

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER –

FACULTÉ DE MEDECINE RANGUEIL

Année 2015

2015 TOU3 1039

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

PAR

Alain DUCAP

IMPACT DE LA MODIFICATION D'AVIS DU
HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE SUR
LA VARIATION DE LA RÉPARTITION EN ÂGE
DE LA POPULATION VACCINÉE

Le Mardi 2 Juin 2015

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Jordan BIREBENT

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Assesseur : Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC

Assesseur : Monsieur le Docteur Michel BISMUTH

Assesseur : Madame le Docteur Anne FREYENS

Assesseur : Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	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. LAZORTHES 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. BOUNHOURS	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. LAZORTHES
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 CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

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. MALAVAUD 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.E)	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)	Epidémiologie, 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 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-STÔWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU 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 MAZEREUEW 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. HAMDJ 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 TREMOLLIERES 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. DEDOIT 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. GASQ 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 :

A notre Président de Thèse :

A Monsieur le Professeur Olivier PARANT,

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous tenons à vous exprimer toute notre admiration et à vous témoigner notre reconnaissance.

A notre Jury de Thèse :

A Madame le Docteur Anne FREYENS,

Nous vous assurons de notre respectueuse gratitude et nous vous remercions vivement de nous faire l'honneur de siéger à notre jury.

A Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC,

Vous nous faites l'honneur d'appartenir à ce jury. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici nos remerciements les plus sincères et le témoignage de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Michel BISMUTH,

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Que ce travail soit le témoignage de notre très grande gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT,

Nous vous remercions d'avoir accepté et fait l'honneur d'être notre directeur de thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre aide, votre rigueur scientifiques et vos encouragements dans les moments difficiles

A mes parents,

Je vous remercie pour votre soutien indéfectible que vous m'avez apporté pendant ces années. Vous m'avez donné l'amour, la structure, la rigueur et la liberté de devenir ce que je suis. J'espère que je saurai donner à mes enfants tout ce que vous m'avez donné.

A mon frère, Aurélien,

Je te remercie pour ton soutien et ta sagesse. Tu m'as permis de toujours me surpasser dans l'unique but de te battre.

A mon frère, Alexandre,

Je te remercie pour ton soutien et ton aide à classer les données des résultats de ce travail.

A ma petite sœur, Anne Sophie

Je te remercie pour tes encouragements et m'avoir poussé à finir ce travail avant le tien

A ma belle-sœur, Camille

Merci pour tes encouragements affectueux.

A ma grand-mère, Jeanne,

A ma mamie et marraine, Henriette,

A mon grand-père et parrain, Armand,

A mon papi, François,

Je vous remercie pour votre générosité et aux merveilleux moments passés avec vous. Votre présence sera toujours auprès de moi.

A ma tante, Renée,

A mon oncle, Jean-Pierre,

Je vous remercie de votre attention et de votre soutien tout au long de mon enfance. Vous êtes partis trop tôt sans que l'on puisse partager ce moment ensemble ; mais je sais que vous auriez été fiers de moi.

A mes cousins, Delphine, Hervé, Nathalie et Jean-Christophe,

A mes petits cousins, Laetitia, Maxime et Matthieu,

A ma filleule, Aurélie,

A mes amis,

Sommaire :

Sommaire.....	9
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	11
Méthodes.....	15
Résultats.....	17
Discussion.....	19
Références bibliographiques.....	24

Liste des abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CIN : Cervical Intra-epithelial Neoplasia

CIP : Code Identifiant Produit

dTcaP : Vaccin tétravalent Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Poliomyélite

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPV : Human Papilloma Virus

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

Introduction :

A compter de l'année 2006, le calendrier vaccinal en France a incorporé deux nouveaux vaccins : le Cervarix[®] (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique, Protéine L1 de papillomavirus humain type 16 et 18 (recombinant, avec adjuvant, absorbé)) et le Gardasil[®] (Sanofi Pasteur MSD, West Point PA, Etats-Unis, Protéine L1 de papillomavirus humain type 6, 11, 16 et 18 (recombinant, absorbé)). Ces deux vaccins sont indiqués dans la prévention des néoplasies cervicales intra-épithéliales de hauts grades (CIN 2 et CIN 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux papillomavirus humains (HPV) 16 et 18. Le Gardasil[®] est un vaccin tétravalent dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 ; tandis que le Cervarix[®] est un vaccin bivalent contre les génotypes 16 et 18. Les études de suivi de cohortes vaccinées montrent qu'il existe aussi une protection croisée partielle, notamment vers les virus de génotype 31 [1]. Le calendrier vaccinal recommandait, en 2006, la vaccination chez les filles ayant entre seize et dix-huit ans, avant le début des rapports sexuels et jusqu'à un an après les premiers rapports, avec une limite d'âge de vingt et un ans révolus.

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin dans le monde ; dans les pays développés, son incidence ainsi que sa mortalité ont régressé de moitié depuis une trentaine d'années. En 2011, il est par sa fréquence le douzième cancer chez la femme en France et le deuxième chez la femme jeune avant 45 ans. Sa survenue est liée à une infection persistante par un virus de la famille des papillomavirus. Une période d'une quinzaine d'années est considérée comme nécessaire entre les premières manifestations de la persistance virale et la survenue d'un cancer invasif. L'incidence du cancer invasif du col de l'utérus est en baisse régulière depuis le début des années 1980 et a été estimée à 3028 nouveaux cas pour l'année 2012, ce qui correspond à un taux d'incidence annuelle standardisé à la population mondiale de 6,7 cas pour 100000 femmes. Le taux de mortalité est lui aussi en baisse durant cette même période, il s'établit à 1102 décès estimés pour

l'année 2012, ce qui correspond à un taux de mortalité annuel standardisé à la population mondiale de 1,8 cas pour 100000 femmes [2].

Une infection par un ou plusieurs papillomavirus humains oncogènes est retrouvée dans 99% des cancers du col, cette infection en constituant la cause principale [3]. Les HPV sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN) qui infectent les cellules de la peau et des muqueuses. Certains provoquent des lésions bénignes, telles que des condylomes et néoplasies de type CIN 1, alors que d'autres sont oncogènes et responsables du cancer du col de l'utérus, mais aussi de cancers du vagin, de la vulve, de l'anus et de quelques cancers ORL [4]. La proportion de personnes infectées par ces virus est élevée avant 30 ans, et diminue ensuite progressivement avec l'âge. L'infection à papillomavirus est un marqueur de l'activité sexuelle, et on estime qu'environ 80 % des personnes ayant eu des rapports sexuels vont être exposées à ces virus au cours de leur vie. La majorité des femmes exposées à un HPV bénéficie d'une immunité suffisante pour éliminer le virus ; on parle alors de clairance virale. Chez d'autres femmes, le virus persiste et peut conduire au développement de lésions précancéreuses. La plupart de ces lésions régressent, mais un certain nombre d'entre elles peuvent, à long terme, aboutir à un cancer [5].

La vaccination anti-HPV n'a pas encore démontré son efficacité en terme 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 (vaccin bivalent) en terme de prévention des infections par l'HPV jusqu'à 4 ans et demi après la vaccination. Le suivi est actuellement trop court pour pouvoir évaluer l'impact réel d'une vaccination généralisée sur l'incidence de cancer du col de l'utérus [6]. Une étude américaine vient de produire des résultats très favorables à la vaccination [7] : les auteurs ont recherché les papillomavirus 6, 11, 16 et 18 dans les frottis vaginaux de femmes de 14 à 59 ans prélevées entre 2003 et 2006 (avant l'introduction du vaccin quadrivalent) et entre 2007 et 2010, alors que le vaccin était recommandé à l'âge de 11 ou 12 ans. Ils ont observé que chez les femmes de 14 à 19 ans, la prévalence des virus avait chuté de 56 % depuis l'introduction du vaccin, passant de 11,5 % à 5,1 %. Pour les femmes de plus de 19 ans, aucune différence significative n'a été constatée.

Plusieurs études ont suivi, soit avec le vaccin bivalent, soit avec un vaccin tétravalent (impliqués dans les verrues génitales et certaines néoplasies de bas grade)

[8,9,10,11,12,13,14] : l'efficacité de ces deux vaccins se précise en termes de prévention des lésions cervicales CIN 1 à CIN 3 et d'adénocarcinome in situ. Il n'y a pas de preuve d'un effet protecteur en cas d'infection préalable à la vaccination. Ces études ont permis de montrer une diminution du taux des différentes lésions vulvaires et vaginales dues au HPV, de type condylomes, et des lésions cervicales CIN 1 à 3 et adénocarcinome in situ. Une étude sur l'évaluation du programme de vaccination anti-HPV a permis de montrer que les campagnes de vaccination ont engendré une diminution de l'incidence du virus chez les femmes et chez les hommes (même si ces derniers n'étaient pas vaccinés) [15]. Une modélisation réalisée avec le concours de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2007, avait établi qu'avec une couverture supérieure à 80% de la population cible, la vaccination pouvait permettre une diminution de 50 à 75% des cas de cancer [16].

Le 15 Janvier 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié une nouvelle recommandation pour les vaccins du Gardasil[®] et du Cervarix[®] [17]. A partir de cette date, la vaccination des jeunes filles contre le Papillomavirus peut être pratiquée entre les âges de onze et quatorze ans. L'HCSP a également recommandé que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de onze/quatorze ans, soit mise à profit pour initier la vaccination anti-HPV avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin (un vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio (dTcaP) ou un vaccin hépatite B). Il indique enfin que l'âge de rattrapage doit être limité à vingt ans (dix-neuf ans révolus).

Ces modifications reposent sur les résultats de plusieurs études qui avaient justifié cet abaissement de l'âge de la vaccination du fait que d'une part le nombre de perdus de vue serait moins important grâce au rendez vous vaccinal de cette même période, et que d'autre part les injections doivent se réaliser avant les premiers rapports sexuels (d'autant qu'ils sont de plus en plus précoces) dans le but d'immuniser les jeunes filles et de finir le schéma avant le début de l'activité sexuelle. En 2006, lorsque le premier vaccin anti-HPV a été approuvé au Canada, l'âge de début de vaccination des patientes était de neuf ans jusqu'à vingt six ans [18]. La société canadienne de pédiatrie recommandait la vaccination entre neuf et treize ans afin de débiter la couverture avant l'âge des premiers rapports. En 2009, les Etats-Unis recommandaient la vaccination de routine des filles de onze/douze ans, pouvant commencer dès neuf ans, avec un rattrapage pour toutes les femmes de treize à vingt-six ans [19]. L'Organisation Mondiale de la Santé était sur le même schéma vaccinal [20]. Plus de 50% des femmes sont infectées au VPH dans les premiers quarante-huit mois de leur activité sexuelle, qui débute généralement entre l'âge de quinze et dix-

sept ans [21].

Il a été démontré que la vaccination contre un type de HPV s'avère inefficace si la personne concernée est – ou a été – infectée avec ce même type de HPV avant d'être vaccinée [22], d'où l'intérêt d'administrer les vaccins contre les HPV avant le début des relations sexuelles pour bénéficier d'une efficacité maximale des vaccins [23,24]. La réponse immunitaire chez les jeunes de neuf/onze ans est particulièrement bonne, atteignant des titres supérieurs après deux doses à ce qu'on observe chez les jeunes femmes de seize à vingt-six ans chez qui on avait démontré l'efficacité clinique du vaccin [25].

Lors de la précédente étude sur la modification de l'HCSP (qui ne justifiait plus l'utilisation préférentielle du Gardasil[®] par rapport au Cervarix[®]), il a été démontré que les médecins avaient modifié leur prescription suite au changement des recommandations montrant l'importance de ces avis dans la décision thérapeutique [26].

L'objectif principal de notre travail était de rechercher une variation statistiquement significative de la répartition des vaccinations anti-HPV par tranches d'âge suite à la modification d'avis du Haut Conseil de la Santé Publique publiée en Janvier 2013 recommandant une avancée à l'âge de onze ans de la vaccination.

Méthode :

Nous avons réalisé une étude rétrospective transversale des remboursements de vaccins papillomavirus humains à partir des données de la Caisse nationale d'assurance maladie tous régimes confondus à l'échelon de la région Midi-Pyrénées (extraction du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (Sniiram) à l'échelon régional).

Toutes les données relatives aux remboursements des deux vaccins du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Janvier 2014, soit 12 mois et 15 jours avant et 12 mois et 15 jours après la modification de l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 publiée le 15 Janvier 2013 ont été extraites rétrospectivement. Ce délai de douze mois a été déterminé afin d'intégrer et de respecter les six mois que prévoient les Autorisations de mise sur le marché (AMM) pour un schéma vaccinal complet. L'analyse a comparé les remboursements auprès de la Caisse nationale d'assurance maladie entre les deux périodes définies autour de la date de publication de l'avis du HCSP avec une période 1 du 1^{er} janvier 2012 au 15 Janvier 2013 et une période 2 du 16 Janvier 2013 au 31 Janvier 2014.

Les deux vaccins ont été relevés à partir de leur Code identifiant de produit (CIP) : 381 642-3 pour le Cervarix[®] et 377 130-1 pour le Gardasil[®].

Comme les recommandations décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des deux différents vaccins prévoient un schéma vaccinal à trois doses de vaccin en six mois (M0, M1 et M6), un même patient pouvait avoir plusieurs remboursements. Nous avons décidé que, pour l'analyse statistique, les remboursements d'un même patient correspondaient à une unité de mesure (soit Gardasil[®], soit Cervarix[®]) que le schéma vaccinal soit complet ou non. Ainsi, une unité de mesure correspondait à un schéma vaccinal. Nous avons pris la décision, conformément aux recommandations de l'HCSP et à l'AMM stipulant que les deux vaccins ne sont pas substituables, que tout schéma vaccinal

débuté était réalisé avec la même spécialité pharmaceutique [27].

Les critères d'inclusion étaient toutes les jeunes filles de neuf ans jusqu'à vingt-trois ans. L'inclusion débutait à partir de neuf ans, conformément à l'AMM des deux vaccins et de s'arrêter à l'âge limite de vingt deux ans révolus qui avait été défini par la recommandation du HCSP en 2007 lors du début de commercialisation de ces deux vaccins [28,29] afin d'inclure la nouvelle recommandation de vacciner les jeunes filles entre onze et treize ans et l'ancienne recommandation de vacciner à quatorze ans avec une possibilité de rattrapage entre quinze et vingt trois ans.

Les critères d'exclusion étaient tous les sujets de sexe masculin et les jeunes filles de moins de neuf ans et les femmes de plus de vingt-trois ans.

L'âge et le sexe du patient ont été extraits et décrits pour chaque remboursement. Nous avons réparti les patientes en plusieurs groupes : groupe 1 de neuf à dix ans révolus (soit avant l'âge recommandé par l'HCSP), groupe 2 de onze à treize ans révolus (nouvelle recommandation), groupe 3 de quatorze à quinze ans révolus (ancienne recommandation), groupe 4 de seize à vingt deux ans révolus (rattrapage de l'ancienne recommandation). Nous avons comparé chaque groupe avec son homologue entre les deux périodes. Les variables quantitatives ont été décrites en terme d'effectifs et ont été comparées par des tests du Chi². L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel[®].

Résultats :

Sur les deux années de recueil, nous avons relevé 35647 données qui comprenaient les caractéristiques des patientes (définies par un code et son année de naissance) et la date de délivrance d'un vaccin anti-HPV.

Nous sommes arrivés à un total de 19435 patientes ayant reçu un vaccin anti-HPV, et ayant donc bénéficié d'un schéma vaccinal, la Période 1 regroupait 6640 patientes tandis que la Période 2 comprenait 12795 patientes.

Après avoir classé en quatre groupes, par année de naissance, les patientes au sein de chaque période et exclu les patientes ne répondant pas aux critères d'inclusion, nous avons obtenu 6199 patientes pour la Période 1 et 12336 patientes pour la Période 2. La répartition au sein des différents groupes est mentionnée dans le tableau 1.

	Période 1 : 01/01/2012-15/01/2013	Période 2 : 16/01/2013-30/01/2014	Total	Variation	Valeur de P Test du Chi2
Groupe 1 : 9-10 ans	1	13	14	13	p<0,05
Groupe 2 : 11-13 ans	72	2236	2308	31,06	p<0,001
Groupe 3 : 14-15 ans	2645	5195	7840	1,96	p=0,58
Groupe 4 : 16-22 ans	3481	4892	8373	1,41	p<0,001
Total :	6199	12336	18535	1,99	p<0,001

La variation de délivrance des vaccins était statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les deux périodes en faveur d'une augmentation de prescription de 1,99 à la suite de la modification de la recommandation de vaccination.

Cette augmentation a été aussi retrouvée dans l'ensemble des différents groupes. Elle était la plus importante au sein du groupe 2, le nombre de délivrance a été multiplié par 31,06 ($p < 0,001$). ([Tableau 1](#))

Discussion :

Notre étude montre une variation du taux de remboursement des vaccins Cervarix[®] et Gardasil[®] suite à la publication de la modification de l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 publiée le 15 Janvier 2013, et ce, dans le sens d'une augmentation des délivrances de ces deux vaccins. Cette variation était la plus importante au niveau du groupe 2, soit la tranche d'âge qui était spécifiquement ciblée par la modification de recommandation de vaccination. Nous avons noté une avancée en âge de vaccination des jeunes filles, et ceci à partir de 9 ans, soit l'AMM des deux vaccins. Nous n'avons pas retrouvé de variation statistiquement significative au niveau du groupe 3, qui correspondait à l'ancienne recommandation de vaccination avant l'avis du HCSP.

Par le mécanisme de recueil des données de notre travail, c'est à dire le remboursement des vaccins, nous ne pouvons pas prouver une relation de causalité entre la variation des remboursements et la modification des recommandations mais uniquement d'en observer la temporalité. Et cela représente ainsi la principale limite de ce travail. Notre travail nous indique simplement les remboursements des vaccins par l'Assurance Maladie, et non la réalisation effective de ceux ci.

La puissance de notre travail doit être remarquée grâce à ce même mécanisme de recueil des éléments, l'extraction des données ayant été réalisée de façon complète à partir des informations du Sniiram de la région Midi-Pyrénées sur une durée de deux ans. Les seules pertes de données que nous avons pu noter, étaient dues à des erreurs sur la date de naissance des patientes soit lors de la délivrance des vaccins ou soit lors de la prescription du vaccin (à la mère au lieu de la fille).

Nos résultats suggèrent d'une part que les modifications de recommandation ont permis d'accroître la vaccination dans l'ensemble des différentes tranches d'âge (sauf dans la tranche 14 et 15 ans révolus, où l'augmentation n'était pas statistiquement significative) et

que d'autre part elles ont influencé la prescription des médecins par une avancée de l'âge de vaccination des jeunes filles, en respect de la nouvelle indication, et à partir de l'AMM des vaccins.

Cet accroissement de vaccination dans la tranche d'âge 11-13 ans a pu être le résultat, comme souhaité par la nouvelle recommandation, de la co-administration avec le rappel du vaccin dTcaP. L'HCSP avait autorisé, outre l'avancée en âge de vaccination, la possibilité d'effectuer une double vaccination (soit avec le rappel du vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio ou soit avec le vaccin hépatite B) sans qu'il y ait de contre indication à la réaliser. C'est à dire que l'une des doses de la vaccination contre les infections à papillomavirus humain peut être co-administrée avec le rappel du vaccin dTcaP prévu entre onze et treize ans ou avec un vaccin contre l'hépatite B dans le cadre du rattrapage vaccinal [17]. Une étude, réalisée par Mme Céline ROUSSEL, sur la délivrance des vaccins anti-HPV et du rappel du vaccin dTcaP avec les mêmes périodes utilisées dans notre étude, et sur le même territoire, a permis de montrer une variation de co-délivrance de ces deux vaccins de 3% ($p < 0,01$) tout âge confondu et de 14,4% ($p < 0,01$) dans la tranche d'âge 11-14 ans.

La couverture vaccinale observée en France en 2013 était très faible pour un schéma complet, en baisse depuis 2010, et environ 20 % de jeunes filles de 16 ans vaccinées avec un schéma complet. Par ailleurs, on observe une diminution marquée de l'initiation du schéma vaccinal entre 2011 et 2013 (avec une couverture vaccinale à une dose à 15 ans qui diminue de 26 % à 18 %). Au 31 Décembre 2013, la couverture vaccinale pour au moins une dose était de 53% à 20 ans (chez les jeunes filles nées en 1993), tandis qu'elle était de 38% au même âge pour un schéma complet [30]. L'accroissement de vaccination que nous avons enregistré est en contradiction avec les baisses successives de la prescription de ces vaccins enregistrées par l'Echantillon généralistes des bénéficiaires (EGB). Toutefois nos données ne concernent qu'une région et non la France métropolitaine

L'augmentation de vaccination observée dans notre travail, ainsi que dans ceux réalisés par notre collègue Mme ROUSSEL est en adéquation avec les espoirs de l'HCSP qui avait modifié les recommandations devant la constatation d'une couverture vaccinale très insuffisante en France [17]. Cette augmentation permettrait d'accroître la couverture vaccinale afin d'arriver à des chiffres semblables à ceux des pays où elle est élevée (comme l'Australie, le Danemark ou le Royaume-Unis où la couverture vaccinale est entre

70 et 82%) [31,32,33,34], d'autant plus que depuis cette modification, l'âge cible des jeunes filles est la même que dans ces différents pays, à la seule différence d'une vaccination autorisée dans les écoles, ce qui n'est pas le cas chez nous.

Des études sur la modification du calendrier vaccinal de 2013 montraient aussi des résultats similaires. Une étude sur l'évaluation de l'application du calendrier vaccinal 2013 en médecine générale chez les nourrissons dans le Tarn Sud retrouvait dans 96% des cas une bonne application de ce nouveau calendrier, avec un délai de mise en place de 1 à 6 mois selon les modifications [35]. Un travail de 2010 sur l'application du calendrier vaccinal en médecine générale de la région Nord-Pas-de Calais indiquait un résultat contraire par un non respect des recommandations du calendrier vaccinal, et qu'il existait des différences significatives de son application entre les pédiatres et les médecins généralistes, les premiers étant plus assidus. Par ailleurs, cette étude a aussi montré que les visiteurs médicaux constituaient la principale source d'information sur la vaccination en libéral [36]. La visite médicale n'a pas à prétendre apporter une information objective aux professionnels de santé, leur intérêt étant simplement commercial. Une enquête qualitative auprès des parents de Seine et Marne au sujet de la vaccination de leurs enfants suite au changement du calendrier vaccinal 2013 a permis de recueillir le point de vue des parents à propos des vaccins. Il en ressort qu'il est urgent d'améliorer la communication autour de la vaccination ; les connaissances des parents sur les maladies à prévention vaccinales sont insuffisantes et superficielles. Il apparaît aussi que, malgré une méfiance grandissante, les parents gardent une opinion positive de la vaccination. Il en résulte aussi une confiance quasi totale en leur médecin traitant [37]. Une étude de 2014 sur les facteurs de refus de la vaccination chez les jeunes filles de 14 à 18 ans dans le Var a permis de dresser un état des lieux des connaissances sur ce sujet des jeunes filles et des garçons. Elle a permis de montrer qu'une large majorité des jeunes filles non vaccinées ignore la finalité de cette vaccination. Les sources d'informations du public sont diverses et variées. Le corps médical tient une place importante, suivi de très près par les médias qui sont le plus souvent une source d'information négative [38]. Un autre travail de la même année a retrouvé des résultats similaires, l'information des parents sur le vaccin anti-HPV par le généraliste ou le pédiatre est un facteur qui influence positivement la vaccination tandis que les polémiques transmises par les médias autour de ce vaccin constituent un frein à cette vaccination [39]. Ces deux dernières études indiquaient justement que les informations données par les médias étaient négatives, d'autant qu'elles étaient confortées

par le peu d'effets indésirables non démontrés.

Avec un recul d'exploitation de plus de sept années dans le monde, des travaux français et internationaux effectués dans le cadre du suivi de ces deux vaccins, n'ont à ce jour pas dévoilé d'éléments prouvant l'existence d'un lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et la survenue d'événements indésirables graves qui ont pu lui être attribués, notamment la sclérose en plaque et d'autres maladies auto-immunes. Toutefois, les effets indésirables les plus souvent rapportés, à type de vertiges, céphalées, nausée, douleur localisée au site d'injection ou fièvre, présentent un caractère transitoire et bénin [40,41,42,43]. Devant la présence de ces études rassurantes sur le plan de l'absence d'effets indésirables majeurs, l'information du public et des praticiens prescripteurs doit être améliorée dans le but de favoriser la couverture vaccinale en levant le frein de la crainte d'apparition de maladies auto-immunes induite par ces vaccins. Par ailleurs, nous pouvons nous interroger si l'augmentation de vaccination chez les jeunes filles n'est pas le fruit de ces études sécurisantes. Une recherche réalisée dans l'Yonne en 2010 dont la cible était les médecins généralistes indiquait que ces derniers se déclaraient influencés par les données actuelles de la science concernant le vaccin papillomavirus (efficacité et sécurité d'emploi du vaccin à court terme) [44]. Les principales sources d'information des médecins généralistes sur les recommandations ne permettent pas toujours de véhiculer l'information. Des études montrent que c'est la mauvaise connaissance des recommandations due à un défaut d'information de grandes amplitudes qui entraînent le non-respect de celles-ci. Par exemple, un travail sur la rhinite allergique réalisé dans le Nord-Pas-de-Calais indiquait qu'une faible proportion de généralistes était au courant des recommandations du traitement (environ 20%) [45]. Rappelons que les sources d'informations sont essentiellement les formations médicales continues, puis la presse médicale gratuite et payante et les informations de visiteurs médicaux.

Dans son rapport du 10 Juillet 2014, l'HCSP recommande outre le renforcement du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, une mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social : par l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire (telle que l'Australie et le Royaume-Unis l'ont mise en place) et/ou par l'abaissement de onze ans à neuf ans de l'âge de la vaccination (comme appliqué avec succès au Québec) [46].

Les espoirs d'une augmentation de la couverture vaccinale sont réels du fait de la présence d'études contredisant la survenue d'effets indésirables majeurs, enlevant ainsi un frein important à la vaccination. Nous pouvons donc espérer atteindre des couvertures vaccinales du même ordre que celles des pays qui avaient opté pour un début de vaccination dès l'âge de onze ans.

Maintenant se pose la question de l'intérêt de la vaccination chez les personnes de sexe masculin. De nombreuses études se sont penchées sur ce sujet tandis que certains pays ont autorisé la vaccination chez les personnes de sexe masculin. Une étude de 2001 sur l'utilisation du vaccin quadrivalent chez les hommes âgés de 16 à 26 ans montre que son utilisation diminue le risque de verrues génitales associées aux types HPV vaccinaux [47].

La majorité des cancers de la sphère ORL a traditionnellement été attribuée à la consommation de cigarettes et d'alcool. La diminution de la consommation éthylo-tabagique observée dans les pays occidentaux devrait être suivie d'une diminution de l'incidence des cancers ORL. Or, pour certaines sous-localisations ORL, comme l'amygdale et la base de la langue, on observe exactement l'inverse : le nombre de nouveaux cas est à la hausse [48]. Des études américaines ont montré que son origine est due à l'augmentation de la prévalence d'infection par la papillomavirus au niveau de la sphère ORL [49,50]. L'utilisation de la vaccination anti-papillomavirus permettrait peut-être de ralentir la prévalence de ces cancers, d'autant que ce sont les HPV 16 et 18 qui les induisent.

Le 20 Février (pour le Cervarix®) et le 28 Mars 2014 (pour le Gardasil®), le Haut Conseil de la Santé Publique a émis un avis sur un changement de modalité d'administration ; en effet les vaccins sont maintenant administrés en deux doses, espacés de 6 mois [51,52]. Une étude sur l'impact de cette décision serait intéressante afin d'observer son impact réel sur la couverture vaccinale en France, en simplifiant l'observance.

La vaccination ne saurait en aucun cas remplacer le dépistage.

Références bibliographiques :

-
- [1] Haut Conseil de la Santé Publique, *Avis Relatif À La Vaccination Contre Les Infections À Papillomavirus Humains Des Jeunes Filles Âgées de 14 À 23 Ans.*
- [2] A.-S. Woronoff et al., “Incidence Cancer Col Uterus.”
- [3] JM Walboomers et al., “Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide.”
- [4] International Agency for Research on Cancer, “Biological Agents.”
- [5] M. Schiffman and P.E. Castle, “The Promise of Global Cervical-Cancer Prevention.”
- [6] Harper DM, Franco EL, and Wheeler CM, “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.”
- [7] L. E. Markowitz 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.”
- [8] Garland SM et al., “Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases.”
- [9] Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE), “Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions.”
- [10] Elmar A Joura 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.”
- [11] Luisa L Villa 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.”
- [12] Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE), “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.”
- [13] Mao et al., “Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia.”
- [14] Jorma Paavonen et al., “Efficacy of a Prophylactic Adjuvanted Bivalent L1 Virus-like-Particle Vaccine against Infection with Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Young Women: An Interim Analysis of a Phase III Double-Blind, Randomised Controlled Trial.”
- [15] AI V. Taira, Christopher P. Neukermans, and Gilian D. Sanders, “Evaluating Human Papillomavirus Vaccination Programs.”
- [16] INVS et al., *Modélisation Médico-Économique de L’impact de L’organisation Du Dépistage Du Cancer Du Col Utérin et de L’introduction de La Vaccination Contre Les HPV Dans Le Calendrier Vaccinal.*

-
- [17] 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.*
- [18] LM Samson et al., "Le Vaccin Contre Le Virus Du Papillome Humain Pour Les Enfants et Les Adolescents."
- [19] The Advisory Committee on Immunization Practices, "Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2009."
- [20] Organisation Mondiale de la Santé, "Relevé Épidémiologique Hebdomadaire : Surveillance de La Couverture et Des Effets Du Vaccin Antipapillomavirus Humain – Rapport D'une Réunion de l'OMS, Novembre 2009."
- [21] L Rambout et al., "Prophylactic Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease in Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials."
- [22] Office fédéral de la santé publique Suisse, Commission fédérale pour les vaccinations, and Groupe de travail Vaccination HPV, *Recommandations de Vaccination Contre Les Papillomavirus Humains.*
- [23] Haute Autorité de Santé, *Dépistage et Prévention Du Cancer Du Col de L'utérus.*
- [24] Institut national de santé publique du Québec, *Prévention Par La Vaccination Des Maladies Attribuables Aux Virus Du Papillome Humain Au Québec.*
- [25] S.L. Block et al., "Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women."
- [26] Birebent et al., "Impact de La Modification D'avis Du Haut Conseil de La Santé Publique Sur Le Taux de Prescription Des Vaccins HPV En Région Midi-Pyrénées."
- [27] Haut Conseil de la Santé Publique, *Avis Relatif À La Vaccination Contre Les Infections À Papillomavirus Humains Des Jeunes Filles Âgées de 14 À 23 Ans.*
- [28] Haut Conseil de la Santé Publique, *Avis Relatif À La Vaccination Contre Les Papillomavirus Humains 16 et 18.*
- [29] Haut Conseil de la Santé Publique, *Avis Relatif À La Vaccination Contre Les Papillomavirus Humains 6, 11, 16 et 18.*
- [30] Haut Conseil de la Santé Publique, *Vaccination Contre Les Infections À Papillomavirus Humains. Données Actualisées.*
- [31] Gertig, Brotherton, and Saville, "Measuring Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Coverage and the Role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia."
- [32] Baandrup et al., "Significant Decrease in the Incidence of Genital Warts in Young Danish Women after Implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program."
- [33] L. E. Markowitz 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."
- [34] Comité sur l'immunisation du Québec and Comité scientifique ad hoc VPH, "La Vaccination Contre Les VPH Au Québec : Mise À Jour Des Connaissances et Propositions Du Comité D'experts."
- [35] Guiraud Chaubard and Vidal, "Évaluation de L'application Du Calendrier Vaccinal 2013 En Médecine Générale Chez Les Nourrissons."
- [36] Löwingerova-Fauvet and Pruvost, "L'application Du Calendrier Vaccinal En Médecine Générale."
- [37] Attaf Khaloufi and Defoin, "Ressenti Des Parents Au Sujet de La Vaccination de Leurs Enfants Suite Au Changement de Calendrier Vaccinal 2013. Enquête Qualitative Par Focus Groups Auprès de 21 Parents de Seine et Marne."

-
- [38] Roux and Agostini, "Vaccin Anti Papilloma Virus (Gardasil-Cervarix) : Étude Des Facteurs de Refus de La Vaccination Chez Les Jeunes Filles de 14 À 18 Ans Dans Les Départements Varois : Etat Des Lieux Des Connaissances Sur Ce Sujet Des Jeunes Filles et Garçons : Réflexion Éthique Sur La Vaccination."
- [39] Ariey-Bonnet S. and Pujol JL, "Evaluation Des Connaissances et Facteurs Influençant La Vaccination Anti-Papillomavirus Chez Les Parents de Jeunes Filles Âgées de 11 À 19 Ans."
- [40] Madrid Scheller et al., "Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine and the Risk of Venous Thromboembolism."
- [41] Arnheim-Dahlström et al., "Autoimmune, Neurological, and Venous Thromboembolic Adverse Events after Immunisation of Adolescent Girls with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Denmark and Sweden: Cohort Study."
- [42] Chao et al., "Surveillance of Autoimmune Conditions Following Routine Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine."
- [43] Angelo et al., "Post-Licensure Safety Surveillance for Human Papillomavirus-16/18-AS04-Adjuvanted Vaccine: More than 4 Years of Experience."
- [44] Hincelin and Le Breton, "Opinions et Pratiques Des Médecins Généralistes de l'Yonne (89) À Propos de La Vaccination Antipapillomavirus."
- [45] Bernard and Prevot, "Impact Des Recommandations Concernant Le Lien Entre La Rhinite Allergique et L'asthme Sur Les Pratiques Des Médecins Généralistes Du Nord-Pas-de-Calais."
- [46] Haut Conseil de la Santé Publique, *Vaccination Contre Les Infections À Papillomavirus Humains. Données Actualisées.*
- [47] Giuliano AR, Palefsky JM, and Goldstone S, "Vaccin Quadrivalent Contre Le Papillomavirus Humain Chez L'homme."
- [48] P Dulguerov and Z Vourexakis, "Les Cancers ORL HPV Positifs."
- [49] AK Chaturvedi et al., "Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States."
- [50] V Jayaprakash et al., "Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Epithelial Dysplasia of Oral Cavity and Oropharynx: A Meta-Analysis, 1985-2010."
- [51] Haut Conseil de la Santé Publique, *Avis Relatif À L'utilisation Du Vaccin Contre Les Infections À Papillomavirus Humains Gardasil®.*
- [52] Haut Conseil de la Santé Publique, *Avis Relatif À L'utilisation Du Vaccin Contre Les Infections À Papillomavirus Humains Cervarix®.*

Impact de la modification d'avis du Haut Conseil de la Santé Publique sur la variation de la répartition en âge de la population vaccinée

Toulouse, 2 Juin 2015

Contexte : Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin dans le monde. Deux vaccins ont l'indication en France en prévention de l'infection par le Papillomavirus Humain (HPV) : Gardasil® et Cervarix®. Le 15 Janvier 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié une nouvelle recommandation : la vaccination anti-HPV peut être pratiquée entre onze et quatorze ans. Notre objectif principal était de rechercher une variation statistiquement significative sur la répartition des vaccinations anti-HPV par tranches d'âge suite à cette modification d'avis.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective transversale des remboursements de vaccins anti-HPV chez les jeunes filles de neuf à vingt-deux ans révolus, à partir des données SNIIRAM à l'échelon de la région Midi-Pyrénées, 12 mois et 15 jours avant et après le 15 Janvier 2013. Les variables quantitatives ont été comparées par le test *t* de Student.

Résultats : Nous sommes arrivé à un total de 18535 patientes ayant reçu un vaccin anti-HPV (6199 patientes pour la Période 1 et 12336 patientes pour la Période 2). Nous retrouvons une variation statistiquement significative ($p < 0,001$) avec augmentation du nombre de vaccinations toutes tranches d'âge confondues. L'augmentation la plus importante était dans la tranche d'âge onze/treize ans révolus avec une vaccination multipliée par 31,06 ($p < 0,001$)

Discussion : Nous avons pu constater que les médecins ont modifié leur prescription principalement dans la tranche d'âge concernée par cette modification et ce en adéquation avec cette nouvelle recommandation. La réactivité des médecins à suivre les recommandations publiées a été sûrement favorisée par le poids des firmes pharmaceutiques, par les formations médicales continues et par les revues scientifiques.

Mots-Clés : Vaccin Papillomavirus humains ; Recommandations ; Pratiques médicales ; Calendrier vaccinal

Impact of the change of opinion of the « Haut Conseil de la Santé Publique » on the change in the distribution of age vaccinated population

Background : Cervical cancer is the second largest female cancer in the world. In France, two vaccines provide indication relating to prevention of papillomavirus infection : Gardasil® and Cervarix®. January 15, 2013, the « Haut Conseil de la Santé Publique » (HCSP) has released a new recommendation concerning the possibility of vaccinating against Human Papillomavirus (HPV) minors aged 11 to 14 years old. Our main aim was to seek a statistically significant variation on the distribution of HPV vaccinations for each age section subsequent to this amendment.

Methods : We performed a cross retrospective study about the refunds of anti-HPV vaccine for young women between nine to twenty-two years old, from SNIIRAM level data of the Midi-Pyrenees region, 12 months and 15 days before and after January 15, 2013. Quantitative variables were compared with the Student *t* test.

Results : We arrived to a total of 18535 patients who have received the anti-HPV vaccine (6199 patients for the Period 1 and 12336 patients for the Period 2). We find a statistically significant difference ($p < 0.001$) with an increase in vaccinations number across all age groups. The largest increase was in the eleven to thirteen year old age bracket where the vaccination is multiplied by 31.06 ($p < 0.001$)

Conclusion : We have found that doctors have changed their prescription mainly in the age group affected by this change and in line with the new recommendation. The reactivity of doctors to follow the published recommendations was certainly helped by the influence of the pharmaceutical companies, by continuing medical education and scientific journals.

Keywords : Human Papillomavirus Vaccine ; Recommendations ; Medical practices ; Immunization Schedule

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

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

Directeur de thèse : Docteur Jordan BIREBENT