# THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 12/12/2023 Par M DIDI Hicham

Nouvelles compétences vaccinales du pharmacien

d'officine dans la lutte contre le HPV

# Membres du jury:

**Président :** Monsieur KARROUT Youness,

Maître de Conférences en pharmacie galénique, Pharmacotechnie industrielle, Docteur en pharmacie

Université de Lille.

**Assesseur:** Monsieur GERVOIS Philippe,

Maître de Conférences en biochimie, Docteur en pharmacie,

Université de Lille.

Membre extérieur : Monsieur HASNAOUI Amine,

Docteur en pharmacie,

Pharmacien titulaire de la pharmacie Avicenne à Lille.





#### Faculté de Pharmacie de Lille

# 3 Rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille

#### 03 20 96 40 40

# https://pharmacie.univ-lille.fr

#### Université de Lille

Président Régis BORDET
Premier Vice-président Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services Marie-Dominique SAVINA

#### **UFR3S**

Dominique LACROIX Doyen Guillaume PENEL Premier Vice-Doyen Vice-Doyen Recherche Éric BOULANGER Vice-Doyen Finances et Patrimoine **Damien CUNY** Vice-Doyen Coord pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY Vice-Doven RH, SI et Qualité Hervé HUBERT Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie Caroline LANIER Vice-Doyen Territoires-Partenariats Thomas MORGENROTH Vice-Doyenne Vie de Campus Claire PINÇON Vice-Doyen International et Communication Vincent SOBANSKI Vice-Doven étudiant **Dorian QUINZAIN** 

#### Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
LIPKA

Responsable des Services Cyrille PORTA
Représentant étudiant Honoré GUISE

Delphine ALLORGE

Benjamin BERTIN

Anne GARAT

Stéphanie DELBAERE

Emmanuelle

# Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

# Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

М.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
		T Timppo	Albert Lespagnol	
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

# Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section
				CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

# Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et	86
			Pharmacie clinique	
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	восни	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounir a	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

## Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## **Professeurs Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

## **Maîtres de Conférences Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section
				CNU
Mme	СИССНІ	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

# **Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

# Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Sect ion CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

# **Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière





# Faculté de Pharmacie de Lille

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers ma famille proche, qui m'a prodigué des conseils précieux, un soutien constant, et un encouragement sans faille tout au long de ma scolarité et au-delà.

En particulier, j'adresse des remerciements sincères à ma mère, véritable pilier et boussole de notre famille.

Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance envers ma sœur Nadia, dont l'influence et les conseils avisés ont grandement orienté mes choix et grâce à qui j'ai embrassé ce cursus et cette carrière. Tu as toujours été une source précieuse d'aide et de soutien. Cette thèse, qui clôture mon doctorat, c'est aussi la tienne. Merci.

Je souhaite dédier cette thèse à mon père, au chevet duquel j'ai rédigé une grande partie de ce travail et qui jusqu'à la fin nous aura donné une leçon de vie par le courage et la patience dont il a fait preuve.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude envers mes sœurs Latifa et Ihssan ainsi qu'à mes frères Karim et Youssef pour leur soutien constant.

Je souhaite ensuite exprimer ma sincère gratitude envers mon directeur de thèse, Monsieur Karrout, pour son accompagnement et ses conseils tout au long de la réalisation de cette thèse. Je tiens également à remercier chaleureusement Monsieur Gervois pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

J'aimerais enfin exprimer ma reconnaissance envers Amine, avec qui j'ai partagé de nombreux moments de révision, que ce soit à la bibliothèque de la faculté de médecine, à Châtelet, chez nous ou dans tout endroit calme muni d'une table et de deux chaises, entrecoupés de parties de basket, de matchs de football... et ponctués de fous rires devant des séries télévisées.

En réalité la liste des personnes à remercier est presque infinie alors je terminerais en remerciant l'ensemble de mes maîtres et enseignants qui m'ont transmis leur amour de la science et de la connaissance avec une pensée particulière pour Mme Pisano et Mme Sylvi.

# SOMMAIRE

SOMMAIRE	13
LISTES DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	16
LISTE DES FIGURES	17
INTRODUCTION	19
PARTIE 1 : Le papillomavirus humain	21
1 Généralités sur le HPV	21
1.1 Données historiques	21
1.2 Importance de l'HPV dans la santé publique et épidémiologie	21
1.3 Données géographiques	23
2 Classification et Taxonomie	25
2.1 Nomenclature	25
2.2 Classification phylogénétique des papillomavirus	25
2.3 Classification des HPV en fonction du pouvoir oncogène	26
2.4 Classification des HPV en fonction de l'organe qu'ils infectent	27
3 Structure du virus	29
3.1 Structure générale	29
3.2 Génome	30
3.3 Capside	32
4 Modes de transmission et facteurs de risque	33
4.1 Modes de transmission	33
4.2 Facteurs de risque favorisant la transmission	34
5 Caractéristiques de l'infection par le HPV	34
5.1 Histoire naturelle de l'infection	34
5.2 Clairance virale	38
5.3 Phénomène d'échappement	39
5.4 Cancérisation	
6 Manifestations bénignes de l'infection à HPV	42
6.1 Manifestations cutanées	42
6.2 Manifestations anogénitales	43
6.3 Papillomatose respiratoire récurrente	44
7 Diagnostic	
7.1 L'examen clinique	45
7.2 Prélèvements	
7.3 Techniques de dépistage	45
7.4 Prise en charge des lésions précancéreuses	
8 Stratégie de prévention	
8.1 Prévention primaire	
8.2 Prévention secondaire	
PARTIE 2 : Vaccination et Couverture vaccinale	52

1 Généralités sur la vaccination	. 52
1.1 Histoire de la vaccination	. 52
1.2 Principes généraux de la réponse immunitaire	. 53
1.3 Principes généraux de la vaccination	. 54
1.4 Composition type d'un vaccin	. 55
1.5 Types de vaccins existants	. 56
1.6 Voies d'administration des vaccins	. 57
2 Les vaccins anti-HPV	. 59
2.1 CERVARIX®	. 59
2.2 GARDASIL®	. 62
2.3 GARDASIL 9®	. 64
2.4 Sûreté des vaccins anti HPV	. 67
2.5 Efficacité des vaccins anti HPV	68
2.6 Recommandations actuelles en terme de vaccination anti HPV	. 70
3 Couverture vaccinale du HPV en France	. 72
3.1 Définition de la couverture vaccinale	. 72
3.2 Objectifs en terme de CV anti HPV	72
3.3 Etat actuel de la CV anti HPV en France	. 74
4 Hésitation vaccinale et Obstacles à la vaccination	76
4.1 Définition de l'hésitation vaccinale	. 76
4.2 Obstacles à la vaccination	. 77
5 Pistes d'améliorations de la CV et de réduction de l'hésitation vaccinale	. 79
5.1 Actions visant à améliorer les connaissances de tous les acteurs	. 80
5.2 Actions visant à influencer le comportement	. 81
5.3 Actions visant à modifier l'environnement	81
5.4 Campagne de vaccination au collège	. 81
PARTIE 3 : Compétences vaccinales du pharmacien	. 82
1 Vaccination par le pharmacien: de l'expérimentation à l'élargissement	. 82
1.1 Acteurs impliqués dans la vaccination avant 2017	. 82
1.2 Expérimentation pour la saison de vaccination antigrippale 2017-2018.	84
1.3 De l'extension de l'expérimentation à la généralisation	. 85
1.4 Vaccination par la pharmacien lors de la pandémie de la COVID-19	. 86
1.5 Cas de la mpox	
1.6 Élargissement des compétences vaccinales du pharmacien avec l'arrêt	
du 21 avril 2022	
2 Élargissement des compétences vaccinales du pharmacien	
2.1 Droit de prescription en terme de vaccination du pharmacien	
2.2 Vaccins administrables	
2.3 Vaccinateurs autorisés	
2.4 Conditions de formation	
2.5 Conditions techniques	91

2.6 Condition de déclaration	92
2.7 Pharmacovigilance	92
2.8 Traçabilité	93
3 Avantages à élargir les compétences du pharmacien en vue d'améliorer CV	′ 94
3.1 Avantages liés à l'officine	94
3.2 Avantages liés au pharmacien	95
3.3 Une efficacité démontrée dans la vaccination	96
4 Analyse et limites et Perspectives	98
4.1 Analyse des effets de la nouvelle loi	98
4.2 Limites	99
4.3 Perspectives	100
CONCLUSION	. 103
BIBLIOGRAPHIE	104

# LISTES DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agences Régionales de Santé CCU : Cancer du Col de l'Utérus

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène COVID-19: Coronavirus Disease 2019

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CV: Couverture Vaccinale

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DPC : Développement Professionnel Continu

EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

FCU : Frottis cervico-utérin HAS : Haute Autorité Santé

HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

HPV: Papillomavirus humain

HPV HR: Papillomavirus humain à haut risque

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HSIL : Lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (High Grade

Squamous Intraepithelial Lesion)

IST: Infection Sexuellement Transmissible

LSIL: Lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade (Low Grade

Squamous Intraepithelial Lesion)

MG: Médecin généraliste

OMS : Organisation Mondiale de la Santé PRR : Papillomatose respiratoire récurrente

PV : Papillomavirus SF : Sage-femme

VADS : Voies aéro-digestives supérieures

VLP: Pseudo particules virales (Virus-Like Particles)

# LISTE DES FIGURES

**<u>Figure 1</u>**: Pathologies induites par le HPV et leur incidence en France en 2015.

<u>Figure 2</u>: Incidence homogénéisée selon l'âge (panneau du haut) et mortalité (panneau du bas) du CCU pour 100 000 femmes et par an, 2020.

Figure 3 : Arbre phylogénétique des papillomavirus.

Figure 4 : Classification de HPV en fonction de leur pouvoir oncogène.

**<u>Figure 5</u>**: Génotypes viraux de HPV associés à leur organotropisme.

Figure 6 : HPV au microscope électronique.

**<u>Figure 7</u>**: Structure schématique du papillomavirus.

Figure 8 : Organisation du génome du HPV.

<u>Figure 9</u>: Résumé des principales fonctions des protéines codées dans le génome du HPV.

<u>Figure 10</u>: Cycle de vie du HPV : infection, amplification, assemblage et relargage des virions.

**<u>Figure 11</u>**: Cytologie : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes.

Figure 12 : Devenir d'un épithélium infecté par un HPV oncogène.

Figure 13 : Probabilités d'évolution des lésions CIN.

Figure 14 : Expression des oncoprotéines au cours du cycle de vie du HPV

Figure 15 : Effets des oncoprotéines E6 et E7 sur les processus cellulaires

<u>Figure 16</u>: Prévalence des infections à HPV, des lésions intraépithéliales de haut grade (HSIL) et du cancer par âge.

<u>Figure 17</u>: Algorithme de dépistage du CCU pour les femmes de 25 à 29 ans.

<u>Figure 18</u> : Algorithme de dépistage du CCU pour les femmes de 30 à 65 ans.

<u>Figure 19</u>: Principe de fonctionnement de la vaccination.

Figure 20 : Schémas posologiques en fonction de l'âge pour le Cervarix®

<u>Figure 21</u>: Délais attendus pour l'impact des vaccins HPV selon les indicateurs étudiés (adapté de Maver et al).

Figure 22 : Taux d'efficacité attendu des vaccins anti HPV.

Figure 23: Schéma des recommandations vaccinales anti-HPV (Gardasil 9®)

<u>Figure 24</u>: CV pour le vaccin HPV chez les jeunes filles en fonction de l'année de naissance.

<u>Figure 25</u>: CV pour le vaccin HPV chez les jeunes garçons en fonction de l'année de naissance.

Figure 26 : Défiance des Français concernant la sûreté des vaccins.

<u>Figure 27</u>: Couvertures de journaux relayant des controverses sur les vaccins anti HPV.

<u>Figure 28</u>: Liste des vaccins anti-covid administrés en officine lors des différentes campagnes.

<u>Figure 29</u>: Liste des vaccins et éligibilité des personnes à la vaccination à l'officine.

**Figure 30**: Couvertures vaccinales (%) contre la grippe chez les personnes à risque âgées de moins de 65 ans et chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en France, pour les saisons 2016-2017 à 2022-2023.

<u>Figure 31</u>: Satisfaction des patients à l'égard de la vaccination contre la Covid-19 administrée par un pharmacien.

# INTRODUCTION

L'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus courantes au monde. Il existe plus de deux cents types de HPV et certains peuvent causer chez l'Homme, des problèmes de santé allant des plus bénins aux plus graves. Les enjeux de santé publique liés aux HPV sont mondiaux, multiples et complexes.

L'un des principaux enjeux de santé publique liés aux HPV est le cancer du col de l'utérus, qui est l'un des plus fréquents chez les femmes. Chaque année dans le monde, des milliers de patientes décèdent à cause de ce cancer évitable. En effet, le HPV est responsable de plus de 99 % des cas de cancer du col de l'utérus. Ce virus est également responsable d'autres tels que des cancers ORL qui touchent majoritairement les hommes et dont l'incidence est en hausse ces dernières années.

Une couverture vaccinale adéquate peut réduire considérablement l'incidence de ces cancers. En effet, la vaccination contre les souches les plus à risque de HPV est une mesure de prévention essentielle et efficace pour réduire la propagation de l'infection et prévenir les maladies associées. Les vaccins contre le HPV sont sûrs et efficaces, et ils sont recommandés, en France, chez les jeunes adolescents à partir de 11 ans, âge précoce permettant de protéger les individus avant qu'ils ne soient exposés au virus.

Cependant, malgré une efficacité démontrée, dans de nombreux pays et en particulier la France, la couverture vaccinale reste insuffisante ce qui limite les bénéfices potentiels. L'amélioration de la couverture vaccinale contre le HPV représente donc un enjeu majeur de santé publique.

L'élargissement récent des compétences vaccinales des pharmaciens, jusque là limitées à la vaccination antigrippale et anti-COVID, pourrait constituer le levier décisif pour atteindre les objectifs en matière de couverture vaccinale. En effet, la position stratégique du pharmacien au sein du système de santé, l'efficacité qu'il a démontrée dans la vaccination contre la grippe ou lors de la pandémie de la covid ainsi que son rôle de conseils auprès des patient rendent cette mesure susceptible de simplifier le parcours vaccinal, d'améliorer l'accessibilité aux vaccins et de réduire l'hésitation vaccinale.

Dans ce travail, nous aborderons dans une première partie, le papillomavirus, ses pathologies associées, ainsi que les stratégies de prévention.

Nous poursuivrons ensuite dans une deuxième partie, en présentant les principes fondamentaux de la vaccination, les vaccins anti-HPV disponibles en France et en analysant la couverture vaccinale contre le HPV, ses obstacles et les pistes pour l'améliorer.

Enfin, dans la troisième partie, nous suivrons l'évolution du rôle des pharmaciens d'officine dans le domaine de la vaccination menant à la récente loi qui élargit considérablement leurs compétences et les positionne comme des acteurs clés.

# PARTIE 1: Le papillomavirus humain

#### 1 Généralités sur le HPV

# 1.1 Données historiques

Les papillomavirus (PV) sont une famille de virus anciens, ubiquitaires ayant la capacité d'infecter diverses espèces avec lesquelles ils ont évolué conjointement au fil du temps [1]. Ainsi les papillomavirus humains (HPV) ont déjà été détectés chez l'homme de Néandertal. [2]

Dans les années 30, et plus précisément en 1933, Shope Richard, virologue américain, isole pour la première fois un PV par la suite nommé CRPV sur des excroissances ressemblant à des cornes sur le lapin sauvage à queue blanche ou cottontail. [3]

Dans les années 70, les scientifiques soupçonnent l'existence d'un lien entre cancer du col de l'utérus (CCU) et un virus et les recherches sont tournées vers le virus de l'herpès.

Harald zur Hausen, virologue allemand travaille également sur cette piste, l'écarte et parvient à isoler des HPV dans des biopsies de CCU.[4]

Il reçoit pour ses travaux sur le HPV le prestigieux prix Nobel de médecine en 2008.

Ce prix Nobel sera également décerné la même année à deux autres scientifiques, français, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, récompensés pour leurs travaux sur un autre virus, le VIH. [5]

# 1.2 Importance du HPV dans la santé publique et épidémiologie

HPV est un virus ubiquitaire, résistant et hautement transmissible. Ainsi l'infection à HPV a une très forte prévalence et ses conséquences à long terme constituent une importante problématique de santé publique.

Elle constitue l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente : une très grande majorité des adultes sexuellement actifs contracteront au cours de leur vie au moins un type d'HPV. [6] Le pic d'infection est proche de la date d'entrée dans la vie sexuelle ce qui montre sa haute transmissibilité.

Si la majorité de ces infections est éliminée naturellement [7], dans certains cas la persistance de l'infection est responsable de pathologies allant des plus bénignes aux plus graves.

En effet, le HPV est responsable de plusieurs pathologies dont un certain nombre de cancers.

Il est responsable de 5% des cancers dans le monde [8] et en France il provoque annuellement environ 6400 cancers. [7]

En France, les trois quarts de ces cancers HPV-induits vont affecter des femmes soit environs 4 580 nouveaux cas de cancers par an dont [9]:

- 2 917 cancers du col de l'utérus : on sait aujourd'hui que 100 % de ces cancers sont HPV-induits ; [10]
- 1 097 cancers de l'anus ;
- 361 cancers de la sphère ORL;
- 187 cancers de la vulve et du vagin.

S'ajoutent à ces cancers des lésions pré-cancéreuses :

- Environ 30 000 lésions précancéreuses du col de l'utérus sont dépistées et traitées chaque année. [7]
- De 2 500 à 3 000 de la vulve, du vagin et de l'anus.

Un quart de tous les cancers HPV induits touchent des hommes, soit environ 1 750 nouveaux cas par an. Parmi ces cas :

- 1 182 sont des cancers de la sphère ORL, principalement des cancers de l'oropharynx;
- 360 cas de cancers de l'anus :
- 90 cas de cancers du pénis. [9]

À ces cancers s'ajoutent des centaines de cas de lésions pré-cancéreuses de l'anus et d'autres affections non cancéreuses telles que les verrues anogénitales. Ces verrues sont fréquentes aussi bien chez les femmes que les hommes, touchant environ 100 000 individus chaque année. Elles peuvent avoir un impact négatif sur leur qualité de vie, notamment leur vie sexuelle, et entraîner l'exclusion sociale. Bien que bénignes, ces verrues ont tendance à récidiver, et leur traitement est particulièrement douloureux.

Cancer du pénis / Cancer de la vulve et du vagin

400 1100 Cancer de l'anus

1 300 400 Cancer de la sphère ORL

2 900 Cancer du col de l'utérus

Lésions précancéreuses de la vulve, du vagin, de l'anus

2 30 000 Lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN 2+)

Verrues anogénitales

Nombre de maladies HPV induites chez les femmes et les hommes en France en 2015 (d'après Shield et al., 2018)\*

\*Ces chiffres ont été arrondis

Figure 1: Pathologies induites par le HPV et leur incidence en France en 2015 [7]

Une étude portant sur les coûts associés de la prise en charge des cancers anogénitaux et des cancers ORL liés au HPV permet d'estimer le coût annuel en France à 500 millions d'euros par an. [11]

# 1.3 Données géographiques

Se transmettant facilement par contact sexuel ou cutané, l'infection à HPV est répandue dans l'ensemble du globe. Ses complications et notamment le CCU représente un problème mondial de santé publique.

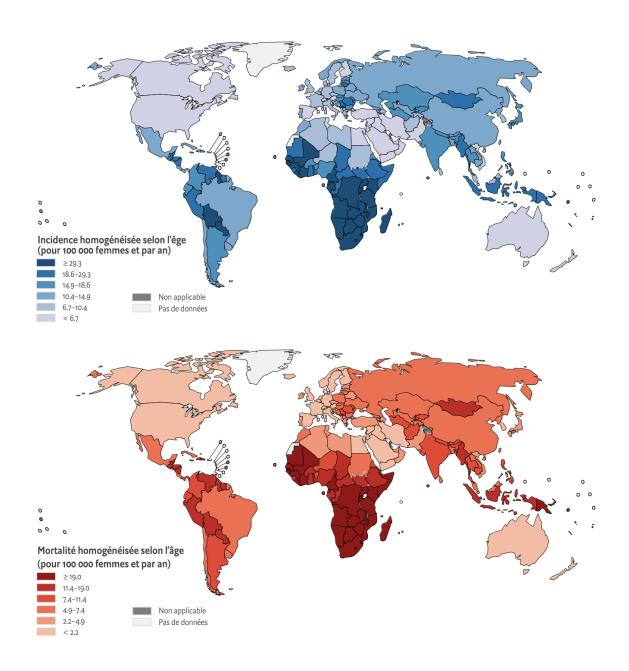
Ainsi, à l'échelle mondiale, le CCU représente le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes. En 2020, on estime qu'il y a eu environ 604 000 nouveaux cas de ce cancer, entraînant 342 000 décès. Il est important de noter que près de 90 % de ces nouveaux cas et décès ont été enregistrés dans des pays à faible ou moyen revenu. [12]

En effet, la répartition des infections et des cancers liés aux HPV varie selon les régions du monde et les niveaux de revenu des pays. En général, les pays à revenu faible ou intermédiaire sont plus touchés que les pays à revenu élevé, car ils ont moins accès à la prévention, au dépistage et au traitement des IST.

D'après les estimations de l'OMS pour l'année 2020 : [13]

- L'Afrique est la région la plus affectée par le cancer du col de l'utérus, avec environ 119 000 nouveaux cas et 76 000 décès.
- L'Asie du Sud-Est est la deuxième région la plus affectée par le cancer du col de l'utérus, avec environ 158 000 nouveaux cas et 95 000 décès.

• L'Europe est la région la moins affectée par le cancer du col de l'utérus, avec environ 60 000 nouveaux cas et 24 000 décès.



<u>Figure 2</u>: Incidence homogénéisée selon l'âge (panneau du haut) et mortalité (panneau du bas) du CCU pour 100 000 femmes et par an, 2020 [14]

Remarque : alors que la mortalité du CCU a tendance à stagner voire diminuer grâce à l'amélioration du dépistage et de la prise en charge dans les pays dits du nord, on constate une augmentation des cancers de l'oropharynx qui touchent plutôt les hommes de ces pays.

En effet, alors que le nombre de cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) liés à la consommation excessive d'alcool et au

tabagisme tend à régresser dans les pays occidentaux, l'incidence des cancers de l'oropharynx associés aux HPV connaît une augmentation constante, au point que certains experts parlent désormais d'une "épidémie". [15]

#### 2 Classification et Taxonomie

#### 2.1 Nomenclature

Le nom "papillomavirus" qui est dérivé du mot latin "papilla" signifiant "petite bosse" ou "petit mamelon" a été choisi parce que les virus de ce groupe sont associés à la formation de petites excroissances cutanées ou au niveau des muqueuses appelées "papillomes" ou verrues.

La nomenclature des PV est basée sur le nom de l'hôte spécifique dans lequel ils ont été initialement identifiés, suivi du mot "papillomavirus".

Par exemple, le papillomavirus bovin, Bovine papillomavirus (BPV) est nommé ainsi car il a été identifié chez les bovins.

Le même principe s'exerce pour le papillomavirus humain "Human papillomavirus" (HPV) ou RPV (Reindeer PV) découvert chez le renne ou encore CRPV pour le lapin (Cottontail rabbit papillomavirus).

On peut classer les HPV selon différents critères tel que la comparaison d'un gène précis, ou en fonction de leur pouvoir pathogène ou encore en fonction de l'organe qu'ils infectent préférentiellement.

## 2.2 Classification phylogénétique des papillomavirus

Du fait de leurs similitudes (capsides non enveloppées, génomes circulaires à double brin d'ADN), les PV avaient initialement été regroupés avec les polyomavirus dans une seule famille, les *Papovaviridae*.

Cependant, du fait de leur taille de génome et organisations génomiques différentes, ainsi que l'absence de similitude majeure dans les séquences nucléotidiques ou d'acides aminés, le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) les a séparé en deux familles distinctes, les *Papillomaviridae* et les *Polyomaviridae*. [16]

Ainsi, les HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*, une famille de virus à ADN double brin, qui infectent les épithéliums de différents animaux.

Les HPV présentent une très grande diversité génétique. Près de deux cents types ont été répertoriés. [17]

La classification des *Papillomaviridae* est basée sur leur séquence génomique, plus précisément de la séquence du gène L1 codant pour la protéine majeure de capside [16]. Ainsi ils sont classés en genres, chacun étant identifié par une lettre grecque ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , etc.), puis en espèces portant un numéro, puis en type, sous-type et variants. [16]

Par exemple, le HPV-16, qui est associé au cancer du col de l'utérus, appartient au type HPV-16, à l'espèce 9 et au genre α des *Papillomaviridae*. Cette classification qui répond aux exigences des taxonomistes reflète parfois les propriétés biologiques des PV mais de nombreuses exceptions subsistent.

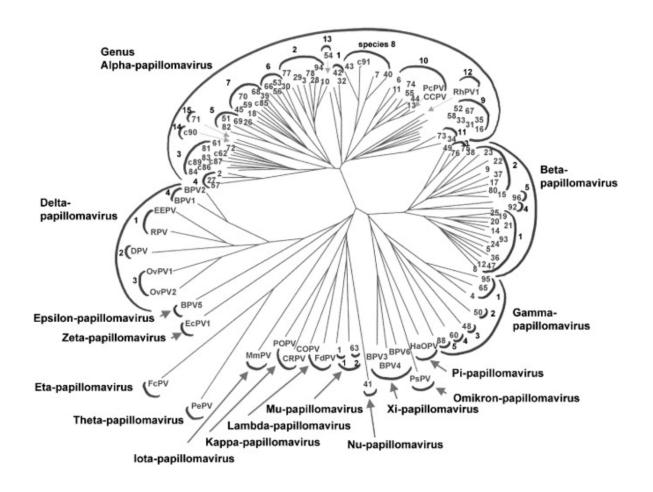


Figure 3 : Arbre phylogénétique des papillomavirus [18]

# 2.3 Classification des HPV en fonction du pouvoir oncogène

Près de 200 HPV ont été identifiés [19] mais toutes les infections à HPV ne se valent pas. Le patient est exposé à un risque de cancer qui varie en fonction du HPV en question. On distingue ainsi :

# 2.3.1 Les HPV à haut risque oncogène

Les HPV à haut risque sont les types les plus fortement associés au développement de cancers. Douze HPV HR ont été identifiés [19], les plus courant étant HPV-16 et HPV-18, qui sont responsables d'une grande proportion des CCU, ainsi que d'autres cancers, tels que les cancers de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis et de la gorge.

# 2.3.2 HPV à faible risque oncogène

Les HPV à faible risque sont moins susceptibles de provoquer le développement de cancers, mais ils peuvent causer des infections bénignes, telles que les verrues génitales ou les lésions précancéreuses de bas grade. Les types de HPV à faible risque les plus courants sont HPV-6 et HPV-11, qui sont associés aux verrues génitales.

1 (oncogènes)	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59
2A (probablement oncogènes)	HPV 68
2B (possiblement oncogènes)	HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97
3 (non classables comme oncogènes)	HPV 6 et 11

Figure 4 : Classification de HPV en fonction de leur pouvoir oncogène [20]

# 2.4 Classification des HPV en fonction de l'organe qu'ils infectent

On peut classer les HPV en deux catégories principales en fonction de l'organe qu'ils infectent : [21]

## 2.4.1 Les HPV à tropisme cutané

Ils infectent les cellules épithéliales de la peau. Ils peuvent entraîner la formation de tumeurs bénignes, telles que les verrues plantaires, mais ils sont également associés à certains cancers de la peau, notamment le carcinome spinocellulaire. ex HPV-1, HPV-2, HPV-3, HPV-4, HPV-27 et HPV-57.

# 2.4.2 Les HPV à tropisme muqueux

Ils infectent les cellules épithéliales des muqueuses génitales et buccales. Cette catégorie est subdivisée en deux sous-groupes distincts :

# 2.4.2.1 Les HPV à bas risque cancérogène

L'infection par ces virus peut conduire à la formation de tumeurs bénignes, telles que des condylomes. Ces verrues peuvent être gênantes, nécessitant parfois un traitement prolongé, et elles ont tendance à récidiver fréquemment. Exemple: HPV 6 et HPV 11.

# 2.4.2.2 Les HPV à haut risque cancérogène

Ces HPV également appelés oncogènes peuvent induire le développement de lésions précancéreuses qui, au fil de plusieurs années, voire des décennies, peuvent évoluer en cancer. Exemples: HPV 16 et 18.

Il est important de noter que certains types d'HPV peuvent infecter plusieurs sites anatomiques, et certains types peuvent présenter à la fois un tropisme cutané et mugueux.

Organotropisme	Types de lésions	Types viraux de HPV
cutané	- Verrues	1,2,3,4,7,10,57,60,63 27 et 49 en cas d'immunodépression
muqueuse génitale	- CCU - condylomes	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 6,11
oropharynx	<ul><li>hyperplasie</li><li>papillomes</li></ul>	13,32 6,11,16
larynx	- Papillomes	6,11,32

<u>Figure 5</u>: Génotypes viraux de HPV associés à leur organotropisme. [22]

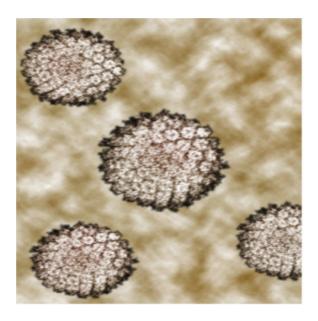
# 3 Structure du virus

# 3.1 Structure générale

Les HPV sont des petits virus nus c'est-à-dire non enveloppés (sans structure lipidique protectrice).

Leur matériel génétique, de l'ADN double brin épisomal, est contenu dans une capside protéique qui est un assemblage de protéines L1 et de quelques protéines L2.

Cette capside a une forme icosaédrique (sphère à 20 faces) et a un diamètre moyen de 55 nm. [23]



<u>Figure 6</u>: HPV au microscope [24]

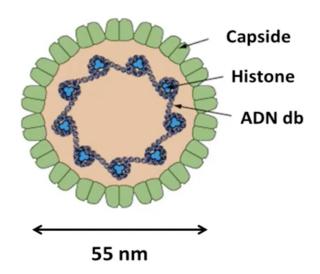


Figure 7 : Structure schématique du papillomavirus [25]

#### 3.2 Génome

Le génome des papillomavirus est relativement petit par rapport à d'autres virus. Il varie de 7 000 à 8 000 paires de bases d'ADN. [23] Les PV sont des virus à ADN double brin circulaire.

Leur génome est constitué d'une molécule d'ADN qui contient toutes les informations génétiques nécessaires à leur réplication et à la production de leurs protéines.

Même s'il peut varier d'un HPV à un autre, le génome est toujours organisé de la même manière en 3 régions :

- une région Early : 6 gènes codant pour les protéines précoces aux fonctions régulatrices de la réplication du virus et de la transcription des ARNm et oncogènes E6 et E7.
- une région Late : 2 gènes L1 et L2 qui codent les protéines structurales de la capside.
- et une région LCR : région de contrôle de la réplication et signaux de transcription des protéines virales.

Comme tous les virus, les PV utilisent les ressources de la cellule hôte pour répliquer leur génome. Ils infectent les cellules de la peau ou des muqueuses et exploitent les mécanismes cellulaires pour produire de nouvelles copies de leur génome et des protéines virales.

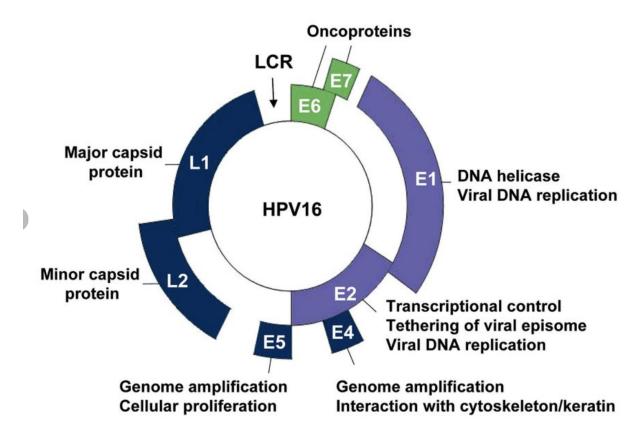


Figure 8 : Organisation du génome du HPV. [26]

- **Gène E1**: Le gène E1 code pour la protéine E1, qui est impliquée dans la réplication de l'ADN viral. Elle agit comme une hélicase, déroulant l'ADN viral pour permettre sa réplication.
- **Gènes E2 et E4**: Les gènes E2 et E4 codent pour des protéines qui régulent l'expression des autres gènes viraux et modifient la structure cellulaire pour faciliter la réplication virale. La protéine E2 est également impliquée dans la régulation du cycle cellulaire.
- **Gène E5**: Le gène E5 code pour la protéine E5, qui joue un rôle dans la transformation cellulaire. Cette protéine peut interagir avec des récepteurs cellulaires et contribuer à la croissance cellulaire anormale.
- Gène E6: Le gène E6 code pour la protéine E6, qui est l'une des protéines les plus importantes pour le développement du cancer. La protéine E6 peut dégrader une protéine appelée p53, qui est un suppresseur de tumeur naturel dans les cellules. En éliminant p53, la protéine E6 permet aux cellules infectées par le HPV de survivre et de se diviser de manière incontrôlée, ce qui peut conduire à la formation de tumeurs.
- **Gène E7**: Le gène E7 code pour la protéine E7, qui a un rôle similaire à E6 dans la transformation cellulaire. La protéine E7 peut interférer

avec la fonction d'autres protéines de régulation du cycle cellulaire, ce qui favorise la croissance anormale des cellules infectées.

- **Gène L1** : code pour la protéine majeure L1 constituant la capside.
- Gène L2 : code pour la protéine mineure L2 de la capside.

Viral gene	Function
E1	<ul> <li>ATP-dependent helicase essential for viral genome replication</li> <li>Recruits host cell DNA replication proteins</li> </ul>
E2	<ul> <li>Activates or represses viral gene transcription</li> <li>Initiates viral DNA replication by interacting with E1</li> <li>Tethers viral genomes to host chromosomes in mitosis</li> </ul>
E4	<ul> <li>Expressed during later stages of infection</li> <li>Amplifies viral genome</li> <li>Role in viral synthesis</li> <li>Promotes and contributes to virion release</li> </ul>
E5	<ul> <li>Activates mitogenic signaling pathways</li> <li>Inhibits MHC I expression</li> <li>suppression of IFN-κ</li> <li>modulates transit of signaling proteins through ER</li> <li>Alters activity of EGFR</li> <li>Enhances transforming abilities of E6 and E7</li> <li>Prevents keratinocyte differentiation</li> </ul>
L1	Major viral capsid protein
L2	<ul> <li>Minor viral capsid protein, involved in encapsidation of viral DNA</li> <li>Associates with viral DNA to assist with trafficking to host nucleus</li> </ul>

<u>Figure 9</u>: Résumé des principales fonctions des protéines codées dans le génome du HPV. [27]

Bien que le génome du HPV ne code que pour huit protéines, ces dernières affectent des centaines de voies cellulaires dans les cellules cibles de l'hôte afin réprimer les réponses de l'hôte et de répliquer efficacement son ADN viral. [27]

# 3.3 Capside

La capside est une structure protéique organisée selon une symétrie icosaédrique dans laquelle est renfermé le génome du virus. Les 72 capsomères qui constituent cette capside sont composés d'un assemblage de protéines L1 et L2. [28]

# 4 Modes de transmission et facteurs de risque

#### 4.1 Modes de transmission

HPV est un virus ubiquitaire, très résistant à la chaleur et à la dessiccation [29], hautement transmissible ce qui en fait l'IST la plus fréquente au monde. En effet, la majorité des adultes sexuellement actifs seront exposés à un ou plusieurs HPV au cours de leur vie. [30] On distingue trois modes de transmission principaux : [31]

#### 4.1.1 La voie sexuelle

C'est le mode de transmission le plus courant. Le HPV se transmet par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse. [30] Lors de rapports sexuels avec ou sans pénétration, y compris lors de pratiques orales ou anales.

Le préservatif diminue le risque mais ne constitue pas une protection totale car il ne recouvre pas totalement les parties génitales. [31]

#### 4.1.2 La voie cutanée ou voie horizontale

Le HPV étant très résistant à la chaleur et à la dessiccation, cela rend possible la transmission par contact direct ou indirect avec des objets ou des surfaces contaminés, comme les vêtements, les sous-vêtements, à la piscine, etc. Ce mode de transmission est possible mais rare.[8]

# 4.1.3 La voie périnatale ou voie verticale

Le HPV se transmet de la mère infectée à son bébé lors de l'accouchement, surtout par les voies naturelles. Le virus peut provoquer des lésions au niveau du larynx du nouveau-né, appelées papillomatose laryngée, qui nécessitent un traitement chirurgical répété et peuvent entraîner des séquelles au niveau des cordes vocales.

La contamination in utero est également possible par passage du virus à travers le placenta. [30]

Remarque: il n'y a pas de transmission par le sang ou par le lait maternel, l'auto-inoculation est possible (exemple par grattage de verrues) et la transmission salivaire est possible mais exceptionnelle. [30]

# 4.2 Facteurs de risque favorisant la transmission

De par le mode de transmission essentiellement par voie sexuelle, les facteurs de risque sont principalement liés au comportement de l'individu : [8]

- précocité des rapports sexuels ;
- nombre de partenaires sexuels ;
- un partenaire ayant lui même eu de nombreux partenaires ;
- le type de rapports ;
- antécédents d'autres IST.

# 5 Caractéristiques de l'infection par le HPV

Les HPV sont des petits virus strictement épithéliotropes, qui infectent les tissus malpighiens.

Un épithélium malpighien est un épithélium pavimenteux stratifié ce qui signifie qu'il est composé de plusieurs couches de cellules et que les cellules des couches superficielles sont aplaties.

Les épithélium malpighiens peuvent être kératinisés ou non. On rencontre les premiers au niveau de l'épiderme quant aux seconds, ils sont retrouvés dans l'oesophage, la cavité buccale, la cavité vaginale et le canal anal.

Une des caractéristiques principales d'un tissu malpighien est qu'il est en perpétuel renouvellement de la base vers la périphérie. [32]

Ainsi les nouvelles cellules naissent au niveau de la couche basale et les plus anciennes cellules sont aussi les plus superficielles, meurent et desquament. Les HPV infectent les cellules des couches basales des tissus malpighiens et vont se développer parallèlement aux cellules au sein de ce tissu : les différentes étapes du cycle complet de multiplication sont étroitement liées à la différenciation des cellules épithéliales.

#### 5.1 Histoire naturelle de l'infection

La transmission du HPV s'effectue généralement par contact cutanéo-muqueux. Le virus s'introduit profondément dans l'épithélium par le biais de brèches ou micro lésions dûes à l'activité sexuelle.

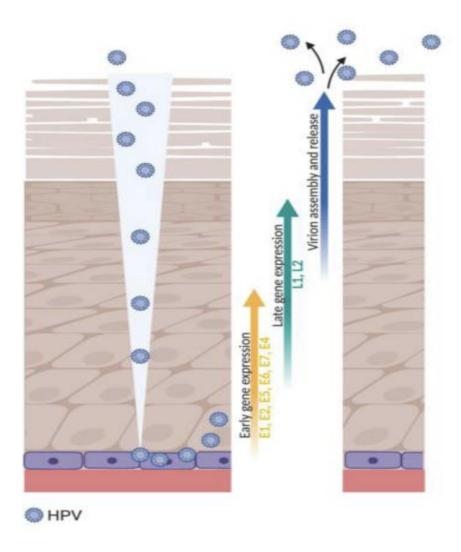
Après attachement et décapsidation, le génome viral s'introduit dans le noyau cellulaire où il va pouvoir se répliquer. Le comportement du virus dépend de la phase dans laquelle il se trouve parmi ces trois possibles :

# • Infection Latente ou phase Non Productive :

Cette phase se caractérise par une absence d'infection active et de réplication virale. Le virus HPV persiste dans l'organisme sans exprimer ses gènes viraux tardifs et sans produire de particules virales. L'épithélium apparaît sain. Le HPV peut se réactiver après des années de latence pour entrer en phase productive.

## • Infection Productive :

L'infection productive se caractérise par l'expression des gènes viraux tardifs (L1 et L2) dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium par exemple le col de l'utérus ce qui permet la réplication du virus et l'expression de particules virales complètes dans les cellules de surface. Les virions sont relargués dans l'environnement par desquamation.



<u>Figure 10</u>: cycle de vie du HPV: infection, amplification, assemblage et relargage des virions. [27]

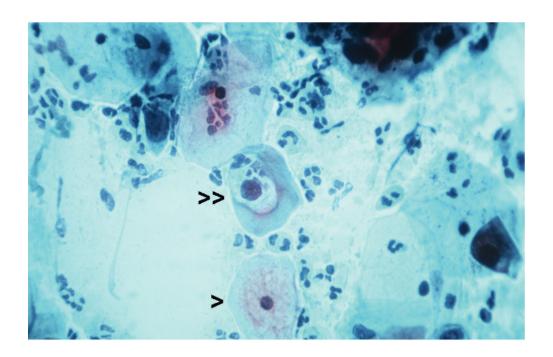
L'expression des gènes évoluent avec le niveau de différenciation des kératinocytes. Les gènes tardifs ne sont transcrits qu'à partir d'un certain niveau de différenciation. Après assemblage de la capside, les virions sont relargués dans l'environnement.

#### Infection Transformante :

Cette phase peut survenir après une infection productive aiguë dans les couches basales ou de manière concomitante. L'expression des gènes viraux précoces (E6 et E7) dans les couches basales conduit à une instabilité chromosomique et à une perturbation du cycle cellulaire. L'intégration du génome viral à la cellule hôte induit un effet cytopathogène entraînant des modifications morphologiques de la cellule alors appelée koïlocyte. La présence de ces koïlocytes, associée à d'autres tests constitue un signe pathognomonique de l'infection à HPV.

Ces koïlocytes peuvent être caractérisés par :

- un hyperchromatisme, c'est-à-dire une chromatine disposée en mottes irrégulières alors que dans une cellule normale, le noyau possède une chromatine fine ;
- une augmentation du rapport nucléocytoplasmique ;
- une anisocytose: inégalité de taille des cellules, les unes par rapport aux autres;
- une anisocaryose: inégalité de taille des noyaux des cellules, les uns par rapport aux autre ;



<u>Figure 11</u> : Cytologie : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes. [33]

flèche simple = cellule normale ; double flèche = koïlocyte avec clarification périnucléaire du cytoplasme.

En cas de persistance de l'infection, la prolifération de ces cellules atypiques va être à l'origine d'une désorganisation intra-épithéliale. En fonction du niveau d'atteinte et de désorganisation de l'épithélium on va pouvoir définir des stades d'infection du col de l'utérus :

- Lésions Intra épithéliales de bas grade ou LSIL (anciennement CIN1) si les lésions atteignent moins d'un tiers de la hauteur de l'épithélium.
- Lésions Intra épithéliales de haut grade ou HSIL (anciennement CIN2 et CIN3) si l'atteinte touche plus du tiers de la hauteur.
- Carcinome In situ avant le franchissement de la membrane basale.
- Cancer invasif avec risque de dissémination à distance sous forme de métastases si franchissement de la membrane basale.
   [34]

Le développement du cancer repose non seulement sur la perturbation de la régulation du cycle cellulaire, mais également sur des anomalies du système immunitaire, ce qui permet au virus de rester "caché" et de ne pas déclencher de réponse inflammatoire. [24]

Il peut se passer des années entre l'infection et le début de lésions et encore des années entre l'apparition de lésions et le développement d'un cancer.

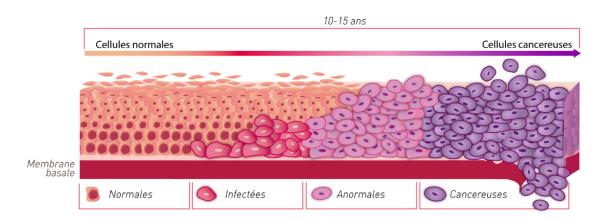


Figure 12: Devenir d'un épithélium infecté par un HPV oncogène [35]

#### 5.2 Clairance virale

L'infection à HPV est l'IST la plus fréquente. La majorité de ces infections est asymptomatique et dans 90% des cas le virus devient indétectable dans les 2 ans. [36] C'est le phénomène de clairance virale : pendant les premières étapes des infections par le HPV, le système immunitaire inné crée un microenvironnement pro-inflammatoire en recrutant des cellules de l'immunité innée pour éliminer les cellules infectées, initiant ainsi une réponse immunitaire acquise efficace. [37]

Moins de 1 % des personnes infectées développeront une infection persistante. Parmi ces derniers, seule une minorité développera une lésion. Le système immunitaire élimine la plupart des lésions de bas grade et jusqu'à 70 % des lésions de haut grade. [34]

	Régression	Persistance	Évolution vers CIN supérieure	Risque cancer infiltrant
CIN 1	60 %	30 %	10 %	1 %
CIN 2	40 %	30 %	20 %	5 %
CIN 3	30 %	>60 %		>12 %

Figure 13: Probabilités d'évolution des lésions CIN. [38], [39]

### 5.3 Phénomène d'échappement

Les HPV et notamment les HPV à haut risque sont en mesure de déployer un large éventail de stratégies pour échapper à la surveillance immunitaire, créant un micro environnement anti-inflammatoire. [37] C'est le phénomène d'échappement : en modulant l'expression de certaines protéines virales, en altérant la présentation d'antigènes, en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires, et en interférant avec les voies de signalisation immunitaire, le virus se rend "invisible" et persiste dans l'organisme ce qui a pour effet d'augmenter le risque de développer des lésions plus graves. [24] [40]

#### 5.4 Cancérisation

#### 5.4.1 Rôle des oncoprotéines E6 et E7

L'infection par un HPV à haut risque provoque une perturbation grave du cycle cellulaire, provoquant la division incontrôlée des cellules infectées et la formation de lésions précancéreuses qui en cas de persistance peuvent progresser vers un cancer invasif.

Le cycle cellulaire d'une cellule est le processus par lequel une cellule se divise pour produire deux cellules filles identiques. Il se compose de plusieurs phases : la phase G1 (croissance cellulaire), la phase S (réplication de l'ADN), la phase G2 (préparation à la division cellulaire), et la phase M (division cellulaire). Le passage d'une phase à l'autre est très contrôlé et les protéines E6 et E7 du HPV-HR interfèrent avec les régulateurs clés du cycle cellulaire.

E6 inactive la protéine p53 qui normalement surveille et répare les dommages à l'ADN. (p53 est appelé suppresseur de tumeur).

E7 cible la protéine pRb (protéine rétinoblastome), qui maintient normalement le cycle cellulaire sous contrôle en empêchant la progression en phase S, déclenchant ainsi la réplication de l'ADN même en présence de dommages ou d'anomalies génétiques.

E6 et E7 contribuent également à l'immortalisation cellulaire en empêchant l'apoptose, permettant aux cellules infectées de continuer à se diviser indéfiniment, caractéristique des cellules cancéreuses.

L'intégration de l'ADN du HPV dans l'ADN de l'hôte jouerait un rôle crucial dans la carcinogenèse cervicale, en perturbant les cadres de lecture ouverts E1/E2 du génome du HPV et entraînant la perte subséquente de la régulation contrôlée par E2 sur E6 et E7.

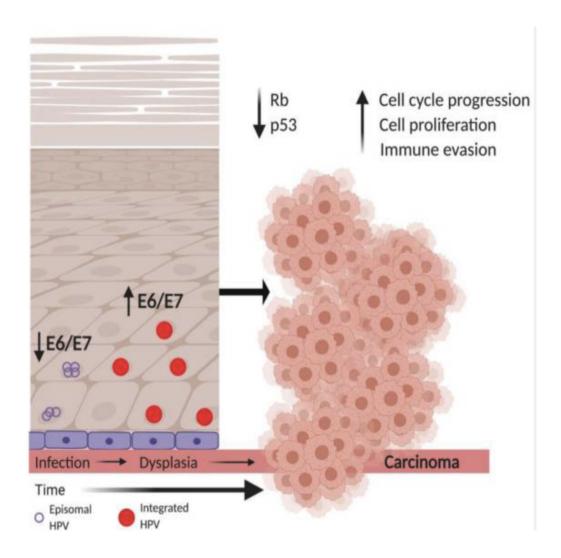


Figure 14: Expression des oncoprotéines au cours du cycle de vie du HPV. [27]

Plus précisément, E6 se lie à p53, ce qui conduit à sa dégradation par ubiquitination médiée par E6AP (E6-associated protein). Préalablement E6 doit se lier à la protéine E3-ligase E6AP, car ni E6 ni E6AP ne peuvent se lier à p53 seuls.

Seules les protéines E6 et E7 de HPV-HR peuvent se lier à p53 et pRb, ce qui confirme que les cancers liés au HPV proviennent uniquement des types de HPV-HR.

La dégradation de p53 entraîne l'inactivation de l'une de ses cibles, p21 (également connue sous le nom de p21WAF1/Cip1), un inhibiteur de la kinase dépendante des cyclines, qui empêche les cellules d'entrer en phase S en favorisant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1.

E7 cible pRb pour l'ubiquitination, ce qui libère les facteurs de transcription E2F, qui transcrivent les cyclines E, cycline A et p16INK4A, un inhibiteur de CDK4/6, forçant ainsi les cellules à entrer prématurément en phase S.

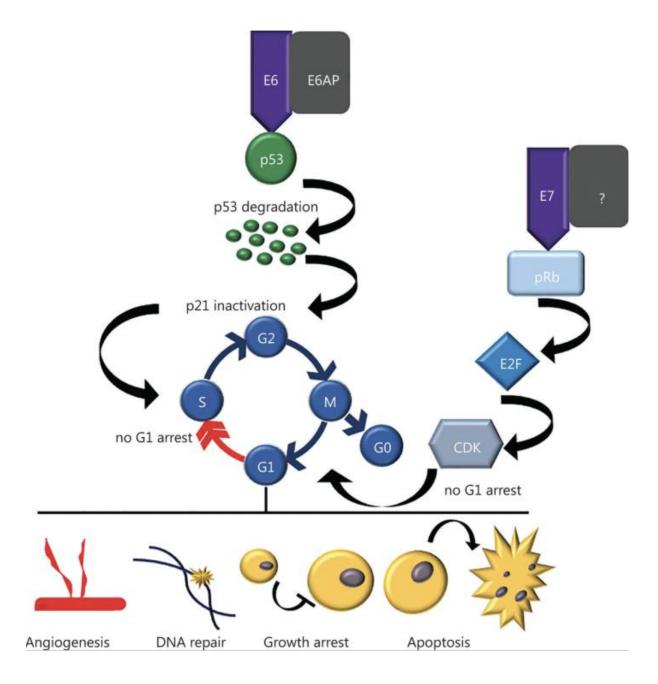


Figure 15 : Effets des oncoprotéines E6 et E7 sur les processus cellulaires [41]

Les oncoprotéines virales E6 et E7 peuvent influencer l'angiogenèse, la réparation de l'ADN, l'arrêt de la croissance et l'apoptose en perturbant l'arrêt en phase G1. E6 se lie à E6AP, puis se lie à p53 et favorise sa dégradation par ubiquitination. Ainsi, la fonction de p53 en tant que suppresseur de tumeur est réduite, et le cycle cellulaire n'est pas correctement contrôlé par p21, un inhibiteur de la kinase dépendante des cyclines qui garantit le point de contrôle G1/S. E7 entraîne la dégradation de pRb, la protéine rétinoblastome

qui agit en tant que suppresseur de tumeur. En raison de l'inhibition de RB par E7, les cellules peuvent entrer en phase S sans arrêt en phase G1. [41]

# 5.4.2 Facteurs de risque de cancer

Certaines populations sont plus à risque de développer des cancers HPV induits notamment les personnes immunodéprimées chez qui la prévalence des infections à HPV est en moyenne 2 à 4 fois plus élevée dûe à une diminution de la clairance virale (et donc une plus grande persistance des infections) et à une augmentation du risque de réactivation d'infections latentes.

Parmi ces personnes immunodéprimées on retrouve :

- Patients séropositifs VIH (selon niveau de CD4)
- Patients greffés : reins, cœur, foie, poumons...
- Patients souffrant de maladies autoimmunes sous immunomodulateurs ou immunosupresseurs telles que Lupus érythémateux disséminé (LED), la sclérose en plaques (SEP), Crohn, polyarthrite rhumatoïde (PR)...
- Patients greffés de moelle osseuse...

Exemple : le risque de développer un cancer anal est 60 fois supérieur à celui de la population non infectée par le VIH : une surveillance accrue et adaptée peut être nécessaire.

En plus de l'immunodépression d'autres facteurs de risque de développer un cancer ont été identifiés tel le tabagisme, la co-infection par une autre IST, la multiparité ou l'usage prolongé de contraceptifs. [41]

# 6 Manifestations bénignes de l'infection à HPV

Dans certains cas, l'infection à HPV notamment bas risque va persister et provoquer selon le type de HPV et la localisation des manifestations cliniques qui peuvent apparaître très longtemps après l'infection.

#### 6.1 Manifestations cutanées

Les verrues cutanées, connues sous le nom de verrues vulgaires, sont des excroissances non cancéreuses de la peau qui peuvent apparaître sur

différentes parties du corps, comme les mains, les doigts, les pieds, les bras ou le visage. De taille variable, elles ont une apparence rugueuse, épaisse et une surface irrégulière.

Généralement causées par des types de HPV à faible risque, tels que les types 2 et 4, l'infection se produit généralement par un contact direct avec une peau infectée (possibilité d'auto-contamination) ou des objets contaminés.

Bien qu'elles soient généralement bénignes et qu'elles ne présentent pas de risque pour la santé, elles peuvent être inesthétiques et peuvent parfois être douloureuses, surtout lorsqu'elles se forment sur des zones de pression, comme la plante des pieds.

En fonction de la taille et de l'emplacement, il existe de nombreuses options de traitement pour éliminer les verrues cutanées soit en cabinet médical soit directement en vente libre, notamment l'utilisation de médicaments topiques à base d'acide salicylique sous forme de liquide, de gel ou de pansement adhésif, la cryothérapie au Dimethyl Ether ou à l'azote liquide, l'électrocautérisation, la cautérisation au nitrate d'argent, le laser ou même, en cas de résistance, la chirurgie.

### 6.2 Manifestations anogénitales

Une infection par certains types de HPV, en particulier les types HPV à bas risque, tels que les types 6 et 11 peut provoquer des verrues génitales également appelés condylomes acuminés.

Il s'agit de petites excroissances, isolées ou se présentant en grappes, de couleur chair, grisâtre ou rosâtre, qui se forment sur la peau ou les muqueuses des organes génitaux ou de l'anus la région péri-anale. Elles sont généralement bénignes mais peuvent être gênantes, causer des démangeaisons ou être douloureuses.

Elles sont transmises par contact sexuel, y compris les rapports vaginaux, anaux ou oraux, par contact cutané direct avec une zone infectée et peuvent se développer chez les hommes et les femmes.

En ce qui concerne la prise en charge des condylomes, différentes approches sont disponibles, notamment l'utilisation de médicaments topiques ou le recours à des techniques physiques telles que la cryothérapie, le laser ou l'électrocoagulation.

En première intention, ce sont des médicaments topiques qui sont généralement utilisés. Ces médicaments, tels que l'imiquimod ou le podophyllotoxine, sont appliqués directement sur les verrues pour les détruire progressivement. Ils doivent être utilisés selon les instructions du médecin et peuvent nécessiter plusieurs semaines de traitement. [29]

Condyline 0,5%® est un cytotoxique local à base de podophyllotoxine. Ce médicament contient une substance d'origine végétale qui empêche les cellules de se diviser et les détruit. [42] [43]

Aldara® (Imiquimod) est un immunomodulateur : il agit sur la réponse immunitaire de l'organisme et s'oppose localement à la prolifération anormale des cellules. [44]

# 6.3 Papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une affection respiratoire rare provoquée principalement par les HPV 6 et HPV 11.

Elle se caractérise par la croissance de papillomes exophytiques sur la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures (VADS), avec une préférence marquée pour le larynx (observée dans plus de 95% des cas).

Cette maladie peut affecter deux groupes principaux de patients : les enfants de moins de 12 ans, avec un pic d'incidence entre 5 et 9 ans, connue sous le nom de PRR juvénile, et les jeunes adultes dont les symptômes apparaissent entre 20 et 40 ans, désignée alors comme PRR adulte.

La PRR juvénile est rare, avec une prévalence estimée à 4 cas pour 100 000 enfants exposés à l'HPV. En ce qui concerne la forme adulte, sa prévalence est d'environ 1,8 cas pour 100 000 personnes, affectant davantage les hommes que les femmes.

La localisation, le nombre et la taille des papillomes peuvent provoquer différents symptômes tels que des difficultés respiratoires, une voix enrouée, une toux, une respiration sifflante et des problèmes de déglutition.

Le seul traitement existant actuellement est l'exérèse chirurgicale mais les papillomes peuvent réapparaître après leur retrait d'où la nécessité d'interventions chirurgicales répétées pour maintenir les voies respiratoires dégagées.

La transmission du HPV à l'enfant peut se produire au cours de l'accouchement si la mère est porteuse du virus mais la transmission peut également se produire après la naissance.

La vaccination contre le PV, chez les filles et les garçons, est la principale recommandation à ce jour dans la prévention de la PRR. [45] [46]

# 7 Diagnostic

Le diagnostic d'une infection par le HPV ou de ses complications repose sur différents examens qui peuvent être associés.

### 7.1 L'examen clinique

Il consiste à examiner la peau, les organes génitaux ou la gorge à la recherche de verrues, de condylomes ou autres lésions visibles à l'œil nu.

#### 7.2 Prélèvements

### 7.2.1 Le frottis du col utérin (ou "frottis cervical")

Il s'agit d'une technique de prélèvement effectué sur la partie de l'utérus débouchant dans le vagin et appelée col utérin.

Cet examen sert à recueillir superficiellement des cellules du col qui sont ensuite examinées au microscope ou à réaliser un test HPV-HR (test Human Papilloma Virus Haut Risque) à la recherche de la présence de l'ADN du virus HPV. [47]

### 7.2.2 L'auto-prélèvement vaginal

Il s'agit d'une alternative destinée aux femmes qui ne pratiquent pas de frottis cervico-utérin. Cette méthode permet à la patiente de réaliser le prélèvement elle-même, confortablement chez elle, à l'aide d'un kit spécifique. Contrairement au frottis cervico-utérin, le prélèvement se fait au niveau du vagin, et non du col de l'utérus. Il consiste à prélever à l'aide d'un grand coton-tige quelques cellules en effectuant un léger frottement des parois vaginales.

Cette procédure est à la fois simple, rapide et indolore, et peut être effectuée en suivant les instructions fournies dans le kit. Une fois le prélèvement réalisé, l'échantillon est envoyé au laboratoire pour analyse.

# 7.3 Techniques de dépistage

### 7.3.1 L'examen cytologique

Il consiste à réaliser un frottis cervico-vaginal chez la femme, qui permet de prélever des cellules du col de l'utérus et à les analyser au microscope après fixation et coloration afin de détecter des anomalies cellulaires. Il est recommandé chez les femmes âgées de 25 à 30 ans, tous les trois ans après deux frottis normaux consécutifs.

#### 7.3.2 Le test HPV-HR

Il s'agit d'un test qui permet de détecter la présence d'ADN des virus HPV à haut risque cancérigène dans les cellules prélevées par frottis cervico-vaginal. Cette technique repose sur la PCR en temps réel.

Ce test est très fiable et permet d'identifier les femmes qui ont un risque élevé de développer un cancer du col de l'utérus. Il est recommandé chez les femmes âgées de 30 à 65 ans, tous les cinq ans après un test négatif.

### 7.3.3 La colposcopie

Elle a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie.

Grâce à des colorants (acide acétique et lugol) appliqués directement sur la muqueuse et une observation au colposcope (loupe binoculaire), les lésions précancéreuses peuvent être mises en évidence. La colposcopie permet également de guider une biopsie.

### 7.4 Prise en charge des lésions précancéreuses

Dans le but de prévenir la progression des lésions précancéreuses du col de l'utérus vers un cancer invasif, les différentes options de traitement visent à éliminer ou à détruire les cellules anormales.

Elles sont choisies en fonction de la gravité de la lésion, de l'âge de la patiente, de son désir de futurs enfants et d'autres facteurs médicaux, dans le but de maximiser l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires et les conséquences à long terme. Ainsi, il peut s'agir :

- L'élimination locale par vaporisation au laser.
- La conisation qui une procédure qui consiste à retirer une partie du col de l'utérus, suivie d'une analyse histologique de l'échantillon prélevé. La profondeur de la conisation est déterminée en fonction des résultats de l'examen colposcopique, notamment la localisation de la zone de

jonction, ainsi que la présence ou l'absence d'anomalies glandulaires. Chez les femmes jeunes et nullipares, l'objectif est de minimiser autant que possible la quantité de tissu cervical retirée, tout en garantissant des marges de tissu sain. [38]

# 8 Stratégie de prévention

La prévention primaire du HPV se réfère aux mesures prises pour lutter contre l'infection initiale par le HPV. Cela comprend principalement la vaccination, qui vise à immuniser les individus contre les types de HPV à haut risque.

La prévention secondaire du HPV vise à détecter et à traiter les infections ou lésions causées par le virus avant qu'elles ne progressent vers des stades plus avancés ou précancéreux. Cela est réalisé grâce à des dépistages réguliers, notamment par le biais de tests de frottis cervicaux et de tests de dépistage de l'ADN du HPV.

### 8.1 Prévention primaire

La prévention primaire anti-HPV fait référence aux mesures prises pour prévenir l'infection initiale par le HPV. Elle vise à réduire la transmission du virus et à prévenir les infections à HPV à haut risque, qui peuvent entraîner des maladies telles que le cancer du col de l'utérus, les verrues génitales et d'autres cancers liés.

La principale méthode de prévention primaire contre le HPV est la vaccination. Afin de maximiser leur efficacité, les vaccins anti-HPV sont administrés avant l'exposition au virus et visent à induire une immunité spécifique contre les types de HPV à haut risque. La vaccination est donc recommandée pour les jeunes adolescents avant l'entrée dans la vie sexuelle. La vaccination sera plus largement abordée dans la deuxième partie de ce travail.

En plus de la vaccination, d'autres mesures de prévention primaire peuvent être adoptées :

 L'éducation et la sensibilisation : le but est de fournir des informations sur le HPV, ses modes de transmission, les risques associés et les avantages de la vaccination ainsi que de sensibiliser les individus à l'importance de la protection contre le HPV et à la réduction des

- comportements à risque, tels que les rapports sexuels non protégés et le nombre élevé de partenaires sexuels.
- L'utilisation de préservatifs : bien que les préservatifs ne puissent pas fournir une protection complète contre le HPV, ils peuvent réduire le risque de transmission du virus lors des rapports sexuels.
- La lutte contre le tabagisme qui est un facteur de risque de développer des formes graves d'infection à HPV par diminution de l'immunité.

En combinant la vaccination, l'éducation et la sensibilisation, la prévention primaire anti-HPV vise à réduire la prévalence de l'infection à HPV et à prévenir ses conséquences néfastes.

#### 8.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire anti-HPV se concentre sur la détection précoce et le traitement des infections à HPV ou des lésions précancéreuses associées au virus. L'objectif est d'identifier les problèmes de santé liés au HPV dès qu'ils se développent, afin de pouvoir intervenir rapidement et réduire les risques de complications à long terme.

En France, ces dernières années, il y a eu un changement majeur en ce qui concerne le dépistage du CCU, passant d'un dépistage individuel opportuniste à un dépistage organisé.

En effet, il existe à ce jour trois programmes de dépistage organisé pour détecter certains types de cancers à un stade précoce, à savoir :

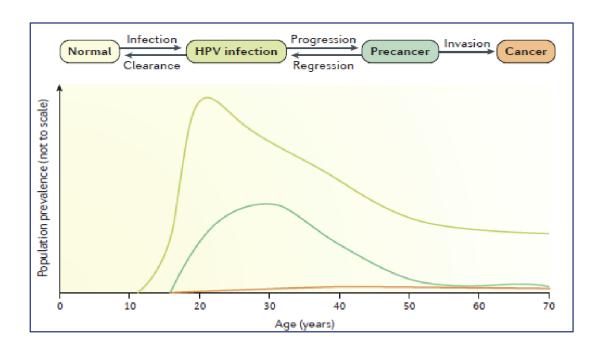
- Dépistage du cancer du sein : Les femmes de 50 à 74 ans sont invitées à passer une mammographie tous les deux ans pour détecter les anomalies mammaires, y compris les cancers du sein.
- Dépistage du cancer colorectal : les femmes et hommes de 50 à 74 ans sont invités à réaliser un test de dépistage tous les deux ans pour rechercher du sang dans les selles suivi d'une coloscopie si nécessaire. Il s'agit d'un test immunologique simple et rapide. On peut effectuer le prélèvement chez soi à l'aide d'un kit que l'on peut se procurer à l'occasion d'une consultation auprès de son médecin (généraliste, gynécologue, gastro-entérologue) ou auprès de son pharmacien. [48]
- Dépistage du CCU : les femmes de 25 à 65 ans sont invitées à faire un FCU et/ou un test HPV-HR pour détecter les anomalies précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus.

Le deuxième changement majeur dans la stratégie de dépistage a été l'adoption du test HPV HR en tant que méthode de dépistage primaire pour les femmes de plus de 30 ans.

Un test HPV HR positif améliore de 20 % la détection de lésions de haut grade par rapport à une cytologie, ce qui montre une sensibilité accrue dans la détection des lésions précancéreuses.

Cela permet une détection plus précoce des lésions précancéreuses par rapport à la cytologie traditionnelle. En outre, un test HPV négatif a une très bonne valeur prédictive négative c'est à dire qu'il offre une certaine sécurité à long terme (plus de 5 ans), ce qui permet d'espacer les dépistages sans augmenter le risque de développer des lésions de haut grade pendant cet intervalle.

Le test HPV HR est hautement efficace pour détecter la présence du virus, mais il ne fournit pas d'informations sur la présence éventuelle de lésions (bonne sensibilité mais faible spécificité). Étant donné la prévalence importante chez les femmes de moins de 30 ans, ce test n'est pas utilisé comme méthode de dépistage primaire pour cette tranche d'âge car il déclencherait trop de prises en charge (avec leur lot de désagréments et de retentissements) pour des infections qui s'éliminent naturellement pour la majorité. [49]



<u>Figure 16</u>: Prévalence des infections à HPV, des lésions intraépithéliales de haut grade (HSIL) et du cancer par âge. [50]

Le programme national de dépistage organisé tel qu'il existe depuis 2018 s'organise de la façon suivante :

• Entre 25 et 29 ans, après deux premiers FCU réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux, un frottis est recommandé tous les 3 ans.

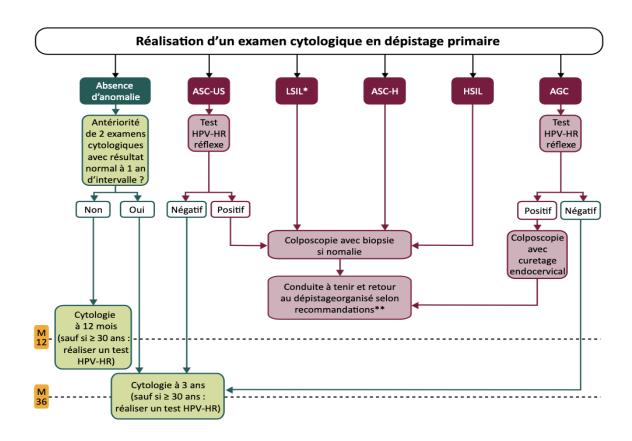


Figure 17 : Algorithme de dépistage du CCU pour les femmes de 25 à 29 ans. [51]

• À partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans, le test HPV nécessitant également un frottis est plus efficace que l'examen cytologique. Il doit être réalisé tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 65 ans. [52]

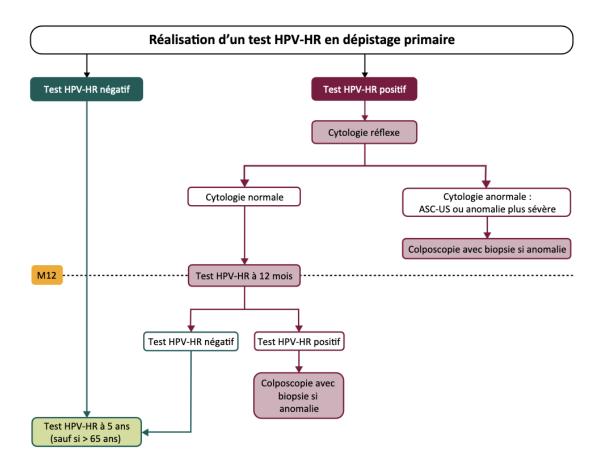


Figure 18: Algorithme de dépistage du CCU pour les femmes de 30 à 65 ans. [51]

Le dépistage systématique avant l'âge de 25 ans n'est pas recommandé car les lésions mettent plusieurs années à apparaître et cela peut aussi entraîner des traitements excessifs d'infections qui seraient naturellement éliminées. En revanche, après l'âge de 65 ans, il convient d'envisager un dépistage personnalisé, en prenant en compte la situation individuelle de chaque patiente, en particulier celles qui ont été mal suivies ou ayant des antécédents de pathologies HPV-induites. [53]

Remarque : ces préconisations de dépistage ne s'appliquent pas aux femmes immunodéprimées, à celles qui ne sont pas régulièrement suivies, ni à celles qui ont des saignements utérins inexpliqués. Enfin, pour les femmes ayant déjà été traitées pour une lésion de haut grade, l'intervalle entre les dépistages est réduit à 3 ans.

# PARTIE 2: Vaccination et Couverture vaccinale

#### 1 Généralités sur la vaccination

#### 1.1 Histoire de la vaccination

La vaccination est une pratique ancienne qui remonte à plusieurs siècles. Voici quelques faits marquants d'une recherche continue.

Les premières traces d'utilisation des principes de la vaccination remonteraient au 7ème siècle où des bouddhistes indiens buvaient du venin de serpent dans le but de « s'immuniser » contre l'effet de cette toxine. [54]

On trouve ensuite des indices de variolisation, mère de la vaccination, dès le 10ème siècle en Chine. [54]

En 1796, Edward Jenner, un médecin de campagne anglais, remarqua que la vaccine, une maladie bénigne présente chez les vaches, avait des similitudes avec la variole et que les femmes qui trayaient les vaches et qui contractaient la vaccine semblaient être protégées contre la variole lors des épidémies. Pour vérifier cette observation, le Dr Jenner décida d'inoculer la vaccine à un jeune garçon, James Phipps, puis de lui administrer la variole : l'enfant ne développa pas la maladie. On considère qu'il s'agit là de la première vaccination. [55]

1885 : Louis Pasteur, physicien et chimiste français, développe le premier vaccin contre la rage en utilisant un virus atténué. Cette avancée majeure ouvre la voie à d'autres vaccins basés sur des virus affaiblis ou inactivés. [55]

1921 : Albert Calmette et Camille Guérin développent le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) pour la prévention de la tuberculose. [55]

Les anatoxines contre la diphtérie et le tétanos, développées par le vétérinaire français Gaston Ramon entre 1923 et 1927, sont considérées comme les premiers vaccins bactériens modernes. [54]

Dans les années 1970, Philippe Maupas, virologue français développe un premier vaccin contre l'hépatite B, qui fut préparé à partir d'extraits du sang de patients atteints de la maladie. À partir de 1980, le vaccin contre l'hépatite B

commence à être fabriqué par génie génétique : l'antigène vaccinal est produit en utilisant des cellules de levure de bière ou de hamster auxquelles a été ajouté un gène viral. [55]

1977 : La variole devient la première maladie infectieuse éradiquée grâce à la vaccination systématique à l'échelle mondiale.

**2006** : Le vaccin contre le HPV est introduit pour prévenir les infections à HPV et réduire le risque de cancers liés à ce virus, notamment le CCU.

2020: Mise sur le marché des premiers vaccins à ARMm contre la covid. Ces vaccins consistent à injecter de l'ARNm codant pour une protéine spécifique du virus afin de déclencher la réponse immunitaire contre le virus. [55]

# 1.2 Principes généraux de la réponse immunitaire

Le système immunitaire se compose de l'immunité innée et de l'immunité adaptative au sein desquelles interviennent de manière séquentielle et coordonnée de nombreux acteurs.

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme. Elle est rapide et non spécifique, c'est-à-dire qu'elle ne reconnaît pas un type d'agent pathogène particulier. L'immunité adaptative est la deuxième ligne de défense de l'organisme. Elle est plus lente que l'immunité innée, mais elle est plus spécifique et plus efficace.

L'immunité acquise peut être divisée en deux types : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. La première est principalement médiée par les anticorps, également appelés immunoglobulines, qui sont produits par les lymphocytes B. Ces anticorps circulent dans le sang et les fluides corporels pour neutraliser les agents pathogènes et les toxines, empêchant ainsi leur propagation dans l'organisme. L'immunité humorale est efficace contre les infections causées par des agents pathogènes circulant librement dans les liquides corporels, tels que les bactéries et les virus.

L'immunité cellulaire est quant à elle principalement assurée par les lymphocytes T, qui reconnaissent et éliminent les cellules infectées par des agents pathogènes. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) détruisent directement les cellules infectées, tandis que les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) jouent un rôle de coordination en activant d'autres cellules du système immunitaire. L'immunité cellulaire est particulièrement importante dans la lutte

contre les infections virales, les infections fongiques et les infections intracellulaires.

L'interaction entre les deux immunités, innée et acquise est décisive pour la qualité de la réponse immunitaire et repose sur l'action des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui font le lien entre les deux immunités.

Les CPA peuvent être les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques, ces dernières étant appelées CPA professionnelles.

Les CPA vont, après phagocytose ou endocytose, présenter l'antigène, via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, aux lymphocytes T CD4 qui vont se différencier soit en lymphocyte T helper de type 1 pour orienter la réponse immunitaire vers une réponse cellulaire par la biais des lymphocytes T CD8, soit en helper de type 2 qui orientent vers une immunité humorale avec différenciation des lymphocytes B en plasmocytes qui sécrètent les anticorps.

Lors du premier contact avec l'antigène, les anticorps sont de faible affinité (IgM) puis ont une plus forte affinité après commutation isotypique (IgG et IgA). [56]

### 1.3 Principes généraux de la vaccination

Le principe d'un vaccin est de stimuler le système immunitaire pour produire une réponse protectrice contre un agent pathogène spécifique. Le vaccin contient des éléments de l'agent pathogène ou des versions

affaiblies ou inactivées de celui-ci, ou encore des protéines spécifiques qui lui sont associées.

Le but est de présenter ces éléments au système immunitaire de manière sécurisée, afin que celui-ci les reconnaisse comme étrangers et les combatte.

L'immunité adaptative présente deux caractéristiques essentielles : la spécificité et la mémoire. Elle est capable de reconnaître spécifiquement un antigène précédemment rencontré et d'y répondre de manière plus rapide et plus efficace lors d'une exposition ultérieure à cet antigène. C'est ce mécanisme de mémoire immunitaire qui permet à l'organisme de se protéger contre les infections récurrentes ou de développer une protection à long terme après la vaccination.

La vaccination exploite justement ces caractéristiques en exposant l'organisme à des antigènes spécifiques d'un agent pathogène, soit sous forme affaiblie ou inactivée, soit sous forme d'antigènes purifiés. Cela permet

de stimuler une réponse immunitaire protectrice sans provoquer la maladie associée. Ainsi, lors d'une exposition ultérieure à l'agent pathogène réel, le système immunitaire est déjà préparé et peut rapidement et efficacement éliminer l'infection.

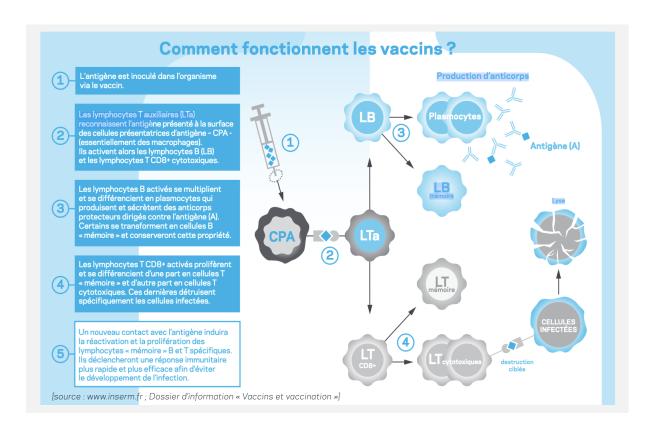


Figure 19: Principe de fonctionnement de la vaccination. [57]

# 1.4 Composition type d'un vaccin

La composition d'un vaccin peut varier en fonction du type de vaccin, de la maladie ciblée et de la technologie utilisée. Cependant, la plupart des vaccins comprennent les éléments suivants : [58]

### 1.4.1 Les antigènes

C'est la partie du vaccin qui stimule la réponse immunitaire afin de produire des anticorps. Il peut s'agir d'une version inactivée ou affaiblie du pathogène (virus, bactérie, toxine) ou d'une partie spécifique de celui-ci, telle qu'une protéine ou un fragment de protéine.

### 1.4.2 Les adjuvants

Ce sont des substances ajoutées aux vaccins pour renforcer et prolonger la réponse immunitaire. Les adjuvants aident à améliorer l'efficacité du vaccin en augmentant la production d'anticorps et en activant les cellules immunitaires, ex: sels d'aluminium.

### 1.4.3 Les excipients

Ce sont des substances non actives présentes dans le vaccin pour faciliter son administration, améliorer sa stabilité ou assurer sa conservation. Les excipients peuvent inclure des stabilisants (pour maintenir la stabilité et l'efficacité du vaccin, notamment lorsqu'il est exposé à des conditions de stockage difficiles), des conservateurs (pour empêcher la croissance de bactéries ou de champignons dans le vaccin), des agents tampons, des substances pour ajuster le pH, etc.

# 1.4.4 Les agents de fabrication

Dans certains cas, des agents de fabrication sont utilisés pour cultiver ou produire les antigènes du vaccin. Ces agents peuvent inclure des cellules animales, des levures, des bactéries ou d'autres systèmes de production.

Remarque : certains vaccins peuvent contenir d'autres composants spécifiques en fonction de leur technologie, tels que des vecteurs viraux, des acides nucléigues (ADN ou ARN), des liposomes, des nanoparticules, etc.

### 1.5 Types de vaccins existants

Il existe plusieurs classifications des vaccins par exemple selon la nature de l'antigène, selon la nature du pathogène ciblé etc

#### 1.5.1 Vaccins entiers inactivés ou tués

Ces vaccins contiennent des virus qui ont été inactivés, généralement par traitement chimique ou par chauffage, de sorte qu'ils ne peuvent plus provoquer la maladie. Bien que les virus inactivés ne puissent pas se répliquer, ils peuvent encore stimuler une réponse immunitaire.

Exemple: Vaccin contre la grippe - Vaxigriptetra®.

#### 1.5.2 Vaccins vivants atténués

Ces vaccins contiennent des virus vivants qui ont été affaiblis (atténués) de manière à ce qu'ils ne provoquent pas de maladie grave chez les individus vaccinés. Les virus atténués peuvent se répliquer dans l'organisme, stimulant ainsi une réponse immunitaire durable.

Exemple : Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) - MMR Vaxpro®.

#### 1.5.3 Vaccins à sous-unités

Ces vaccins contiennent uniquement des parties spécifiques de l'agent pathogène, telles que des protéines ou des fragments de protéines. Ils n'incluent pas de virus ou de bactéries entières. Ces sous-unités stimulent la réponse immunitaire sans causer la maladie.

Exemples : Vaccin contre l'hépatite B recombinant - Engerix-B®.

Vaccin contre le HPV - Gardasil 9®, Cervarix®.

#### 1.5.3.1 Vaccins à toxines inactivées

Ces vaccins sont basés sur des toxines produites par des bactéries. Les toxines sont inactivées et utilisées pour stimuler une réponse immunitaire. Exemples : vaccin contre la diphtérie, vaccin contre le tétanos.

#### 1.5.3.2 Vaccins à vecteur viral

Ces vaccins utilisent un virus différent de l'agent pathogène ciblé comme vecteur pour transporter des parties spécifiques de l'agent pathogène et stimuler la réponse immunitaire.

Exemple : Vaccin contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) à vecteur viral - Vaxzevria®

### 1.5.3.3 Vaccins à acides nucléiques

Ces vaccins utilisent une technologie récente qui consiste à administrer une version synthétique de l'ARN messager du virus ciblé. L'ARNm pénètre dans les cellules du corps et les instruit pour produire des protéines virales spécifiques, déclenchant ainsi une réponse immunitaire.

Exemple: Vaccin contre la COVID-19 à ARN messager (ARNm) - Comirnaty®

#### 1.6 Voies d'administration des vaccins

Les vaccins peuvent être administrés par différentes voies, selon le type de vaccin et la cible spécifique du système immunitaire. Voici les principales voies d'administration des vaccins :

### 1.6.1 Voies injectables

### 1.6.1.1 Voie intramusculaire (IM)

Le vaccin est injecté directement dans le muscle à l'aide d'une aiguille et d'une seringue. Cette voie est couramment utilisée car elle permet une absorption rapide du vaccin dans le système circulatoire, favorisant ainsi une réponse immunitaire robuste. [59] Exemple : Vaccin contre la grippe. vaxigrip®

### 1.6.1.2 Voie sous-cutanée (SC)

Le vaccin est injecté dans le tissu sous-cutané, situé entre la peau et le muscle. Cette voie est utilisée pour certains vaccins qui ne nécessitent pas une absorption aussi rapide que par voie intramusculaire. [59] Exemple : Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). Priorix®

### 1.6.1.3 Voie intradermique (ID)

Le vaccin est injecté directement dans la couche superficielle de la peau. Cette voie est utilisée pour certains vaccins qui nécessitent une réponse immunitaire spécifique de la peau. Exemple : Vaccin BCG (Bacillus Calmette-Guérin) contre la tuberculose, BCG Vaccine SSI®.

#### 1.6.2 Voie orale

Le vaccin est administré par voie buccale, généralement sous forme de liquide, de comprimé ou de capsule. Cette voie est utilisée pour certains vaccins qui stimulent principalement une réponse immunitaire dans le tube digestif. Exemple: RotaTeq® pour la prévention des gastro-entérites dûes à une infection à rotavirus.

#### 1.6.3 Voie intranasale

Le vaccin est administré par pulvérisation dans les narines, où il est absorbé par la muqueuse nasale. Cette voie est utilisée pour certains vaccins qui stimulent une réponse immunitaire dans les voies respiratoires supérieures. Exemple: FLUENZ TETRA®. Susp. pulv. nas. Vaccin grippal (vivant atténué, nasal) du laboratoire Astra Zeneca, pas commercialisé en France.

#### 2 Les vaccins anti-HPV

Les vaccins contre les HPV sont des vaccins à sous-unités. Ils contiennent des protéines spécifiques du virus, appelées VLP pour Virus-like particles (pseudo particules virales), qui stimulent une réponse immunitaire contre les types de HPV ciblés.

Ces vaccins à sous-unités ne contiennent pas de virus vivants ou inactivés, mais utilisent des parties spécifiques du virus pour déclencher une réponse immunitaire protectrice.

Actuellement, en France, il y a deux vaccins commercialisés contre le HPV, le Cervarix® et le Gardasil 9®. Ils sont tous les deux classés dans la liste 1 des médicaments et bénéficient d'une prise en charge à hauteur de 65% par la sécurité sociale, les 35% restant étant généralement pris en charge par les complémentaires santé et à défaut par le patient.

Remarque : a été mis sur le marché un autre vaccin contre le HPV, Gardasil®, mais celui-ci a été progressivement retiré du marché au profit du Gardasil 9®. [60]

#### 2.1 CERVARIX®

Cervarix® est fabriqué par la société pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) et a été mis sur le marché le 20 septembre 2007 dans l'Union européenne.

#### 2.1.1 Indications

Cervarix® est un vaccin indiqué, à partir de l'âge de 9 ans, dans la prévention:

- des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) dûes aux HPV de types 16 et 18.
- des cancers du col de l'utérus et de l'anus dûs aux HPV de types 16 et 18. [61]

### 2.1.2 Composition

Une dose de 0,5 ml du vaccin contient les éléments suivants :

### 2.1.2.1 Antigènes

Cervarix® ne contient pas de virus vivant, ni d'ADN viral. En effet il contient :

Protéine L1 de HPV de type 16	20 μg
Protéine L1 de HPV de type 18	20 μg

La protéine L1 est présente sous forme de pseudo particules virales, non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant, en utilisant le Baculovirus et les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de cellules de Trichoplusia ni (qui est un insecte de l'ordre des lépidoptères).

Remarque: Ces deux sérotypes sont responsables d'environ 70% des cas de cancers du col de l'utérus dans le monde, 90 % des cancers anaux, 70 % des néoplasies intraépithéliales vaginales et vulvaires de haut grade liées à l'HPV et 78 % des néoplasies intraépithéliales anales de haut grade (AIN 2/3) liées à l'HPV. [62]

### 2.1.2.2 Adjuvants

Le vaccin est formulé avec un adjuvant AS04 qui contient :

- 50 μg de 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL).
- de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)3), ce qui équivaut à un total de 0,5 mg d'aluminium.

Ces deux adjuvants sont utilisés pour améliorer l'efficacité du vaccin en renforçant la réponse immunitaire de l'organisme.

L'hydroxyde d'aluminium renforce la réponse immunitaire en augmentant la durée de présence de l'antigène dans le corps, ce qui permet au système immunitaire de générer une réponse plus forte et le

3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipid A (3-O-desacyl-4'-MPL) est un autre adjuvant qui stimule la réponse immunitaire. Il est dérivé du lipopolysaccharide (LPS) de la paroi cellulaire de bactéries Gram-négatives (Salmonella minnesota), mais il a été modifié pour réduire ses effets secondaires potentiels.

# 2.1.2.3 Excipients présents dans le Cervarix®

- Chlorure de sodium (NaCl)\*;
- Phosphate monosodique dihydraté (NaH2PO4,2 H2O);
- Eau pour préparations injectables.

\*Il est à noter que ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est considéré comme dépourvu de sodium. [62]

NaCl est un isotonisant permettant de maintenir la pression osmotique des vaccins et d'éviter des effets secondaires (dûs à des mouvements d'eau en cas d'hyper ou d'hypotonie).

NaH2PO4,2 H2O sert de tampon afin de maintenir un pH optimal.

L'eau PPI, stérile et apyrogène est utilisée comme solvant.

### 2.1.3 Posologie

Le schéma de vaccination varie en fonction de l'âge du patient :

- Pour les patients âgés de 9 à 14 ans inclus : deux doses de 0,5 ml chacune sont administrées. La deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première dose.
- Pour les personnes âgées de 15 ans et plus :
   Trois doses de 0,5 ml chacune sont administrées à des intervalles de 0, 1 et 6 mois.

Remarque : pour les adolescents âgés de 11 à 14 ans, si la deuxième dose est administrée avant le 5ème mois suivant la première dose, une troisième dose doit toujours être administrée.

Une certaine flexibilité est possible dans le schéma vaccinal, permettant la deuxième dose entre 1 et 2,5 mois après la première dose, et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie, et il est recommandé aux individus ayant reçu une première dose de Cervarix® de terminer le schéma de vaccination avec Cervarix®.

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma		
De 9 à 14 ans inclus*	Deux doses de 0,5 ml chacune. La deuxième dose est administrée entre 5 et 13 mois après la première dose		
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0,5 ml chacune à 0, 1, 6 mois**		

Figure 20: schémas posologiques en fonction de l'âge pour le Cervarix®. [61]

Remarque : qui ont déjà commencé leur vaccination avec le vaccin Cervarix® et ont reçu deux doses en moins de cinq mois, une troisième dose de vaccin Cervarix® doit être administrée cinq mois après la deuxième dose.

#### 2.1.4 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

#### 2.1.5 Mode d'administration

Il s'agit d'un vaccin administrable par voie IM, dans la partie supérieure du deltoïde du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

#### 2.2 GARDASIL®

### 2.2.1 Présentation générale

Commercialisé par la société Merck & Co., Gardasil® a été mis sur le marché en 2006. Il s'agit d'un vaccin quadrivalent qui protégeait contre 4 souches de virus HPV 6,11,16,18.

Il a été retiré du marché le 31 décembre 2020, ayant été progressivement remplacé à partir de 2018 par le vaccin Gardasil 9®. Cette transition a permis de maintenir la continuité des schémas posologiques pour ceux qui avaient déjà commencé avec Gardasil®.

#### 2.2.2 Indications

Gardasil® est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :

- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du c ol de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de HPV.
- verrues génitales (condylomes acuminés) dûes à des types HPV spécifiques. [63]

# 2.2.3 Composition

# 2.2.3.1 Antigènes

Protéine L1 de HPV de type 6	20 μg
Protéine L1 de HPV de type 11	40 μg
Protéine L1 de HPV de type 16	40 μg
Protéine L1 de HPV de type 18	20 μg

### 2.2.3.2 Adjuvant

Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 225 µg)

### 2.2.3.3 Excipients présents dans le vaccin

- Chlorure de sodium ;
- Histidine;
- Polysorbate 80;
- Borax;
- Eau pour préparations injectables.

NaCl est un agent isotonisant, son utilisation permet de garantir la stabilité de la solution et de maintenir la pression osmotique du vaccin aux conditions nécessaires à son injection dans l'organisme.

La L-Histidine est un acide aminé utilisé en tant qu'agent antioxydant / stabilisateur, qui permet soit d'empêcher la modification du pH de la suspension injectable (en tant que stabilisateur), soit d'inhiber l'altération du vaccin par de potentielles réactions d'oxydation (comme agent antioxydant).

Le Polysorbate 80 (E433) est un tensioactif non ionique / stabilisateur / solubilisant / émulsifiant : l'ajout d'un tensioactif dans la formulation du vaccin permet de maintenir l'état de suspension injectable.

Le borax est un agent tampon utilisé pour le maintien du pH.

L'eau PPI est utilisée comme solvant : elle est utilisée comme principal composant de la solution.

### 2.2.4 Posologie

Deux schémas de vaccination étaient recommandés selon l'âge de la jeune fille : [64]

- de 9 et 13 ans : 2 injections à 6 mois d'intervalle. Si la deuxième dose est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose doit être administrée;
- 14 ans et plus : 2 premières injections à 2 mois d'intervalle, suivies d'une troisième 6 mois après la première injection.

#### 2.3 GARDASIL 9®

Gardasil 9® est fabriqué par la société Merck Sharp and Dohme (MSD) et a été mis sur le marché en 2018 dans l'union européenne. C'est un vaccin nonavalent qui cible 9 types de HPV: HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

#### 2.3.1 Indications

GARDASIL 9® est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dûes aux HPV suivantes : [65]

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dûs aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (Condylomes acuminés) dûes à des types d'HPV spécifiques.

### 2.3.2 Composition

# 2.3.2.1 Antigènes

Protéine L1 de HPV de type 6	30 µg
D 17 14 1 UDV 1 1 44	40
Protéine L1 de HPV de type 11	40 μg
Dratáina I 1 da IIDV da tuna 16	60.00
Protéine L1 de HPV de type 16	60 µg
Dratáina I 1 da HDV da tuna 19	40 ug
Protéine L1 de HPV de type 18	40 μg
Protóine I 1 de HPV de type 21	20 ug
Protéine L1 de HPV de type 31	20 μg
Protéine L1 de HPV de type 33	20 μg
Flotelile L1 de l1F v de type 33	20 μg
Protéine L1 de HPV de type 45	20 μg
1 Totellie ET de fili V de type 45	20 μg
Protéine L1 de HPV de type 52	20 μg
1 Totalia El de III V de type 02	20 μg
Protéine L1 de HPV de type 58	20 μg
1 Totellie ET de Till V de type 30	20 μg

Protéine L1 sous la forme de VLP produites sur des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C -5 (souche 1895)) par la technique de l'ADN recombinant.

Protéine L1 adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,5 mg d'Al) comme adjuvant.

# 2.3.2.2 Adjuvant

sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 225 μg). [66]

2.3.2.3 Excipients présents dans le Gardasil 9®

- Eau ppi;
- L-Histidine;
- Polysorbate 80;
- Sodium borate :
- Sodium chlorure.

### 2.3.3 Posologie

Le schéma posologique dépend de l'âge du patient lors de l'initiation : [65]

- Vaccination chez l'enfant :
  - initiation entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 6 à 13 mois,
  - initiation entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0,2 et 6 mois,
- Vaccination pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0,2 et 6 mois.

#### 2.3.4 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

#### 2.3.5 Mode d'administration

Il s'agit d'un vaccin administrable par voie intramusculaire, dans la partie supérieure du deltoïde du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

#### 2.3.6 Mécanisme d'action

Gardasil 9® est un vaccin nonavalent, recombinant, non infectieux avec adjuvant.

Il est constitué de VLP hautement purifiées de la protéine L1 de la capside de 9 types de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58), adsorbées sur l'adjuvant qu'est le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Le vaccin ne contient donc pas de virus ou de matériel génétique ce qui rend impossible une infection par le HPV, sa multiplication etc

Son administration permet à l'organisme de développer une réaction immunitaire à médiation humorale. [67]

#### 2.4 Sûreté des vaccins anti HPV

Depuis leur mise sur le marché, les vaccins anti-HPV font l'objet d'une surveillance renforcée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'ANSM. [68]

Après une utilisation de plus de quinze ans et l'administration de plus de 300 millions de doses à l'échelle mondiale dont six en France, les vaccins contre les infections à HPV ont établi un bilan de sécurité solide.

Les réactions les plus courantes à la vaccination anti HPV comprennent principalement des réactions au site d'injection, telles que rougeurs, douleurs et/ou inflammation, ainsi que des maux de tête.

Ces effets indésirables sont généralement de faible ou modérée intensité et de courte durée.

D'autres effets indésirables fréquemment rapportés sont des sensations de vertige, des problèmes gastro-intestinaux tels que nausées, diarrhées et douleurs abdominales, de la fièvre, et de la fatigue. Ces effets surviennent rapidement après la vaccination et sont également de courte durée. [68]

#### 2.4.1 Maladies auto-immunes

De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques ont évalué le lien entre vaccination anti HPV et maladies auto-immunes telle que la SEP. Elles concluent toutes à l'absence de sur risque chez les patients vaccinés. [69]

L'ANSM et la CNAM ont mené entre 2008 et 2013 une étude pharmacoépidémiologique portant sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, dont 840 000 vaccinées contre les infections à HPV.

Les résultats, publiés en septembre 2015 ont révélé une augmentation du risque, évaluée à environ 1 à 2 cas supplémentaires de syndrome de Guillain-Barré pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

Jusqu'à présent, aucune autre étude dans le monde n'a démontré une augmentation similaire du risque. [70]

#### 2.4.2 Utilisation des sels d'aluminium

Les vaccins contre HPV sont formulés avec des sels d'aluminium en tant qu'adjuvants, lesquels sont les adjuvants vaccinaux les plus couramment utilisés dans le monde. Ils sont présents dans plus de la moitié des vaccins disponibles en France depuis près de quatre-vingt-dix ans. Ces adjuvants agissent en maintenant l'antigène près du site d'injection et en stimulant les cellules présentatrices, ce qui favorise la réponse immunitaire et la production d'interleukines.

La question de la sécurité de l'aluminium utilisé comme adjuvant dans la plupart des vaccins a suscité des débats en France et dans le monde pendant plus de soixante ans. À la demande de la Direction générale de la santé, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a réalisé une analyse approfondie de la littérature scientifique sur l'aluminium dans les vaccins. Cette analyse a également évalué les avantages et les risques liés à l'utilisation de l'aluminium en tant qu'adjuvant dans les vaccins.

Le HCSP a conclu dans son rapport et sur la base des données scientifiques actuelles, qu'il n'y avait aucune raison de remettre en question la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium. [71]

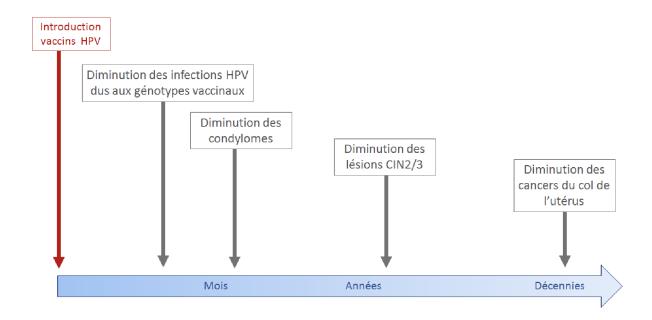
Au regard de l'ensemble des données scientifiques disponibles à ce jour, le rapport bénéfice / risque des vaccins anti-HPV reste favorable à la vaccination.

#### 2.5 Efficacité des vaccins anti HPV

L'effet de la vaccination sur les CCU ne peut être évalué que plusieurs décennies après l'introduction des vaccins.

Cela est dû au fait qu'il s'écoule beaucoup de temps entre l'infection par les types de HPV à risque et le développement d'un cancer, généralement entre 10 et 30 ans.

Les CCU sont peu fréquents chez les femmes jeunes, mais leur incidence augmente à partir de l'âge de 30 ans. Ainsi, l'impact de la vaccination ne sera pleinement visible que lorsque les premières générations de jeunes filles vaccinées à un âge précoce atteindront l'âge où les dépistages du CCU commencent.



<u>Figure 21</u>: Délais attendus pour l'impact des vaccins HPV selon les indicateurs étudiés (adapté de Maver et al). [72]

Cependant, des taux d'efficacité élevés sont attendus.

LOCALISATIONS	COL DE L'UTÉRUS		ANUS	VULVE	VAGIN	CONDY-
	HSIL*	CANCER				LOMES
CERVARIX® HPV 16-18	47 %	71 %	78 %	40 %	55-60 %	0
<b>GARDASIL</b> ® HPV 16-18 + 6-11	47 %	71 %	78 %	40 %	55-60 %	90 %
GARDASIL®9 HPV 16-18-6-11 + 31, 33, 45, 52, 58	81 %	90 %	80 %	>40 %	>55-60 %	90 %
*HSIL: lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.						

Figure 22 : taux d'efficacité attendu des vaccins anti HPV. [73]

Bien que ces vaccins n'aient pas encore montré leur capacité à réduire le nombre de cancers en raison de leur récente introduction sur le marché, leur efficacité dans la prévention des anomalies cervicales graves a été établie.

### Efficacité Cervarix® en vie réelle :

Ainsi une étude sur 7 ans réalisée en Écosse sur 8708 échantillons a révélé que la proportion de femmes porteuses des HPV 16 et 18 est passée de 30 % parmi celles nées en 1988 (non vaccinées) à seulement 4,5 % parmi celles nées en 1998 (après vaccination par le Cervarix®). Cette constatation indique une efficacité du vaccin d'environ 90 %. [74]

#### Efficacité Gardasil® en vie réelle :

Une revue systématique datant de 2016, qui a analysé 58 articles sur l'efficacité du Gardasil® dans des situations réelles sur une période de 10 ans, a conclu que les réductions maximales étaient les suivantes : [75]

- 90 % de réduction pour les infections à HPV 6/11/16/18,
- 90 % de réduction pour les condylomes,
- 45 % de réduction pour les anomalies cervicales de bas grade,
- 85 % de réduction pour les anomalies cervicales de haut grade.

Une étude en Australie a révélé que la fréquence des infections à HPV ciblés par le Gardasil®, responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus, est passée de 22,7 % entre 2005 et 2007 à seulement 1,5 % en 2015 chez les femmes âgées de 18 à 24 ans. [76]

En Australie et en Nouvelle-Zélande, l'organisation du dépistage et de la vaccination exploite pleinement la synergie entre les deux approches de prévention. Depuis 2007-2008, environ 80 % des jeunes filles de ces pays ont été vaccinées contre les HPV. En utilisant un modèle de prévision, il est envisagé qu'avec l'efficacité du vaccin nonavalent, le CCU pourrait quasiment disparaître d'ici 2034. [77]

#### 2.6 Recommandations actuelles en terme de vaccination anti HPV

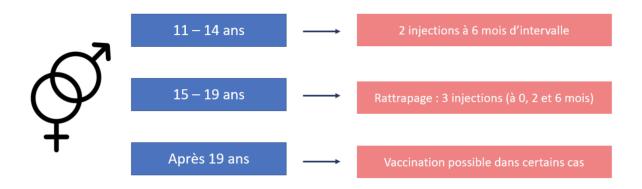
# 2.6.1 Recommandations générales

- → Toute nouvelle vaccination doit être commencée avec le vaccin Gardasil 9® pour les personnes non antérieurement vaccinées cependant, les vaccins n'étant pas interchangeables, toute vaccination débutée avec un vaccin doit être continuée avec le même vaccin.
- → La vaccination contre les infections à HPV est recommandée pour les filles et les garçons âgés de 11 à 14 ans avec un schéma à 2 doses à six mois d'intervalle (M0-M6).

Pour ceux qui n'auraient pas été vaccinés à 14 ans, un rattrapage à trois doses (M0-M2-M6) est recommandé pour les jeunes femmes et les jeunes hommes entre 15 et 19 ans inclus et pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans.

- → La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.
- → En cas de retard, il est inutile de tout recommencer, il suffit de compléter avec la ou les doses manquantes. [78]
- → Administration avec d'autres vaccins :

Il est possible d'administrer l'une des doses du vaccin contre les infections à HPV simultanément au rappel prévu entre 11 et 13 ans pour la diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche (dTcaPolio) ou avec le vaccin de l'hépatite B dans le cadre du rattrapage vaccinal. Les injections doivent être réalisées en des sites d'injection distincts.



Recommandation vaccinale spécifique pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses (M0, M2, M6).

<u>Figure 23</u>: Schéma des recommandations vaccinales anti-HPV (Gardasil9®).

#### 2.6.2 Recommandations particulières

La vaccination contre les HPV est également recommandée: [79]

- chez les garçons et les filles immunodéprimés: de 11 à 19 ans ;
- chez les garçons et les filles candidats à une transplantation d'organe solide dès l'âge de 9 ans et jusqu'à l'âge de 19 ans ;

### 3 Couverture vaccinale du HPV en France

#### 3.1 Définition de la couverture vaccinale

La couverture vaccinale (CV) se définit par le pourcentage de personnes qui ont été vaccinées au sein d'une population à un moment donné.

Elle est calculée en comparant le nombre de personnes correctement vaccinées, c'est-à-dire ayant reçu le nombre requis de doses vaccinales à un certain âge, avec le nombre total de personnes qui auraient dû être vaccinées dans cette même population.

Pour les vaccins nécessitant plusieurs doses, on parle de couverture vaccinale pour une dose, deux doses, trois doses ou pour le rappel. Par exemple, la CV d'une dose du vaccin contre le HPV (HPV-1) à l'âge de 11 ans en France correspond au pourcentage d'enfants français âgés de 11 ans ayant reçu au moins une dose du vaccin contre le HPV. [80]

La CV est corrélée à l'offre vaccinale qui englobe l'ensemble des possibilités de vaccination offertes par un système de santé ou une communauté pour protéger la population contre les maladies évitables par la vaccination.

En effet, l'offre vaccinale se réfère à la gamme complète de vaccins disponibles pour prévenir diverses maladies infectieuses. Elle inclut non seulement les types de vaccins disponibles, mais aussi leur accessibilité, leur disponibilité dans différents endroits, et les recommandations spécifiques pour les groupes de population qui devraient les recevoir.

La surveillance et l'étude de la CV ont une grande importance pour la santé publique. Elles permettent de monitorer le nombre de personnes vaccinées et d'identifier les groupes à risque avec des taux de vaccination insuffisants ce qui permet de cibler les interventions de sensibilisation.

Elles permettent également de vérifier si les objectifs de vaccination sont atteints et ainsi d'orienter la planification.

### 3.2 Objectifs en terme de CV anti HPV

#### 3.2.1 Plan Cancer 2014 2019

Un plan cancer est un ensemble de mesures à long terme visant à améliorer la prévention, le dépistage, le traitement et la prise en charge des patients atteints de cancer.

Plusieurs plans cancer se sont succédés, chacun couvrant une période de plusieurs années. Ils comprennent des mesures stratégiques pour renforcer la lutte contre le cancer, développer la recherche, améliorer l'accès aux soins, et sensibiliser la population aux facteurs de risque liés au cancer.

Ils sont élaborés en collaboration avec des experts médicaux, des professionnels de la santé et des associations de patients afin d'avoir une approche globale de la gestion de la maladie.

Le Plan Cancer 2014-2019 comprenait des objectifs chiffrés spécifiques liés au HPV et à la prévention des cancers qui lui sont associés. Voici quelques-uns des objectifs qui ont été fixés :

- Augmenter la couverture vaccinale contre le HPV : L'objectif était d'atteindre une couverture vaccinale de 60% chez les jeunes filles à l'horizon 2023 et de 80% à l'horizon 2030.
- Améliorer le dépistage du cancer du col de l'utérus : L'objectif était d'augmenter la participation au dépistage régulier par frottis cervico-utérin. Des chiffres précis n'étaient pas spécifiés, mais l'objectif était d'encourager davantage de femmes à se faire dépister régulièrement afin de détecter précocement les lésions précancéreuses ou cancéreuses.

3.2.2 La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030

"La Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030" succède aux trois premiers plans de lutte contre le cancer.

La feuille de route pour la période 2021-2025 repose sur quatre axes stratégiques majeurs :

- Améliorer la prévention ;
- Limiter les séquelles et Améliorer la qualité de vie ;
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostic ;
- s'assurer que les progrès bénéficient à tous.

Un ensemble de 234 mesures a été élaboré pour atteindre 4 objectifs :

- Réduire de 60 000 par an le nombre de cancers évitables d'ici 2040 ;
- Réaliser 1 million de dépistages supplémentaires d'ici 2025 ;
- Réduire de 2/3 à 1/3 la part des patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic;
- Améliorer significativement le taux de survie des cancers de mauvais pronostic d'ici 2030.

En ce qui concerne la lutte contre les cancers liés à HPV, une attention particulière est portée à la vaccination. L'objectif national est d'atteindre un taux de couverture vaccinale contre le HPV de 80 % d'ici 2030.

#### 3.3 Etat actuel de la CV anti HPV en France

#### 3.3.1 Données actuelles

Alors que le plan cancer 2014-2019 visait une CV de 60%, en 2018, le taux de CV chez les jeunes filles était de 29% pour une dose et de 24% pour le schéma complet. Malgré une légère amélioration continue depuis quelques années, elle avait fortement diminué en 2015.

Concernant les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, la CV est estimée à 15%. [81]

Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/22)								na					
Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Couverture 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4	34,9	40,7	45,8	47,8
Couverture " Schéma complet " à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	27,9	32,7	37,4	41,5	-

<u>Figure 24</u>: CV pour le vaccin HPV chez les jeunes filles en fonction de l'année de naissance, en France. [82]

# Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes garçons pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/22)

Année de naissance	2006	2007
		• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
Couverture 1 dose à 15 ans	6,6	12,8
Couverture " Schéma complet " à 16 ans	8,5	-

<u>Figure 25</u> : CV pour le vaccin HPV chez les jeunes garçons en fonction de l'année de naissance, en France. [82]

Malgré une amélioration constante ces dernières années, la CV contre le HPV en France reste nettement en deçà des objectifs fixés par les plans cancer. Les données les plus récentes, publiées en avril 2023 par Santé Publique France, continuent de refléter cette tendance :

- Pour ce qui est de la vaccination HPV chez les jeunes filles, la couverture vaccinale de la 2ème dose a augmenté de 4,1 points chez les jeunes filles de 16 ans nées en 2006, atteignant 41,5%, comparée à celle des jeunes filles nées en 2005 qui était de 37,4%.
  La couverture vaccinale de la 1ère dose du vaccin HPV chez les jeunes filles de 15 ans a augmenté de 2,0 points (cohorte 2007 : 47,8%, cohorte 2006 : 45,8%). Cette augmentation marque la poursuite de la progression, mais on observe une tendance à la stabilisation, en particulier après une hausse de 5,2 points les années précédentes (cohorte 2006 et 2005). Malgré ces améliorations, la couverture vaccinale reste insuffisante.
- En ce qui concerne les jeunes garçons pour qui la vaccination des garçons n'a été introduite qu'en 2021, leur CV est faible.
   Seulement 12,8% d'entre eux ont reçu la 1ère dose du vaccin à l'âge de 15 ans, et seulement 8,5% ont reçu la 2ème dose à l'âge de 16 ans. [83]

#### 3.3.2 Impact crise covid

Selon les données de l'OMS, la crise de la COVID-19 a provoqué un impact significativement défavorable sur la CV à l'échelle mondiale.

Elle a engendré des perturbations dans les programmes de vaccination de routine, a restreint l'accès aux services de santé, a occasionné des retards

dans la prestation des soins médicaux, et a suscité des préoccupations croissantes concernant la vaccination.

Ces facteurs ont conduit à une diminution marquée des taux de vaccination dans de nombreuses régions du monde.

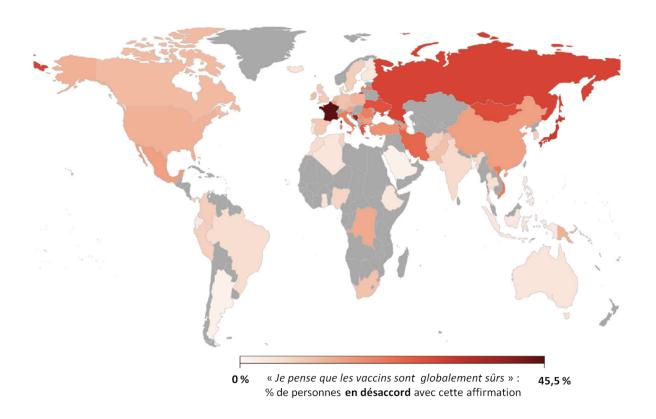
En conséquence, à l'échelle mondiale, 3,5 millions de jeunes filles n'ont pas reçu la première dose du vaccin contre le HPV, et la CV est passée de 25 % en 2019 à seulement 15 % en 2021. [84]

#### 4 Hésitation vaccinale et Obstacles à la vaccination

#### 4.1 Définition de l'hésitation vaccinale

L'OMS a défini par hésitation à l'égard des vaccins « le retard dans l'acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité de services de vaccination. C'est un phénomène complexe, spécifique au contexte et variant selon le moment, le lieu et les vaccins ». [85] OMS, 2014

Selon une étude internationale menée dans 67 pays et publiée en 2016, la France est le pays où la population a le moins confiance dans la sécurité des vaccins. [86]



<u>Figure 26</u> : Défiance des Français concernant la sûreté des vaccins

#### 4.2 Obstacles à la vaccination

Ont été identifiés plusieurs obstacles à la vaccination contre le HPV. Certains de ces obstacles sont spécifiques à la vaccination contre le HPV, d'autres sont relatifs à la vaccination en général et d'autres encore sont plutôt liés au système de santé ou à leurs acteurs.

# 4.2.1 Complexité liée à la cible du vaccin

Hormis les rattrapages, la vaccination anti HPV est la seule qui cible les adolescents. Il s'agit d'une population particulière qui traverse une phase intermédiaire entre l'enfance et l'âge adulte.

Bien qu'il s'agisse d'un vaccin anti-cancer, il s'agit également d'un vaccin qui combat une IST. Les parents s'inquiètent de la vaccination de leurs jeunes adolescents, craignant aussi qu'elle ne favorise une initiation sexuelle précoce, cette préoccupation étant amplifiée par le fait que la vaccination se concentre principalement sur la prévention du CCU, négligeant d'autres organes affectés par les HPV.

#### 4.2.2 Défiance envers les vaccins et le vaccin anti-HPV

La méfiance envers les vaccins en général et le vaccin anti-HPV en particulier est répandue. Des informations erronées circulent largement via les groupes anti-vaccination sur les réseaux sociaux. Il existe des doutes quant à leur efficacité et des préoccupations concernant leur sécurité.

Certains remettent également en question l'utilité d'un vaccin contre une infection généralement asymptomatique avec des conséquences graves souvent décalées dans le temps.



<u>Figure 27</u>: Couvertures de journaux relayant des controverses sur les vaccins anti-HPV.

Il existe également un phénomène d'hésitation vaccinale chez les professionnels de santé, déjà décrit au milieu des années 90 concernant la vaccination contre l'hépatite B, ce phénomène s'étant accru avec les polémiques successives concernant le lien prétendu entre vaccination et maladies auto-immunes. [87]

# 4.2.3 Inégalités sociales de couverture

Le coût de la vaccination crée des inégalités sociales, car certaines familles ne peuvent pas se permettre les frais associés à la vaccination. En effet, le vaccin (coûtant actuellement 135,68 euros la dose de Gardasil 9®) est pris en charge en partie par la sécurité sociale mais le reste à charge pour des personnes n'ayant pas de complémentaire peut constituer un frein.

En effet, des études ont mis en lumière l'existence d'inégalités sociales et territoriales liées à la vaccination. Les résultats ont montré une association défavorable entre la vaccination HPV et des indicateurs socio-économiques, l'indice de désavantage social, prenant en compte des facteurs tels que l'accessibilité aux gynécologues, le taux de chômage, la proportion de

personnes couvertes par la CMU, le taux de familles monoparentales, la ruralité. cf Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 17 septembre 2019, n°22-23 Prévention du cancer du col de l'utérus. [88]

# 4.2.4 Diversité des acteurs et manque de soutien institutionnel

La participation de divers acteurs, tels que les familles, les professionnels de la santé, les éducateurs, et d'autres, peut entraîner des discours contradictoires en raison de connaissances insuffisantes, d'opinions personnelles ou d'intérêts divergents.

Les programmes de santé publique liés à la vaccination HPV sont souvent négligés, avec une méconnaissance générale parmi les professionnels de la santé et un manque de spécialistes et de services adaptés. De plus, la répartition des responsabilités entre les acteurs (enseignants, éducateurs, médias, etc.) reste floue. [89]

#### 5 Pistes d'améliorations de la CV et de réduction de l'hésitation vaccinale

La recherche interventionnelle en santé des populations (RISP) est une approche scientifique visant à évaluer les effets d'interventions ou de programmes de santé sur une population donnée dans des conditions réelles pour informer et améliorer les politiques de santé publique. Ainsi, face à cette situation fragmentée et complexe, de nombreuses actions, impliquant différents acteurs et prenant différentes formes, peuvent être mises en place pour améliorer la CV.

De nombreuses études anglo-saxonnes traitent de ce sujet, mettant en avant les approches multi-composantes, combinant différentes stratégies et ciblant différents groupes de population et qui semblent donner les meilleurs résultats. Dans cette optique, la vaccination en milieu scolaire est également recommandée et a déjà fait ses preuves dans plusieurs pays. [90]

# 5.1 Actions visant à améliorer les connaissances de tous les acteurs

Une des premières mesures à mettre en place est de mieux informer les parents, les adolescents et les professionnels de santé sur le HPV, les maladies qu'il entraîne et la vaccination anti-HPV par exemple par des campagnes de sensibilisation ciblées pour fournir des informations claires et précises et adaptées à chaque public. [90]

#### 5.1.1 Information des parents et des adolescents

Lorsque les parents sont mieux informés sur la vaccination anti-HPV et qu'ils ont une compréhension accrue de ses avantages, ils sont plus enclins à prendre la décision de faire vacciner leurs enfants. Ils comprennent mieux comment le vaccin peut protéger leurs enfants.

Cela contribue également à réduire leurs préoccupations et leurs craintes concernant la sécurité et l'efficacité du vaccin. Ils sont moins susceptibles de croire à des informations erronées qui circulent par exemple sur les réseaux sociaux et sont plus susceptibles de solliciter l'avis des professionnels de santé ainsi que de suivre leurs recommandations.

En fin de compte, une meilleure information des parents contribue à briser les barrières à la vaccination. [90]

# 5.1.2 Information des professionnels de santé

Lorsque les professionnels de santé sont bien informés sur le vaccin anti-HPV, ils sont en mesure de fournir des conseils éclairés aux parents et aux adolescents. Ils peuvent expliquer les avantages de la vaccination, dissiper les doutes et répondre aux interrogations, notamment concernant la sécurité et l'efficacité des vaccins.

Comme ils sont souvent perçus comme des sources fiables d'information médicale, lorsqu'ils recommandent activement la vaccination anti-HPV conformément aux directives officielles, les patients sont plus enclins à suivre ces recommandations.

Des professionnels de santé informés sont plus susceptibles d'identifier les opportunités de vaccination et de rappeler aux patients les dates de leurs prochains vaccins. Cela contribue à garantir que les adolescents reçoivent toutes les doses nécessaires, au bon moment. [90]

## 5.2 Actions visant à influencer le comportement

Pour faciliter un choix éclairé et maintenir la sensibilisation à l'importance de la vaccination, des supports pratiques comme les SMS ou les e-mails pourraient être fournis, en plus d'initiatives telles que des interventions en milieu scolaire et des outils en ligne.

Il est également essentiel de promouvoir une participation active des professionnels de santé en les encourageant à jouer un rôle actif dans la promotion de la vaccination HPV et en recommandant ce vaccin à leurs patients. [90]

#### 5.3 Actions visant à modifier l'environnement

Pour améliorer l'accessibilité du vaccin, il pourrait être entrepris de le rendre disponible dans un plus grand nombre de centres de santé, tout en simplifiant les procédures administratives et en améliorant sa prise en charge. Il pourrait également être envisagé de modifier le cadre réglementaire en introduisant des politiques de vaccination obligatoire ou en offrant une plus grande flexibilité dans les schémas de vaccination.

De plus, élargir le nombre de professionnels de santé autorisés à prescrire et à administrer les vaccins contribuerait à améliorer l'accessibilité et à simplifier le processus de vaccination pour les individus.

Pour améliorer la CV, il est essentiel de mettre en place une approche multi-composante. Parmi ces mesures, l'élargissement des professionnels autorisés à prescrire et administrer les vaccins anti-HPV est particulièrement important. Cela permettrait d'accroître l'accessibilité du vaccin et de le rendre plus facilement disponible pour un plus grand nombre de personnes. [90]

#### 5.4 Campagne de vaccination au collège

Le 28 février 2023, à l'occasion d'un déplacement, le président de la République Emmanuel Macron annonce la mise en place d'une campagne de vaccination généralisée et gratuite contre le HPV, dans les collèges pour les élèves de 5e dès la rentrée 2023.

Cette initiative s'adresse à tous les élèves de 5e, ce qui représente environ 800 000 jeunes. La participation à cette vaccination est volontaire et nécessite une autorisation parentale.

Cette campagne de vaccination sera coordonnée par les ministères de la Santé et de l'Éducation nationale, en collaboration avec les Agences Régionales de Santé (ARS), les rectorats et les établissements scolaires.

Les vaccinations se dérouleront à partir du mois d'octobre pendant les heures de classe, grâce aux équipes mobiles provenant notamment des centres de vaccination. La première dose sera administrée à l'automne, suivie de la seconde dose avant la fin de juin 2024.

À cette occasion, un système de surveillance renforcée sera mis en place. Ce système collaborera étroitement avec le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en France et le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, qui est une initiative conjointe de l'ANSM et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. [91]

D'autres pays en Europe et au niveau mondial comme la Suède, l'Australie, le Brésil ou encore le Royaume-Uni, ont mis en place des mesures similaires de vaccination contre le HPV en établissement scolaire avec de bons résultats et une amélioration de la CV. [92]

# PARTIE 3 : Compétences vaccinales du pharmacien

La couverture vaccinale contre le HPV progresse lentement, voire stagne, et demeure loin des objectifs fixés pour 2030 qui visent une couverture de 80%.

Des mesures sont nécessaires pour atteindre cet objectif, notamment en simplifiant le parcours vaccinal actuellement trop complexe et en facilitant l'accès afin d'augmenter les opportunités de vaccination.

Une solution facile à mettre en œuvre consiste à augmenter le nombre de professionnels de santé autorisés à vacciner, au premier rang desquels les pharmaciens d'officine qui ont vu leur rôle croître ces dernières années.

- 1 Vaccination par le pharmacien : de l'expérimentation à l'élargissement
  - 1.1 Acteurs impliqués dans la vaccination avant 2017

#### 1.1.1 Médecin

L'acte de vaccination est principalement réalisé par les médecins, en particulier par le médecin traitant, qui joue un rôle central en tant que prescripteur, praticien chargé de l'administration et dans le suivi du patient. Il peut s'agir également du pédiatre ou du médecin du travail.

Depuis toujours, le médecin est considéré comme l'acteur principal de la vaccination.

# 1.1.2 Infirmièr(e)s

Le personnel infirmier est habilité à pratiquer des injections vaccinales sur prescription médicale.

Depuis 2008, il peut vacciner contre la grippe saisonnière sans prescription médicale les sujets à risque, âgés de 18 ans et plus, sauf s'il s'agit d'une primo-vaccination. Pour les femmes enceintes, la prescription médicale demeure obligatoire. [93, p. 43] [94] [95]

# 1.1.3 Sage-femmes

Les sages-femmes ont obtenu le **droit de prescrire** et d'administrer certains vaccins :

- Chez les femmes : vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche (vaccin acellulaire), l'hépatite B, la grippe, les infections à HPV, les infections invasives à méningocoque C, la rougeole, les oreillons et la rubéole.
- Chez les nouveau-nés : vaccins contre la tuberculose et l'hépatite
   B (pour les bébés nés de mères porteuses de l'antigène anti-HBs).
- Pour l'entourage du nouveau-né : une liste vaccins pouvant être administrés par une sage-femme dès la grossesse de la future mère et jusqu'à 8 semaines après l'accouchement.

Bien que les sages-femmes jouent un rôle important et précoce dans la couverture vaccinale en raison de la liste des vaccins concernés et de leurs bénéficiaires, cette couverture demeure limitée à une population spécifique et n'inclut pas les rappels selon le calendrier. [96] [97] [98]

# 1.1.4 Lieux où étaient pratiquées des vaccinations avant 2017

- Principalement chez un médecin généraliste (MG) ;
- Dans les centres publics de vaccination ;
- Dans un centre de protection maternelle et infantile (PMI) pour les enfants de moins de 7 ans;
- Chez un infirmier sur prescription médicale (non requise pour le vaccin antigrippal, pour certaines personnes à risque);
- Chez une sage-femme pour les femmes, les nouveau-nés et leur entourage (limité à certaines vaccinations);
  - Dans un centre de vaccinations internationales pour les vaccinations recommandées chez les voyageurs (dont la vaccination anti-amarile) ;

- Au service de médecine du travail pour les vaccinations nécessaires en milieu professionnel. [99]
  - 1.1.5 Rôle du pharmacien dans la vaccination jusqu'en 2017

Dans le cadre de ses missions, le pharmacien doit contribuer à la prévention des maladies et la vaccination en constitue l'une des mesures les plus efficaces.

Jusqu'en 2017, le pharmacien a principalement pour mission de fournir des informations sur les vaccins et sur l'importance d'être vacciné, des conseils personnalisés en fonction des situations par exemple aux voyageurs, aux femmes ayant un projet d'enfant, à l'entourage d'une personne immunodéprimée.

Le pharmacien doit également assurer l'approvisionnement et la délivrance des vaccins. [100] [101]

1.2 Expérimentation pour la saison de vaccination antigrippale 2017-2018

L'arrêté du 10 mai 2017 a désigné les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Nouvelle-Aquitaine pour expérimenter la vaccination contre la grippe en pharmacie pour une durée de deux ans.

Cette autorisation concernait uniquement la vaccination contre la grippe saisonnière, sans nécessité de prescription médicale.

Ainsi, les pharmaciens volontaires, habilités, de ces deux régions pilotes ont été autorisés à administrer le vaccin aux adultes ciblés par les recommandations vaccinales, à l'exception des femmes enceintes, des adultes n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe auparavant, et des personnes présentant des risques particuliers tels que les immunodéprimés, ceux ayant des antécédents de réaction allergique à une vaccination antérieure, et les patients sous anticoagulants. [102]

Lors de la saison 2017-2018, près de 160 000 vaccinations contre la grippe ont été effectuées dans les pharmacies des deux régions concernées. Environ 5 000 pharmaciens avaient l'autorisation de pratiquer cette vaccination. [103]

Les résultats de l'expérimentation ont montré que cette vaccination a été très bien acceptée, avec une grande satisfaction de la part des personnes vaccinées et les pharmaciens ont montré un fort engagement dans cette démarche. [103]

# 1.3 De l'extension de l'expérimentation à la généralisation

# 1.3.1 Extension de l'expérimentation

Avec un bilan positif de la première campagne, deux arrêtés vont étendre l'expérimentation dès les mois qui suivent :

- une extension géographique :
   l'arrêté du 8 juin 2018 étend l'expérimentation à deux à régions supplémentaires, à savoir l'Occitanie et les Hauts-de-France. [104]
  - une extension de la cible à vacciner par les pharmaciens :

Faisant suite aux recommandations de la HAS, l'arrêté du 25 septembre 2018 a autorisé les pharmaciens à administrer le vaccin contre la grippe saisonnière, sans prescription médicale, aux personnes majeures pour lesquelles la vaccination antigrippale est recommandée, y compris les primo vaccinations, les immunodéprimés, les femmes enceintes et les patients sous traitement anticoagulant et à l'exception des patients ayant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure.

De plus, depuis 2018, la formation des études de pharmacie inclut une formation au geste vaccinal.

# 1.3.2 Généralisation de la vaccination antigrippale

Après deux années d'expérimentation et plus d'un million de vaccinations effectuées dans les officines, les autorités dressent un bilan positif et généralisent le dispositif à l'ensemble de la France avec la publication de l'arrêté du 23 avril 2019.

Sous condition de formation, de déclaration à l'ARS et de disposer de locaux adaptés, l'ensemble des pharmaciens est désormais habilité à vacciner contre la grippe les personnes majeures, ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure qui devront être orientées vers leur MG pour se faire vacciner. [105] [106]

Remarque : Le décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 étend le droit des pharmaciens à vacciner les personnes majeures qui ne sont pas spécifiquement visées par les recommandations vaccinales. [107]

Remarque 2 : Pour la saison 2023-2024, quatre vaccins antigrippaux sont disponibles :

- FluarixTetra®, VaxigripTetra®, InfluvacTetra® (à partir de 6 mois)
- Efluelda® (à partir de 65 ans). [108]

1.4 Vaccination par la pharmacien lors de la pandémie de la COVID-19

En pleine crise sanitaire, l'urgence et la nécessité d'agir massivement, rapidement et efficacement ont conduit à un élargissement des compétences des pharmaciens en France et également au niveau mondial.

La pandémie de Covid-19 a contribué à restaurer la confiance du public envers la vaccination et les pharmaciens, en tant qu'acteurs de proximité, ont joué quotidiennement un rôle crucial dans l'information de la population.

Ainsi, au fur et à mesure des mises sur le marché des différents vaccins, le pharmacien a été mis à contribution afin d'en assurer les commandes, la distribution vers les autres professionnels de santé vaccinateurs mais aussi pour organiser au sein de sa propre officine la vaccination de patients.

Le décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 a autorisé les pharmaciens à **prescrire** et à injecter à une population cible les vaccins contre la covid, les pharmaciens autorisés étant ceux qui satisfaisaient déjà aux conditions de la vaccination antigrippale. [109]

Par la suite, préparateurs en pharmacie et étudiants en pharmacie dès la 2ème année sont également autorisés de manière dérogatoire et après avoir suivi une formation à vacciner les patients contre la covid. [110]

Liste des vaccins anti-covid administrés en officine lors des différentes campagnes : [111] [112]

Comirnaty® (Pfizer/BioNtech)	Vaccin à ARNm	Personnes âgées de 12 ans et plus
Comirnaty® forme pédiatrique	Vaccin à ARNm	Enfants âgés de 5 à 11 ans

Vaxzevria® (AstraZeneca)	Vaccin à protéines recombinantes	Personnes âgées de 18 ans et plus		
Janssen COVID-19 Vaccine®	Vaccin à protéines recombinantes	Personnes âgées de 18 ans et plus		
Comirnaty® (forme bivalente)	Vaccin à ARNm	Personnes de 12 ans et plus (en rappel uniquement)		
Spikevax® (forme bivalente) (Moderna)	Vaccin à ARNm	Personnes de 30 ans et plus (en rappel uniquement)		
Nuvaxovid® (Novavax)	Vaccin à protéines recombinantes	Personnes âgées de 18 ans et plus		
VidPrevtyn Beta® (Sanofi pasteur)	Vaccin à protéines recombinantes	Personnes de 18 ans et plus (en rappel uniquement)		

Depuis le 31 mai 2021, les individus éligibles pour recevoir la vaccination en pharmacie comprennent :

- Les personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que les patients âgés de 16 à 18 ans présentant une pathologie les exposant à un très haut risque de développer une forme grave de COVID-19.
- Les proches, c'est-à-dire les individus vivant sous le même toit que des personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 16 à 18 ans, ou ceux qui apportent une aide dans la vie quotidienne à ces dernières.
- Les enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans, sous réserve de l'accord de leurs parents.

En complément des médecins et des centres de vaccination, les officines ont joué un rôle central dans les campagnes de vaccination, contribuant ainsi de manière significative à la lutte contre la pandémie.

En peu de temps, les pharmaciens sont passés d'une vaccination uniquement contre la grippe, utilisant un nombre limité de vaccins prêts à l'emploi, à une vaccination contre une deuxième pathologie impliquant de nombreux vaccins différents, chacun avec son propre mode de préparation, et touchant divers groupes de population, y compris les enfants de plus de 5 ans.

La crise de la COVID-19 a offert aux pharmaciens l'opportunité de développer leurs compétences et ils ont pu démontrer leur efficacité.

# 1.5 Cas de la mpox

Dans un contexte de hausse de la vaccination contre le virus de la variole du singe ou monkeypox, le 8 août 2022, un arrêté publié au journal officiel a autorisé le lancement d'une expérimentation de la vaccination en pharmacie dans trois régions.

Cette expérimentation a permis à un petit nombre de pharmaciens d'officine de **prescrire et d'administrer** un vaccin contre la variole du singe.

Cette expérimentation a ainsi concerné deux pharmacies en région lle-de-France, une en Hauts-de-France et deux en Provence-Alpes Côte d'Azur.

Seuls les pharmaciens des cinq officines désignées par le directeur général de l'ARS ont été autorisés à pratiquer la vaccination dans le cadre de cette expérimentation.

Cette vaccination qui fut spécifiquement destinée à une population très ciblée estimée à 250 000 personnes, consistait à injecter le vaccin IMVANEX®, seul disponible à ce moment, par voie sous-cutanée. [113]

Remarque : l'OMS, dans le cadre de la Classification Internationale des Maladies a décidé d'adopter un nouveau terme "mpox" comme synonyme de monkeypox ou Variole du singe et d'abandonner ces 2 termes jugés stigmatisants. [114]

1.6 Élargissement des compétences vaccinales du pharmacien avec l'arrêté du 21 avril 2022

Sous conditions de formation, de déclaration et également de conformité technique, les pharmaciens autorisés peuvent effectuer pour les patients agés de 16 ans et plus les vaccinations suivantes : [115]

- 1 Vaccination contre la grippe saisonnière ;
- 2 Vaccination contre la diphtérie ;
- 3 Vaccination contre le tétanos ;
- 4 Vaccination contre la poliomyélite ;
- 5 Vaccination contre la coqueluche ;
- 6 Vaccination contre les papillomavirus humains ;
- 7 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque ;

- 8 Vaccination contre le virus de l'hépatite A;
- 9 Vaccination contre le virus de l'hépatite B;
- 10 Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe A ;
- 11 Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B;
- 12 Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C ;
- 13 Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe Y;
- 14 Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe W;
- 15 Vaccination contre la rage.

Suite à la modification de la législation, les pharmaciens sont désormais habilités à administrer le vaccin contre le HPV. Cependant, cette possibilité se limite aux patients âgés de 16 ans et plus, ce qui signifie que conformément aux recommandations en vigueur, ils peuvent seulement vacciner les individus dans le cadre du rattrapage vaccinal jusqu'à 19 ans, ainsi que les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans. En outre, il est toujours impératif d'obtenir une prescription médicale pour cette vaccination.

# 2 Élargissement des compétences vaccinales du pharmacien

Après avis de la HAS et dans une volonté d'élargir l'offre vaccinale et de simplifier l'accès à la vaccination, il a été décidé d'élargir les compétences vaccinales des pharmaciens d'officine entre autres.

Ces nouvelles compétences sont précisément définies et encadrées par le décret n° 2023-736 du 8 août 2023 ainsi que deux arrêtés parus au Journal Officiel le 9 août 2023.

Ce décret représente une avancée majeure en matière d'élargissement des compétences des pharmaciens, avec une redéfinition radicale de leur position et de leur rôle dans le domaine de la vaccination.

# 2.1 Droit de prescription en terme de vaccination du pharmacien

Jusque là le droit de prescription du pharmacien était limité aux vaccins antigrippaux et ce droit de prescription a été étendu aux vaccins contre la covid.

Les pharmaciens habilités peuvent désormais prescrire aux patients âgés de onze ans et plus les vaccins qu'ils leur sont recommandés selon le calendrier des vaccinations en vigueur à l'exception des vaccins vivants atténués chez les personnes immunodéprimées.

Ils peuvent également prescrire les vaccins contre la grippe saisonnière aux patients âgés de onze et plus ciblés ou non ciblés par les recommandations vaccinales.

Cet âge de 11 ans est particulièrement intéressant et stratégique pour la lutte anti-HPV car il coïncide avec la cible du schéma vaccinal. Cette mesure simplifie le processus de vaccination.

#### 2.2 Vaccins administrables

Les pharmaciens habilités sont autorisés à administrer les vaccins mentionnés dans le calendrier des vaccinations en vigueur aux personnes âgées de onze ans et plus selon les recommandations figurant dans ce même calendrier ainsi que les vaccins contre la grippe saisonnière aux personnes âgées de onze ans et plus, ciblées ou non ciblées par les recommandations vaccinales.

Cela revient à dire que le pharmacien habilité a le droit d'administrer l'ensemble des vaccins qu'il a le droit de prescrire ainsi que les vaccins vivants atténués chez les patients immunodéprimés. [116] [117]

#### 2.3 Vaccinateurs autorisés

Les pharmaciens d'officine doivent être formés et doivent se déclarer pour l'activité d'administration de vaccins ou pour l'activité de prescription et d'administration de vaccins.

Les étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques peuvent administrer les vaccins sous certaines conditions : être inscrit à la faculté, avoir suivi les enseignements théoriques et pratiques relatifs à la vaccination, être sous la supervision du maître de stage dans le cadre du stage ou munis d'un certificat de remplacement. [118] Par contre, ils n'ont pas de pouvoir de prescription.

#### 2.4 Conditions de formation

Afin de remplir les conditions de formation, le pharmacien doit : [118]

• soit avoir validé l'enseignement relatif à l'administration ou à la prescription de vaccins dans le cadre de sa formation initiale,

 soit suivre une formation respectant les objectifs pédagogiques qui sont fixés par arrêté ministériel.

Cette formation doit être en conformité avec les objectifs pédagogiques énoncés dans l'annexe de l'arrêté daté du 8 août 2023. [119]

Elle est composée de deux modules distincts :

- un module sur la prescription de vaccins d'une durée de 10 heures et 30 minutes. La formation aborde les caractéristiques des maladies pouvant être prévenues par la vaccination, les procédures de traçabilité des vaccinations, ainsi que les principales recommandations figurant dans le calendrier vaccinal.
- ainsi qu'un module sur l'administration de vaccins d'une durée de 7 heures abordant les différentes méthodes d'injection, ainsi que le suivi à effectuer après l'injection.

# 2.5 Conditions techniques

L'officine doit répondre à certaines exigences techniques, à savoir: [118] [119]

- Avoir des locaux appropriés pour réaliser l'acte de vaccination, comprenant une zone de confidentialité séparée où mener l'entretien préalable, accessible depuis l'espace client mais sans accès aux médicaments;
- Disposer d'équipements adéquats, tels qu'une table ou un bureau, des chaises ou un fauteuil pour l'administration du vaccin, un point d'eau pour le lavage des mains ou des solutions hydro-alcooliques, un réfrigérateur pour le stockage des vaccins avec enregistrement et monitorage de la température;
- Posséder le matériel nécessaire pour administrer les vaccins, ainsi qu'une trousse de premiers secours ;
- Éliminer correctement les déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI) produits dans ce contexte, conformément à la réglementation ;
- Avoir du matériel informatique nécessaire à la traçabilité des vaccinations réalisées et l'accès aux outils dématérialisés de partage et de stockage de documents, notamment le DMP et l'espace numérique de santé.

#### 2.6 Condition de déclaration

Le pharmacien titulaire de l'officine doit soumettre un dossier auprès du Conseil Régional de l'Ordre (CROP) dont il dépend, afin de déclarer son activité de prescription et / ou d'administration de vaccins pour tous les membres de l'équipe habilités à effectuer cette pratique.

Le dossier doit être transmis par un moyen qui permet de prouver la date de réception par l'autorité compétente. Une fois la réception de la déclaration confirmée, l'activité de vaccination peut commencer.

La déclaration doit inclure le nom et l'adresse de l'officine ainsi que les nom et prénom d'exercice et le numéro d'identification du pharmacien au Répertoire Partagé des Professionnels intervenant dans le système de Santé (RPPS) exerçant dans l'officine autorisés à effectuer les vaccinations.

La déclaration doit être également accompagnée d'une attestation sur l'honneur certifiant la conformité aux exigences techniques spécifiées dans le cahier des charges, comprenant les aspects liés aux locaux, au matériel, au stock de vaccins, etc... et d'une attestation de formation validée, attestant que les objectifs pédagogiques définis dans le cahier des charges ont été remplis. [118]

# 2.7 Pharmacovigilance

Le pharmacien responsable d'une pharmacie qui a déclaré une activité de vaccination doit signaler au centre de pharmacovigilance les effets indésirables portés à sa connaissance potentiellement liés aux vaccins. [118] [120] [121]

prescription	administration		
les pharmaciens d'officine			
les vaccins mentionnés dans le <u>Calendrier des vaccinations</u> en vigueur aux personnes âgées de onze ans et plus selon les recommandations figurant dans ce même calendrier, à l'exception des vaccins vivants atténués chez les personnes immunodéprimées	les vaccins mentionnés dans le calendrier des vaccinations en vigueur aux personnes âgées de onze ans et plus selon les recommandations figurant dans ce même calendrier		
vaccins contre la grippe saisonnière aux personnes âgées de onze ans et plus, ciblé	ées ou non ciblées par les recommandations vaccinales.		
les étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques sous la supervision d'un maît remplacement	tre de stage, les étudiants en pharmacie munis d'un certificat de		
	les vaccins mentionnés dans le calendrier des vaccinations en vigueur aux personnes âgées de onze ans et plus selon les recommandations figurant dans ce même calendrier les vaccins contre la grippe saisonnière aux personnes âgées de onze ans et plus, ciblées ou non ciblées par les recommandations		

<u>Figure 28</u> : liste des vaccins et l'éligibilité des personnes à la vaccination à l'officine. [118]

Remarque : Grâce à la capacité de prescrire le vaccin contre le HPV et de vacciner les patients à partir de 11 ans, le pharmacien a pleinement les moyens de participer à l'amélioration de la CV.

# 2.8 Traçabilité

# 2.8.1 Traçabilité de l'acte vaccinal au sein de l'officine

Le pharmacien qui administre un vaccin doit consigner cette vaccination dans le registre informatique des substances vénéneuses. Cette inscription doit comprendre l'identité du patient, la date de l'administration du vaccin et le numéro de lot du vaccin. [122]

# 2.8.2 Traçabilité pour le patient

Le pharmacien enregistre l'acte de vaccination dans le carnet de santé, le carnet de vaccination, le dossier médical partagé du patient ou le récent carnet de santé numérique "monespacesanté" dont le but est de centraliser tous les documents de santé d'un patient (ordonnances, carnet de vaccination, résultat d'analyses…).

Cette inscription doit inclure son nom, prénom d'exercice, la désignation du vaccin administré, la date de l'administration et le numéro de lot du vaccin.

A défaut, le pharmacien peut fournir une attestation de vaccination au patient ou transmettre, avec l'accord du patient, ces informations au médecin traitant, par messagerie sécurisée. [122]

3 Avantages à élargir les compétences du pharmacien en vue d'améliorer CV

Cette nouvelle législation, combinée à divers aspects de la profession de pharmacien et de son mode d'exercice, simplifie le parcours vaccinal du patient et place le pharmacien en position de devenir rapidement un acteur de premier plan dans le domaine de la vaccination, aux côtés des médecins généralistes contribuant ainsi de manière significative à l'amélioration de la CV en général et notamment celle contre le HPV.

# 3.1 Avantages liés à l'officine

# 3.1.1 Proximité géographique maillage du réseau

De par la réglementation, les 23000 pharmacies sont distribuées de manière équilibrée dans toute la France et forment un réseau dense. Elles sont fréquemment implantées dans des endroits très accessibles, tels que les centres-villes, à proximité des gares, des marchés, des bureaux de poste et des centres commerciaux.

Cela permet aux patients de les atteindre facilement à pied, en transport en commun ou en voiture. De ce fait, près de 97% de la population métropolitaine se trouve à moins de 10 minutes en voiture d'une pharmacie et 99,5% à moins de 15 minutes en voiture. [123] [124]

# 3.1.2 Amplitude des horaires d'ouverture des pharmacies

Les pharmacies ont généralement des horaires d'ouverture étendus du lundi au samedi, et elles assurent également un service de garde en soirée, la nuit et le dimanche.

Cela offre une grande flexibilité aux patients qui peuvent consulter un pharmacien en dehors des heures habituelles de travail, sans avoir besoin de prendre rendez-vous au préalable.

#### 3.1.3 Un espace polyvalent

L'officine constitue un espace polyvalent permettant d'assurer de multiples missions de santé et des services complémentaires à la dispensation des médicaments, tels que des vaccinations, des dépistages de santé, des conseils en matière de nutrition, des dispositifs médicaux, etc. Cela permet aux patients d'avoir accès à une gamme de services de santé regroupés dans un même lieu, offrant ainsi une opportunité d'intégrer la vaccination dans ses soins de santé de manière transparente.

#### 3.1.4 Un lieu familier et accueillant

La pharmacie est un lieu accueillant et convivial où le dialogue peut s'établir facilement et naturellement entre le patient et l'équipe officinale. C'est un espace de confiance qui favorise la proximité avec les patients, permettant ainsi d'engager des discussions sur la vaccination, d'informer, de faire des rappels et de lever les barrières éventuelles et ainsi diminuer l'hésitation vaccinale.

#### 3.1.5 Respect de la chaîne du froid facilité

Les vaccins sont des médicaments thermosensibles et requièrent une attention particulière avec un strict respect de la chaîne du froid. La plupart des vaccins doivent être conservés dans une plage de température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

Les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain énoncent les lignes directrices que les laboratoires pharmaceutiques ainsi que l'ensemble de la chaîne logistique, y compris les grossistes-répartiteurs, les dépositaires et les pharmaciens, doivent suivre.

La période entre la délivrance du vaccin à la pharmacie et son administration, que ce soit chez son médecin ou ailleurs, représente la phase la plus délicate en termes de risque de rupture de la chaîne du froid.

L'élargissement des compétences vaccinales des pharmaciens réduit ce risque en supprimant cette étape car la dispensation et l'administration se font au même endroit ce qui garantit une meilleure préservation de l'efficacité des vaccins.

## 3.2 Avantages liés au pharmacien

#### 3.2.1 Un docteur accessible sans rdv et sans prescription

Les patients peuvent entrer dans une pharmacie sans avoir besoin d'une prescription médicale ni de prendre rendez-vous au préalable.

De nombreux médicaments sont disponibles en vente libre, ce qui permet aux patients de consulter directement un pharmacien pour obtenir des conseils et des médicaments appropriés. Par la même occasion, il peut s'entretenir avec ce docteur en pharmacie pour obtenir par exemple des informations sur la vaccination anti-HPV et recevoir des conseils spécifiques à ses besoins.

# 3.2.2 La qualité du conseil pharmaceutique

Les pharmaciens sont des professionnels de santé formés et compétents qui peuvent fournir des conseils et des informations sur les vaccins, les traitements, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses, etc. Les patients peuvent se tourner vers eux pour obtenir des réponses claires à leurs questions de santé.

C'est le spécialiste du médicament faisant de lui un expert capable de lever les barrières et hésitations liées aux vaccins.

# 3.2.3 Travail d'équipe

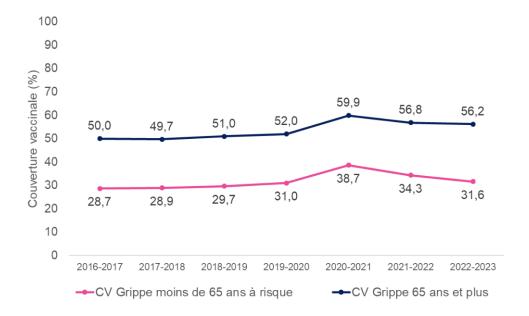
Le pharmacien exerce son métier de manière collégiale avec son équipe, ce qui favorise une réponse et un message adaptés à tous les profils de patients. Cette approche facilite la transmission des messages de santé publique et assure une prise en charge individualisée pour chaque patient.

#### 3.2.3 Un professionnel de santé reconnu

Selon un sondage Harris Interactive commandé à l'occasion du Salon PharmagoraPlus qui s'est tenu les 30 et 31 mars 2019 à Paris, les Français expriment un niveau de confiance très élevé à l'égard de leurs pharmaciens. L'enquête montre que 91% des Français ont confiance en leurs pharmaciens. Dans l'ensemble, les pharmaciens sont jugés comme des professionnels de santé qualifiés (93%), compétents (93%), responsables (93%), à l'écoute des besoins (91%), disponibles (90%) et de bon conseil (89%). [125]

#### 3.3 Une efficacité démontrée dans la vaccination

# 3.3.1 grippe



<u>Figure 29</u>: Couvertures vaccinales (%) contre la grippe chez les personnes à risque âgées de moins de 65 ans et chez les personnes âgés de 65 ans et plus, en France, pour les saisons 2016-2017 à 2022-2023

Même si la CV reste en dessous de l'objectif de 75% pour les personnes à risque, on constate une amélioration de la CV depuis l'introduction de la vaccination anti-grippale à l'officine. [126]

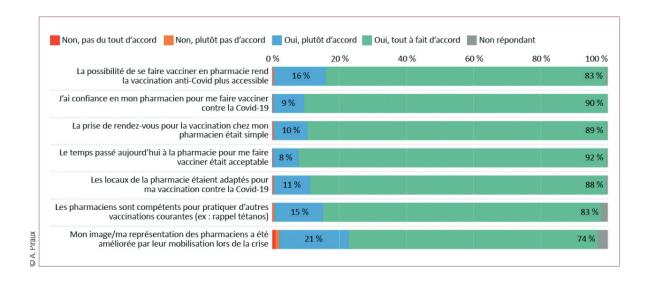
#### 3.3.2 covid

En pleine période de crise et en continuant à assurer leurs missions habituelles, les pharmaciens et leurs équipes ont réussi à se mobiliser et à trouver des solutions innovantes pour vacciner un grand nombre de patients dans un laps de temps très court et cela en assurant des missions supplémentaires telle que la mise à disposition pour les autres professionnels de santé des vaccins anti covid, la réalisation des dépistages, la délivrance de masques etc contribuant ainsi de manière cruciale et significative à la gestion de la crise sanitaire.

Les pharmaciens ont joué un rôle essentiel dans la vaccination contre le Covid-19 en administrant davantage de doses en milieu urbain que tout autre professionnel de santé libéral, à l'exception des centres de vaccination. [127]

L'implication des pharmaciens en officine a été essentielle pour répondre à l'urgence de la crise et permettre une vaccination massive de la population.

Leur engagement a été couronné de succès, avec une satisfaction élevée des patients.



<u>Figure 30</u> : Satisfaction des patients à l'égard de la vaccination contre la Covid-19 administrée par un pharmacien. [128]

#### 4 Analyse, limites et perspectives

Les compétences vaccinales des pharmaciens ont été progressivement élargies ces dernières années jusqu'à la récente législation qui leur permet désormais de prescrire et d'administrer l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal aux personnes âgées d'au moins 11 ans.

Cette évolution constitue un changement majeur qui aura un impact positif significatif sur la couverture vaccinale, notamment la CV anti HPV qui a tendance à stagner et qui reste loin des objectifs.

## 4.1 Analyse des effets de la nouvelle loi

L'autorisation des pharmaciens à prescrire les vaccins qu'ils sont autorisés à administrer permet de simplifier le parcours vaccinal en offrant aux patients une solution pratique et accessible. Cette mesure réduit la complexité du processus de vaccination et diminue l'hésitation vaccinale en offrant une démarche plus fluide et efficace.

En effet, cette loi augmente le nombre de lieux où les patients peuvent se faire vacciner (sachant que les officines sont bien réparties sur l'ensemble du territoire) mais elle augmente aussi le nombre de vaccinateurs

(potentiellement plusieurs dizaines de milliers de vaccinateurs supplémentaires).

Ainsi, les patients se voient offrir une nouvelle option : ils peuvent soit se faire vacciner de manière classique chez leur médecin généraliste, soit désormais opter pour la vaccination en pharmacie, en fonction de ce qui leur convient le mieux à ce moment-là.

La simplification du processus de vaccination améliore aussi l'accessibilité aux vaccins en apportant une solution pour les patients qui ont des difficultés à consulter un médecin, notamment dans les zones médicalement sous-dotées.

Elle permet également de s'adresser à une population, les jeunes adultes qui en règle générale n'ont pas de problème de santé et ont peu l'occasion de voir un médecin : une visite à la pharmacie pouvant constituer une opportunité de faire le point sur leur statut vaccinal, en particulier concernant la vaccination anti HPV (qui est une vaccination recommandée et non obligatoire).

Enfin le changement législatif va pousser les pharmaciens à s'emparer encore plus du sujet de la CV. En effet, les équipes officinales vont plus que jamais s'impliquer plus dans le parcours vaccinal du patient alors qu'en pratique jusqu'à maintenant ce n'était pas forcément le cas. C'est tout un maillon du système de santé qui va s'intéresser à cette thématique.

Dans les officines il y aura également plus de communication autour de la vaccination ce qui peut pousser les patients d'eux même à vérifier s'ils sont à jour.

#### 4.2 Limites

#### 4.2.1 Adhésion des pharmacies et satisfactions aux conditions

La vaccination contre le HPV par les pharmaciens est une mesure prometteuse pour améliorer la couverture vaccinale mais sa réussite repose sur l'engagement des pharmaciens.

Ils doivent prendre l'initiative de répondre à toutes les exigences nécessaires pour pouvoir prescrire et administrer les vaccins. Cela comprend la nécessité de suivre une formation appropriée et, le cas échéant, d'adapter leurs locaux.

# 4.2.2 Atteindre tous les patients

Les pharmaciens ne pourront interagir directement qu'avec les patients qui se déplacent en personne jusqu'à la pharmacie.

L'officine est "un filet de rappel supplémentaire" mais il est crucial de trouver des moyens d'atteindre l'ensemble des patients, y compris ceux qui ne se rendent pas chez un médecin ou à la pharmacie. Pour y parvenir, il est essentiel d'améliorer les outils numériques destinés aux patients afin de faciliter l'information et les rappels.

#### 4.2.3 Accessibilité financière

Une autre problématique à prendre en considération est le coût de la vaccination, en particulier en période d'inflation élevée.

Certaines familles ou des étudiants dépourvus d'une assurance complémentaire, peuvent se retrouver dans une situation financière difficile pour couvrir le reste à charge ce qui peut constituer un obstacle à se faire vacciner.

Par exemple, un étudiant de 18 ans sans assurance complémentaire pourrait être confronté à un coût restant à sa charge de 40,54 € par dose (en prenant en compte le coût actuel du Gardasil 9® à 115,84 € et une prise en charge par l'assurance maladie de 65 %).

Si son schéma de vaccination nécessite trois doses, cela représente une dépense totale de plus de 120 € (sans même prendre en compte les coûts liés aux administrations).

# 4.3 Perspectives

Un certain nombre de mesures pourraient être envisagées afin de compléter les mesures déjà adoptées et d'atteindre plus rapidement les objectifs fixés en termes de CV.

#### 4.3.1 Augmenter le nombre de vaccinateurs

Tout comme lors de la période de vaccination anti covid, la formation et l'autorisation des préparateurs en pharmacie à vacciner renforceraient les effectifs de vaccinateurs et élargiraient les possibilités de vaccination pour les patients. Cela pourrait également inciter certains titulaires de pharmacie à s'engager dans ce domaine.

#### 4.3.2 Améliorer la prise en charge

Afin de supprimer la barrière financière, diverses actions visant à réduire le reste à charge pourraient être envisagées, telles que réduire le coût de la dose de Gardasil 9®, accroître le taux de remboursement par l'assurance maladie ou mettre en place des programmes ciblant les populations vulnérables en prenant en charge intégralement les coûts du vaccin.

La diminution du nombre de doses que l'on aborde dans le point suivant augmenterait également l'accessibilité financière.

# 4.3.3 Simplification du schéma vaccinal

Pour simplifier le calendrier vaccinal, il pourrait être envisagé de passer à un schéma de vaccination en une ou deux doses pour tous, ce qui réduirait considérablement les coûts et simplifierait le processus.

En effet, certaines études ont été publiées et ont jugé qu'un schéma en 1 dose donnait une protection suffisante contre le HPV.

Si un tel schéma était adopté cela diviserait le coût de la vaccination par 2 ou 3, cela améliorerait aussi la CV car on atteindrait plus rapidement un schéma de vaccination complet et enfin ce serait plus soutenable pour les systèmes de santé. [129] [130].

Le Groupe consultatif stratégique d'experts en vaccination (SAGE) de l'OMS vont en ce sens et propose l'adoption de l'un des schémas de vaccination suivants :

- Un schéma d'une ou deux doses pour les filles âgées de 9 à 14 ans.
- Un schéma d'une ou deux doses pour les jeunes femmes de 15 à 20 ans.
- Un schéma de deux doses avec un intervalle de 6 mois pour les femmes âgées de 21 ans et plus.
- Pour les personnes immunodéprimées, y compris celles vivant avec le VIH, il est recommandé d'administrer idéalement trois doses de vaccin.
   Si cela n'est pas possible, au moins deux doses doivent être administrées. [125]

# 4.3.4 Simplification du calendrier vaccinal

Dans le but de diminuer le nombre total d'injections pour satisfaire à l'ensemble des recommandations et obligations du calendrier vaccinal, deux pistes sont à étudier :

- faire correspondre le schéma de vaccination anti HPV avec d'autres vaccinations (en particulier celles qui sont obligatoires). Il serait également judicieux que les pharmaciens proposent systématiquement la vaccination anti-HPV aux adolescents lorsqu'ils viennent pour un rappel dTcaPolio entre 11 et 13 ans).
- passer d'un vaccin multivalent à de nouveaux vaccins combinés vaccinant en même temps contre le HPV et d'autres pathologies.

# 4.3.5 Outils numériques

Il est essentiel de développer et d'encourager l'adoption d'outils numériques destinés aux professionnels de santé et aux patients, offrant la possibilité de suivre leur statut vaccinal et d'accéder aux informations pertinentes sur les vaccins. Ces outils pourraient faciliter la gestion des dossiers vaccinaux, fournir des rappels personnalisés pour les vaccinations manquantes et offrir des ressources fiables pour répondre aux questions et aux préoccupations liées aux vaccins.

#### 4.3.6 Améliorer la communication entre professionnels de santé

Il est crucial d'améliorer encore la communication et les interactions entre les professionnels de santé afin d'assurer un suivi optimal des patients et de leur statut vaccinal.

En favorisant et en simplifiant l'échange d'informations entre médecins, pharmaciens, infirmières ,infirmières scolaires, sage femmes et autres acteurs de la santé avec des outils sécurisés, il serait possible de mieux coordonner les vaccinations, d'éviter les doublons, d'organiser des vaccinations de rattrapage et de s'assurer que les patients reçoivent les vaccins appropriés en temps voulu notamment concernant la vaccination anti HPV. Une meilleure communication permettrait également de mieux partager les informations sur les rappels vaccinaux et de garantir un suivi complet et précis des vaccinations effectuées.

#### 4.3.7 Vacciner en dehors des officines

Lors de la crise Covid, le pharmacien est sorti de son officine afin de participer aux campagnes de vaccination dans les centres anti covid. Il a également exercé dans des structures temporaires amovibles appelés barnums afin d'y réaliser des dépistages.

En s'inspirant de ces exemples, il serait intéressant de considérer la possibilité d'encourager les pharmaciens à sortir plus fréquemment de leur officine et à se rendre auprès des patients, par exemple dans les collèges ou dans d'autres structures fréquentées par des jeunes.

Cette approche proactive permettrait aux pharmaciens d'offrir des services d'information, de sensibilisation et d'administration de vaccins, contribuant ainsi à accroître la CV et à promouvoir la santé.

#### CONCLUSION

En conclusion, dans cette thèse nous nous sommes penchés sur l'infection à HPV, l'une des IST les plus répandues au monde, ayant un impact majeur sur la santé publique. Les implications de ces infections sont vastes, allant d'affections bénignes aux cancers potentiellement mortels, tels que le cancer du col de l'utérus, d'autres cancers de la sphère ano-génitale ou un nombre croissant de cancers ORL.

Malgré l'existence de vaccins efficaces et sûrs, la couverture vaccinale contre le HPV demeure insuffisante dans de nombreux pays, notamment en France, ce qui limite la prévention de ces maladies évitables.

L'élargissement récent des compétences vaccinales des pharmaciens, grâce à leur position stratégique dans le système de santé et à leur expérience réussie dans la vaccination antigrippale et contre la COVID-19, offre une opportunité inédite pour réduire l'hésitation vaccinale et améliorer la couverture vaccinale.

Dans ce travail, nous avons exploré en détail les différents aspects du HPV, de la vaccination et des compétences vaccinales des pharmaciens, mettant

en lumière les défis et les opportunités dans la lutte contre le HPV. En examinant les stratégies de prévention, les vaccins disponibles, la couverture vaccinale actuelle et les obstacles qui persistent, nous avons identifié des pistes pour une amélioration significative de la situation.

La publication de l'arrêté élargissant les compétences vaccinales des pharmaciens en août 2023 représente un tournant majeur dans la lutte contre le HPV. Elle confère aux pharmaciens un rôle central dans l'effort visant à accroître la couverture vaccinale et à réduire l'hésitation vaccinale. Toutefois, sa mise en œuvre réussie nécessitera une implication totale des pharmaciens afin de remplir les conditions nécessaires ainsi qu'une collaboration étroite entre les professionnels de la santé.

La prévention contre le HPV et ses conséquences dévastatrices repose sur une meilleure compréhension des risques, une sensibilisation accrue, un accès simplifié aux vaccins et une confiance renforcée dans la vaccination. Les pharmaciens, en tant qu'acteurs clés de ce processus, joueront un rôle essentiel dans l'atteinte des objectifs de santé publique visant à éliminer ces maladies évitables.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] K. Van Doorslaer, « Evolution of the Papillomaviridae », *Virology*, vol. 445, n° 1, p. 11-20, oct. 2013, doi: 10.1016/j.virol.2013.05.012.
- [2] Z. Chen *et al.*, « Niche adaptation and viral transmission of human papillomaviruses from archaic hominins to modern humans », *PLoS Pathog.*, vol. 14, n° 11, p. e1007352, nov. 2018, doi: 10.1371/journal.ppat.1007352.
- [3] C. Escudero Duch, R. A. J. Williams, R. M. Timm, J. Perez-Tris, et L. Benitez, « A Century of Shope Papillomavirus in Museum Rabbit Specimens », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 7, p. e0132172, juill. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0132172.
- [4] O. Launay, « Prix Nobel de Médecine 2008 (Harald zur Hausen): Papillomavirus et cancer du col de l'utérus », *médecine/sciences*, vol. 24, n° 11, Art. n° 11, nov. 2008, doi: 10.1051/medsci/20082411981.
- [5] E. Masson, « Nobel de médecine : L. Montagnier et F. Barré-Sinoussi pour le VIH, Zur Hausen pour le HPV », EM-Consulte. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/187362/article/nobel-de-medecinec-lp montagnier-et-fpbarrehsinouss

- [6] « Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/depistage-du-cance r-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans
- [7] « Vaccination contre les cancers HPV Réduire les risques de cancer ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Vaccination-contre-les-cancers-HPV
- [8] « Papillomavirus humain : les HPV et la vaccination ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lecrips-idf.net/hpv-vaccination-bases
- [9] K. D. Shield et al., « New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis », Eur. J. Epidemiol., vol. 33, n° 3, p. 263-274, mars 2018, doi: 10.1007/s10654-017-0334-z.
- [10] J. M. Walboomers *et al.*, « Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide », *J. Pathol.*, vol. 189, n° 1, p. 12-19, sept. 1999, doi:
  - 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [11] L. Abramowitz *et al.*, « Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France », *PLOS ONE*, vol. 13, n° 9, p. e0202564, sept. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0202564.
- [12] « Cancer du col de l'utérus ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer
- [13] « Infections sexuellement transmissibles (IST) ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-inf ections-(stis)
- [14] D. Singh *et al.*, « Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative », *Lancet Glob. Health*, vol. 11, n° 2, p. e197-e206, févr. 2023, doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0.
- [15] X. Dufour, A. Beby-Defaux, G. Agius, et J. Lacau St Guily, « HPV et cancer ORL », *Ann. Fr. Oto-Rhino-Laryngol. Pathol. Cervico-Faciale*, vol. 129, n° 1, p. 32-38, févr. 2012, doi: 10.1016/j.aforl.2011.08.001.
- [16] E.-M. de Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker, H.-U. Bernard, et H. zur Hausen, « Classification of papillomaviruses », *Virology*, vol. 324, nº 1, p. 17-27, juin 2004, doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
- [17] I. Manini et E. Montomoli, « Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus », *Ann. Ig. Med. Prev. E Comunita*, vol. 30, n° 4 Supple 1, p. 28-32, 2018, doi: 10.7416/ai.2018.2231.
- [18] E. Masson, « Classification des papillomavirus (HPV) », EM-Consulte. Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:

- https://www.em-consulte.com/article/185830/classification-des-papillomavir us-lhpvr
- [19] V. Osmani et S. J. Klug, « [HPV vaccination and the prevention of genital warts and precancerous lesions-current evidence and evaluation] », *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, vol. 64, n° 5, p. 590-599, mai 2021, doi: 10.1007/s00103-021-03316-x.
- [20] V. Bouvard *et al.*, « A review of human carcinogens--Part B: biological agents », *Lancet Oncol.*, vol. 10, n° 4, p. 321-322, avr. 2009, doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
- [21] « Infection aux Papillomavirus (HPV) et risques de cancer Cancer Environnement », Cancer Environnement. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales /infection-a-papillomavirus-humains-hpv/
- [22] E. Masson, « Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques », EM-Consulte. Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/185831/papillomavirus-humains-lhpvret-cancers-associesc-
- [23] C. Mougin, M. Nicolier, et A.-Z. Decrion-Barthod, « HPV et cancers : mécanismes de l'oncogenèse », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2008, n° 405, p. 35-42, oct. 2008, doi: 10.1016/S1773-035X(08)74276-X.
- [24] « InfoCancer ARCAGY-GINECO Cancer du col de l'utérus Maladie - Les cancers du col de l'utérus ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-ducol-de-l-uterus/maladie/les-tumeurs-malignes.html/
- [25] « Infections à Papillomavirus (HPV) : un webinaire pour tout savoir sur la maladie et les mesures de prévention ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/hpv-webinaire-maladie-et-prevention
- [26] C. M. D'Abramo et J. Archambault, « Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein protein interactions », *Open Virol. J.*, vol. 5, p. 80-95, 2011, doi: 10.2174/1874357901105010080.
- [27] P. F. Cosper, S. Bradley, L. Luo, et R. J. Kimple, « Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 31, n° 4, p. 265-273, oct. 2021, doi: 10.1016/j.semradonc.2021.02.006.
- [28] T. S. Baker, W. W. Newcomb, N. H. Olson, L. M. Cowsert, C. Olson, et J. C. Brown, « Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction », *Biophys. J.*, vol. 60, n° 6, p. 1445-1456, déc. 1991, doi: 10.1016/S0006-3495(91)82181-6.
- [29] E. M. Burd, « Human Papillomavirus and Cervical Cancer », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 16, n° 1, p. 1-17, janv. 2003, doi:

- 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003.
- [30] « Pns », Pédagogie Numérique en Santé. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pns-mooc.com/fr/mooc/module/session/course/590
- [31] « Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p\_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infect ion-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-l e-depistage
- [32] « Cellules malpighiennes : définition et rôle du frottis Ooreka », Ooreka.fr. Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: //cancer.ooreka.fr/astuce/voir/626963/cellules-malpighiennes
- [33] C. F. des Pathologistes et D. Wendum, *Anatomie et cytologie* pathologiques: Rôle clé dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement. Elsevier Health Sciences, 2019.
- [34] « Pns », Pédagogie Numérique en Santé. Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pns-mooc.com/fr/mooc/module/session/course/592
- [35] hopital Gustave Roussy, « oropharynx papillomavirus ». 2014.
- [36] M. A. Nobbenhuis et al., « Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear », Lancet Lond. Engl., vol. 358, n° 9295, p. 1782-1783, nov. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06809-X.
- [37] A. Amador-Molina, J. F. Hernández-Valencia, E. Lamoyi, A. Contreras-Paredes, et M. Lizano, « Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response », *Viruses*, vol. 5, nº 11, p. 2624-2642, oct. 2013, doi: 10.3390/v5112624.
- [38] Collège Français des pathologistes, *Anatomie et cytologie* pathologiques Rôle clé dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement, 3e édition. Elsevier Masson.
- [39] A. G. Ostör, « Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review », *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 12, n° 2, p. 186-192, avr. 1993.
- [40] M. A. Stanley, « Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus », Clin. Microbiol. Rev., vol. 25, n° 2, p. 215-222, avr. 2012, doi: 10.1128/CMR.05028-11.
- [41] K. A. Szymonowicz et J. Chen, « Biological and clinical aspects of HPV-related cancers », *Cancer Biol. Med.*, vol. 17, n° 4, p. 864-878, nov. 2020, doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370.
- [42] « CONDYLINE VIDAL ». Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/condyline-2227.html
- [43] « Notice patient CONDYLINE 0,5 %, solution pour application cutanée Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 21

- septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61111385&typedoc=N
- [44] « ALDARA 5 % crème », VIDAL. Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/aldara-5-creme-477.html
- [45] E. Masson, « Papillomatose laryngée de l'adulte », EM-Consulte. Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1095030/papillomatose-laryngee-de-ladulte
- [46] protocole national de diagnostic et de soins, « Papillomatose respiratoire recurrente PNDS ». novembre 2022.
- [47] « Comment se déroule un frottis du col utérin? » Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/gynecologie/deroulement-frottis-col-uterin
- [48] « Le dépistage du cancer colorectal en pratique Dépistage du cancer colorectal ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/De pistage-du-cancer-colorectal/Le-depistage-en-pratique#toc-le-test-de-d-pistage
- [49] J. Dr Monsonego, « Pns », Consulté le: 25 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pns-mooc.com/fr/mooc/module/session/course/586
- [50] M. Schiffman et N. Wentzensen, « Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 22, n° 4, p. 553-560, avr. 2013, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1406.
- [51] Institut National du Cancer, « Référentiel national Dépistage du cancer du col de l'utérus avril 2022 ». avril 2022.
- [52] « Cancer : le dépistage | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/cancer/depistage
- [53] E. Masson, « Épidémiologie et prévention primo-secondaire des cancers du col de l'utérus », EM-Consulte. Consulté le: 24 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1452195/epidemiologie-et-preventionprimo-secondaire-des-c
- [54] D. Speck, « Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 67, n° 3, p. 213-218, mai 2009, doi: 10.1016/j.pharma.2009.02.008.
- [55] « Vaccins d'hier à aujourd'hui ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui

- [56] E. Canouï et O. Launay, « Histoire et principes de la vaccination », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 1, p. 74-81, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2018.02.015.
- [57] « Vaccins et vaccinations · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/
- [58] « Composition des vaccins ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generale s-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins
- [59] « Administration des vaccins ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Administration-des-vaccins
- [60] « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil
- [61] « Resumé des caractéristiques du produit- Cervarix® ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu
- [62] « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix
- [63] « Résumé des Caractéristiques du Produit gardasil® ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-ep ar-product-information fr.pdf
- [64] « GARDASIL », VIDAL. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gardasil-30455.html
- [65] « GARDASIL 9 susp inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gardasil-9-susp-inj-en-seringue-prerempli e-157728.html
- [66] « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/511-silgard
- [67] « Résumé des Caractéristiques du produit-Gardasil9® ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-e par-product-information fr.pdf
- [68] « Dossier thématique Quels sont les effets indésirables des vac », ANSM. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-les-infections-a-

- papillomavirus-humains-hpv/quels-sont-les-effets-indesirables-des-vaccins -hpv
- [69] Haut Conseil de la Santé Publique, « Vaccination contre les infections à papillomavirus humains-HCSP », juill. 2014.
- [70] C. ANSM, « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto- immunes : étude pharmacoépidémiologique Rapport final », sept. 2015. [En ligne]. Disponible sur: https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/rapport final ANSM Cnamts

vaccins anti hpv Septembre 2015.pdf

- [71] HCSP, « Aluminium et vaccins », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, juill. 2013. Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369
- [72] Institut National du Cancer et Santé Publique France, « Information sur l'efficacité et l'impact des vaccinations contre les infections à HPV à partir des données « en vie réelle » ».
- [73] Institut National du Cancer, « Papillomavirus et Cancer ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES FICHES REPÈRES », mai 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2018/07/Papillomavirus\_et\_canc er\_mel\_20180704.pdf
- [74] K. Kavanagh *et al.*, « Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, n° 12, p. 1293-1302, déc. 2017, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30468-1.
- [75] S. M. Garland *et al.*, « Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 63, n° 4, p. 519-527, août 2016, doi: 10.1093/cid/ciw354.
- [76] D. A. Machalek *et al.*, « Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination », *J. Infect. Dis.*, vol. 217, n° 10, p. 1590-1600, avr. 2018, doi: 10.1093/infdis/jiy075.
- [77] M. T. Hall *et al.*, « The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study », *Lancet Public Health*, vol. 4, n° 1, p. e19-e27, janv. 2019, doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.
- [78] « Infections à Papillomavirus humains (HPV) ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV#toptext-more
- [79] « Infections à papillomavirus humain (HPV) ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-papillomavirus-humain-HPV
- [80] « Qu'est-ce que la couverture vaccinale ? » Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:

- https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/qu-e st-ce-que-la-couverture-vaccinale
- [81] « Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p 3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-r
- [82] « Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge ». Consulté le: 24 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:

ecommandee-pour-tous-les-garcons

- https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/don nees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age
- [83] « Article Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019\_22-23\_4.html
- [84] « La pandémie de COVID-19 à l'origine du plus grand recul ininterrompu des vaccinations en trente ans ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/15-07-2022-covid-19-pandemic-fuels-larg est-continued-backslide-in-vaccinations-in-three-decades
- [85] « MEDBOX | Report of the Sage Working Group on Vaccine Hesitancy ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.medbox.org/document/report-of-the-sage-working-group-on-vaccine-hesitancy#GO
- [86] H. J. Larson *et al.*, « The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey », *EBioMedicine*, vol. 12, p. 295-301, oct. 2016, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
- [87] P. Verger *et al.*, « Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France », *EBioMedicine*, vol. 2, n° 8, p. 891-897, août 2015, doi: 10.1016/j.ebiom.2015.06.018.
- [88] SPF, « Bulletin épidémiologique hebdomadaire, n°22-23 Prévention du cancer du col de l'utérus ». Consulté le: 17 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdo

madaire-n-22-23-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus

- [89] H. Sancho-Garnier, « Obstacles et leviers d'un programme de vaccination anti-HPV », *Rev. Santé Sc. Univ.*, vol. 12, n° 68, p. 12-14, mars 2021, doi: 10.1016/j.revssu.2021.02.006.
- [90] V. Campana, « INTERVENTIONS PERMETTANT D'AUGMENTER LA COUVERTURE VACCINALE DU VACCIN CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS / INTERVENTIONS AIMING AT IMPROVING VACCINE COVERAGE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE ».
- [91] « Dossier thématique Campagne de vaccination au collège », ANSM.

- Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/campagne-de-vaccination-au-c ollege
- [92] J. C. Teixeira et al., « School-based HPV Vaccination: The Challenges in a Brazilian Initiative », Rev. Bras. Ginecol. E Obstet. Rev. Fed. Bras. Soc. Ginecol. E Obstet., vol. 43, nº 12, p. 926-931, déc. 2021, doi: 10.1055/s-0041-1740279.
- [93] « Article R4311-7 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000045649268
- [94] « Article R4311-5-1 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000037435114
- [95] Arrêté du 19 juin 2011 fixant la liste des personnes pouvant bénéficier de l'injection du vaccin antigrippal saisonnier pratiquée par un infirmier ou une infirmière.
- [96] Arrêté du 10 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.
- [97] Décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en matière de vaccination. 2016.
- [98] Académie nationale de Pharmacie, « RAPPORT de l'Académie nationale de Pharmacie « Le rôle des pharmaciens dans la prise en charge de la vaccination » », févr. 2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos\_public/RAPPORT\_FINAL\_Role\_des\_phar maciens\_vaccination\_ver\_6\_2011.02.07\_VF\_JPC\_2.pdf
- [99] « Cahier Thématique 9 Les Pharmaciens Et La Vaccination (1) », calameo.com. Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.calameo.com/read/0024493956f2c61225eea
- [100] « Article L1411-11 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000031930722
- [101] « Article L5125-1 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000038886701
- [102] Arrêté du 10 mai 2017 Pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017.
- [103] « Pharmaciens et infirmières peuvent vacciner contre la grippe les personnes à risque et les femmes enceintes non vaccinées auparavant », Pharmaciens et infirmières peuvent vacciner contre la grippe les personnes à risque et les femmes enceintes non vaccinées auparavant. Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/news/12926-pharmaciens-et-infirmieres-peuvent-vacciner-contre-la-grippe-les-personnes-a-risque-et-les-femmes-enceintes-non-vaccinees-auparavant

- [104] Arrêté du 8 juin 2018 modifiant l'arrêté du 10 mai 2017 pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017.
- [105] « Lancement de la campagne 2019-2020 de vaccination contre la grippe en métropole et dans les Antilles le 15 octobre », Lancement de la campagne 2019-2020 de vaccination contre la grippe en métropole et dans les Antilles le 15 octobre. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:
  - https://www.mesvaccins.net/web/news/14428-lancement-de-la-campagne-201
- [106] « Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste et les conditions des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer et donnant lieu à la tarification d'honoraire en application du 14° de l'article L. 162-16-1 du code de la sécurité sociale Légifrance ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038409885
- [107] « Arrêté du 6 novembre 2021 modifiant l'arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044294510
- [108] « Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2023-2024 ». Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/vaccination/vaccination-grippe-saisonnière
- [109] Pr. Jérôme SALOMÓN, Directeur général de la santé, et CORRUSS Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales, « DGS URGENT CAMPAGNE DE VACCINATION EN OFFICINE CONTRE LA COVID-19 ». 7 mars 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs\_urgent\_26\_vaccination\_pharmaciens.pdf
- [110] Arrêté du 27 juillet 2021 modifiant l'arrêté du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.
- [111] « Covid-19 ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:
  - https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19
- [112] « Résultats de recherche pour », VIDAL. Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche.html
- [113] « Monkeypox : lancement d'une expérimentation de la vaccination en officine dans trois régions », CNOP. Consulté le: 15 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:
  - https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualit es/monkeypox-lancement-d-une-experimentation-de-la-vaccination-en-offic ine-dans-trois-regions
- [114] « Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse 2 décembre 2022 ». Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne].

- Disponible sur:
- https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---2-december-2022
- [115] « Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier Légifrance ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:
  - https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045638970
- [116] « Décret n° 2023-736 du 8 août 2023 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers et des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques Légifrance ». Consulté le: 15 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047948973
- [117] « Arrêté du 8 août 2023 fixant la liste des vaccins que certains professionnels de santé et étudiants sont autorisés à prescrire ou administrer et la liste des personnes pouvant en bénéficier en application des articles L. 4311-1, L. 4151-2, L. 5125-1-1 A, L. 5126-1, L. 6212-3 et L. 6153-5 du code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 15 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047949119
- [118] « Prescription et administration des vaccins à l'officine », CNOP. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exer cice-professionnel/les-foires-aux-questions/prescription-et-administration-d es-vaccins-a-l-officine
- [119] « Arrêté du 8 août 2023 fixant le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par certains professionnels de santé en application des articles R. 4311-5-1, R. 5125-33-8, R. 5126-9-1 et R. 6212-2 du code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 15 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047949107
- [120] « Article R5125-33-8-1 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000045643185
- [121] « Article R5125-33-8 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000038412686
- [122] « Article R5125-33-9 Code de la santé publique Légifrance ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\_lc/LEGIARTI000045649288
- [123] Ordonnance n° 2018-3 du 3 janvier 2018 relative à l'adaptation des conditions de création, transfert, regroupement et cession des officines de

- pharmacie.
- [124] Inspection générale des affaires sociales et Inspection générale des finances, « La régulation du réseau des pharmacies d'officine ».
- [125] « Les Français placent une grande confiance dans leur pharmacien », LaProvence.com. Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:
  - https://www.laprovence.com/article/sante/5437913/les-francais-placent-une-grande-confiance-dans-leur-pharmacien.html
- [126] SPF, « Bulletin de santé publique vaccination. Avril 2023. » Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/doc uments/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2023
- [127] « Données vaccination par catégorie d'injecteur, hors centres de vaccination et établissements de santé ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://datavaccin-covid.ameli.fr/explore/dataset/donnees-de-vaccination-ty pe-dinjecteur/
- [128] A. Piraux et S. Faure, « Évaluation de la satisfaction des Français à l'égard de la vaccination Covid-19 en officine », *Actual. Pharm.*, vol. 61, n° 618, p. 41-46, sept. 2022, doi: 10.1016/j.actpha.2022.07.011.
- [129] K. Baisley *et al.*, « Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomised controlled trial », *Lancet Glob. Health*, vol. 10, n° 10, p. e1485-e1493, oct. 2022, doi: 10.1016/S2214-109X(22)00306-0.
- [130] P. Basu et al., « Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study », Lancet Oncol., vol. 22, n° 11, p. 1518-1529, nov. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8.

# Université de Lille FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2022/2023

Nom: DIDI

Prénom: Hicham

Titre de la thèse : Nouvelles compétences vaccinales du pharmacien d'officine dans la lutte contre le HPV.

**Mots-clés**: Classification et structure du HPV, Epidémiologie du HPV, Principes immunologiques des vaccins, Vaccins commercialisés en France, Amélioration de la couverture vaccinale, Prévention contre le cancer du col de l'utérus, Nouvelles compétences vaccinales du pharmacien.

Résumé: L'infection à papillomavirus, un virus résistant et hautement transmissible, constitue la plus fréquente des IST. La grande majorité des adultes sexuellement actifs rencontreront au cours de leur vie au moins un type de HPV. Ces infections pour la plupart asymptomatiques sont éliminées en grande majorité par le système immunitaire. Pour une minorité, l'infection persiste et peut en plusieurs années évoluer vers un cancer notamment celui du col de l'utérus. En France, chaque année, plus de 6400 cas de ces cancers HPV-induits sont recensés .Depuis une quinzaine d'années, des vaccins sûrs et efficaces contre les HPV sont commercialisés mais la défiance envers la vaccination limite la couverture vaccinale qui demeure très loin des objectifs. Ces dernières années, le rôle du pharmacien s'est considérablement accru dans le domaine de la vaccination, d'abord avec la vaccination antigrippale et ensuite lors de la pandémie de vaccination anti-COVID au cours de laquelle il a pu démontrer son efficacité. Aujourd'hui, le pharmacien est autorisé, sous certaines conditions, à prescrire et à administrer les vaccins du calendrier vaccinal aux patients âgés de 11 ans et plus, conformément aux recommandations en vigueur. Grâce à l'extension sans précédent de ses compétences en matière de vaccination, le pharmacien acquiert un rôle essentiel dans l'effort visant à améliorer la couverture vaccinale contre le papillomavirus et à atteindre l'objectif de 80 % d'ici 2030.

#### Membres du jury:

**Président :** Monsieur KARROUT Youness, Maître de Conférence en pharmacie galénique, pharmacotechnie industrielle, Docteur en pharmacie, Université de Lille.

**Assesseur :** Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de Conférence en biochimie, Université de Lille.

**Membre extérieur :** Monsieur HASNAOUI Amine, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire de la pharmacie Avicenne à Lille.