

## **Thèse**

### **pour le diplôme d'état de docteur en médecine spécialité médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement  
le mardi 17 novembre 2015  
par Céline TANIOS-DULOT

# **IMPACT DE L'AVIS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE MODIFIANT L'AGE DE LA VACCINATION ANTI-HPV SUR LE TAUX DE VACCINATION DES ADOLESCENTES EN MIDI-PYRENEES**

**DIRECTEUR DE THESE :** Dr Jordan BIREBENT

**PRESIDENT DU JURY :** Pr Pierre LEGUEVAQUE

**JURY:** Président : Pr PIERRE LEGUEVAQUE  
Assesseur : Dr MARIE-EVE ROUGE-BUGAT  
Assesseur : Dr THIERRY BRILLAC  
Assesseur : Dr ANNE FREYENS  
Assesseur : Dr JORDAN BIREBENT

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2014**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUDX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

**Professeurs Émérites**

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATEIRO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

**Doyen : JP. VINEL****P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUDA B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.F)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

**P.U.**

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------



**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE D.F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASO D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

**M.C.U.**

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.  
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

## **Remerciements aux membres du jury**

**A Monsieur le Professeur Pierre Léguevaque**, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Chirurgie Générale et Gynécologique.

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter de présider le jury de ma thèse. Veuillez trouver en ces lignes l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Anne Freyens**, Médecin généraliste.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et de me faire l'honneur de le juger. Soyez assurée de ma profonde estime.

**A Monsieur le Docteur Thierry Brillac**, Maître de conférence associé de médecine générale.

Je me réjouis de pouvoir effectuer mon 5<sup>e</sup> semestre dans votre cabinet. Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

**A Madame le Docteur Marie-Eve Rougé-Bugat**, Maître de Conférences Universitaires, Médecin Généraliste.

Je te remercie de m'avoir transmis avec enthousiasme et jovialité ton savoir au cours de ces six derniers mois. Il m'a été très profitable et instructif de consulter avec toi. Tu me fais maintenant l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail, sois assurée de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Jordan Birebent**, Médecin généraliste.

Je te remercie d'avoir accepté la direction de ce travail de thèse. Merci pour ton aide, tes conseils avisés et ta disponibilité pour la réalisation de ce travail. Tu me fais maintenant l'honneur de le juger.

## Remerciements

**Au Professeur Stéphane Oustric**, mon maître au cours des 12 derniers mois, de qui j'ai beaucoup appris, et qui m'a permis de m'épanouir dans la médecine générale. Merci de tout ce que vous faites pour le développement de notre chère spécialité.

**A tous mes maîtres de stages**, l'équipe de gériatrie du Post-urgence gériatrique de Ranguel, les urgentistes de Foix, les docteurs Françoise Loup-Monnier, Marie-Eve Rouge-Bugat, Geneviève Seguela, Sophie Bonnet, François Paucot, Marie-José Renaudie, Thierry Brillac, Frédéric Azais, Maryline Gosse qui se sont appliqués à m'enseigner leur savoir, leur savoir-faire, ou le feront au cours des prochains mois jusqu'à la fin de mon internat.

**A Lucie**, la plus proche de mes amies, avec qui j'ai pu partager mes doutes, mes joies, mes peines, dans tous les domaines de la vie. Merci pour ton soutien précieux depuis plus de 8 ans maintenant.

**A tous mes amis**, Karolina et Anicet, Frère Séb, Anna et Michel, Louise et Julien, Marie-Pascale, Raphaël, Lucie (encore) et son mari Charles, Andrea, Jimmy, Marie, Walid et Adèle... Tous témoins plus ou moins directement de mon mariage, avec qui nous avons pu partager des moments forts en France ou au Liban. A Guenèvre, Suzanne et Clément, Hikmat et Micheline également pour leur amitié récente mais non moins importante.

**A mes co-sous-colleuses de choc, Leila, Chachou** et Lucie (encore une fois), pour toutes ces soirées à réviser, à manger, et surtout à potiner ! C'était le bon vieux temps !

**A mes parents Marie-Noëlle et Jean-Louis** alias Mum & Pup, qui m'ont permis de faire ces études. Vous avez été attentifs à chacun de vos 5 enfants, vous nous avez toujours soutenus tant moralement que matériellement. Nous n'avons jamais manqué de rien et surtout pas d'amour. Des parents courageux et formidables et une famille dont je suis fière. Avec émotion, pour tout ça, je vous remercie.

**A Nic, Clem, Sim et la So**, parce que même si c'est moi la meilleure des 5, je suis quand même contente que vous soyez nés finalement !

**A ma mamie, Yvonne et feu mon papi**, des amours de grands-parents. Merci mamie de m'avoir chouchouté comme tu l'as fait pendant les périodes de révision avant chaque examen.

**A mon fils**, qui a bien voulu attendre que je soutienne ma thèse avant de naître. J'attends de te rencontrer avec impatience.

**A Bendy**, mon époux, le plus aimant et le plus attentif des maris. Mariés depuis plus d'un an, nous avons plein de projets, celui de fonder une famille est de loin le plus beau. Je me réjouis de passer les prochaines années avec toi. Merci de l'aide que tu m'as donnée dans le maniement d'Excel, de ton soutien inébranlable et de ton amour qui me donnent l'envie d'avancer.

# SOMMAIRE

<u>I. INTRODUCTION</u> .....	9
<u>II. METHODE</u> .....	14
<u>III. RESULTATS</u> .....	16
<u>IV. DISCUSSION</u> .....	18
<u>V. CONCLUSION</u> .....	28
<u>VI. ANNEXE 1</u> .....	30
<u>ETUDE DES DONNEES : Description étape par étape</u> .....	34
<u>VII. BIBLIOGRAPHIE</u> .....	30



## INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est dû à la persistance de l'infection par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque. Il s'agit d'une infection sexuellement transmissible fréquente puisque 80% des femmes sont infectées au moins une fois dans leur vie(1). La primo-infection a lieu lors des premiers rapports sexuels avant 25 ans le plus souvent (2). L'usage de préservatifs permet de limiter la transmission sans l'empêcher complètement. La plupart du temps, le virus disparaît spontanément ou devient latent et inactif (2)(3). Chez 10% des femmes infectées(4), le virus persiste pendant plusieurs années au niveau de la muqueuse du col de l'utérus et peut être responsable de dysplasies du col ou lésions intra épithéliales de bas grade (CIN 1) puis de haut grade (CIN 2 et 3) qui sont asymptomatiques et pré-cancéreuses. Le HPV est retrouvé dans plus de 99.7% des cas de cancer du col invasifs(5). Il s'agit le plus fréquemment de carcinome épidermoïde développé au dépens de l'exocol (85% des cas), tandis que l'adénocarcinome, développé au dépens des cellules de l'endocol représente environ 10 % des cas. Il existe plus de 100 types d'HPV connus. Par ordre de fréquence, sont retrouvés les types 16, 18, 45, 33 et 31 dans une étude multicentrique à l'échelle mondiale(6). Les types 16 et 18, dits « à haut risque », sont en cause dans 71% des cas de cancer du col de l'utérus dans le monde(6) et 81.8% des cancers en France (7).

Le HPV est également responsable de cancers de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de l'oropharynx(8)(9). Les sérotypes 6 et 11, dits HPV à bas risque, sont responsables de condylomes génitaux et de lésion intra épithéliale de bas grade du col et de la vulve (10).

Les autres facteurs de risques connus sont la précocité des premiers rapports sexuels, la multiplicité des partenaires, la multiparité, l'immunosuppression, l'utilisation prolongée d'une contraception oestro-progestative (le risque relatif à 5 ans d'utilisation est de 1.9 par rapport à celles n'ayant jamais utilisé de COP(11)), le tabagisme (12), l'infection par *Chlamydia trachomatis*(2).

Le dépistage par frottis cervico-vaginal revêt une importance capitale pour détecter les lésions pré-cancéreuses qui pourront être traitées par vaporisation au laser CO<sub>2</sub>, cryothérapie, électroréssection (réssection à l'anse diathermique) ou conisation chirurgicale à lame froide ou au laser selon le grade des lésions.

L'incidence du cancer du col de l'utérus, en baisse depuis 1980, était estimée à 3028 nouveaux cas en France en 2012, et était ainsi au 11<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents et au 12<sup>e</sup> rang en terme de mortalité chez la femme et respectivement au 18<sup>e</sup> rang et 16<sup>e</sup> rang quel que soit le sexe, en France en 2012(13). La survie nette, en France est de 66% à 5 ans et de 59% à 10 ans (14). Au niveau mondial, avec 528 000 nouveaux cas estimés en 2012, il est le 4<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez la femme(15). Les pays en voie de développement sont les principaux touchés.

Le faible taux de mortalité associé au cancer du col de l'utérus dans les pays développés ne doit pas faire oublier l'importante morbidité associée au HPV résultant des traitements des lésions cancéreuses et précancéreuses. La conisation chirurgicale et la réssection à l'anse diathermique sont significativement associées à une augmentation de la morbidité obstétricale et périnatale (prématurité, petit poids de naissance, taux plus important de césarienne, rupture prématuré de membrane et mortalité périnatale). Le retentissement obstétrical est moindre avec la conisation par laser avec une augmentation non significative du risque (16)(17)(18). Il faut considérer également les conséquences psycho-affectives, anxiété et angoisse, générées par l'annonce d'un frottis anormal ou ininterprétable quel que soit le stade des lésions, par l'incompréhension des résultats(19), par la récurrence de verrues génitales, ou encore par des interrogations telles que « comment ai-je été infectée ? ». Le coût financier n'est pas négligeable non plus, il est lié à l'importante fréquence de l'infection par le papillomavirus humain chez les femmes et les hommes et de tous les cancers induits par HPV, au dépistage par frottis généralisé à toutes les femmes de 25 à 65 ans, à la surveillance plus rapprochée des patientes porteuses de dysplasies du col et à leurs

traitements. D'où l'intérêt majeur de pouvoir prévenir l'infection par les HPV à haut risque et le développement de dysplasies grâce à la vaccination prophylactique mise sur le marché en 2007 en association au dépistage par frottis cervico-vaginal.

En 2007, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a recommandé, pour le vaccin papillomavirus quadrivalent Gardasil® la vaccination des jeunes filles de 14 ans, et aux jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle (20). En 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a considéré que les vaccins quadrivalent Gardasil® et bivalent Cervarix® étaient équivalents en matière de protection contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus (21). Ces deux vaccins ne sont pas interchangeables, toute vaccination initiée avec l'un doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Devant l'observation d'une couverture vaccinale insuffisante, en baisse entre 2010 et 2011 (35.8% des jeunes filles de 15 ans étaient vaccinées avec au moins une dose en 2011 contre 39.4% en 2010 en se basant sur l'échantillon des généralistes bénéficiaires,  $p < 0.01$  (22)) et la constatation que l'immunogénicité des deux vaccins est meilleure lorsque la vaccination est initiée tôt, le HCSP a publié le 15 janvier 2013 un avis relatif à la révision de l'âge de la vaccination dans le but d'obtenir une meilleure couverture vaccinale permettant la protection individuelle des jeunes filles et l'induction d'une immunité de groupe. Le HCSP a recommandé que la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus soit pratiquée de 11 à 14 ans, le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans pouvant être mis à profit avec la possibilité d'une co-administration avec le rappel DTPolio-Coqueluche ou un vaccin anti-hépatite B, et que l'âge de rattrapage soit limité à 20 ans (i.e. 19 ans révolus)(23). Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus. L'intérêt de pouvoir initier la vaccination plus tôt est de permettre à ceux

qui le souhaitent, parents ou médecins, d'éviter d'aborder la question des risques des infections sexuellement transmissibles avec une adolescente qui n'aurait pas eu de rapports sexuels. Cette nouvelle recommandation avec un éventail d'âge plus large doit donner à chacun une plus grande souplesse dans la prescription du vaccin.

Quand initier la vaccination ?	11- 13 ans	14 ans et plus
<b>Avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeunes filles naïves de tout contact avec le HPV (avant premiers rapports sexuels)</li> <li>- Meilleure immunogénicité</li> <li>- Co-prescription possible avec un rappel DTP coqueluche ou vaccin hépatite B : population plus accessible</li> <li>- Eviter de parler de sexualité</li> <li>- Pas de risque de coïncidence avec l'apparition d'une maladie auto-immune</li> <li>- Au moment de la rédaction de cette thèse : 2 doses vaccinales sont désormais suffisantes entre 11 et 14 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleure réceptivité aux messages d'information et de prévention concernant la sexualité (IST et contraception) et les affections gynécologiques.</li> </ul>
<b>Inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne pas parler des risques des IST, de sexualité (ou au contraire aborder le sujet avant les premiers rapports)</li> <li>- Peu de recul sur l'efficacité à long terme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque que les premiers rapports sexuels aient déjà eu lieu</li> <li>- Immungénicité moins bonne</li> <li>- 3 doses de vaccins nécessaires à partir de 15 ans pour le Cervarix et 14 ans pour le Gardasil</li> </ul>

Nous nous sommes interrogés sur l'impact d'une telle modification des recommandations sur les prescriptions des médecins en Midi-Pyrénées.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si le taux de filles de la tranche d'âge 11-19 ans vaccinées contre le papillomavirus, par rapport à la population générale des filles

de cette tranche d'âge de Midi-Pyrénées, avait augmenté après la parution de l'avis du HCSP le 15 janvier 2013 modifiant l'âge de la vaccination, en Midi-Pyrénées.

Les objectifs parallèles étaient de savoir par une analyse en sous-groupes si le taux de filles de 11-13 ans, de 14 ans, de 11-14 ans, et de 15-19 ans, vaccinées contre le papillomavirus avait augmenté après la parution de l'avis du HCSP le 15 janvier 2013 avançant l'âge de la vaccination et de comparer les proportions de prescription du vaccin anti-HPV en fonction de la spécialité du prescripteur : Médecin Généraliste, Pédiatre ou Gynécologue entre les 2 périodes.



## METHODE

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective en utilisant les données issues de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS), à l'échelle de Midi-Pyrénées, tous régimes confondus, (données SNIIRAM, Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie). Nous avons relevé rétrospectivement l'ensemble des remboursements des deux vaccins prescrits à partir de leur Code Identifiant de Produit (CIP), correspondant au code numérique de 7 ou 13 chiffres identifiant une spécialité pharmaceutique, CIP 377 130-1 pour le Gardasil° et 381 642-3 pour le Cervarix°. Nous avons relevé pour chaque remboursement, l'année de naissance, la spécialité du médecin prescripteur, le code CIP et la date de délivrance du vaccin.

L'ensemble des données a été rassemblé et exploité à l'aide du logiciel Excel°. La description de l'étude des données étape par étape est détaillée dans l'annexe 1.

Nous avons défini une période de 351 jours avant et 350 jours après la parution de l'avis du HCSP le 15 janvier 2013 en prenant en compte les dates de délivrance des vaccins, soit une période 1 allant du 30 janvier 2012 au 14 janvier 2013 inclus et une période 2 du 15 janvier 2013 au 30 décembre 2013 inclus. Ces 2 périodes comprennent le même nombre de jours ouvrés du lundi au samedi, à savoir 291 jours.

Les données correspondaient aux vaccins remboursés par la CNAM-TS, la prescription non remboursée ne pouvant faire l'objet de recueil. Le remboursement équivaut à une délivrance de vaccin sur prescription médicale.

A partir de l'extraction de données de la CNAM-TS, nous avons restreint les données du 30 janvier 2012 au 30 décembre 2013, puis nous avons retiré les doublons, c'est-à-dire les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses, afin de ne se baser que sur les premières doses. Nous avons ensuite individualisé les 2 périodes. Pour ne pas sur-estimer le nombre de premières doses vaccinales délivrées lors de la période 1 lié au recueil de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> dose de schémas vaccinaux débutés avant

cette période, il a fallu le retrancher du nombre estimé de schéma vaccinaux chevauchants qui auraient été débutés avant la première période. Ce nombre de schémas chevauchants a été extrapolé à partir de ce que nous avons observé entre les périodes 1 et 2. Le nombre de schémas vaccinaux chevauchant les 2 périodes pour une tranche d'âge donnée, a été retiré du nombre de « premières » doses de la période 1 (Annexe I)

Nous avons utilisé les données épidémiologiques de l'INSEE pour exprimer les résultats en taux de jeunes filles vaccinées par rapport à la population générale des jeunes filles par tranche d'âge en Midi-Pyrénées.

Concernant, l'analyse en fonction du prescripteur nous nous sommes basés sur les codes prescripteurs fournis par la base de données :

Tableau 1 : Codes prescripteurs utilisés par la CRAM

<b>Codes prescripteurs sur la base de données de la CRAM</b>	<b>Spécialité</b>
1	Médecin Généraliste
7, 70, 79, 77	Gynécologue médical ou obstétricien
12	Pédiatre

L'analyse statistique a été réalisée avec le Test du Chi2 lorsque les effectifs attendus étaient supérieurs ou égaux à 5. Le Test exact de Fisher a été utilisé pour les plus petits effectifs. Le risque alpha retenu était de 5% (p-value significative si <0.05).

## RESULTATS

L'extraction de données de la CNAM-TS, nous avait fourni 35647 doses de vaccins anti-HPV délivrées du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2013

Après restriction aux 2 périodes, il restait 34535 doses à analyser.

18851 patientes ont été vaccinées avec au moins une dose au cours de ces 2 périodes (après retrait des doublons)

Au total, après extrapolation 15748 lères doses ont été analysées : 6054 en période 1 et 9694 en période 2.

Le taux de filles de 11-19 ans vaccinées contre le papillomavirus par CERVARIX ou GARDASIL a augmenté après la parution de l'avis du HCSP modifiant l'âge recommandé de la vaccination. Il est passé de **3.62%** (n=5397) des filles de 11-19 ans de Midi-Pyrénées, ayant reçu au moins une dose de vaccin durant la période 1 à **6.05%** (n=9071) durant la période 2. Cette augmentation n'est pas statistiquement significative (p-value = 0.7475). (Tableau 2)

**Tableau 2 - Comparaison des taux de jeunes filles vaccinées en Midi-Pyrénées, par tranches d'âges, entre les deux périodes**

Tableau comparatif	Période 1	Période 2	p-value (Test du Chi2 ou de Fisher) *
Filles de 11-13 ans vaccinées	0,2656% (n=131)	4,45% (n=2219)	0,1212
Filles de 14 ans vaccinées	9,84% (n=1617)	11,89% (n=1979)	0,6413
<b>Filles de 11-14 ans vaccinées</b>	<b>2,66% (n=1748)</b>	<b>6,31% (n=4198)</b>	<b>0,4976</b>
Filles de 15-19 ans vaccinées	4,37% (n=3649)	5,84% (n=4873)	0,6382
<b>Filles de 11-19 ans vaccinées</b>	<b>3,62% (n=5397)</b>	<b>6,05% (n=9071)</b>	<b>0,7475</b>

\* Le test du Chi2 a été utilisé lorsque les effectifs attendus étaient supérieurs ou égaux à 5, sinon nous avons utilisé le test exact de Fisher

Concernant l'analyse en sous-groupe, on observe dans toutes les tranches d'âge, (11-13 ans, 14 ans, 11-14 ans et 15-19 ans), une augmentation du taux de jeunes filles vaccinées durant la période 2, mais aucune de ces augmentations n'est significative.

Concernant la répartition des spécialités des prescripteurs, on observe une stabilité des prescriptions par les médecins généralistes avec 5018 doses prescrites qui représentent 82.88% des prescriptions de premières doses pendant période 1 et 8015 doses (82.68%) pendant la période 2, une diminution de la proportion de prescriptions par les gynécologues (756 (12.48%) et 876 (9%) respectivement) et une augmentation du nombre de prescription par les pédiatres qui double en proportion (184 (3%) et 616 (6.35%) respectivement). Aucune de ces évolutions dans la répartition des prescripteurs après la parution de l'avis du HCSP n'est significative. (Tableau 3)

**Tableau 3 - Proportion de prescription du vaccin anti HPV en fonction de la spécialité du prescripteur**

<b>Selon le prescripteur</b>	<b>Période 1 (extrapolé)</b>	<b>Période 2</b>	<b>p-value (Test du Chi2 ou de Fisher) *</b>
<b>MG</b>	<b>5018 (82,88%)</b>	<b>8015(82,68%)</b>	0,97
<b>Gynécologue médical ou obstétricien</b>	<b>756 (12,48%)</b>	<b>876 (9,036%)</b>	0,4318
<b>Pédiatre</b>	<b>184 (3,03%)</b>	<b>616 (6,35%)</b>	0,498
Autres	76 (1.20%)	160 (1.65%)	
NC	20 (0.33%)	27(0.28%)	
Total	6054	9694	15748 doses

## DISCUSSION

Nos résultats montrent une augmentation du nombre de premières doses de vaccins anti-HPV prescrites aux 11-19 ans et ce dans toutes les tranches d'âge après la parution de l'avis du HCSP modifiant l'âge de la vaccination. Cette augmentation ne permet pas d'atteindre le seuil de significativité. La modification de recommandation du HCSP du 15 janvier 2013 n'a pas permis d'augmenter de façon significative le taux de couverture par vaccin anti HPV des filles de 11 à 19 ans en Midi-Pyrénées. Cette absence de significativité est valable dans l'ensemble des classes d'âge étudiées.

Notre étude présente certaines limites :

- La date de délivrance n'est pas la date de prescription. Il peut y avoir un délai non négligeable entre les deux dates. Les jours suivant la date de parution ont probablement donné lieu à des délivrances de vaccins dont la prescription était antérieure à la parution de l'avis. Ce qui a pu sur estimé le nombre de vaccins délivrés pendant la période 2. Pour l'éviter, il aurait fallu étudier une période 2 plus éloignée de la parution de l'article. Mais en faisant cela, nous aurions manqué un éventuel surcroît de prescriptions de vaccin lié à un effet d'annonce, dans les jours suivant la parution de l'avis.
- Seuls les remboursements à partir de la délivrance sont étudiés. Nous ne savons pas si le vaccin a réellement été effectué. Les délivrances de vaccins hors prescription n'étant pas remboursées, elles ne font pas l'objet d'un recueil.
- Limite méthodologique : en rapport avec la surestimation des premières doses délivrées en période 1 et ayant nécessité d'extrapoler les données (*Cf II. Méthode et Annexe I*). Cette limite méthodologique est inévitable et lié au fait que le SNIIRAM ne conserve ces données que 2 ans. Dans l'idéal, il aurait fallu extraire les données sur une période plus large avec au moins 6 mois en amont du début de la période étudiée, retirer les



doublons (correspondants aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses) et puis restreindre aux périodes étudiées.

De telle sorte, nous n'aurions eu que les 1<sup>ères</sup> doses sans avoir à extrapoler.

Les forces de notre étude relèvent :

- Du nombre de doses vaccinales étudiées : plus de 34000.
- De l'exhaustivité et l'objectivité des données : les données étudiées sont issues de la base de données du SNIIRAM. Le SNIIRAM est le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie. Les données sont issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie. Il regroupe notamment des données sur les patients telles que l'âge, le sexe, etc et toutes les prestations remboursées dans le cadre des soins réalisés en médecine de ville comprenant les informations disponibles sur le prestataire de soins et le prescripteur, le codage détaillé (médicaments, actes techniques des médecins, dispositifs médicaux, prélèvement biologiques) ainsi que la date des soins et les montants remboursés par l'Assurance maladie et payés par les patients. Ces données sont individuelles, anonymes et exhaustives.

L'augmentation que nous avons observée montre selon nous une bonne acceptabilité par les prescripteurs et les patientes de cette nouvelle recommandation. L'avancée en âge proposée pour débiter la vaccination n'a pas été un frein à cette vaccination. Notre étude montre l'influence de la modification d'avis du HCSP sur la prescription des médecins en Midi-Pyrénées comme déjà montré par le travail de J. Lempegnat (24,25). Un impact sur la délivrance a pu être observé, l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale semble donc partiellement atteint. Ceci est surtout valable pour les tranches d'âges 14 ans et 15-19 ans. L'augmentation du nombre de doses délivrées et des taux de jeunes filles vaccinées dans les tranches d'âge 11-13 ans, 11-14 ans, et 11-19 ans peut aussi être liée à l'augmentation de l'effectif cible de la population à vacciner du fait de l'élargissement de l'éventail d'âge

possible. Il s'agit d'une augmentation par effet de champs. Il était prévisible de constater, étant donné que la population ciblée par la vaccination est passée des filles de 14 ans à celles de 11-14 ans, une augmentation du nombre de doses délivrées et donc du taux de jeunes filles vaccinées dans les tranches d'âge 11-13 ans, 11-14 ans et 11-19 ans. Les filles de 11-13 ans sont vaccinées en période 2 mais ne l'étaient pas en période 1. Dans les tranches d'âges comprenant les filles de 11-13 ans, les augmentations observées ne relèvent donc pas forcément d'une plus grande volonté de vacciner.

Nous avons observé, suite à la modification de l'âge de la vaccination, une modification de la répartition des prescripteurs. Les gynécologues sont moins représentés tandis que les pédiatres, dont les patients rentrent désormais dans le schéma vaccinal, doublent leur prescription de vaccin anti-HPV. Les médecins généralistes, restent majoritairement représentés. Le renforcement du nombre de pédiatres impliqués dans la vaccination anti HPV était attendu au vu de l'avancée de l'âge de la vaccination. Cette modification du profil des prescripteurs va avoir un impact important sur la date du 1<sup>er</sup> contact gynécologique pour les jeunes filles avec le gynécologue ou médecin généraliste. Le premier frottis ayant lieu à 25 ans, et le risque de ne pas pouvoir aborder la thématique de la sexualité, des IST ni de la contraception si la vaccination a lieu avant 14 ans, les médecins pourraient perdre l'occasion d'aborder cette thématique de prévention avant 25 ans. Dans la thèse de Céline Roussel, il est montré une augmentation significative de la co-prescription des vaccins HPV et DTP entre les périodes 1 et 2 dans la tranche d'âge 11-14 ans (26). Ces résultats montrent que la co-vaccination n'a pas été un frein à la vaccination contre le HPV et sont concordants avec la modification de l'abord gynécologique et de la problématique de la prévention des IST en faveur du cadre général de recommandation vaccinale. Les jeunes filles prennent moins part dans la décision de vaccination.

Les avantages de l'élargissement de l'éventail d'âges de la vaccination anti-HPV sont d'une part, de permettre une plus grande souplesse de prescription pour les médecins pour qu'ils

puissent prescrire en fonction de leur propre ressenti, de l'adolescente ou de sa famille ; d'autre part, l'avancée de l'âge de la vaccination tout en ayant une meilleure immunogénicité, évitera que le dépistage par frottis soit remis en cause.

Notre période d'étude de 2 ans était suffisante pour évaluer l'impact d'une recommandation, mais trop courte pour permettre de mesurer la couverture vaccinale (CV) du fait de la longueur d'un schéma vaccinal complet (6 mois) et de la nécessité de réaliser des courbes d'incidence cumulée sur plusieurs années. Nous pouvons quand-même constater que les pourcentages de jeunes filles vaccinées dans cette étude sont très bas. Ils suggèrent une faible couverture vaccinale contre le papillomavirus de la population féminine de Midi-Pyrénées. Ces résultats sont concordants avec les études réalisées à partir de l'Echantillon des généralistes bénéficiaires (EGB) qui montrent en effet une couverture vaccinale très basse en France (InVS) : Au 31 décembre 2013, la couverture vaccinale pour au moins une dose était de 53 % à 20 ans (jeunes filles nées en 1993) avec un plateau atteint vers 18 ans. A l'âge de 15 ans, la CV pour au moins une dose passait de 26 % en 2011 (jeunes filles nées en 1996) à 18 % en 2013 (jeunes filles nées en 1998). Au 31 décembre 2013, la couverture vaccinale pour trois doses était de **38 % à 20 ans** (jeunes filles nées en 1993) avec un plateau atteint vers 17 ans. A l'âge de 16 ans, la CV pour trois doses passant de 27 % en 2011 (jeunes filles nées en 1995) à 20 % en 2013 (jeunes filles nées en 1997) (27). Concernant le vaccin HPV, l'EGB est un des seuls outils disponibles en routine pour estimer la CV de ce vaccin relativement récent. L'EGB a été créée par l'arrêté du 20 juin 2005 pour suivre les consommations de soins chez les bénéficiaires sur une période plus longue que les 3 ans du SNIIRAM. . L'EGB est un échantillon de bénéficiaires de l'assurance maladie. Il permet de relier les caractéristiques sociodémographiques des bénéficiaires à leur consommation de soins au cours du temps. Les bénéficiaires inclus dans l'EGB sont tirés au sort, qu'ils soient consommateurs de soins ou non. Le taux de sondage est de 1/97e. Les consommations des personnes sélectionnées sont ensuite recherchées dans l'entrepôt du SNIIRAM. Les données

des sujets déjà présents et des nouveaux entrants du régime général (hors sections locales mutualistes, SLM) sont chargées et actualisées tous les mois depuis 2003, et celles du Régime social des indépendants (RSI) et de la Mutualité sociale agricole (MSA) alimentent l'échantillon depuis 2011. L'EGB permet ainsi de réaliser des études longitudinales et d'analyser le parcours individuel de près de 660 000 bénéficiaires en ville et à l'hôpital.

Ces CV basses montrent un suivi des recommandations vaccinales insuffisant et posent la question de la faible adhésion à cette vaccination. Le suivi réactif de la couverture HPV a permis de mettre rapidement en évidence une tendance à la baisse de la couverture des jeunes filles de 14 ans en 2011. La publication, au printemps 2010, de plusieurs articles dans la presse nationale mettant en cause la sécurité d'emploi du vaccin, accusé d'avoir provoqué sclérose en plaque ou myofasciite à macrophage, explique vraisemblablement cette tendance.

Les freins communs aux vaccins en général retrouvés dans de nombreuses études sont nombreux :

- La sécurité des vaccins : la co-administration de plusieurs souches à des nourrissons dont le système immunitaire est considéré comme immature et la toxicité supposée des adjuvants sont accusés d'être responsables de maladies auto-immunes et neuro-dégénératives ou de myofasciite à macrophage. La peur du vaccin persiste longtemps même après des études démontrant sa sécurité.
- Un manque de connaissance global : du virus, des modes de contamination, de la pathologie induite, de sa dangerosité possible, et des moyens de prévention disponibles. C'est le principal facteur limitant la vaccination, retrouvé dans toutes les études.

- Les sources d'informations en particulier internet qui référence en premier les sites des ligues anti-vaccinales, les articles de presse médiatisant des polémiques autour de cas de suspicion d'effets indésirables. L'information scientifique est plus difficile à trouver.
- La méfiance envers l'industrie pharmaceutique et la suspicion de conflits d'intérêt entre les laboratoires et les experts des autorités de santé.
- L'intrusivité du geste vaccinal
- Le choix éducatif parental et certaines croyances religieuses ou philosophiques
- Le principe du risque individuel et imprévisible de chacun à pouvoir développer un effet indésirable grave suite à la vaccination.
- L'individualisme des sociétés occidentales : Le bénéfice collectif et la notion de santé publique ne sont plus des arguments motivants pour certains.
- La distinction entre vaccins obligatoires et recommandés : où « recommandé » est compris, à tort, comme facultatif par le public. (28)(29)(30)(31)

Parmi les réticences spécifiques aux vaccins anti papillomavirus, il est retrouvé :

- Le recul jugé insuffisant et la méfiance à l'égard de tout nouveau vaccin, bien que nous disposions actuellement d'un recul de 8 ans depuis la mise sur le marché des vaccins
- La peur des effets secondaires attribués aux vaccins dans les médias.
- Le débat au sein même de la communauté médicale sur l'opportunité de cette vaccination : certains considèrent que son coût est élevé alors qu'elle ne dispense pas



du dépistage, d'autres trouvent contraignant de devoir parler de sexualité à des jeunes filles encore non concernées et a fortiori devant les parents.

- L'abord du thème de la sexualité : certaines mères, bien souvent décisionnaires, craignent que cette vaccination soit comprise par leurs filles comme une approbation implicite au début d'une sexualité active.(28)(31)(32)

L'innocuité de la vaccination anti-HPV a été étudiée et confirmée par de nombreuses études. Dans son relevé épidémiologique hebdomadaire du 14 février 2014, l'OMS a publié le rapport du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) concernant notamment le profil d'innocuité des vaccins anti HPV. Le GACVS, composé d'experts cliniques et scientifiques, a été créé par l'OMS pour la conseiller, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, sur des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale. Les manifestations indésirables graves notifiées ont fait l'objet d'enquêtes plus approfondies et n'ont pas été confirmées, qu'il s'agisse du syndrome de Guillain-Barré, de convulsions, d'AVC, de thrombo-embolie veineuse, d'anaphylaxie ou d'autres réactions allergiques. Le Comité continue à être satisfait du profil d'innocuité du vaccin, mais note qu'il est important de poursuivre la surveillance et les enquêtes épidémiologiques en mettant l'accent sur la collecte de données de grande qualité. (33–36)

La vaccination anti-HPV n'a pas encore fait ses preuves en termes de réduction de la prévalence du cancer du col de l'utérus, car il existe un délai moyen d'au moins dix à quinze ans entre l'infection HPV et la survenue d'un cancer. Plusieurs études ont toutefois montré une efficacité de la vaccination anti-HPV en terme de réduction de la prévalence des infections par l'HPV (37,38), de prévention des lésions cervicales CIN 1 à CIN 3 et d'adénocarcinome in situ. Une efficacité moindre est retrouvée en cas d'infection préalable à la vaccination (39–41). Le vaccin tétravalent permet également une diminution du taux des lésions intraépithéliales de haut grade vulvaires et vaginales, et des condylomes génitaux

(42–44). Il existe une protection croisée conférée par la vaccination contre les sérotypes 31, 33, 45 et 51 (45).

Les solutions pour augmenter la couverture vaccinale proposées par le Pr Pierre Bégué, pédiatre, ancien président du Comité Technique des Vaccinations et membre de l'Académie Nationale de Médecine, peuvent être regroupées sous trois rubriques : l'information, la formation et les mesures de santé publique (30). L'information du public doit passer par le renforcement de l'enseignement des sciences à l'école. Les médecins et autorités de santé doivent savoir bien répondre aux questions sur les vaccins. La justification du vaccin passe par la connaissance de l'épidémiologie et de la gravité de la maladie ; de l'activité immunologique du vaccin et le fonctionnement du système immunitaire ; et de la tolérance du vaccin. L'information délivrée doit être plus pertinente et non moralisatrice. Chrystel Chabbert souligne dans sa thèse que les parents doivent être la cible d'une information officielle et objective via les canaux d'information actuels et en particulier internet, que les parents utilisent pour trouver les réponses à leurs questions (31). La formation des vaccinateurs est essentielle. Elle doit se faire par le biais de l'enseignement universitaire qui doit être refondé, et de la formation médicale continue qui devrait être assurée par l'université (et non pas les laboratoires). Le Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France publié en 2013 relevait également la nécessité de créer un portail d'information unique servant de référence aux professionnels de santé. Cette information serait adaptée aux soins primaires, en permanence actualisée et d'accès facilité. Cette condition est aujourd'hui loin d'être remplie : l'information disponible est souvent incomplète, morcelée sur plusieurs sites, et souvent non priorisée en fonction de l'importance et de la réalité des problèmes rencontrés en pratique. Il est donc prioritaire qu'un portail unique dédié (couplé au site de formation continue) soit, à bref délai, rendu opérationnel. Ce portail regrouperait l'ensemble des recommandations de bonne pratique, toutes les informations et alertes sanitaires et devrait intégrer, à l'instar du NICE britannique

(46), un répertoire exhaustif, simple à consulter et informatif de l'ensemble des produits de santé commercialisés en France. Ce site pourrait également servir d'interface pour la déclaration des effets indésirables des médicaments et les demandes d'informations en ce domaine (47).

Les mesures de santé publique et politiques sont à adapter à chaque pays mais ne donnent pas de solution parfaite :

- La gratuité des vaccins : nécessaire, déjà en place dans de nombreux pays, efficace mais non suffisante
- L'uniformisation européenne du calendrier vaccinal et la diffusion d'un calendrier vaccinal simplifié au grand public.
- Une harmonisation européenne de la prise en charge des effets adverses graves est préconisée pour assurer une meilleure transparence.
- Une éducation sanitaire à l'école et au travail centralisée par l'INPES, Institut National de la Prévention et de l'Éducation pour la Santé, rendrait plus efficace la politique vaccinale et les actions aujourd'hui dispersées.
- Une meilleure organisation et le recentrage des structures responsables de la vaccination afin de mieux informer le public et restaurer sa confiance. La vaccination en France souffre de l'apparente dispersion des moyens et des acteurs : État, conseils généraux, Haute autorité de santé, Haut conseil de santé publique et son Comité technique des vaccinations, ANSM, INPES, Assurance maladie, Éducation nationale, Ministère de la santé et aussi les communes, les associations... (30)

Pour compléter notre travail, il serait intéressant de réaliser un suivi de ces vaccinations sur un plus long terme pour permettre de distinguer si cette augmentation est liée à l'effet d'annonce ou si le taux continue à s'accroître ou reste stable. Avec un recueil des données

sur 10 ans, la couverture vaccinale pourrait être calculée avec précision et être comparée aux résultats obtenus avec l'EGB pour déterminer si les médecins de la région Midi-Pyrénées sont réellement influencés par les recommandations du HCSP.

## CONCLUSION

Le taux de filles de 11-19 ans vaccinées contre le papillomavirus par CERVARIX ou GARDASIL a augmenté après la parution de l'avis du HCSP modifiant l'âge recommandé de la vaccination. Cette augmentation bien qu'elle ne soit pas significative montre que l'avis du HCSP a eu un impact favorable sur la couverture vaccinale contre le papillomavirus en Midi-Pyrénées.

De nombreuses études ont étudié les freins empêchant l'augmentation de la couverture vaccinale. Les oppositions aux vaccins vont de l'opposition totale aux hésitations ou négligences. Elles ont un développement préoccupant dans les pays occidentaux. La crainte des effets adverses a remplacé la peur des maladies. Le manque de connaissance des maladies et de leur prévention par les vaccins est la principale raison des refus, et ce d'autant plus que l'information scientifique sur les vaccins est concurrencée par les médias et surtout Internet.

La promotion de la vaccination et en particulier de la vaccination contre le HPV est un enjeu important de santé publique pour lutter contre la mortalité mais surtout contre l'importante morbidité induite par l'infection par le papillomavirus, les lésions précancéreuses et le cancer du col de l'utérus. Le médecin généraliste joue un rôle prépondérant dans la prise de décision et se doit d'être convaincu des bienfaits de cette vaccination. L'homogénéisation des discours des médecins concernant la vaccination est un défi sans laquelle le doute persistera dans l'esprit du public sur le bénéfice de la vaccination. Les solutions résident dans le développement des outils d'information du public et d'éducation sanitaire, la formation des professionnels de santé au sein des universités et au cours des formations médicales continues, et dans l'amélioration de l'organisation des structures responsables de la vaccination. Concernant le premier point, la création d'un portail d'information dédié, unique et ergonomique, et en permanence actualisé où tous les professionnels de santé



pourraient obtenir l'ensemble des informations concernant un médicament, en suivant l'exemple du NICE britannique (46), devrait être une priorité. (47)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S, Väyrynen M, Yliskoski M, Syrjänen S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis.* 1990 Mar;17(1):15–9.
2. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Jul 27];382(9895):889–99. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613600227>
3. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):277–84.
4. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):423–8.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12–9.
6. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048–56.
7. Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Charlot J-F, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* [Internet]. 2008 [cited 2015 Jan 1];122(2):428–32. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.23092/abstract>
8. Khode SR, Dwivedi RC, Rhys-Evans P, Kazi R. Exploring the link between human papilloma virus and oral and oropharyngeal cancers. *J Cancer Res Ther.* 2014 Sep;10(3):492–8.
9. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):607–15.
10. Koutsky, PhD L. Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1997 May [cited 2015 Jul 27];102(5):3–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934397001770>
11. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007 Nov 10;370(9599):1609–21.
12. Ho GY, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M, et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 1998 Oct 29;78(3):281–5.
13. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. [Internet]. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013 [cited 2014 Dec 29] p. 122 p. Available from: <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies->

chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides

14. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. In VS , INCa, FRANCIM, HCL; 2013 p. p 223. Available from: <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7324>
15. GLOBOCAN 2012 - Section of cancer surveillance. Cervical Cancer : Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. IARC; [cited 2014 Dec 30]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=cervix](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=cervix)
16. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 11;367(9509):489–98.
17. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284.
18. Jin G, Lanlan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jan;289(1):85–99.
19. Monsonogo J, Cortés J, Pereira da Silva D, Jorge A-F, Klein P. [Perception and psychological impact of an abnormal Pap smear. Results of a comparative European survey]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Apr;40(4):213–8.
20. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 ;16 et 18 [Internet]. 2007 Mar. Available from: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/vaccin\\_hpv\\_0307.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/vaccin_hpv_0307.pdf)
21. Haut Conseil de la santé publique. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans [Internet]. 2010 Dec. Available from: [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217\\_ppmvjf1423.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf)
22. Fonteneau L, Guthmann JP, Levy Bruhl D, DMI. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. Numéro thématique. De nouveaux outils pour améliorer la mesure de la couverture vaccinale en France [Internet]. 2013. 72-6 p. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11380](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11380)
23. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles [Internet]. 2012. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
24. Lempegnat J. Impact de la modification de l'avis du HCSP concernant la vaccination anti-HPV sur les prescriptions des médecins en Midi-Pyrénées [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2013 [cited 2015 Sep 26]. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/95/>
25. BIREBENT J, DUPOUY J, LEMPEGNAT J, BOURREL R, BISMUTH M, OUSTRIC S. Impact de la modification d'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur le taux de prescription des vaccins papillomavirus humains en région Midi-Pyrénées. *REVUE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE*. 2014 Jun;62(3):195–9.

26. Roussel C. L'avis du HCSP du 28/09/2012 modifiant l'âge de la vaccination anti-HPV en France a-t-il entraîné une augmentation significative des co-délivrances des vaccins anti-HPV et anti-DTP, DTPCo ? [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2015 [cited 2015 Sep 12]. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/872/>
27. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre les infections à papillomavirus humain [Internet]. 2014 Juillet. Available from: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
28. Fiquet-Peuch J. Les réticences des patients à la vaccination: approche du ressenti des patients [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paul Sabatier (Toulouse). Faculté des sciences médicales Rangueil; 2014.
29. Ministère chargé de la Santé, InVS. « Mobilisons-nous pour la vaccination ! » Conférence de Presse [Internet]. 2011 Apr. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier\\_de\\_Presse\\_Semaine\\_de\\_la\\_vaccination\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_Presse_Semaine_de_la_vaccination_2011.pdf)
30. Pierre Bégué. Le refus des vaccinations. Aspects actuels en 2012 et solutions en santé publique | Académie nationale de médecine [Internet]. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036465/>
31. Chabbert C. La vaccination contre le HPV : étude en cabinet de médecine générale des facteurs associés à la décision des parents [Internet] [Thèse d'exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2015 [cited 2015 Sep 14]. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/748/>
32. Sabiani L, Bremond A, Mortier I, Lecuyer M, Boubli L, Carcopino X. [HPV prophylactic vaccine coverage in France: Results of a survey among high school and university students in Marseilles' area]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Apr;41(2):136–44.
33. Organisation mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire : Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 11-12 décembre 2013. 2014 FEVRIER;89(7):53–60. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8907.pdf>
34. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
35. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):193–203.
36. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009 May;5(5):332–40.
37. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247–55.
38. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):385–93.

39. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915–27.
40. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1861–8.
41. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):89–99.
42. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 May 10 [cited 2015 Sep 14];356(19):1928–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061760>
43. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1693–702.
44. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):271–8.
45. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):100–10.
46. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2015 Sep 14]. Available from: <http://www.nice.org.uk/>
47. Bernard Bégaud, Dominique Costagliola. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. Paris: Ministère des Affaires Sociales et de la Santé; 2013. Available from: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Begaud\\_Costagliola.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf)

# ANNEXE 1

## ETUDE DES DONNEES : DESCRIPTION ETAPE PAR ETAPE

Construction du tableau Excel à partir du fichier PAPI_NOV14 fourni par la CRAM : individualisation des colonnes : <ul style="list-style-type: none"><li>- PAT (code patient)</li><li>- ANN_N (Année de naissance)</li><li>- CIP (Code identifiant produit)</li><li>- PRE_SPE (code spécialité prescripteur)</li><li>- D_DELI (date de délivrance) a été scindée en 3 colonnes (D_DELI Jour, Mois, Année) pour faciliter le tri</li><li>- NB_BTES</li></ul>
Tri des données par ordre croissant de date de délivrance
Conservation des lignes en fonction de leur date de délivrance du 30 janvier 2012 au 30 décembre 2013 inclus = PERIODE 1 + PERIODE 2 = 34 535 lignes
Création d'une colonne AGE = Année (de délivrance) – ANN_N
Recherche des doublons : <ul style="list-style-type: none"><li>- tri par PAT puis Année puis Mois puis D_DELI jour</li><li>- création d'une colonne DOUBLON avec pour fonction dans case A2 : SI(A1=A2 ; « ***** », « »). Cette fonction permet de reconnaître les doublons correspondant aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses de vaccins délivrées.</li><li>- Copier les valeurs de la colonne DOUBLON et les coller dans une nouvelle colonne : 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> DOSES</li><li>- Trier de nouveau par ordre : 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> DOSE puis PAT puis Année puis Mois puis D_DELI jour et nouvelle recherche de doublon : cette étape permet d'individualiser les 3<sup>e</sup> doses de vaccins.<ul style="list-style-type: none"><li>o Nb de doublons = 15682 = 2<sup>e</sup> + 3<sup>e</sup> doses (et plus)</li><li>o Nb de 3<sup>e</sup> doses = 5354</li><li>o Nb de 2<sup>e</sup> doses = nb de doublons – nb de 3<sup>e</sup> doses = 10328</li></ul></li><li>- Enregistrement sous DOUBLONS TROUVES</li></ul>
Suppression des doublons et enregistrement sous PAPI_NOV14_sans_doublons_du_30JAN2012_au_30DEC2013 : <ul style="list-style-type: none"><li>- 18851 lignes : il ne reste là que les premières doses de vaccins mais aussi quelques 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses lorsque la vaccination a été initiée un peu avant le 30 jan 2012. Ceci peut fausser les données en surestimant le nombre de premières doses délivrées en période 1 par rapport à la période 2.</li><li>- Individualisation de 2 périodes :<ul style="list-style-type: none"><li>o Période 1 : du 30 janvier 2012 au 14 janvier 2013</li><li>o Période 2 : du 15 janvier 2013 au 30 décembre 2013</li><li>o Même nombre de jour ouvrés dans chaque période = 291 jours</li></ul></li><li>- Pour chaque période, compte du nombre de lignes par tranches d'âge : &lt; 8 ans, 8-10 ans, 11-13 ans, 14 ans, 15-19 ans, 20-22 ans, plus de 23 ans, NC (âge non connu)</li><li>- Les délivrances de vaccin au-delà de 40 ans sont probablement dues à des erreurs de codages.</li></ul>
Recherche du nombre de schéma chevauchants entre les périodes 1 et 2 pour permettre d'estimer le nombre de premières doses réelles en période 1 : <ul style="list-style-type: none"><li>- Sur fichier initial PAPI_NOV14 : individualiser les périodes 1 et 2</li></ul>

- Rechercher les doublons en période 2 et les supprimer : il ne reste que les 1eres doses de la période 2 et quelques 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses de schéma vaccinaux initiés période 1.
- Idem période 1
- Joindre ces « 1ères doses »
- Recherche les doublons à nouveau (Tri puis fonction SI(A1=A2 ; « \*\*\*\*\* », « »).
- Ces doublons représentent le nombre de schéma vaccinaux chevauchant les 2 périodes = 3103
- Individualisation en groupe d'âge

Doublons retranchés P1	12-13 ans	14 ans	15-19 ans	20-22 ans	23 et plus	NC	Total
	14	67	2910	67	40	5	3103

- Retrait de ce nombre au nombre de lignes période 1 obtenues après avoir retiré les doublons (c'est-à-dire du fichier PAPI\_NOV14\_sans\_doublons\_du\_30JAN2012\_au\_30DEC2013) pour chaque tranche d'âge : on obtient une extrapolation du nombre de « vraies » 1eres doses de la période 1 par tranche d'âge.

Période 1	< 8 ans	8-10ans	11-13 ans	14 ans	15-19ans	20-22 ans	23 - 59 ans	NC	Total
Filles vaccinées observées (Nb)	3	3	145	1684	6559	347	342	74	9157
Filles vaccinées (Nb extrapolé)	3	3	131	1617	3649	347	342	74	6166

Calcul des pourcentages de population vaccinée avec au moins une dose par rapport à la population de Midi-Pyrénées par tranche d'âge, estimée à partir des données épidémiologiques INSEE

Comparaison des résultats obtenus

- Avec le test du Chi 2 lorsque les effectifs étaient supérieurs à 5
- Avec le test exact de Fisher sinon
- Utilisation du logiciel en ligne : BiostaTGV

Tableau comparatif	Période 1	Période 2	p-value (Test du Chi2 ou de Fisher) *
Filles de 11-13 ans vaccinées	131 (0,2656%)	2219 (4,45%)	0,1212
Filles de 14 ans vaccinées	1617 (9,84%)	1979 (11,89%)	0,6413
<b>Filles de 11-14 ans vaccinées</b>	<b>1748 (2,66%)</b>	<b>4198 (6,31%)</b>	<b>0,4976</b>
Filles de 15-19 ans vaccinées	3649 (4,37%)	4873 (5,84%)	0,6382
<b>Filles de 11-19 ans vaccinées</b>	<b>5397 (3,62%)</b>	<b>9071 (6,05%)</b>	<b>0,7475</b>

Pour l'évolution du nombre de prescription en fonction du prescripteur (objectif secondaire) :

- Récupération des codes prescripteurs sur les données de la CRAM

**Codes prescripteurs sur la base de données de la CRAM**

**Spécialité**

1 Médecin Généraliste



7, 70, 79, 77 Gynécologue médical ou obstétricien

12 Pédiatre

- Individualisation des données concernant les premières doses en période 1 et 2
- Tri des données en fonction de la colonne PRE\_SPE
- Compte du nombre de lignes par catégorie de prescripteurs
- Pour minimiser le biais lié aux données : Avec la même méthode que précédemment estimation du nombre de schémas chevauchants, individualisation en fonction de la spécialité du prescripteurs, et retranchement pour chaque spécialité aux résultats obtenus

#### A retrancher selon le prescripteur à la période 1

<b>MG</b>	<b>2738</b>
<b>Gynécologue médical ou obstétricien</b>	<b>196</b>
<b>Pédiatre</b>	<b>117</b>
Autres	42
NC	10
Total	3103

<b>Selon le prescripteur</b>	<b>Période 1 (résultats observés)</b>	<b>Période 1 (extrapolé)</b>	<b>Période 2</b>
<b>MG</b>	<b>7756</b>	<b>5018 (82,88%)</b>	<b>8015(82,68%)</b>
<b>Gynécologue médical ou obstétricien</b>	<b>952</b>	<b>756 (12,48%)</b>	<b>876 (9,036%)</b>
<b>Pédiatre</b>	<b>301</b>	<b>184 (3,03%)</b>	<b>616 (6,35%)</b>
Autres	118	76	160
NC	30	20	27
Total	9157	6054	9694

- Statistique : calcul de la p-value : avec le test du Chi 2 lorsque les effectifs étaient supérieurs à 5, avec le test exact de Fisher sinon. Utilisation du logiciel en ligne : BiostaTGV

**TANIOS-DULOT Céline**

**Impact de l'avis du Haut Conseil de la santé publique modifiant l'âge de la vaccination anti-HPV sur le taux de vaccination des adolescentes en Midi-Pyrénées**

Toulouse, le 17 novembre 2015

**Objectif principal** : Rechercher une variation du taux de prescription de vaccins anti-papillomavirus (HPV) suite à la publication de l'avis du HCSP le 15 janvier 2013 chez les jeunes filles de 11-19 ans. Objectifs secondaires : Rechercher une variation dans différentes tranches d'âge et étudier la répartition des prescripteurs des vaccins anti-HPV. **Méthode** : étude rétrospective des remboursements des vaccins HPV à partir des bases de données du SNIIRAM entre le 30/01/2012 et le 30/12/2013 en Midi-Pyrénées. Les périodes 1 et 2 étaient définies respectivement avant et après le 15/01/2013. **Résultats** : après la publication de l'avis de HCSP nous avons observé une augmentation non significative du taux de vaccination anti-HPV dans toutes les tranches d'âges. Il est passé de 3.62% des filles de 11-19 ans de Midi-Pyrénées, ayant reçu au moins une dose de vaccin durant la période 1 à 6.05% durant la période 2.  $p$ -value = 0.75. La proportion de médecins généralistes prescripteurs n'a pas augmenté. **Discussion** : L'augmentation du taux de prescription de vaccin anti-HPV que nous avons mise en évidence est non significative malgré l'élargissement de l'éventail d'âge recommandé par le HCSP. L'impact de cette modification sur les prescriptions est modeste en Midi-Pyrénées et ne permet pas d'augmenter suffisamment la couverture vaccinale. **Perspectives** : La diminution de la morbi-mortalité de l'infection par le papillomavirus devrait passer par une meilleure connaissance sur le virus, du cancer de l'utérus et des vaccins par les parents d'adolescentes et les professionnels de santé. Plusieurs solutions existent pour promouvoir cette vaccination.

**Mots clés** : HPV, vaccin, recommandation

**Discipline administrative** : Médecine générale

Faculté de Médecine Rangueil – 133 Route de Narbonne 31062 TOULOUSE Cedex 04- France

**Directeur de thèse** : Dr Jordan Birebent

---

**Impact of the notice of the High Council of Public Health amending the age of HPV vaccination on teen vaccination rates in Midi-Pyrenees**

**Main objective**: Find a variation of papillomavirus vaccines prescription rates (HPV) following the publication of the notice of HCSP January 15, 2013 among girls of 11-19 years old. Secondary objectives: Find a variation in different age groups and study the distribution of prescribers of HPV vaccines. **Method**: Retrospective study of HPV vaccines reimbursements from SNIIRAM databases between 01/30/2012 and 12/30/2013 in Midi-Pyrenees. Periods 1 and 2 were defined respectively before and after the 01/15/2013. **Results**: after the publication of the notice of HCSP we observed a non-significant increase in HPV vaccination rates in all age groups. It went from 3.62% of girls 11-19 years old of Midi-Pyrénées, who received at least one dose of vaccine during the period 1 to 6.05% during the period 2.  $p$ -value = 0.75. The proportion of general practitioners prescribing has not increased. **Discussion**: The increase in HPV vaccine prescribing rates that we have highlighted is not significant despite the expansion of the age range recommended by the HCSP. The impact of this change on the prescriptions is modest in Midi-Pyrenees and does not allow sufficiently increase immunization coverage. **Outlook**: The reduction in morbidity and mortality from infection with HPV should go through a better knowledge about the virus, uterine cancer and vaccines for teenage parents and health professionals. Several solutions exist to promote vaccination.