients face à la proposition vaccinale, et leurs opinions quant à l'élargissement de l'indication aux individus masculins.

Le recueil a été réalisé de Mars à Juillet 2020 auprès des médecins généralistes, pédiatres, gynécologues médicaux et gynécologues obstétriciens exerçant en Guadeloupe.

Il a été réalisé sous forme de questionnaire (annexes n° 14 et 15 ) élaboré et mis en support sur un site internet spécialisé ( Drag'n'survey) .

Le questionnaire a été distribué à 336 médecins via le mailing de l'Union Régionale des Professionnels de Santé –Médecins Libéraux de Guadeloupe, et de deux groupes professionnels composés exclusivement de médecins du département ( Médecins de la Guadeloupe et Association des Jeunes Médecins de la Guadeloupe).

Les questions se sont basées sur le document « Etat des lieux des connaissances et des actions d'amélioration de la couverture vaccinale dans le cadre de l'action 1.2.5 du Plan Cancer 2014-2019 » Coordonné par l'Institut thématique multi-organismes santé publique d'Aviesan en collaboration avec l'Institut de recherche en santé publique en 2018.(61)

Le questionnaire était évolutif selon les réponses apportées par le participant

Les critères d'inclusion étaient :

- D'exercer en Guadeloupe sur la période de recueil
- D'être spécialisé dans les disciplines suivantes : Médecine Générale, Gynécologie Médicale, Gynécologie Obstétrique, et Pédiatrie

Les critères de non-inclusion étaient :

- Ne pas exercer en Guadeloupe
- D'exercer une autre spécialité autre que Médecine Générale, Gynécologie Médicale, Gynécologie Obstétrique et Pédiatrie.

Les réponses ont été anonymisées pour l'analyse des résultats.

Les variables qualitatives ont été décrites en fréquences absolues et relatives.

Afin de déterminer si les variables étaient indépendantes entre elles, le test du Khi2 a été utilisé. Le seuil d'acceptation d'une dépendance entre les variables était une valeur de  $p \leq 0,05$  à partir des tableaux de contingence. Ce test n'était valable que si les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5.

Les calculs ont été réalisés à l'aide du Logiciel Prism 8.

# Résultats

83 médecins ont accepté de répondre au questionnaire.

14 questionnaires n'ont pas été inclus de l'analyse :

- 12 questionnaires remplis de façon incomplète ne permettant d'exploiter les données
- 2 questionnaires avaient été remplis par des médecins n'exerçant pas en Guadeloupe

L'analyse finale a donc porté sur 69 médecins.

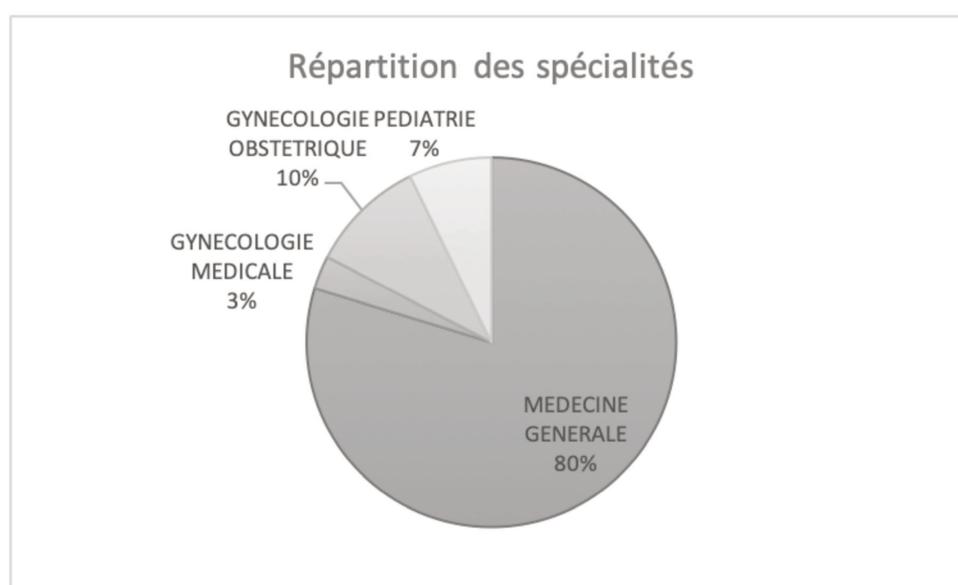
## I. Caractéristiques de l'ensemble des médecins

L'effectif des répondants était constitué de 55 médecins généralistes, 7

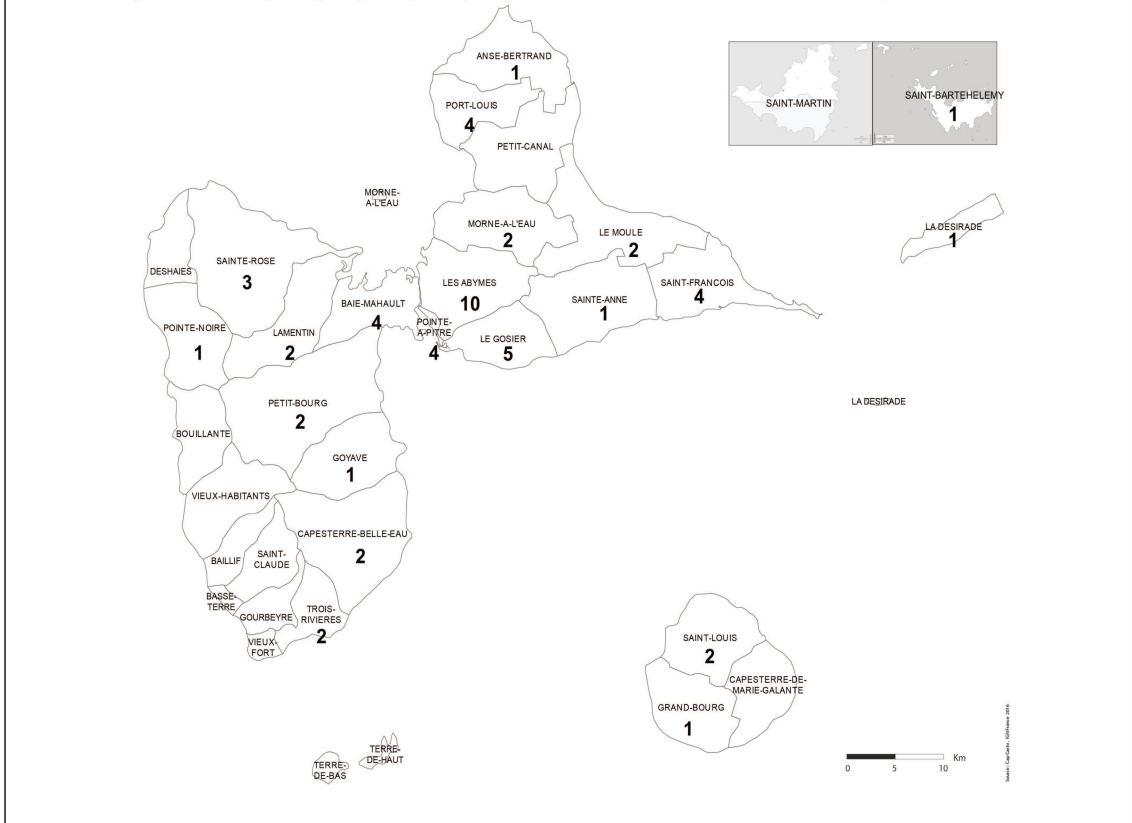
gynécologues obstétriciens, 2 gynécologues médicaux et 5 pédiatres.

|                                | Hommes | Femmes | TOTAL |
|--------------------------------|--------|--------|-------|
| <b>Médecine Générale</b>       | 21     | 34     | 55    |
| <b>Gynécologie Médicale</b>    | 0      | 2      | 2     |
| <b>Gynécologie Obstétrique</b> | 5      | 2      | 7     |
| <b>Pédiatrie</b>               | 3      | 2      | 5     |
| <b>TOTAL</b>                   | 29     | 40     | 69    |

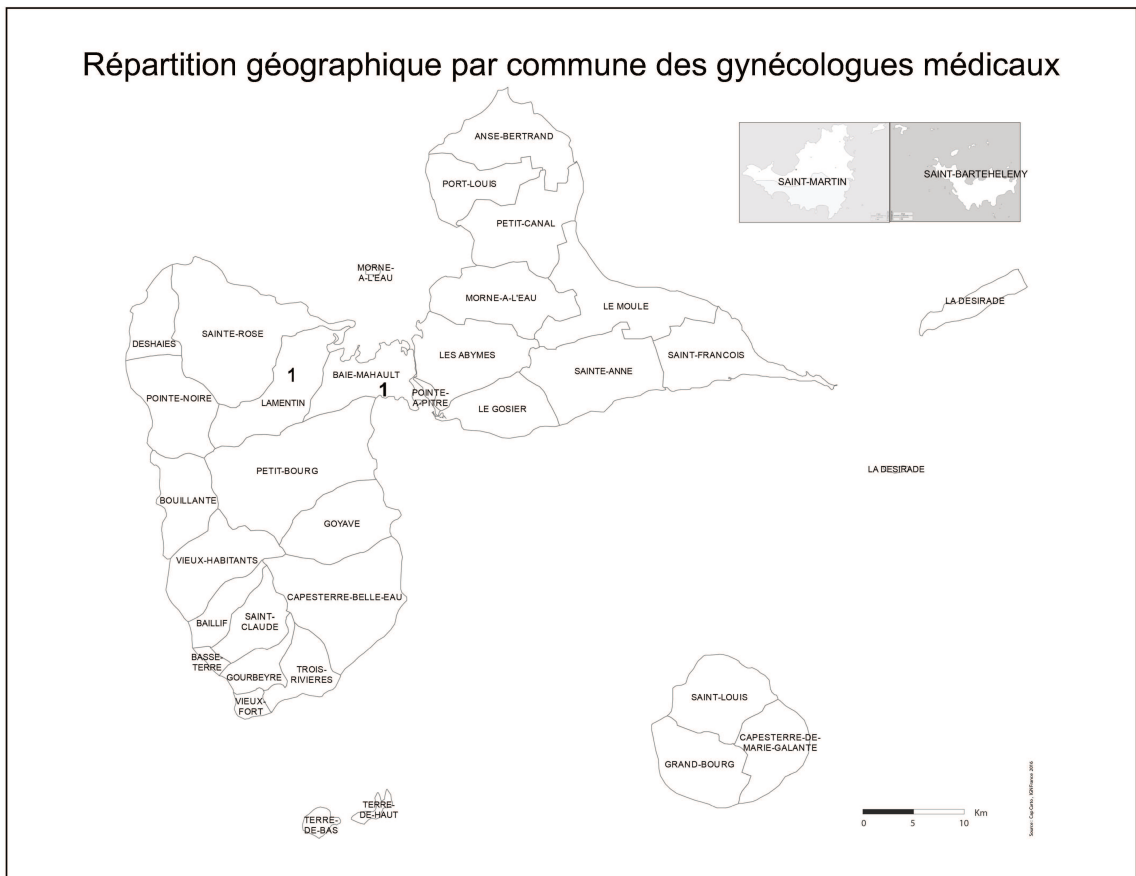
La répartition par genre retrouvait 58 % de femmes et 42 % d'hommes.



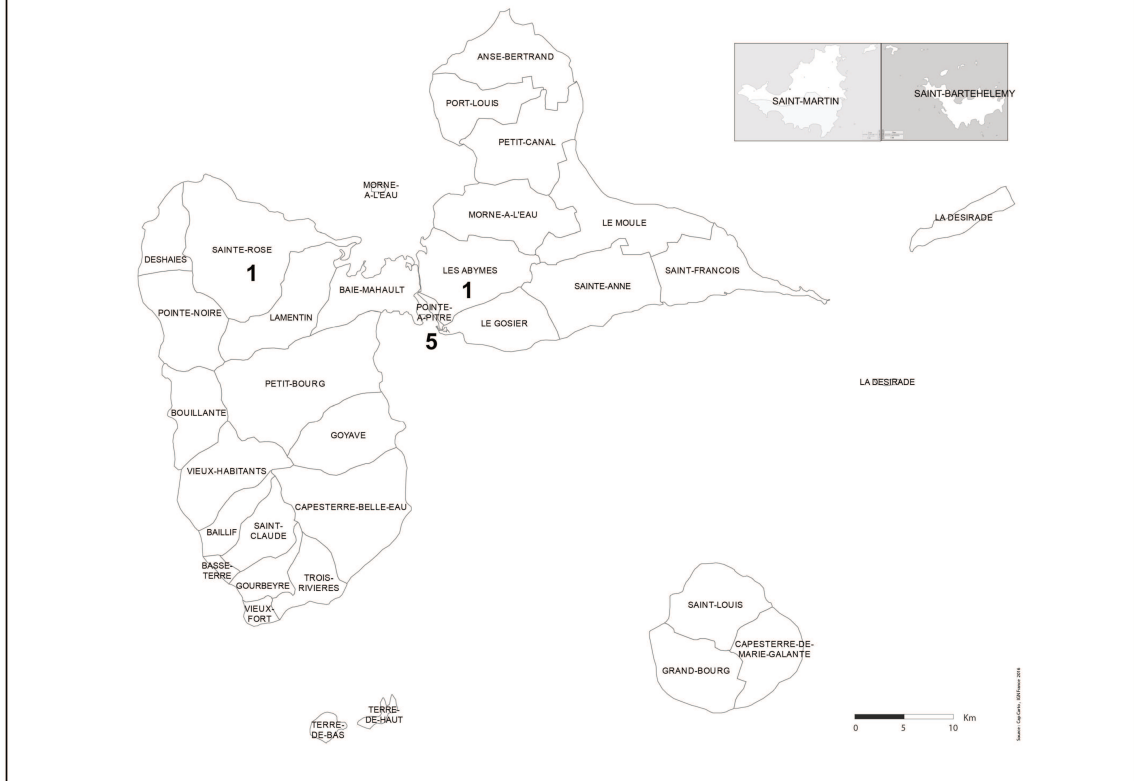
## Répartition géographique par commune des médecins généralistes



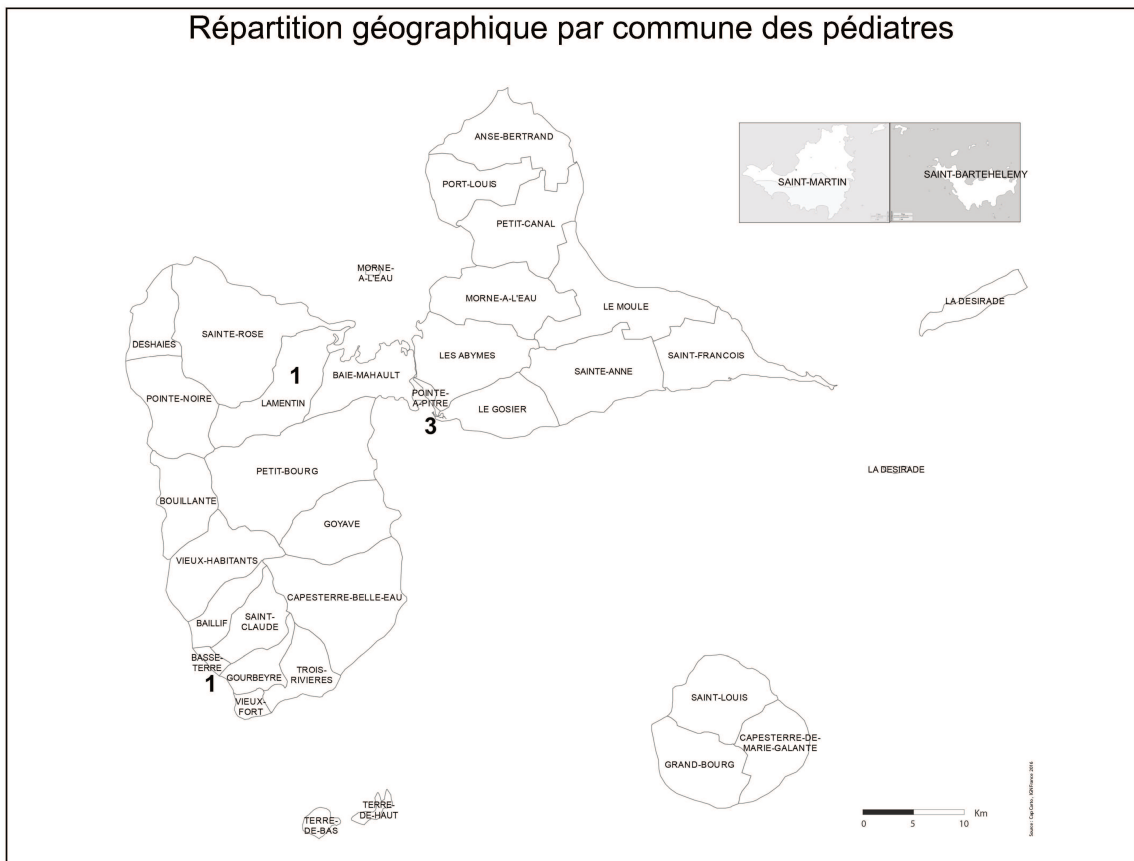
## Répartition géographique par commune des gynécologues médicaux



## Répartition géographique par commune des gynécologues obstétriciens



## Répartition géographique par commune des pédiatres



## II. Caractéristiques des médecins généralistes

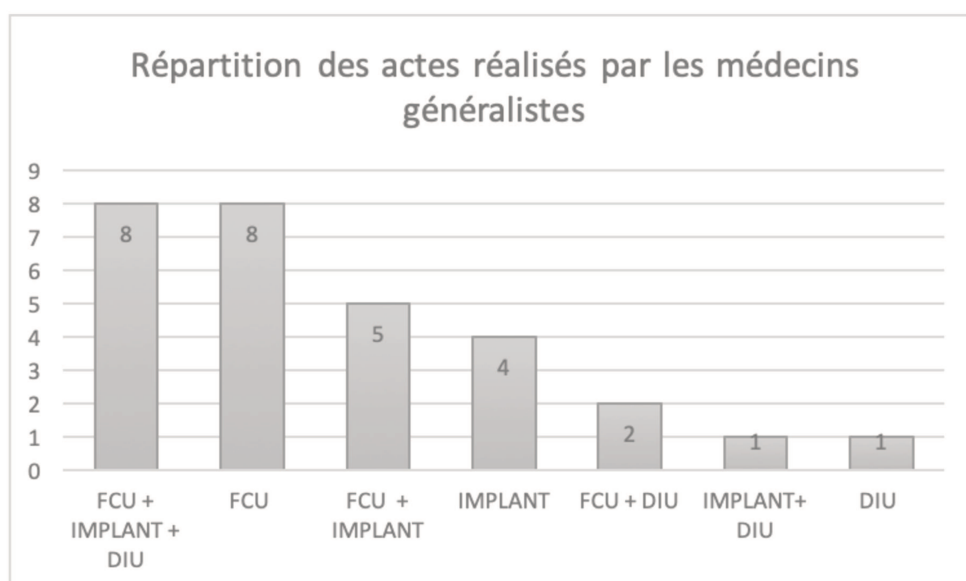
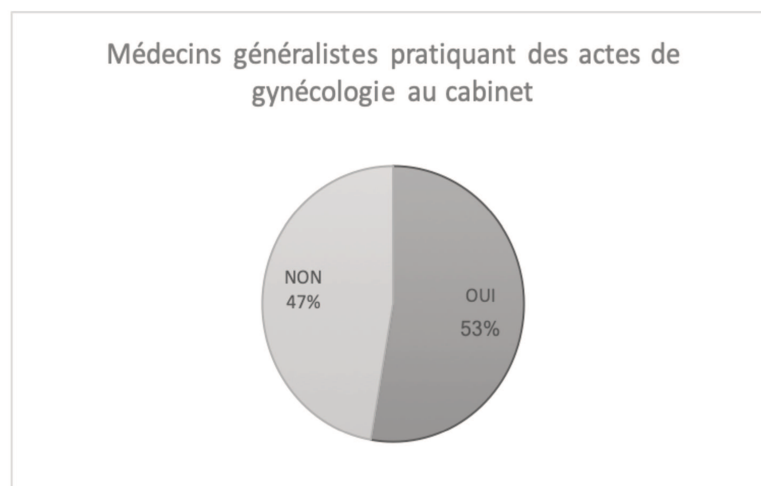
La répartition hommes/femmes était de 62 % de femmes et 38% d'hommes.

Sur les 55 médecins généralistes, 29 médecins déclaraient pratiquer un à trois des actes suivants au cabinet :

-Frottis cervico-utérin pour 23 médecins (79 % des médecins réalisant des actes)

-Pose et/ou retrait d'implant contraceptif pour 18 médecins (62% des médecins réalisant des actes)

-Pose et/ou retrait de dispositif intra-utérin (DIU) pour 12 médecins (41 % des médecins réalisant des actes)



La réalisation d'actes de gynécologie était indépendante du genre ( $p=0,55$ )

|                            | REALISANT DES ACTES | NE REALISANT PAS D'ACTES | TOTAL | Chi-2 observé | Valeur de p |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|-------|---------------|-------------|
| <b>HOMMES Généralistes</b> | 10                  | 11                       | 21    | 0,355         | 0,550       |
| <b>Femmes Généralistes</b> | 19                  | 15                       | 34    |               |             |
| <b>TOTAL</b>               | 29                  | 26                       | 55    |               |             |

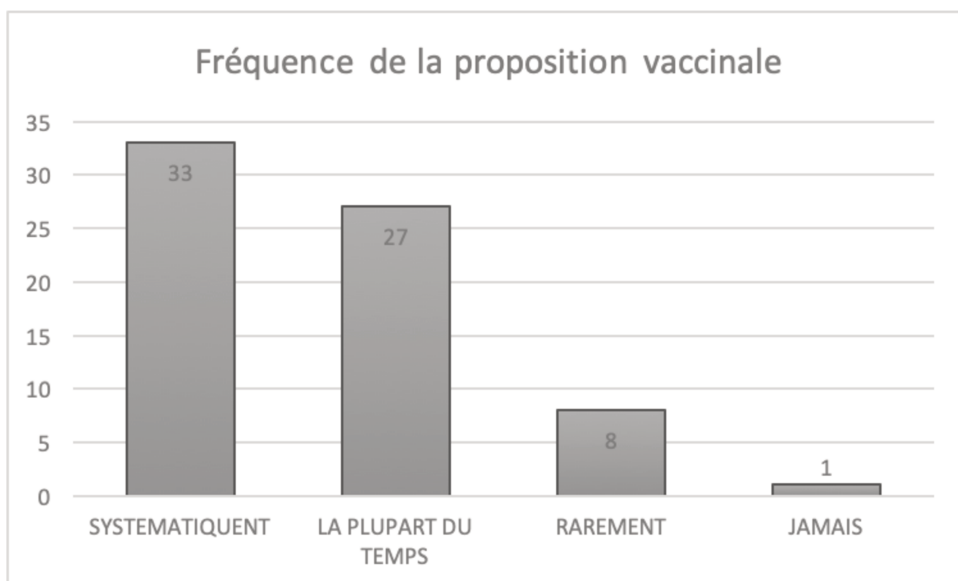
La réalisation de frottis était indépendante du genre ( $p=0,31$ )

|                            | REALISANT DES FROTTIS | NE REALISANT PAS DE FROTTIS | TOTAL | Chi-2 observé | Valeur de p |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------|---------------|-------------|
| <b>HOMMES Généralistes</b> | 7                     | 14                          | 21    | 1,005         | 0,316       |
| <b>Femmes Généralistes</b> | 16                    | 18                          | 34    |               |             |
| <b>TOTAL</b>               | 23                    | 32                          | 55    |               |             |

### **III. Evaluation de la proposition vaccinale**

L'évaluation de la proposition vaccinale a été classée par ordre de fréquence et les médecins étaient invités à choisir une réponse parmi le choix suivant :

- Vaccination proposée systématiquement (48% des médecins)
- Vaccination proposée la plupart du temps (39% des médecins)
- Vaccination rarement proposée (11,5% des médecins)
- Vaccination jamais proposée (1,5 % des médecins)



| Répartition de la fréquence de proposition vaccinale parmi les spécialités |                         |                            |                 |               |              |
|--|-------------------------|----------------------------|-----------------|---------------|--------------|
|  | <b>Systematiquement</b> | <b>La plupart du temps</b> | <b>Rarement</b> | <b>Jamais</b> | <b>TOTAL</b> |
| <b>Médecins généralistes</b>   | 23<br>41,8%             | 23<br>41,8%                | 8<br>14,5%      | 1<br>1,9%     | 55           |
| <b>Autres spécialités</b>  | 10<br>71%               | 4<br>29%                   | 0<br>0%         | 0<br>0%       | 14           |



## **IV. Médecins proposant systématiquement ou la plupart du temps la vaccination anti HPV**

Les médecins ayant répondu qu'ils proposaient « systématiquement » ou « la plupart du temps » la vaccination anti HPV représentaient 87% de l'effectif (60 médecins).

Il s'agissait de 46 médecins généralistes, des 2 gynécologues médicaux, des 7 gynécologues obstétriciens, et des 5 pédiatres.

Dans l'ensemble de l'effectif, le fait de prescrire systématiquement ou la plupart du temps était indépendant du genre du médecin ( $p=0,72$ ).

|               | <b>SYSTEMATIQUEMENT</b> | <b>LA PLUPART DU TEMPS</b> | <b>TOTAL</b> | <b>Chi-2 observé</b> | <b>Valeur de p</b> |
|---------------|-------------------------|----------------------------|--------------|----------------------|--------------------|
| <b>HOMMES</b> | 12                      | 11                         | 23           | 0,1204               | 0,728              |
| <b>FEMMES</b> | 21                      | 16                         | 37           |                      |                    |
| <b>TOTAL</b>  | 33                      | 27                         | 60           |                      |                    |

Reporté à l'effectif des médecins généralistes, le fait de prescrire systématiquement ou la plupart du temps était aussi indépendant du genre du médecin ( $p=0,12$ )

|                            | <b>SYSTEMATIQUEMENT</b> | <b>LA PLUPART DU TEMPS</b> | <b>TOTAL</b> | <b>Chi-2 observé</b> | <b>Valeur de p</b> |
|----------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------|----------------------|--------------------|
| <b>HOMMES GENERALISTES</b> | 5                       | 10                         | 15           | 2,473                | 0,115              |
| <b>FEMMES GENERALISTES</b> | 18                      | 13                         | 31           |                      |                    |
| <b>TOTAL</b>               | 23                      | 23                         | 46           |                      |                    |

Sur les 46 médecins généralistes proposant la vaccination systématiquement ou la plupart du temps, 26 médecins pratiquaient des actes de gynécologie au cabinet (soit 90% des 29 médecins généralistes de l'étude pratiquant des actes de gynécologie) et 23 réalisaient des frottis (soit 79% des médecins généralistes de l'étude pratiquant des actes de gynécologie).

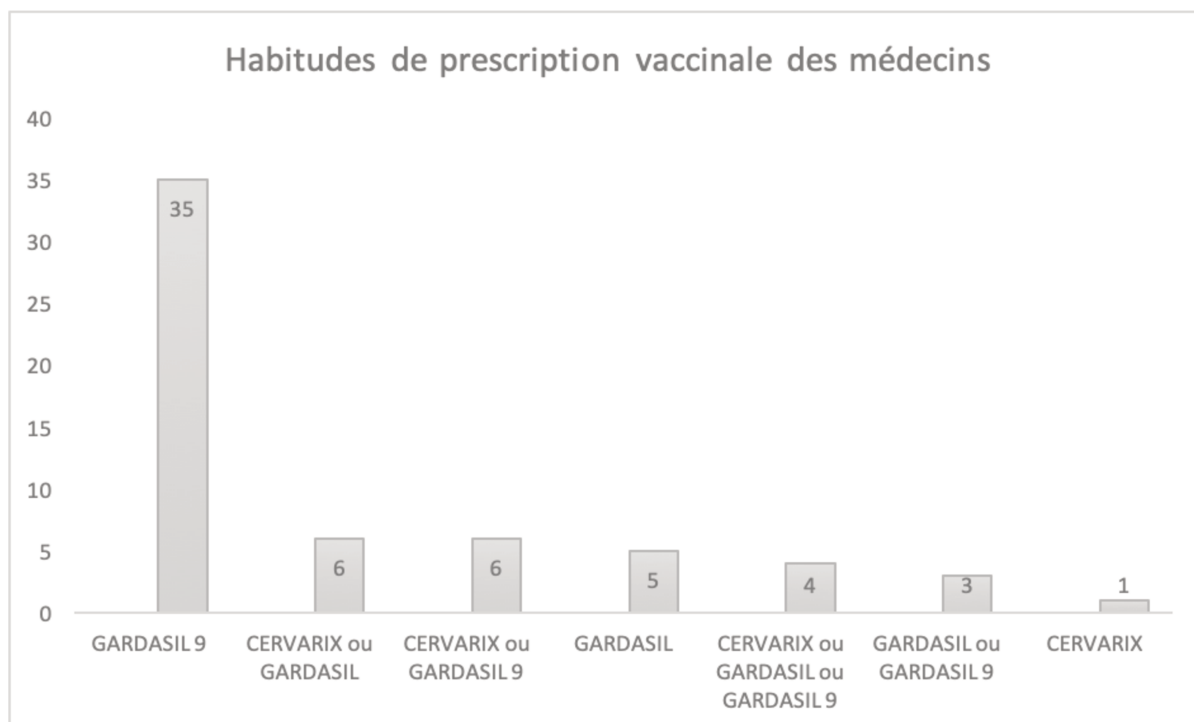
Le fait de réaliser des frottis était indépendant de la fréquence de la prescription (p=0,77).

|   | <b>SYSTEMATIQUEMENT</b> | <b>LA PLUPART DU TEMPS</b> | <b>TOTAL</b> | <b>Chi-2 observé</b> | <b>Valeur de p</b> |
|---|-------------------------|----------------------------|--------------|----------------------|--------------------|
| <b>GENERALISTES PRATIQUANT DES FCU</b>        | 12                      | 11                         | 23           | 0,869                | 0,768              |
| <b>GENERALISTES NE PRATIQUANT PAS DES FCU</b> | 11                      | 12                         | 23           |                      |                    |
| <b>TOTAL</b>                                  | 23                      | 23                         | 46           |                      |                    |

## **A. Type de vaccins prescrits**

Les médecins ayant répondu qu'ils proposaient « systématiquement » ou « la plupart du temps » la vaccination anti HPV devaient indiquer leurs habitudes de prescriptions parmi les 3 spécialités : CERVARIX, GARDASIL et GARDASIL 9.

- 76 % des médecins prescrivait uniquement le GARDASIL 9 : 2 pédiatres, 2 gynécologues médicaux, 5 gynécologues obstétriciens, et 26 médecins généralistes
- GARDASIL uniquement : 4 généralistes et 1 gynécologue obstétricien
- CERVARIX uniquement : 1 médecin généraliste
- CERVARIX et GARDASIL 9 : 1 pédiatre et 5 médecins généralistes
- CERVARIX et GARDASIL : 1 gynécologue obstétricien et 5 médecins généralistes
- GARDASIL et GARDASIL 9 : 3 médecins généralistes
- Les 3 vaccins : 4 médecins généralistes



La prescription exclusive du GARDASIL 9 était indépendante de la fréquence de proposition ( $p=0,36$ )

|                              | SYSTEMATIQUEMENT | LA PLUPART DU TEMPS | TOTAL | Chi-2 observé | Valeur de p |
|------------------------------|------------------|---------------------|-------|---------------|-------------|
| <b>GARDASIL 9 UNIQUEMENT</b> | 21               | 14                  | 35    | 0,845         | 0,357       |
| <b>AUTRES PRESCRIPTIONS</b>  | 12               | 13                  | 25    |               |             |
| <b>TOTAL</b>                 | 33               | 27                  | 60    |               |             |

La prescription exclusive du GARDASIL 9 était indépendante de la réalisation du frottis cervico-utérin ( $p=0,55$ ) chez les médecins généralistes .

|                              | GENERALISTES PRATIQUANT DES FCU | GENERALISTES NE PRATIQUANT PAS DE FCU | TOTAL | Chi-2 observé | Valeur de p |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------|---------------|-------------|
| <b>GARDASIL 9 UNIQUEMENT</b> | 14                              | 12                                    | 26    | 0,353         | 0,551       |
| <b>AUTRES PRESCRIPTIONS</b>  | 9                               | 11                                    | 20    |               |             |
| <b>TOTAL</b>                 | 23                              | 23                                    | 46    |               |             |

Les médecins ayant indiqué ne proposer qu'une spécialité étaient invités s'il le souhaitait à justifier le choix de celle-ci :

➤ GARDASIL 9 :

- 16 médecins justifiaient ce choix pour la couverture élargie à 9 sérotypes
- 6 médecins estimaient qu'il s'agissait d'une habitude de prescription
- 1 médecin généraliste expliquait avoir eu une discussion avec un médecin infectiologue concernant la pertinence du choix du vaccin
- 1 médecin estimait que le GARDASIL 9 était plus utile pour la protection contre les condylomes
- 1 médecin estimait le faire car avait été démarché par le laboratoire pharmaceutique du GARDASIL 9

➤ CERVARIX :

- Un médecin prescrivait uniquement le CERVARIX car il estimait qu'il ne bénéficiait pas d'une médiatisation négative contrairement aux vaccins GARDASIL et GARDASIL 9.

➤ Il n'y avait pas de justification pour le GARDASIL.

## **B. Consultations et prescriptions**

Les 60 médecins devaient indiquer le type de consultations pouvant donner lieu à aborder le sujet de la vaccination anti HPV :

- 32 médecins (23 médecins généralistes, 4 gynécologues obstétriciens, 4 pédiatres et 1 gynécologue médical) proposaient la vaccination peu importe le motif initial de consultation (53% de l'effectif)
- 17 médecins (16 médecins généralistes et 1 gynécologue médical) ne la proposaient que si motif de consultation en rapport avec le calendrier vaccinal,

une consultation à orientation gynécologique ou une consultation de contraception et prévention 15-18 ans (28% de l'effectif)

- 7 médecins (6 médecins généralistes et 1 pédiatre) ne la proposaient que si consultation pour mise à jour du calendrier vaccinal (12% de l'effectif)
- 3 gynécologues obstétriciens seulement à l'occasion d'une consultation de contraception et prévention 15-18 ans. (5% de l'effectif)
- 1 médecin généraliste si motif de mise à jour de calendrier vaccinal ou consultation de contraception et prévention 15-18 ans ( 2% de l'effectif)

## **C. Acceptation de la proposition vaccinale**

Il a été demandé aux médecins d'estimer leur ressenti sur l'acceptation de la proposition vaccinale dans leur patientèle.

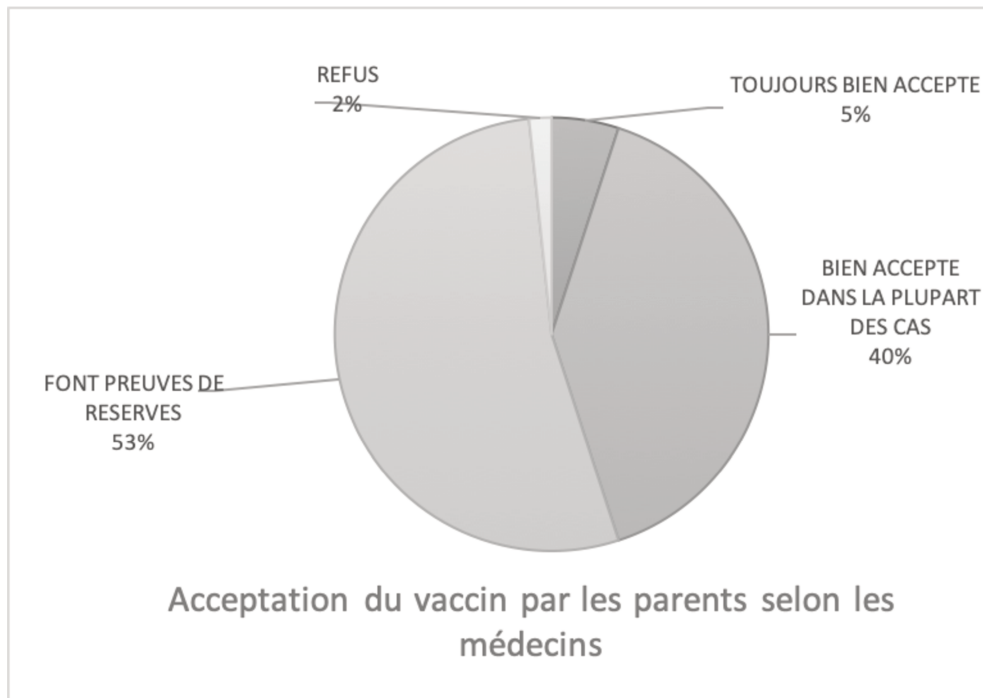
### 1. Acceptation des parents de patientes mineures

Sur les 60 médecins proposant la vaccination, 32 médecins estiment que les parents de patientes mineures font preuve de réserve et souhaitent y réfléchir.

Pour 24 médecins la proposition vaccinale est bien acceptée dans la moitié des cas.

Selon 2 médecins généralistes et 1 gynécologue obstétricien la proposition vaccinale est toujours bien acceptée

Pour 1 médecin généraliste, les parents refusent la plupart du temps



Les réticences des parents de patientes mineures auxquels les médecins avaient pu faire face en consultation étaient par ordre de fréquence :

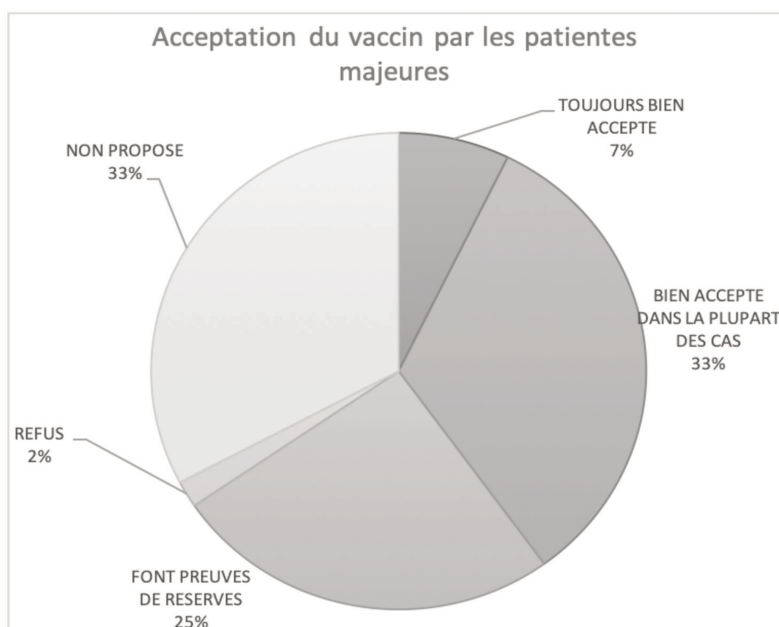
- La peur des effets secondaires (selon 44 médecins)
- Le caractère non obligatoire du vaccin (36 médecins)
- Vaccination estimée comme non urgente car vie sexuelle non débutée (31 médecins)
- Peur d'une incitation à l'entrée précoce dans la vie sexuelle (24 médecins)
- Familles réfractaires aux vaccins (18 médecins)
- Manque de recul sur l'efficacité (16 médecins)
- Sujet de la sexualité tabou (13 médecins)
- Ne dispense du dépistage par frottis (4 médecins)
- Cout du vaccin (4 médecins)

## 2. Acceptation des patientes majeures

Sur les 55 médecins proposant la vaccination hors pédiatres ,16 médecins généralistes et 2 gynécologues obstétriciens n'ont pas fait de proposition vaccinale à des patientes majeures.

37 médecins avaient proposé le vaccin à des patientes majeures :

- Pour 18 médecins (13 médecins généralistes, 3 gynécologues obstétriciens et 2 gynécologues médicaux) la proposition vaccinale était bien acceptée dans la moitié des cas.
- 14 médecins (12 médecins généralistes et 2 gynécologues obstétriciens) estimaient que les patientes font preuve de réserve et souhaitent y réfléchir.
- Selon 4 médecins généralistes, la proposition vaccinale était toujours bien acceptée
- Selon 1 médecin généraliste, les patientes refusaient la plupart du temps.



Les réticences des patientes majeures auxquelles les médecins avaient pu faire face en consultation étaient par ordre de fréquence :

- La peur des effets secondaires (selon 26 médecins)
- Le caractère non obligatoire du vaccin (21 médecins)
- Manque de recul sur l'efficacité (10 médecins)
- Patientes réfractaires aux vaccins (7 médecins)
- Vaccination estimée comme non urgente car vie sexuelle non débutée (4 médecins)
- Ne dispense du dépistage par frottis (4 médecins)
- Cout du vaccin (4 médecins)

## **D. Vaccination des hommes**

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des vaccins GARDASIL, sur l'effectif des 60 médecins, 7 médecins généralistes, 1 gynécologue médical et 1 pédiatre (16 % des médecins) avaient déjà proposé ce vaccin à des patients de sexe masculin de moins de 26 ans ayant des rapports sexuels avec des hommes.

59 médecins estimaient être en accord avec la proposition de l'HAS visant à élargir la vaccination anti-HPV aux individus de sexes masculins quel que soit leur orientation sexuelle. 1 médecin a exprimé son désaccord.



## **V. Médecins ne proposant pas ou peu la vaccination anti-HPV**

13% de l'effectif, soit 8 médecins (4 femmes et 4 hommes) ne prescrivait que rarement, et 1 médecin jamais (1 homme), la vaccination anti HPV. Il s'agissait de médecins généralistes. 3 d'entre eux réalisaient des frottis cervico-utérins au cabinet (dont 1 qui faisait la pose+/- retrait d'implant, et 1 la pose +/- retrait de dispositif intra utérin).

### **A. Réticences des médecins**

Les raisons choisies parmi les propositions à la non prescription du vaccin étaient par ordre de fréquence :

- Le caractère non obligatoire de la vaccination anti HPV pour 4 médecins
- La nécessité de poursuivre le dépistage par frottis cervico-utérin pour 3 médecins
- 2 médecins estimaient que leurs patientèles n'étaient pas concernées par l'indication
- Pour 1 médecin le thème de la sexualité des mineurs en consultation est difficile à aborder
- 1 médecin admettait ne pas y penser systématiquement
- 1 médecin ne prescrivait pas à cause des effets indésirables du vaccin
- 1 médecin estimait que l'utilité du vaccin était discutable

### **B. Vaccination des hommes**

6 des 9 médecins (66%) se sont estimés plus enclins à pratiquer la vaccination anti HPV si celle-ci venait à être élargie aux individus de sexes masculins quelle que soit leur orientation sexuelle selon la recommandation de l'HAS.

# Discussion

Il s'agissait d'une étude qualitative descriptive, prospective, et multicentrique dans le département de Guadeloupe qui avait pour objectif principal d'être un état des lieux de la prescription de la vaccination anti-HPV par toutes les spécialités médicales concernées.

## I. Discussions des résultats

### A. Résultat principal

Dans notre analyse nous pouvons distinctement scinder l'effectif en 2 groupes :

- 87 % des médecins de l'effectif déclarant proposer systématiquement (48%) ou la plupart du temps la vaccination anti-HPV (39%)
- 13% ne déclarant proposer la vaccination que rarement (11,5%) et jamais (1,5%)

#### 1. Médecins proposant la vaccination systématiquement ou la plupart du temps

Dans notre échantillon, 100 % des médecins hors généralistes proposaient la vaccination.

Dans l'effectif de médecins généralistes, 83,6% déclarait proposer systématiquement (41,8%) ou la plupart du temps (41,8%) et 14,5% d'entre eux ne proposaient la vaccination anti-HPV que rarement, et 1,9% jamais (16,4% au total).

Nos résultats pour le sous-groupe des médecins généralistes sont significativement différents ( $p= 0,04$ ) de ceux d'une étude française sur un échantillon représentatif de 1582 médecins généralistes réalisée en 2016 (62) et composé de 68% d'hommes et de 32% de femmes, où 72,4% des participants ont déclaré qu'ils recommandaient toujours (45,6%) ou souvent (26,8%) le vaccin contre l'HPV aux filles âgées de 11 à 14 ans, et 27,6% parfois (17,1%) ou jamais (10,5%).

| Médecins généralistes | Proposition vaccinale fréquente | Proposition vaccinale rare voir inexistante | Chi Observé | Valeur de p |
|-----------------------|---------------------------------|---|-------------|-------------|
| <i>Guadeloupe</i>     | 84                              | 16  | 4,196       | 0,0405      |
| <i>Collange 2016</i>  | 72                              | 28  |             |             |

La répartition par genre dans notre étude retrouve une proportion plus importante de femmes à 62%, contre 38% d'hommes.

## 2. Médecins ne proposant la vaccination que rarement ou jamais

13 % des médecins de notre effectif ont répondu ne rarement ou ne jamais prescrire la vaccination anti-HPV. Il s'agissait de médecins généralistes dont 56% de femmes et 44% d'hommes.

Le caractère non obligatoire du vaccin était l'élément cité le plus fréquemment pour justifier la réticence des médecins vaccinant rarement ou jamais (pour 44% des médecins).

On retrouve également cet argument dans une étude réalisée en 2015 par Santé publique France, portant sur un échantillon de 440 médecins généralistes de la région PACA interrogés sur le régime obligatoire de vaccination.

Plus d'un tiers d'entre eux (39%) estimait que les vaccins recommandés étaient moins prioritaires que les vaccins obligatoires(63).

Cependant dans notre analyse, 66% des médecins seraient plus enclins à proposer cette vaccination dans le cadre de l'élargissement de son indication aux individus masculins.

Dans une autre enquête concernant plus spécifiquement la vaccination anti-HPV ,menée en 2019 par La HAS et l'INCa, sur un échantillon national représentatif de 300 médecins généralistes libéraux exerçants en France métropolitaine (26),116 médecins ne proposaient pas systématiquement la vaccination anti-HPV aux filles ( soit 39% de l'effectif), mais 88 % d'entre eux seraient plus enclins à proposer la vaccination si celle-ci était recommandée dans le calendrier des vaccinations à l'ensemble des adolescents.

Le deuxième argument de réticence par ordre de fréquence était la nécessité de poursuivre le dépistage par frottis ; la vaccination anti-HPV étant une mesure de prévention primaire contrairement au dépistage qui est une mesure secondaire, ces deux mesures sont complémentaires et non opposables.

### 3. Prescription des spécialités vaccinales

Le critère de prescription du GARDASIL 9 a été retenu comme élément-clé dans notre étude du fait de la dernière recommandation du HCSP, recommandant sa prescription préférentielle en cas d'initiation du schéma vaccinal(30). Les 2 autres vaccins ne doivent être utilisés que pour finir les schémas vaccinaux déjà initiés par

la même spécialité pharmaceutique et à ce jour il n'existe pas d'études d'interchangeabilité entre les vaccins.

Dans notre population, seulement 58% des médecins suivaient cette recommandation et ne prescrivaient exclusivement que le GARDASIL 9.

La recommandation faisait consensus au sein de la spécialité pour les 2 gynécologues médicaux.

La prescription du GARDASIL 9 était indépendante de la fréquence de proposition des médecins et de la réalisation du frottis cervico-utérin par le médecin généraliste.

Ainsi le fait de ne pas réaliser d'acte de dépistage du CCU chez les médecins généralistes, ou de ne pas proposer plus fréquemment le vaccin n'étaient pas des facteurs influençant l'intérêt que portent les médecins à l'application de la recommandation vaccinale dans notre échantillon.

On peut supposer que certains médecins prescrivant le GARDASIL et/ou le CERVARIX ont un recul de prescription plus important sur ces 2 spécialités qui influencerait leurs habitudes de prescriptions.

Certaines études ont par ailleurs permis d'observer une immunité croisée pour les HPV 31,33 et 45 (notamment pour le vaccin bivalent) (64)

## **B. Résultats secondaires**

### **1. Motif de consultation**

Les médecins de notre échantillon pour plus de 50 % d'entre eux abordent le sujet de cette vaccination en ne se limitant pas au motif initial de consultation.

Depuis le 1<sup>er</sup> Novembre 2017, l'acte de Consultation de Contraception et Prévention (CCP) a été créé par l'Assurance Maladie(65), afin de valoriser la première consultation réservée aux jeunes filles de 15 à 18 ans qui permet d'informer la

patiente sur les méthodes contraceptives et les maladies sexuellement transmissibles. La mise à disposition de cette consultation dédiée ne semblait pas influencer les pratiques de proposition dans notre effectif (hormis pour 3 gynécologues obstétriciens qui déclaraient proposer la vaccination exclusivement à cette occasion).

## 2. Ressenti de l'accueil de la proposition vaccinale

Le ressenti des médecins quant à l'accueil de la proposition vaccinale chez les parents et chez les patientes majeures reflète le scepticisme à l'égard de cette vaccination. La proposition ne fait pas l'unanimité en matière d'acceptation bien que les majeures semblent plus compliantes, la proposition étant majoritairement bien acceptée dans 33% des cas, alors que chez les parents de patientes mineures la proposition est majoritairement source de réserves dans 53% des cas, selon les praticiens.

Ainsi la peur des effets secondaires et le caractère non obligatoire de la vaccination sont les 2 éléments revenant le plus souvent à l'égard de la proposition vaccinale. Dans notre étude, il s'agissait bien sûr du ressenti du professionnel de santé, qui ne supplante pas l'avis des patients.

Cependant ces résultats rejoignent les résultats d'une enquête sur un échantillon national sur 2002 foyers ayant au moins une fille de 11 à 19 ans et/ou un garçon de 11 à 14 ans en 2019 (26) , où 58 % déclaraient que leurs filles n'étaient pas vaccinées (sur un total de 1741 filles), 33% vaccinées et 9% ne connaissaient pas leur statut.

Parmi les principaux motifs de non vaccination (sur les 1003 jeunes filles non vaccinées) :

- 44 % des parents rapportaient des craintes concernant les effets secondaires du vaccin
- 38% déclaraient ne pas avoir suffisamment d'informations sur ce vaccin
- 34% déclaraient que leur médecin ne leur avait pas proposé
- 24% rapportaient que cette vaccination n'était pas obligatoire
- 20% considéraient que leurs enfants n'étaient pas à risque concernant les infections à papillomavirus

Un médecin dans notre analyse a exprimé par ailleurs préféré prescrire le CERVARIX car il ne bénéficiait pas d'une médiatisation négative comme le GARDASIL concernant les effets secondaires.

Une enquête menée par l'Institut français d'opinion publique réalisée en 2016 sous la forme d'entretiens semi-directif sur 12 groupes, composés chacun d'une dizaine de personnes a mis en évidence que les vaccinations recommandées font l'objet d'interrogations concernant leur efficacité et l'innocuité.

Elles sont jugées « *moins utiles* » et « *concernant des maladies bénignes* ». (43)

Selon les participants, elles auraient été rendues obligatoires par les pouvoirs publics si leurs bénéfices avaient été démontrés.

Les réserves à l'égard des vaccinations connues ou rapportées comme non obligatoires sont d'autant plus importantes :

- si les vaccins concernés ont été mis sur le marché plus récemment par rapport aux autres ;
- si les maladies couvertes sont jugées globalement moins graves, moins fréquentes et/ou moins contagieuses ;
- si les vaccins font l'objet d'une polémique médiatisée ;
- si le corps médical n'y semble pas unanimement favorable
- si le lien à l'industrie pharmaceutique est plus directement établi par les participants, avec la perception d'une surenchère vaccinale pour des raisons de rentabilité économique et l'évocation de scandales sanitaires liés à l'industrie du médicament.

### 3. Proposition à des patientes majeures et aux HSH

57,8% des médecins de l'effectif hors pédiatres avaient proposé cette vaccination à des patientes majeures.

Le manque de proposition de rattrapage vaccinale chez les majeures peut faire discuter une probable confusion chez les professionnels quant à l'évolution des recommandations vaccinales qui, initialement, recommandaient la vaccination des jeunes filles de 15 à 23 ans dans la première année suivant les premiers rapports sexuels en France.(27) Celle-ci a été objectivée dans notre étude par la réponse libre d'un gynécologue obstétricien « *Chez les patientes majeures c'est-à-dire 18-19 ans,*



*beaucoup ont déjà eu leur premier rapport sexuel et donc ne sont plus éligibles à la vaccination.... ».*

La mention de l'activité sexuelle débutée ne rentre plus en compte dans l'initiation de la vaccination anti-HPV à ce jour.

Seulement 16% des médecins avaient proposé la vaccination à des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes de moins de 26 ans

On peut envisager que certains médecins :

- Ne soient pas au courant de la recommandation vaccinale concernant les HSH
- Ne soient pas au courant de l'orientation sexuelle de leurs patients d'une part (avec un biais de sous déclaration culturellement déjà évoqué)

D'autre part, certains patients masculins ignorent longtemps leurs préférences sexuelles, qui ne peut s'affirmer que lorsqu'ils deviennent plus âgés.

En France, les médecins libéraux sont en première en ligne dans l'accès à la vaccination anti-HPV, notamment les médecins généralistes qui sont la spécialité la plus représentée. A titre comparatif on observera que les taux de couverture vaccinale dans les autres pays sont plus importants quand la vaccination anti-HPV a lieu en milieu scolaire.(26)

Tableau 7. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019

| Pays                                    | Année | Population ciblée  | Type de programme          | Couverture vaccinale   |
|---|-------|--|----------------------------|--|
| <b>Allemagne</b><br>(32)<br>(33)        | 2018  | Garçons et filles de 9 à 14 ans et rattrapage de 15 à 17 ans                         | Cabinet médical            | 43% chez les filles (2017)   |
| <b>Australie</b><br>(24)<br>(25)        | 2013  | Garçons et filles de 12 à 13 ans   | Scolaire                   | 80% chez les filles et de 76% chez les garçons (3 doses à 15 ans en 2017)  |
| <b>Autriche</b><br>(28)<br>(29)         | 2014  | Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage de 13 à 15 ans                         | Scolaire / centres publics | 60-65% chez les filles (2014)  |
| <b>Belgique</b><br>(34)<br>(35)<br>(36) | 2019  | Garçons et filles de 9 à 14 ans (11-12 ans en pratique) et rattrapage jusqu'à 26 ans | Scolaire / cabinet médical | Chez les filles, 90% dans la communauté flamande (3 doses, 2016) et 36 à 50% dans la communauté française (2017)   |
| <b>Canada</b><br>(26)<br>(37)<br>(38)   | 2012  | Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans                         | Scolaire                   | 73% chez les filles (14 ans, 2013)<br>Variations en fonction des provinces et territoires mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays                    |
| <b>Danemark</b><br>(39)                 | 2019  | Garçons et filles de 12 ans  | Cabinet médical            | 36% chez les filles (2 doses, 2017). Chute de la couverture vaccinale des filles en 2015 (passant de 90% à 40% dans certaines régions), dans un contexte de crise médiatique |
| <b>Estonie</b><br>(40)                  | 2019  | Garçons et filles de 12 à 14 ans   | Scolaire                   | —  |

| Pays                                      | Année | Population ciblée   | Type de programme | Couverture vaccinale  |
|---|-------|---|-------------------|---|
| <b>Etats-Unis</b><br>(23)<br>(41)<br>(42) | 2011  | Garçons et filles de 11 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH      | —                 | 65% pour 1 dose et 43% pour 3 doses chez les filles et 56% pour 1 dose et 31% pour 3 doses chez les garçons (2016)<br>Variations en fonction des Etats (de 46,9% pour 1 dose en 2017 dans le Wyoming à 91,9 dans le district de Columbia) à mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays |
| <b>Finlande</b><br>(43)                   | 2019  | Garçons et filles de 11 à 12 ans  | Scolaire          | —   |
| <b>France</b><br>(1)                      | 2016  | Filles de 11 à 14 ans et rattrapage de 15 à 19 ans révolus HSH jusqu'à 26 ans                     | —                 | 21% chez les filles (2016)  |
| <b>Israël</b><br>(44)                     | 2015  | Garçons et filles de 13 ans à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans                                 | Scolaire          | Variations en fonction des provinces mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays  |
| <b>Irlande</b><br>(45)                    | 2019  | Garçons et filles de 12-13 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans                                       | Scolaire          | —   |
| <b>Italie</b><br>(46)                     | 2017  | Garçons et filles de 12 et rattrapage jusqu'à 49 ans  | Cabinet médical   | 50% chez les filles et environ 20% chez les hommes (2016)   |
| <b>Norvège</b><br>(47)                    | 2018  | Garçons et filles de 12 à 13 ans  | Scolaire          | —   |
| <b>Nouvelle-Zélande</b><br>(48)           | 2017  | Garçons et filles de 11-12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans                                       | Scolaire          | —   |
| <b>Pays-Bas</b><br>(49)                   | —     | Filles de 12-13 ans (discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours) | —                 | —   |
| <b>Royaume-Uni</b>                        | 2019  | Garçons et filles de 12-13 ans et jusqu'à 45 ans pour les HSH                                     | Scolaire          | 84% chez les filles (3 doses, 2017-2018)  |

## **II. Forces et faiblesses de l'étude**

Cette étude est la première concernant la Guadeloupe, pour laquelle un intérêt a été porté aux 4 spécialités médicales concernées par la proposition vaccinale anti-HPV.

La majorité des travaux dans d'autres régions s'était intéressés à la population de médecins généralistes.

Il est à noter que les sages-femmes sont aussi impliqués dans ce type de consultations mais pour un souci d'homogénéité de notre échantillon nous ne les avons pas inclus.

### **A. Biais d'échantillonnage**

Selon les données de 2017 de l'ARS Guadeloupe (66) il y avait en Guadeloupe :

- 494 médecins généralistes (dont 309 ayant un exercice libéral ou mixte)
- 34 gynécologues obstétriciens (dont 15 ayant un exercice libéral ou mixte)
- 47 pédiatres (dont 21 ayant un exercice libéral ou mixte)
- 14 gynécologues médicaux (dont 13 ayant un exercice libéral ou mixte)

Le taux de réponse globale est évalué à 14% des praticiens concernés dans le département.

Statiquement pour chaque spécialité le taux estimé de répondant dans le département tous mode d'exercices confondus était de :

- 11% pour la médecine générale
- 14% pour la gynécologie médicale
- 20,5% pour la gynécologie obstétrique
- 10,6% pour la pédiatrie

Il n'existe pas de données plus précises quant à l'exercice des 494 médecins généralistes. Il est fort probable qu'une partie d'entre eux ait une activité leur donnant peu d'occasions d'être dans la situation clinique de proposition vaccinale (médecins ayant un diplôme d'études spécialisées complémentaire, médecins salariés dans des structures ou services hospitaliers...).

Nous ne pouvons, le cas échéant, ajuster le taux réel de répondants concernés.

La faiblesse du nombre de répondants diminue la puissance de l'étude et donc la probabilité de mettre en évidence des différences significatives lors de l'analyse statistique.

Le recueil ayant eu lieu de Mars à Juillet 2020, une période plus longue aurait permis d'obtenir un plus grand nombre de réponses.

La proportion homme /femmes dans l'échantillon retrouvait :

|                       | Hommes | Femmes |
|-----------------------|--------|--------|
| Médecins généralistes | 38%    | 62%    |
| Médecins spécialistes | 58%    | 42%    |

Selon l'atlas du CNOM de 2015 (67) la proportion hommes/femmes par spécialités médicales dans le département de la Guadeloupe était les suivantes :

|                       | Hommes | Femmes |
|-----------------------|--------|--------|
| Médecins généralistes | 59%    | 41%    |
| Médecins spécialistes | 65%    | 35%    |

L'échantillon de médecins généralistes ayant répondu aux questionnaires était significativement différent de la population source dans le département, avec une proportion de femmes plus importante ( $p=0,03$ ).

L'échantillon de médecins spécialistes ayant répondu aux questionnaires n'était pas significativement différent de la population source dans le département ( $p=0,30$ ) dans la répartition hommes-femmes. Il n'existe cependant pas de données de répartition des genres dans chaque spécialité.

L'étude étant qualitative, les résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population étudiée.

Une étude quantitative ultérieure pourrait apporter des résultats significatifs.

## **B. Biais de recrutement**

Le questionnaire a été diffusé via le mailing de l'URPS de Médecins Libéraux de Guadeloupe, de réseaux sociaux professionnels dédiés et de deux groupes comprenant respectivement 256 et 127 membres toutes spécialités confondues exerçant sur le territoire. Certains médecins n'ont peut-être pas eu accès à cette demande par voie numérique et un questionnaire papier aurait augmenté le nombre de répondants.

D'autre part les médecins ne prescrivant rarement ou jamais la vaccination anti HPV n'ont peut-être simplement pas souhaité répondre au questionnaire.

## **C. Biais déclaratif**

L'identification initiale des questionnaires a pu être un facteur limitant de la participation au questionnaire. Ce choix avait été privilégié afin d'écartier les doublons de réponses d'un même professionnel ; 4 doublons ont été identifiés afin de limiter les biais de confusion. L'entête de début de questionnaire précisait la raison de l'identification et la garantie de l'anonymisation.

De même l'identification des questionnaires a pu induire un biais déclaratif avec effet Hawthorne chez les médecins.

## **D. Biais de formulation**

La question « Quel vaccin proposez-vous en pratique ? » aurait pu être formulé par « Par quel vaccin initiez-vous un schéma de vaccination anti-HPV ? » afin de cibler plus précisément l'application de la recommandation du HCSP de 2017 et d'éviter les confusions dans le cadre de poursuites de prescriptions d'une spécialité vaccinale lors d'un schéma déjà initié.

## **E. Biais d'attrition**

12 questionnaires avaient été remplis de manière incomplète. Ils n'ont pas été inclus pour éviter le biais d'attrition (ce qui représentait une perte de 14% de l'effectif des médecins entrant dans les critères d'inclusion).

A ce jour aucune campagne d'informations sur la vaccination anti-HPV n'a été menée dans le département selon les données fournies par l'ARS.

A titre comparatif une action de prévention a débuté en 2019 de façon échelonnée sur 3 ans dans la région Grand-Est, visant les professionnels de santé et les patients. Le taux de couverture vaccinale dans cette région est estimé à 29% pour un schéma complet de vaccination à 16 ans selon les données de 2018.(68)

Le bulletin de Santé Publique France prévue en 2021 concernant les Antilles-Guyane devrait permettre de faire un état des lieux sur la couverture vaccinale anti-HPV et les facteurs influençant celle-ci.

# Conclusion

Les maladies liées aux infections à HPV posent un problème de santé publique en France, notamment pour le cancer du col utérin. Les facteurs de risque de cancers sont multifactoriels et certains départements comme la Guadeloupe en sont plus affectés.

La vaccination anti-HPV est un outil clé de prévention primaire, mais la couverture vaccinale reste faible alors qu'elle est disponible sur le territoire français depuis maintenant 14 ans.

Dans notre étude 87% des médecins interrogés proposaient fréquemment la vaccination, et 13% ne la proposaient que rarement ou jamais.

Le scepticisme à l'égard de la vaccination du public et d'une part des professionnels de santé doit faire l'objet de campagne d'informations de la part des instances de santé publique.

En comparaison à la situation actuelle une augmentation de la couverture vaccinale jusqu'à 50%, par exemple, par cohorte annuelle de femmes de 14 ans, permettrait d'éviter : 3571 conisations, 3913 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées, 540 CCU et 172 décès par CCU .(69)

66% des médecins ne proposant que rarement ou jamais la vaccination dans notre effectif seraient plus enclins à la proposer dans le cadre de l'élargissement de son indication aux individus masculins.

Ainsi la déssexualisation de la vaccination dès Janvier 2021 devrait permettre d'améliorer la couverture vaccinale, en partie.



# Annexes

## ANNEXE N°1

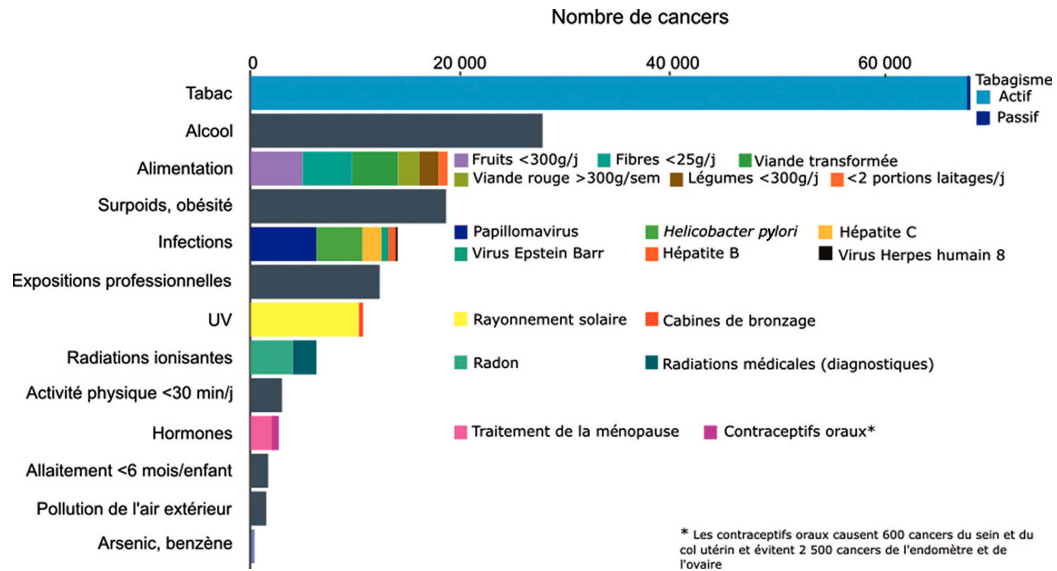
**Table 2.1 HPV types in the high-risk clade**

| Alpha HPV species | Types classified as Group 1 carcinogens in Volume 90 | Other Types in Species |
|-------------------|--|------------------------|
| 5                 | 51   | 26, 69, 82             |
| 6                 | 56, 66   | 30, 53                 |
| 7                 | 18, 45, 39, 59                                       | 68, 70, 85, 97         |
| 9                 | 16, 31, 33, 35, 52, 58                               | 67                     |
| 11                |  | 34, 73                 |

(7)IARC 2005- Classification des HPV-HR

## ANNEXE N°2

**Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement chez les adultes de 30 ans et plus, France, 2015**



(3)Rogel A 2015

## ANNEXE N°3

| Localisation de l'infection | Lésions                                      | Types viraux impliqués  |
|-----------------------------|--|---|
| Peau                        | Verrues plantaires                           | 1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63<br>27 et 49 chez les patients immunodéprimés  |
|                             | Epidermodysplasies verruciformes             | 5 <sup>(1)</sup> , 8 <sup>(1)</sup> , 9, 12, 14 <sup>(1)</sup> , 15, 17 <sup>(1)</sup> , 19, 20 <sup>(1)</sup> à 25, 36, 46, 47 <sup>(1)</sup> , 50 |
| Muqueuse génitale           | Carcinome du col utérin                      | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 <sup>(2)</sup>   |
|                             | Lésions dysplasiques                         | 6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66   |
|                             | Condylome acuminé                            | 6, 11   |
|                             | Tumeur de Buschke-Loewenstein <sup>(3)</sup> | 6, 11, 54   |
| Muqueuse oro-pharyngée      | Maladie de Bowen <sup>(4)</sup>              | 16, 34  |
|                             | Hyperplasie épithéliale focale               | 13, 32  |
| Muqueuse laryngée           | Papillomatose orale floride                  | 6, 11, 16   |
|                             | Papillomes laryngés                          | 6, 11, 32   |

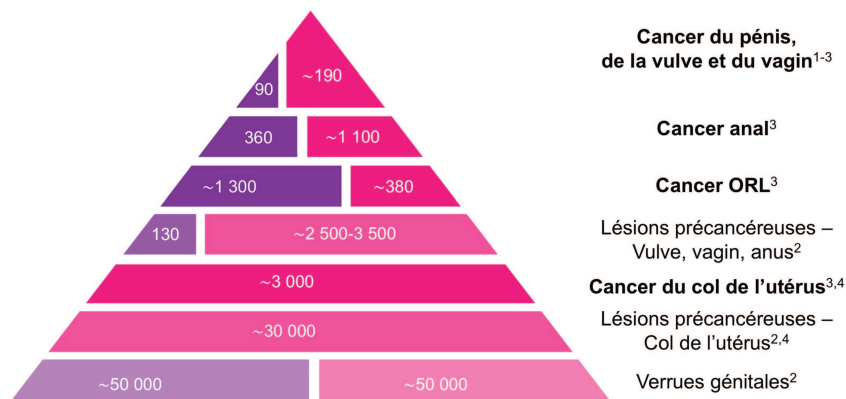
Figure 3 : Les différents types de lésions cutanéomuqueuses et les génotypes viraux associés.

(1) Beaudin 2015

## ANNEXE N°4

(5) Abramowitz L 2018

### Nombre annuel de nouvelles maladies liées aux HPV



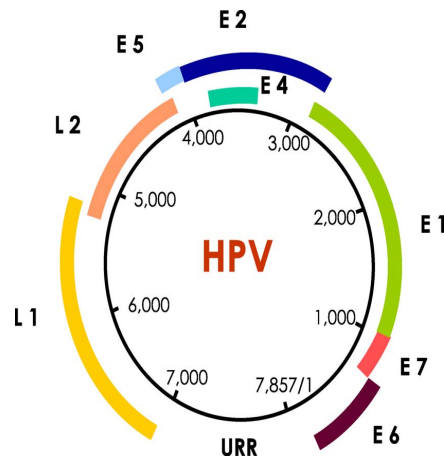
<sup>1</sup> Hartwig et al. 2017 Suppl. material. Inf Ag Cancer 2017.

<sup>2</sup> Hartwig et al. 2015 Suppl. material. PapillomavirusResearch1(2015)90-100.

<sup>3</sup> Shield et al. 2018 European Journal of Epidemiology.

<sup>4</sup> INCA. E-cancer. Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus. Avril 2017.

## ANNEXE N°5 (70) Illustration du génome HPV- Munoz 2006

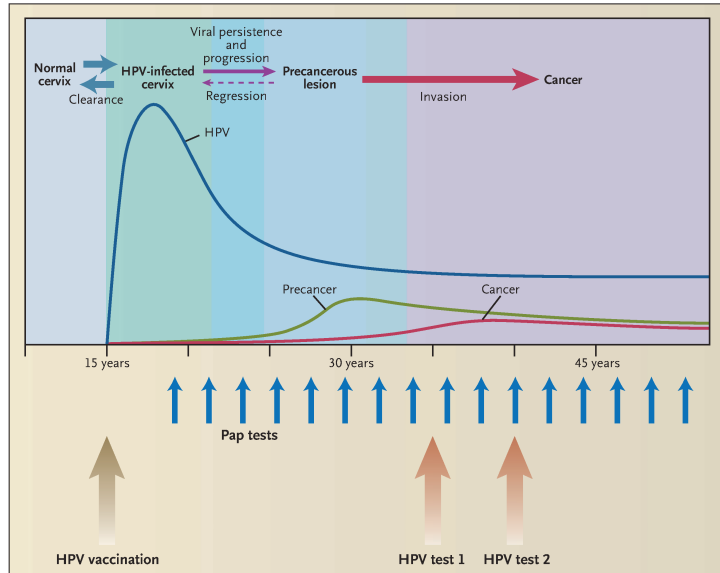


## ANNEXE N°6 (1) Beaudin 2015

| Protéine | Fonction des protéines virales   |
|----------|--|
| E1       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impliquée dans la réplication de l'ADN viral</li> <li>• L'hétérodimère E1-E2 se lie à la séquence <i>ORI</i> (=origine de réplication) localisée dans la région non codante</li> <li>• Fonction hélicase qui permet de séparer les deux brins d'ADN avant leur réplication</li> <li>• Protéine très conservée au cours de l'évolution</li> </ul>  |
| E2       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impliquée dans la régulation de la réplication et la transcription virale (par l'intermédiaire des 200 acides aminés du domaine N-terminal)</li> </ul>  |
| E3       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de fonction connue</li> </ul> <p>Aucune information dans la littérature</p>   |
| E4       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maturation et relargage des particules virales : <ul style="list-style-type: none"> <li>- facilite l'encapsidation du génome</li> <li>- favorise la diffusion et la libération des virions</li> <li>- intervient dans la destruction des filaments de cytot kératine des cellules infectées ce qui permet la libération des particules virales</li> </ul> </li> <li>• interaction avec les ARN hélicase des cellules infectées</li> <li>• Mutation des virions</li> </ul>   |
| E5       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation de la prolifération cellulaire par un mécanisme d'activation du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) et au PDGF (platelet-derived growth factor)</li> <li>• Protéine transformante non considérée comme une oncoprotéine</li> <li>• Exprimée au stade précancéreux mais plus après intégration du virus dans le génome hôte</li> <li>• Déphosphorylation des connexines ce qui entraîne des troubles de la communication cellulaire</li> <li>• Régule la production d'interféron bêta par les kératinocytes (voir le IV)</li> </ul>  |
| E6       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine oncogène : se lie à p53 (voir le IV)</li> </ul>  |
| E7       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine oncogène : se lie à pRb (voir le IV)</li> </ul>  |
| E8       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de fonction connue</li> </ul> <p>Aucune information dans la littérature</p>   |
| L1       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine structurale majeure de la capside indispensable à la formation des particules virales qui se lie au récepteur de la cellule cible</li> </ul> <p>Cette protéine glycosylée, hautement conservée entre les papillomavirus, porte les antigènes spécifiques de genre et certains antigènes spécifiques de type. La portion C-terminale de la protéine L1 d'HPV16 comporte deux signaux de localisation nucléaire qui permettent son transport dans le noyau où a lieu l'assemblage des différents constituants du virus. Les protéines L1 des papillomavirus sont capables de s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (virus-like particle). Celles-ci possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogéniques. (Voir partie V)</p> <p>La portion N-terminale de L1 contient une séquence YXPPXP indispensable à la formation de VLP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins.</li> </ul> |
| L2       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine structurale mineure de la capside, moins conservée que la protéine L1.</li> </ul> <p>Elle contient des antigènes spécifiques de type. Comme pour L1, sa portion C-terminale possède une séquence signal de localisation nucléaire permettant son transfert dans le noyau, alors que la portion N-terminale serait capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capside (on ne sait pas encore comment cette protéine est capable de sélectionner l'ADN viral au sein de l'ADN total). Cette protéine L2 permet, en association avec la protéine L1, l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside.</p>  |

**ANNEXE N°7** (71) Schiffman 2005 CLAIRANCE VIRALE ET

**INFECTION PERSISTANTE A HPV**

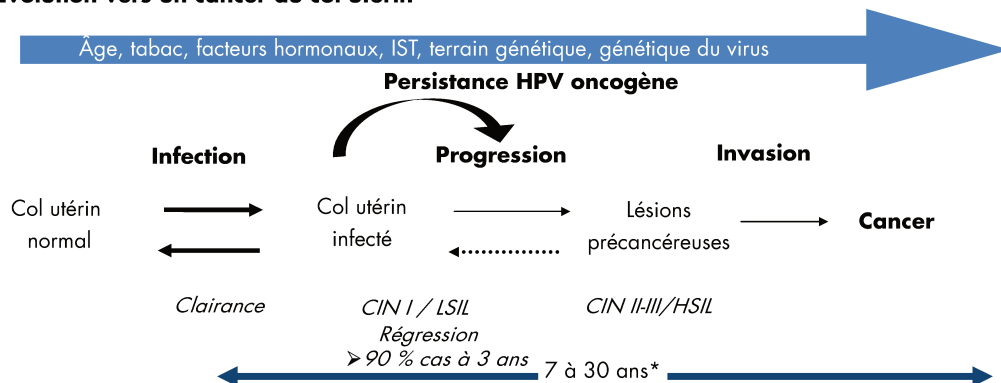


The Natural History of HPV Infection and Cervical Cancer

**ANNEXE N°8**

(72) Alain S 2020

**A) Évolution vers un cancer du col utérin**



## ANNEXE N°9

(12) Invs2007

Tableau 1 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [27]

| Lésion | Régression | Persistance | Progression vers une CIN supérieure | Progression vers un cancer invasif |
|--------|------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| CIN 1  | 57 %       | 32 %        | 11 %                                | 1 %                                |
| CIN 2  | 43 %       | 35 %        | 22 %                                | 5 %                                |
| CIN 3  | 32 %       | < 56 %      | -                                   | > 12 %                             |

## ANNEXE N°10

(12) Invs 2007

Tableau 3 : Proportion de tests HPV à haut risque oncogène positifs en regard des anomalies cytologiques

| Résultat du FCU          | Proportion de test HPV (oncogènes) positif |
|--------------------------|--|
| Frottis « normal »       | 3 à 20 %                                   |
| ASC-US                   | 25 à 56 %                                  |
| LSIL                     | 29 à 86 %                                  |
| HSIL                     | 82 à 100 %                                 |
| Carcinome <i>in situ</i> | Proche de 100 %                            |

**ASC-US** : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires ; **AIS** : adénocarcinome *in situ*. Source laboratoire Pasteur – Cerba.

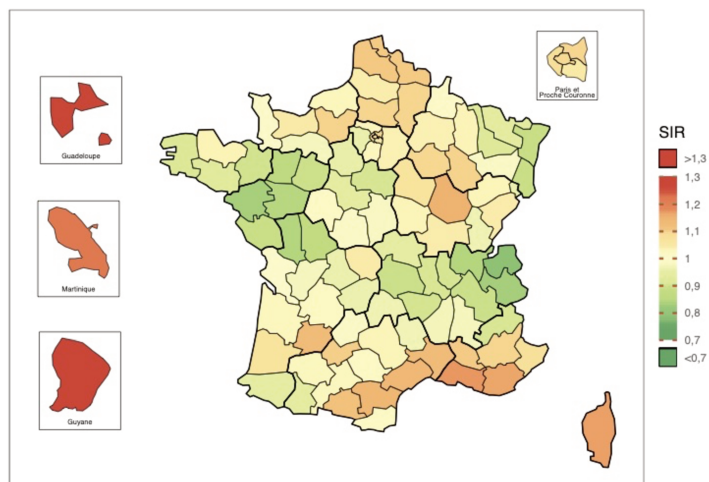
## ANNEXE N°10 (19) Bhatla 2018 FIGO 2018 CANCER DU COL UTERIN

| STADE | DESCRIPTION   |
|-------|---|
| I     | Le carcinome est strictement localisé au niveau du col utérin   |
| IA    | Carcinome invasif diagnostiqué uniquement en microscopie, avec un maximum d'invasion < 5 mm   |
| IA1   | Invasion stromale mesurée < 3 mm de profondeur  |
| IA2   | Invasion stromale mesurée ≥ 3 mm et < 5 mm de profondeur  |
| IB    | Carcinome invasif avec invasion la plus profonde mesurée ≥ 5 mm (supérieure au Stade IA), lésion limitée au col de l'utérus   |
| IB1   | Carcinome invasif avec invasion stromale ≥ 5 mm et < 2 cm dans sa plus grande dimension   |
| IB2   | Carcinome invasif ≥ 2 cm et < 4 cm dans sa plus grande dimension  |
| IB3   | Carcinome invasif ≥ 4 cm dans sa plus grande dimension  |
| II    | Extension du carcinome au delà de l'utérus, mais sans atteinte du 1/3 inférieur du vagin ni de la paroi pelvienne   |
| IIA   | Extension limitée aux 2/3 supérieurs du vagin, sans atteinte des paramètres   |
| IIA1  | Carcinome invasif < 4 cm dans sa plus grande dimension  |
| IIA2  | Carcinome invasif ≥ 4 cm dans sa plus grande dimension  |
| IIB   | Atteinte des paramètres, mais sans atteinte de la paroi pelvienne   |
| III   | Extension au 1/3 inférieur du vagin et/ou à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou insuffisance rénale et/ou atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique |
| IIIA  | Extension au 1/3 inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne  |
| IIIB  | Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou insuffisance rénale (sauf si elle est due à une autre cause)  |
| IIIC  | Atteinte des ganglions pelviens et/ou lombo-aortiques, indépendamment de la taille et de l'étendue de la tumeur   |
| IIIC1 | Métastases ganglionnaires pelviennes uniquement   |
| IIIC2 | Métastases ganglionnaires lombo-aortiques   |
| IV    | Extension du carcinome au delà du pelvis et/ou atteinte de la muqueuse vésicale et/ou rectale (avec preuve histologique)  |
| IVA   | Propagation aux organes pelviens adjacents  |
| IVB   | Propagation aux organes à distance  |

## ANNEXE N°11

(54) Orsag 2017

Col de l'utérus : rapports standardisés d'incidence (SIR) lissée par département de France hexagonale (2007-2016), et d'incidence observée en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane (2010-2014)



Note : la référence est la France hexagonale (SIR=1).

## ANNEXE N° 12

(73) Santé Publique France 2018

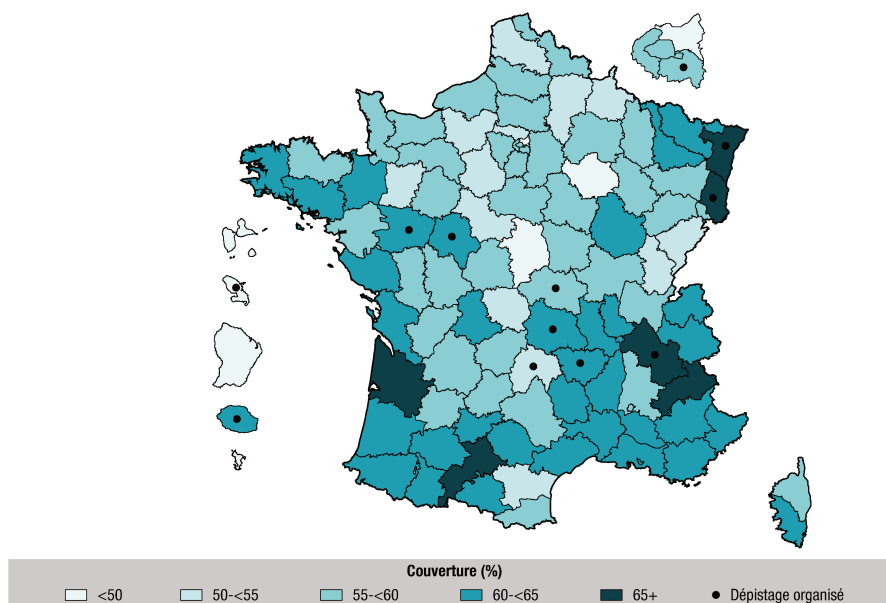


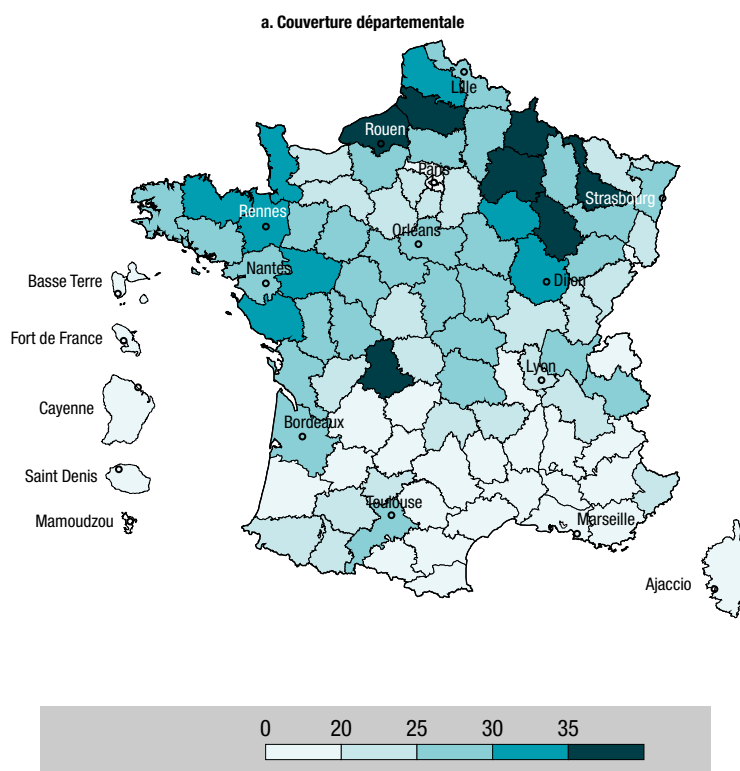
Figure 2

Taux de couverture du dépistage triennal du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans par région et par département, 2015-2017

## ANNEXE 13 (38) Santé Publique France 2018

Figure 4

Couverture vaccinale (%) départementale (a) et régionale (b) du vaccin HPV « schéma complet à 2 doses » à 16 ans, France, cohorte de naissance 2002



Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

**ANNEXE N°14** Questionnaire pour les médecins vaccinant systématiquement ou la plupart du temps

**1) Quel est votre nom et commune d'exercice ?**

*Réponse Libre*

**2) Quel est votre spécialité d'exercice ?**

1. *Gynécologie médicale*
2. *Gynécologie obstétrique*
3. *Médecine générale*
4. *Pédiatrie*

**3) Proposez vous la vaccination anti papillomavirus (anti-HPV) à vos patientes ?**

1. *Oui systématiquement*
2. *Oui la plupart du temps*
3. *Rarement*
4. *Jamais*

**4) A quel moment abordez-vous la vaccination anti HPV (une ou plusieurs réponses possibles)**

1. *Peut importe le motif de consultation*
2. *Au décours d'une consultation pour mise à jour du calendrier vaccinal*
3. *Au décours d'une consultation à orientation gynécologique*
4. *Pour une consultation de contraception et de prévention des maladies sexuellement transmissibles pour les jeunes filles de 15 à 18 ans*

**5) Quel vaccin proposez vous en pratique ? (Un ou plusieurs choix possibles)**

1. *Cervarix*
2. *Gardasil*
3. *Gardasil 9*
4. *Si vous ne prescrivez qu'un vaccin parmi les 3 cités, pourquoi préférez vous celui ci?*

**6) Concernant l'acceptation du vaccin anti HPV par les parents de patientes mineures**

1. *La proposition vaccinale est toujours bien acceptée*
2. *La proposition vaccinale est bien acceptée dans plus de la moitié des cas*
3. *Les parents font preuves de réserves et souhaitent y réfléchir*
4. *Ils refusent la plupart du temps*

**7) Quelles réticences/croyances les parents des patientes mineures ont déjà exprimés à votre consultation concernant la vaccination anti HPV(Un ou plusieurs choix possibles)**

1. *Nouveauté du vaccin, pas assez de recul suffisant sur l'efficacité du vaccin*
2. *Peur des effets secondaires*
3. *Familles anti vaccin en général*
4. *Caractère non obligatoire du vaccin*
5. *Absence de besoin de ce vaccin dans l'immédiat car vie sexuelle non débutée*
6. *Peur d'une incitation à l'entrée précoce dans la vie sexuelle*
7. *Difficulté à discuter de la sexualité de leurs enfants*
8. *Nécessité de poursuivre les frottis malgré vaccination*
9. *Coût du vaccin*

**8) Concernant l'acceptation du vaccin anti HPV par les patientes majeures (Un ou plusieurs choix possibles)**

1. *La proposition vaccinale est toujours bien acceptée*
2. *La proposition vaccinale est bien acceptée dans plus de la moitié des cas*
3. *Elles font preuves de réserves et souhaitent y réfléchir*
4. *Elles refusent la plupart du temps*
5. *Je n'ai pas proposé à des patients majeures*

**9) Quelles réticences/croyances les patientes majeures concernées par la vaccination anti HPV ont déjà exprimés à votre consultation? (Un ou plusieurs choix possibles)**

1. *Nouveauté du vaccin, pas assez de recul suffisant sur l'efficacité du vaccin*
2. *Patiente anti vaccin en général*
3. *Caractère non obligatoire du vaccin*
4. *Peur des effets secondaires*
5. *Absence de besoin de ce vaccin dans l'immédiat car vie sexuelle non débutée*



6. *Nécessité de poursuivre les frottis malgré vaccination*

7. *Coût du vaccin*

8. *Autre*

**10) Avez-vous déjà proposé ce vaccin à des patients de sexe masculin ayant des rapports sexuels avec des hommes dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché des vaccins GARDASIL (patients HSH agés de 26 ans ou moins) ?**

1. *Oui*

2. *Non*

**11) Selon un rapport de Décembre 2019 , la HAS recommande "d'élargir la vaccination anti-HPV aux garçons, pour tous les patients concernés, car au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, cela permettrait aussi, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et enfin de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle". Etes vous en accord avec cette proposition ?**

1. *Oui*

2. *Non*

**Questions subsidiaires pour les spécialistes en médecine générale**

**12) Pratiquez vous des actes de gynécologie au cabinet?**

1. *Oui*

2. *Non*

**13) Quel type d'actes ? ( une ou plusieurs réponses possibles )**

1. *Frottis cervico utérin*

2. *Pose et /ou retrait d'implant contraceptif*

3. *Pose et/ou retrait de dispositif intra utérin*

4. *Autre*

**ANNEXE N°15** *Questionnaire pour les médecins vaccinant très rarement ou jamais*

**1) Quel est votre nom et commune d'exercice ?**

*Réponse libre*

**2) Quel est votre spécialité d'exercice ?**

1. *Gynécologie médicale*
2. *Gynécologie obstétrique*
3. *Médecine générale*
4. *Pédiatrie*

**3) Proposez vous la vaccination anti papillomavirus (anti-HPV) à vos patientes ?**

1. *Oui systématiquement*
2. *Oui la plupart du temps*
3. *Rarement*
4. *Jamais*

**4) Pour quelle raisons ?**

1. *Caractère non obligatoire de la vaccination*
2. *Ne dispense pas d'un suivi par frottis malgré vaccination*
3. *Utilité du vaccin anti HPV discutable*
4. *Difficulté à évoquer le thème de la sexualité chez les mineurs*
5. *Coût non justifié*
6. *Effets secondaires indésirables du vaccin*
7. *Patientèle non concernée par l'indication vaccinale*
8. *Efficacité sur le cancer du col de l'utérus non encore démontrée*
9. *Autre*

**5) Selon un rapport de Décembre 2019 , la HAS recommande "d'élargir la vaccination anti-HPV aux garçons, pour tous les patients concernés, car au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, cela permettrait aussi, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et enfin de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle". Selon cette recommandation, seriez vous enclin à pratiquer la vaccination anti HPV ?**

1. *Oui*
2. *Non*

**6) Question subsidiaire pour les spécialistes en médecine générale  
Pratiquez vous des actes de gynécologie au cabinet?**

1. *Oui*
2. *Non*

**7) Quel type d'actes ? ( une ou plusieurs réponses possibles )**

1. *Frottis cervico utérin*
2. *Pose et /ou retrait d'implant contraceptif*
3. *Pose et/ou retrait de dispositif intra utérin*
4. *Autre*

## Références bibliographiques

1. Beaudin S. Cycle viral, mode de transmission et pouvoir pathogène, cancérisation, réponse immunitaire, vaccins et vaccination hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf [Internet]. 2015. Disponible sur: [http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf/at\\_download/file](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf/at_download/file)
2. IARC monograph. Human PaPillomaviruses. 2018.
3. Rogel A. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 / Cancers attributable to lifestyle and environment risk factors in France in 2015. 2015;20.
4. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*. déc 2017;12(1):19.
5. Laurent Abramowitz. HPV, précancers et cancers anaux en France [Internet]. edimark; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/eurogin/2018/ej/hpv-pre-cancers-cancers->
6. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. nov 2002;89(2):191-9.
7. International Agency for Research on Cancer, éditeur. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, Human papillomaviruses: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15 - 22 February 2005. Lyon: IARC; 2007. 670 p.
8. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective: HPV Types for Vaccines and Screening Tests. *Int J Cancer*. 20 août 2004;111(2):278-85.
9. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
10. HAS. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. 2019.
11. Sophie T. Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno- marquage p16/Ki67. :234.
12. Duport Nicolas. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. *Invs*; 2007.
13. Sophie T. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. *Invs*. juill 2019;36.

14. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. 2010.
15. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017;55.
16. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". J Low Genit Tract Dis. juill 2015;19(3):175-84.
17. Conduite\_a\_tenir\_cytologie\_cervico-uterine\_anormale\_Criteres\_qualite\_tests\_decembre\_2016\_mel\_20170123.pdf.
18. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français/ Résection Colspocie. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
19. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. oct 2018;143:22-36.
20. APHP. Référentiel Cancers du col utérin. 2016.
21. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type: Worldwide burden of cancer attributable to HPV. Int J Cancer. 15 août 2017;141(4):664-70.
22. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. mars 2018;33(3):263-74.
23. Janier M. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles. Ann Dermatol Vénérologie. nov 2016;143(11):701-2.
24. Jacquard A-C. Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH. :12.
25. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français/ condylomes et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
26. Laura Z. Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Haute Aut Santé. déc 2019;174.
27. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A VIS 18 avril 2007 gardasil. 2007.
28. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 13 septembre 2017 GARADASIL 9. 2017.
29. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A VIS 5 mars 2008 CERVARIX. 2008.
30. Avis relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains. 2017;17.

31. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. août 2019;394(10197):497-509.
32. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 1 oct 2020;383(14):1340-8.
33. Nguyen-Huu N-H, Thilly N, Derrough T, Sdona E, Claudot F, Pulcini C, et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*. févr 2020;38(6):1315-31.
34. Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans. 2010.
35. hcspp. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.hcspp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
36. Infections et cancers dus aux papillomavirus (HPV) en France « Appel des 50 » : Académies, Collèges, Sociétés et Syndicats médicaux pour un dépistage et une vaccination universelle contre le papillomavirus soutenu par des personnalités médicales et 6 associations de parents et de dépistage. 2019.
37. Ministère des Solidarités et de la Santé,. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. 2020.
38. Fonteneau L. ÉVOLUTION DE LA COUVERTURE VACCINALE DU VACCIN CONTRE LE PAPILOMAVIRUS EN FRANCE – 2008-2018 / EVOLUTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS VACCINATION COVERAGE IN FRANCE – 2008-2018. :7.
39. Ministère des Affaires sociales. Plan Cancer Deuxième édition 2014-2019. 2014.
40. Perception de l'hésitation vaccinale par les médecins impliqués dans la vaccination: l'enquête Infovac. 2018.
41. Lasset C, Kalecinski J, Régnier V, Barone G, Leocmach Y, Vanhems P, et al. Practices and opinions regarding HPV vaccination among French general practitioners: evaluation through two cross-sectional studies in 2007 and 2010. *Int J Public Health*. juin 2014;59(3):519-28.
42. Verrier F. INFECTIONS À PAPILOMAVIRUS HUMAIN : INFLUENCE DES PERCEPTIONS DE LA MALADIE ET DU VACCIN SUR LE STATUT VACCINAL / HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTIONS: INFLUENCE OF PERCEPTIONS OF DISEASE AND VACCINE ON IMMUNIZATION STATUS. :7.
43. D. Y-M. Vaccination des jeunes enfants, des données pour mieux comprendre l'action publique. *Option/Bio*. nov 2017;28(571-572):4-5.
44. Vaccination info service. Histoire d'une polémique : vaccination anti HPV et maladies auto-immunes. 2018.

45. OMS. Réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 7-8 juin 2017 [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.who.int/wer>
46. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : etude pharmacoepidemiologique. 2015;92.
47. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. mars 2017;35(13):1729-32.
48. CORBEL Nadege. Infections ano-génitales par les papillomavirus humains oncogènes chez les femmes en Guadeloupe. 2017.
49. Isabelle Heard. DISTRIBuTION DES pApIllIOMAVIRuS HuMAINS (HpV) DANS DES FROttIS EFFECtuÉS DANS IE CADRE Du DépIStAGE ORGANISÉ Du CANCER Du COI DE l'utéRuS EN FRANCE. 2014.
50. Jacqueline Deloumeaux. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 GUADELOUPE. 2019.
51. Joachim C, Véronique-Baudin J, Desroziers L, Chatignoux É, Belliardo S, Plenet J, et al. Gynaecological cancer in Caribbean women: data from the French population-based cancer registries of Martinique, Guadeloupe and French Guiana (2007–2014). *BMC Cancer*. déc 2020;20(1):643.
52. Adenis A, Dufit V, Douine M, Corlin F, Ayhan G, Najioullah F, et al. High prevalence of HPV infection in the remote villages of French Guiana: an epidemiological study. :14.
53. AMREC. Dépistage du cancer Fort de France - AMREC dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. Disponible sur: <https://www.depistage-cancer-martinique.com/depistage-cancer-col-uterus.php>
54. ORSAG. LES CANCERS DE L'UTERUS EN GUADELOUPE. 2017.
55. INCA. Taux de recours au dépistage du cancer du col de l'utérus dans les DOM selon le bénéficiaire ou non de la CMU [Internet]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Depistage/Le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Participation-au-depistage-du-col-de-l-uterus#ind7994>
56. Situation épidémiologique et dépistage du VIH et des autres IST / Epidemiological situation and screening for HIV and other STIs. :53.
57. Surveillance et prévention des infections à VIH et autres infections sexuellement transmissibles. 2019.
58. Observatoire régional de santé (Ile-de-France), Halfen S, Lydié N, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France). Les habitants des Antilles et de la Guyane face au VIH/sida et à d'autres risques sexuels. Paris: La Documentation française; 2014.
59. Inserm. Contexte de la sexualité en France. 2007.

60. Estimations nationales et régionales du nombre de diagnostics d'infections à Chlamydia et à gonocoque en France en 2016. :6.
61. ITMO Santé publique. La vaccination contre le papillomavirus en France. 2018.
62. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine*. févr 2016;34(6):762-8.
63. Collange F. Opinions des médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur sur le régime obligatoire ou recommandé des vaccins en population générale, 2015. :8.
64. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. oct 2012;12(10):781-9.
65. Assurance Maladie. Convention médicale. 2016.
66. ARS Guadeloupe. Statistiques et Indicateurs de la Santé et du Social. 2018.
67. Chapdelaine P, Bissonnier C. ATLAS Démographie médicale DOM COM. 2015;51.
68. ARS GRAND EST. Expérimentation de la vaccination HPV (Human Papilloma Virus / Infections à papillomavirus humains) en région Grand Est. 2019.
69. Rousseau S. ÉVALUATION COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN France / COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HUMAN PAPILOMAVIRUS VACCINATION IN THE CONTEXT OF ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING IN FRANCE. :9.
70. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. août 2006;24:S1-10.
71. Schiffman M, Castle PE. The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention. *N Engl J Med*. 17 nov 2005;353(20):2101-4.
72. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. 2020;13:15.
73. Hamers F. Prévention du cancer du col de l'utérus / Prevention of Cervical Cancer. :60.

**AUTEUR : Nom : DONAT**

**Prénom : Lynda**

**Date de soutenance : Jeudi 22 Octobre 2020**

**Titre de la thèse : Vaccination anti papillomavirus humain en Guadeloupe :**

**Etat des lieux de la proposition vaccinale chez les médecins**

**Thèse - Médecine – Lille- 2020**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : Papillomavirus humain- Vaccination anti HPV – Couverture vaccinale –**

**Cancer du col utérin – Guadeloupe- Proposition vaccinale – Ressenti – Réticences –**

**Médecins- Etude qualitative**

**Introduction :** Les vaccins contre les lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, et des condylomes ano-génitaux dus aux infections à papillomavirus humain sont commercialisés depuis 2007 en France. Le taux de couverture vaccinale reste faible et était estimé en 2018 à 23,7%. Ce taux est de 11,9% dans le département de la Guadeloupe, alors même que le taux de cancer du col utérin est supérieur à la moyenne nationale. Nous avons voulu apprécier les pratiques des médecins concernés par la prescription vaccinale.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude qualitative, observationnelle, prospective et multicentrique. Un recueil sous forme de questionnaire en ligne a été réalisé de Mars à Juillet 2020 auprès des médecins généralistes, pédiatres, gynécologues médicaux et gynécologues obstétriciens exerçant en Guadeloupe.

**Résultats :** 69 questionnaires ont pu être exploités. Concernant la proposition vaccinale 48% des médecins proposait systématiquement la vaccination, 39% des médecins la plupart du temps. 76% d'entre eux ne prescrivaient exclusivement que le GARDASIL 9.

11,5% des médecins ne proposait que rarement le vaccin et 1,5% jamais. Il s'agissait de médecins généralistes. 66% d'entre eux se sont estimés plus enclin à pratiquer la vaccination anti-HPV si son indication était élargie aux individus de sexe masculins.

**Conclusion :** 13% des médecins interrogés ne proposaient pas fréquemment la vaccination anti-HPV. 66% d'entre eux accepteraient de modifier leurs pratiques de prescription dans le cadre l'élargissement de l'indication vaccinale aux individus masculins, qui sera applicable dès le 1<sup>er</sup> Janvier 2021.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT**

**Asseseurs : Madame la Professeure Sophie CATTEAU-JONARD**

**Madame la Professeure Franciane GANE-TROPLENT**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Maïté SMAIL**