

**ANNEE 2016**

N°

**ETAT DES LIEUX DE LA VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS EN  
FRANCE ET IMPACT DES POLEMIQUES ANTI VACCINALES**

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par MOREL Baptiste

Né(e) le 16/08/1983

A Mâcon

**Doyen :**  
1er Assesseur :  
Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**  
M. Yves ARTUR  
Mme Laurence DUVILLARD  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
M. Marc MAYNADIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Charles	<b>BENAIM</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)			
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	<b>BONITHON-KOPP</b>	Thérapeutique
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	Neurologie
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	Thérapeutique
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Denis	<b>KRAUSE</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romaric	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Philippe	<b>MAINGON</b>	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségoène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

## PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

## PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

## PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

### **COMPOSITION DU JURY**

Président : M. DOUVIER Serge

Membres : M. CHARRA Clément

M. COUTANT Charles

M. DE ROUGEMONT Alexis

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Serge Douvier

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Charles Coutant

Vous avez accepté avec spontanéité de faire partie de mon jury. Je vous en remercie. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Dr Alexis de Rougemont

Vous avez également accepté de faire partie de mon jury. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Dr Clément Charra

Tu as accepté de diriger ce travail sans hésitation. Tu as su me donner l'exemple d'une médecine générale de qualité, tant par ton enseignement que par ta dimension humaine. Je te remercie sincèrement pour ton aide et de ta disponibilité.

A mes parents, mon frère et ma famille,

Pour votre présence, votre soutien infaillible et de beaux voyages.

A Coraline et sa famille,

Pour leur soutien et leur aide.

A mes amis,

Qui m'ont soutenu tout au long de ces années.

Aux médecins que j'ai pu remplacer et qui m'ont confié leurs patients.

A l'ensemble des personnels des services dans lesquels j'ai pu effectuer mes stages durant mon externat et mon internat, à mes maîtres de stage de médecine générale pour leur accueil et leurs conseils.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

# TABLE DES MATIERES

Introduction.....	12
I. La vaccination en France et dans le monde.....	14
A. Histoire de la vaccination.....	14
B. Législation actuelle en France.....	20
a. Obligations vaccinales.....	20
b. Sanctions.....	21
c. Dispositif de réparation et d'indemnisation des accidents vaccinaux.....	21
d. Effecteurs de la vaccination et responsabilités.....	22
C. Polémiques vaccinales .....	23
a. Un exemple étranger de polémique vaccinale, le vaccin ROR au Royaume-Uni.....	23
b. Un exemple français de polémique vaccinale, le vaccin contre l'hépatite B.....	26
c. Polémiques actuelles en France .....	30
D. Mouvements anti-vaccinaux.....	35
II. HPV et vaccins contre les infections à HPV.....	40
A. HPV.....	40
a. Virologie.....	40
b. Mode de transmission.....	41
c. Formes cliniques des infections à HPV.....	41
d. Classification des lésions.....	42
e. Evolution.....	44
f. Epidémiologie.....	45
g. Dépistage.....	46
h. Diagnostic.....	47
i. Prise en charge et traitement.....	47
B. Vaccins contre les infections à HPV.....	49
a. Caractéristiques.....	49
b. Composition.....	50
c. Immunogénicité.....	51
d. Indications.....	52
e. Calendrier et schéma vaccinal.....	53
f. Mode d'administration.....	55
g. Contres indications.....	55
h. Effets indésirables de la vaccination HPV et systèmes de surveillance des vaccins.....	55

i. Efficacité comparée des deux vaccins contre les infections à HPV.....	59
C. Dépistage du cancer du col de l'utérus.....	61
D. Impact médico-économique de la vaccination HPV et du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.....	64
III. Discussion.....	66
A. Couverture vaccinale en France et à l'étranger et impact de la polémique concernant les vaccins HPV.....	66
a. Couverture vaccinale par les vaccins HPV en France.....	66
b. Couvertures vaccinales à l'étranger et politiques de vaccination anti-HPV..	69
c. Données sur l'impact de la polémique sur la vaccination anti-HPV.....	73
d. Plaintes liées aux vaccins anti-HPV.....	78
B. Propositions.....	80
a. Amélioration de la couverture vaccinale.....	80
i. Diminution des prix des vaccins.....	80
ii. Mise sur le marché de vaccins de seconde génération et intégration de la valence HPV à d'autres vaccins.....	81
iii. Vaccination des garçons.....	82
iv. Adaptations de l'offre vaccinale et du suivi du statut vaccinal.....	83
v. Modifications du calendrier vaccinal.....	84
vi. Combattre les réticences des médecins suite aux polémiques.....	85
vii. Lutter contre la crainte des effets indésirables et le manque d'information.....	86
b. Education à la santé : décision partagée.....	89
Conclusions.....	94
Références bibliographiques.....	96

# TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Couverture vaccinale par le vaccin ROR à l'âge de 2 ans au Royaume Uni sur la période 1994-2004(8).....	25
Figure 2 : Couvertures vaccinales sur la période 1997-2014 (9) .....	26
Figure 3 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus .....	44
Figure 4 : Couverture vaccinale HPV à 1 dose en fonction de l'âge et des cohortes de naissances (55).....	68
Figure 5 : couverture vaccinale HPV à 3 doses cumulée en fonction de l'âge et des cohortes de naissances (55).....	68
Figure 6 : Nombre de doses de vaccins HPV vendues aux pharmacies entre 2007 et 2011 d'après les données du GERS.....	69
Figure 7 : Couverture vaccinale chez les jeunes filles de 12 à 13 ans au Royaume Uni de 2008 à 2014. Données Public Health England.....	71
Figure 8 : Couverture vaccinale HPV (schéma complet) pour 3 doses chez les jeunes filles de 15 ans en Australie. Données : Australian Government-Department of Health .....	72
Figure 9 : Couvertures vaccinales trimestrielles anti HPV à une dose à 15 et 16 ans entre janvier 2010 et juin 2014 (82).....	77
Tableau 1: Couverture vaccinale hépatite B (3 doses) à l'âge de 24 mois, données de la DREES.....	29
Tableau 2: Opinions sur la vaccination contre l'hépatite B en 2006 et concernant la campagne de vaccination 1994-1998 (en %). Données Etude Nicolle 2006.....	30
Tableau 3 : Tropisme des HPV.....	40
Tableau 4 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène..	40
Tableau 5 : Classification des lésions malpighiennes selon la classification de Bethesda.....	43
Tableau 6 : Classification des glandulaires selon la classification de Bethesda...	43
Tableau 7 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une et trois doses (source : EGB).....	67

# Liste des abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
CRCI	: Commission Régionale de Conciliation et d'Indemnisation des accidents médicaux
CV	: Couverture Vaccinale
DREES	: Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EGB	: Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EMA	: European Medicines Agency
FCU	: Frottis Cervico Utérin
GERMMAD	: Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires
HAS	: Haute Autorité de Santé
HCSP	: Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	: Human PapillomaVirus
INCa	: Institut National des Cancers
INPES	: Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INVS	: Institut National de Veille Sanitaire
MFM	: Myofasciite à Macrophages
PGR	: Plan de Gestion des Risques
ROR	: Rougeole-Oreillons-Rubéole
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONIAM	: Office Nationale d'Indemnisation des Accidents Médicaux
SEP	: Sclérose En Plaques

# Introduction

Les infections génitales à papillomavirus (HPV) sont considérées comme l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans la population générale. Plus de 70 % des hommes et des femmes sexuellement actifs seront exposés aux HPV au cours de leur vie.

La forte contagiosité et la transmission par contact direct aussi bien cutané que muqueux expliquent sa fréquence élevée.

La primo-infection est le plus souvent inapparente, la durée médiane de portage du virus est d'environ quinze mois après la primo-infection. Ce portage évolue dans plus de 80 % des cas vers la clairance virale. Mais l'infection peut persister, initialement sans lésion cytologique ou histologique, et évoluer vers des lésions précancéreuses ayant également une probabilité non négligeable de régresser spontanément.

Les lésions persistantes de haut grade peuvent aboutir au développement d'un cancer du col de l'utérus. Celui-ci est donc la conséquence d'une infection à HPV oncogène.

Dans le monde, le cancer du col est la deuxième cause de cancer de la femme, après le cancer du sein.

Le dépistage de ces lésions du col utérin repose en France sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin (FCU).

Les recommandations internationales préconisent la mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col. Celui-ci est effectif dans la plupart des pays nordiques et a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité dues de ce cancer.

En France, le dépistage est individuel, avec des résultats dans les normes européennes. Le plan cancer 2014-2019 prévoit la mise en place du dépistage organisé à partir de 2018.

Le moyen de prévention primaire, complémentaire du FCU, est la vaccination, deux vaccins sont disponibles en France, l'un tétravalent (HPV 6,11, 16 et 18), l'autre bivalent (HPV 16 et 18). Une soixantaine de pays ont introduit la vaccination contre les HPV dans leur calendrier vaccinal. L'agence européenne du médicament (EMA) a récemment recommandé l'octroi d'une autorisation européenne de mise sur le marché pour un vaccin anti HPV à neuf valences déjà utilisé depuis un an en Amérique du Nord.

Ces vaccins sont indiqués dans la prévention des lésions précancéreuses cervicales, des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin, et des lésions génitales externes. Ils sont très efficaces pour la protection chez les patientes naïves de toute infection à HPV génitale. La protection est plus faible chez les patientes non naïves d'infection.

A ce jour, les différentes études internationales montrent que la vaccination contre les HPV n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies démyélinisantes et autres pathologies auto immunes.

Ayant été confronté, au cours de mes années d'internat et de remplacement en médecine générale, à de nombreuses questions de parents concernant la vaccination en général et plus particulièrement celle contre les HPV, j'ai orienté mon travail de thèse sur la problématique de la vaccination.

De nombreuses polémiques ont été largement médiatisées ces dernières années en France que ce soit lors d'épisodes judiciaires ou lors de suspicions d'effets indésirables graves.

Le médecin généraliste reste la source d'information principale des patients, mais ces derniers ont assez largement recours à internet, où les sources disponibles sont souvent peu fiables, voir opposées à la vaccination. Ceci associé à l'essor des réseaux sociaux qui favorisent la diffusion de messages anxiogènes, explique le succès de diverses pétitions concernant l'opposition aux vaccins. Les polémiques les plus récentes, et ayant rencontrées de fortes audiences en France portent sur les vaccins contre les infections à HPV.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de la vaccination contre les HPV en France, et d'évaluer l'impact des polémiques les plus récentes sur la couverture vaccinale.

# I. La vaccination en France et dans le monde

## A. Histoire de la vaccination

Les premiers essais de vaccinations débutaient au XVIIIème siècle en Europe, avec des inoculations de sécrétions varioliques desséchées afin de protéger les sujets de cette pathologie épidémique. Cette pratique était connue depuis le XIème siècle en Chine et en Inde. Elle était introduite en Angleterre en 1718, par Lady Mary Wortley Montagu, femme de l'ambassadeur anglais en Turquie, qui l'avait apprise du Dr Emmanuel Timoni, médecin de l'ambassade. Les premières vaccinations étaient pratiquées en Angleterre avant que d'autres essais aient lieu en France. Cette méthode empirique intéressait les scientifiques, qui se lançaient dans des expérimentations plus poussées.

Le Dr Edward Jenner, médecin de campagne anglais, s'intéressait à l'absence de cas de variole chez les garçons et filles de ferme en contact avec des vaches atteintes de vaccine, une maladie bovine proche de la variole humaine. En mai 1796, il inoculait par scarification du pus de lésions causées par la vaccine à un enfant, James Phipps. Quelques mois plus tard, il renouvelait la même expérience avec la véritable variole sur le même sujet, celui-ci ne développait pas la pathologie dans les suites de cette seconde inoculation. Jenner perfectionnait donc une technique connue depuis plusieurs siècles et définissait les bases de la vaccination, même si celle-ci restait au stade expérimentale.

Cette première approche était publiée en 1798 sous le titre « An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae ». L'auteur mettait aussi en évidence une immunité non définitive avec nécessité de revaccination. Sa pratique se diffusait au cours des années suivantes, en Europe mais aussi aux Etats Unis. Les premières obligations vaccinales contre la variole étaient introduites dans les années 1810 en Europe du Nord.

En 1853, les pouvoirs publics anglais faisaient de même, dans le cadre du Vaccination Act, qui était loin d'être appliqué sur le terrain.

En 1866, à l'initiative de Richard Butler Gobbs, était créée la Anti Compulsory Vaccination League, qui loin de s'opposer à toute forme de santé publique, défendait un modèle hygiéniste concurrent de la vaccination, préconisant notamment l'isolement des sujets contagieux.

Deux autres Acts en 1867 et 1871 tentaient de pallier les faiblesses du système de santé vaccinal, sans plus de succès.

D'autres ligues se développaient et mettaient en avant la dangerosité de la vaccination en publiant des listes de sujets décédés, après une vaccination contre la variole, dans le Vaccination Inquirer.

Bien que les accidents vaccinaux, lors de ces premières campagnes, aient été réels, la principale source d'opposition à la vaccination était liée à l'obligation vaccinale, dépeinte à l'époque comme une privation de liberté.

Les mêmes problèmes apparaissaient en Suède en 1850, et à partir de 1874 en Allemagne suite à des lois renforçant les dispositions obligatoires concernant la vaccination.

L'épidémie de 1874 à Stockholm démobilisait cependant les opposants, et les pétitions demandant l'abrogation de la loi ne reprenaient qu'en 1898.

Aux Etats Unis, l'Anti Vaccination Society of America était fondée en 1879, suivie en 1882 par la New England Anti-Compulsory Vaccination League, puis par l'Anti Vaccination League of New York City en 1885. Ces ligues utilisaient les méthodes britanniques contre les campagnes de vaccination ; à savoir : la publication de pamphlets, le lobbying auprès des élus, des procès etc. Elles parvenaient à empêcher l'adoption de lois visant à rendre obligatoire la vaccination.

En France, Louis Pasteur, docteur en sciences consacrait ses recherches aux maladies infectieuses et contagieuses. Il travaillait notamment sur le choléra des poules. Il inoculait des cultures de ces bactéries et constatait que les volatiles développaient la maladie de façon atténuée sans entraîner la mort. Il venait de créer le vaccin atténué vivant.

En hommage au pionnier Dr Jenner, Il reprenait le nom de vaccin.

En 1881, il énonçait les bases de la vaccination : « les virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ».

Au cours de la même année, il parvenait à isoler, purifier et inactiver la souche de l'agent de la rage à partir de cerveaux d'animaux atteints. En 1885, il produisait le premier vaccin humain atténué contre la rage, cette découverte était plébiscitée et reconnue par la communauté scientifique mondiale.

Le premier vaccin antirabique cultivé sur une moelle de lapin était obtenu en juillet 1885. Les premiers vaccins non vivants apparaissent en 1896 contre la typhoïde, le choléra et la peste.

En 1898, le parlement britannique adoptait un nouveau Vaccination Act, celui-ci contenait alors une clause de conscience permettant potentiellement aux parents de refuser la vaccination ou la revaccination de leur enfant, sous réserve de convaincre un magistrat.

En 1902, la France rendait obligatoire la vaccination anti variolique pour la population générale, sans opposition. Il existait auparavant des obligations professionnelles pour les nourrices (1874), et pour les soldats (1876). Cette obligation était intégrée à une loi de santé publique. Elle n'était cependant que peu appliquée puisqu'il n'existait aucun budget concernant la vaccination, ni service public pour la mise en œuvre et le contrôle.

Les ligues anglaises anti-vaccinations obtenaient en 1905 un nouveau texte concernant l'obligation vaccinale. Le parent demandeur d'un certificat de non vaccination n'avait qu'à indiquer que l'immunisation serait préjudiciable à la santé de l'enfant pour y échapper.

Aux Etats Unis, seuls onze Etats imposaient la vaccination jusqu'en 1905, à cette date la Cour Suprême renforçait la légalité des obligations, en maintenant cependant des systèmes exceptifs. Ces systèmes sont toujours d'actualité, chaque état prévoyant des exemptions médicales pour les vaccinations obligatoires, mais aussi religieuses dans quarante-huit Etats et dans dix-neuf des exemptions « philosophiques » reposant sur des croyances personnelles ou morales.

Suite aux oppositions des ligues anti-vaccinations, l'obligation vaccinale était levée en Angleterre en 1907.

En 1908, Albert Calmette et Camille Guérin modifiaient la souche tuberculeuse lui faisant perdre sa virulence créant ainsi le BCG.

En 1923, les vaccins contre la coqueluche et contre la diphtérie étaient découverts, puis en 1926 contre le tétanos, et en 1937 contre la fièvre jaune et la grippe.

Le désastre de Lübeck en Allemagne en 1932, lié à une vaccination par le BCG, inaugurerait les accidents vaccinaux modernes.

Un lot de vaccins avait été contaminé par une souche virulente de *M.tuberculosis*, 30% des 240 enfants vaccinés étaient décédés de tuberculose, 53% avaient fait une tuberculose clinique avec guérison et 17% avaient eu une conversion tuberculique seule.

Ce premier incident moderne retardait les campagnes de vaccination en Europe qui ne débutaient donc que quelques années plus tard.

En France, la vaccination contre la diphtérie était rendue obligatoire le 25 juin 1938, celle contre le tétanos et la typhoïde les 24 et 25 novembre 1940 sans réticence.

Les techniques de culture cellulaire, qui connaissaient un formidable essor après la seconde Guerre Mondiale, permettaient de nouvelles avancées et la création de nombreux vaccins : poliomyélite, rougeole, rubéole, varicelle, méningocoque, haemophilus influenzae B et l'hépatite B. Les vaccins plus anciens faisaient l'objet d'améliorations, facilitant leur production en grand nombre. L'innocuité du BCG n'était reconnue de façon définitive qu'en juin 1948, avant d'être rendue obligatoire par l'Assemblée Nationale à la quasi unanimité en décembre 1949, l'opposition à la vaccination en France ne prenait forme que quelques années plus tard.

En 1954, naissait la première ligue contre la vaccination hexagonale, elle regroupait l'association de médecins Libre Santé (dont les membres produisaient des certificats de contre-indication permettant d'échapper à l'obligation vaccinale comme prévu par le décret du 28 février 1952), et l'association de défense des parents de victimes des vaccination et des membres du mouvement Vie Claire.

Les arguments étaient les mêmes que ceux utilisés au XIXème siècle en Angleterre ; à savoir les accidents vaccinaux, l'affaiblissement des défenses immunitaires par la multiplicité des vaccins, d'autres tentaient aussi de décrédibiliser la vaccination par des discours épidémiologiques comparatifs.

En mai 1955, aux Etats Unis, le programme de vaccination contre la poliomyélite était stoppé un mois après la découverte de cas de polio dûs au vaccin, suite à l'inactivation incomplète du virus dans la préparation vaccinale. Cet incident incitait les politiques français à la prudence, ils introduisaient donc dans le texte de loi la notion de contre indication médicale à la vaccination. Cette vaccination était néanmoins rendue obligatoire en 1964.

Dans les années 1970, la Ligue Nationale pour la Liberté des Vaccinations poursuivait son action en dénonçant la vaccination obligatoire contre des maladies disparues comme la variole, la diphtérie ou la poliomyélite. Elle appuyait son argumentaire sur la libéralisation de l'immunisation dans d'autres pays (Angleterre, Canada, Etats Unis, Allemagne etc.). Elle mettait aussi en avant l'aspect capitaliste de la vaccination contre ces pathologies, dénonçant la connivence entre politiques et laboratoires pharmaceutiques, s'attirant la sympathie d'une partie de l'extrême gauche.

En 1974 en Angleterre, une série de cas d'enfants présentant des troubles mentaux ou étant décédés subitement était publiée, et un groupe de parents de victimes était crée autour de cette série : l'Association of Parents of Vaccine Damaged-Children. Ces cas étaient associés à une vaccination contre la coqueluche.

La couverture vaccinale chutait alors outre Manche de 77% en 1974 à 33% en 1977 (1), qui entraînait une vague épidémique de coqueluche touchant un grand nombre d'enfants.

Cette polémique était soutenue par certains médecins émérites, tel le Dr Gordon Steward, professeur de Santé Publique à l'Université de Glasgow ; il critiquait le comité d'experts mis en place par le gouvernement, et publiait des séries de cas attribués à des accidents vaccinaux. L'étude cas-témoins mise en place dans les suites concluait à une faible augmentation du risque neurologique dû à la vaccination. Le gouvernement profitait de cette étude pour relancer une grande campagne de vaccination en 1982. Les anti-vaccins se mobilisaient alors pour l'adoption d'un programme d'indemnisation des victimes. Les procès débutaient en 1986, et l'ensemble des parents était débouté faute de preuves.

Cependant la polémique était reprise aux Etats-Unis, où un programme d'indemnisation des victimes était adopté en 1986.

A partir des années 1980 les nouveaux vaccins introduits sur le marché n'étaient plus obligatoires en France, mais seulement recommandés. Les polémiques concernant la vaccination portaient donc plus sur les accidents vaccinaux, leur surveillance et l'indemnisation de ceux-ci, que sur l'utilité de la vaccination, comme en Angleterre.

La vaccination obligatoire contre la variole était abrogée définitivement en 1984 en France.

La polémique la plus importante en France eut lieu dans les années 1990. Les autorités sanitaires françaises lançaient en 1994 une campagne de vaccination contre l'hépatite B, qui eu un vif succès. Cependant des effets neurologiques graves étaient signalés et plusieurs associations faisaient part de leur défiance envers le vaccin.

Le 1<sup>er</sup> octobre 1998, la campagne de vaccination en milieu scolaire était suspendue, malgré l'absence de preuves scientifiques concernant un lien entre vaccination et effets indésirables graves. Cette polémique sera étudiée dans la suite de ce travail.

En 1998, une autre polémique touchait l'Angleterre. Un médecin, le Dr Andrew Wakefield publiait dans le *Lancet* une étude faisant un lien direct entre le vaccin ROR et l'autisme. Le retentissement médiatique était très important (2). Des conflits d'intérêts financiers étaient divulgués quelques années plus tard. Nous étudierons également cette polémique dans ce travail.

Une nouvelle controverse naissait lors de la campagne massive de vaccination contre la grippe H1N1 en 2010, dû fait de la présence de thiomersal (éthylmercure). Ce composant, utilisé comme conservateur, contribue à prévenir la contamination et à stabiliser le vaccin qui n'était alors disponible qu'en conditionnement multi doses. Cette substance était accusée d'être responsable de déficits neuropsychologiques et d'affections rénales depuis la fin des années 1990 aux Etats Unis.

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait infirmé ce risque, lors d'une réunion spéciale en août 2000 puis dans ses relevés épidémiologiques hebdomadaires en 2002, 2003 et 2005 s'appuyant sur une étude menée sur des singes (3).

Les différentes études sur le sujet n'avaient pas confirmé l'existence d'une association causale entre l'exposition précoce à cette substance et des problèmes neuropsychologiques ultérieurs à la préadolescence, notamment l'autisme (4). Ces résultats avaient donc conduit les différentes sociétés savantes internationales à ne pas modifier la politique vaccinale en cas de pandémie et à maintenir le recours aux flacons multi doses contenant du thiomersal.

Le squalène, déjà mis en cause aux Etats Unis depuis la vaccination de militaires contre l'anthrax, était également ciblé par les mouvements anti vaccinaux lors de cet épisode grippal. Le développement de maladies auto immunes, notamment Guillain Barré, était suspecté, du fait de la présence d'anticorps anti-squalène chez les patients atteints. Il n'apparaissait pas d'après diverses études et la littérature de mise en évidence de relation de cause à effet entre vaccination et augmentation du nombre de syndromes de Guillain Barré (5).

Une autre polémique récurrente concerne l'utilisation des sels d'aluminium comme adjuvants.

Celle-ci est particulièrement vivace en France depuis l'introduction des vaccins contre le méningocoque C et contre les infections à HPV. Ces sels sont pourtant présents dans la plupart des vaccins (DTP, pneumocoque etc.). Ils sont accusés d'être pourvoyeurs de maladies musculaires dysimmunitaires, de troubles cognitifs voir même de troubles autistiques.

Cette polémique réapparaissait après la description d'une lésion au niveau du site d'injection intramusculaire du vaccin anti-hépatite B, avec des inclusions de cristaux d'aluminium dans des macrophages. Un groupe de neurologues nommé : Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) remettait en cause la sécurité des vaccins contenant un adjuvant à base de sels d'aluminium lors de la publication de leurs résultats dans le *Lancet*.

Ce groupe décrivait une nouvelle pathologie, en 1998, imputée aux sels d'aluminium : la Myophasciite à Macrophages (MFM).

Aucune des études menées jusqu'ici ne permettait d'établir un lien entre l'utilisation de vaccins avec adjuvants et l'apparition de perturbations du système immunitaire aux conséquences graves dans la période suivant la vaccination (6). Le recul de pharmacovigilance avec ces adjuvants est très important, et ne fait apparaître globalement que des effets indésirables locaux et bénins, ceci sera étudié dans la suite de ce travail.

Dans les années 2000 des vaccins contre méningococcique du groupe C, le rotavirus, le zona, et contre les papillomavirus étaient mis sur le marché français. Les vaccins anti HPV sont les derniers bénéficiant d'une recommandation dans la population générale en France et dans nombre de pays européens.

## **B. Législation actuelle en France**

Bon nombre de pays européens ont renoncé à toute obligation vaccinale, et ne font que recommander certains vaccins via leurs agences de santé.

Les pays échappant à toute obligation en Europe sont : Allemagne, Autriche, Danemark, Espagne, Finlande, Islande, Luxembourg, Norvège, Pays Bas, Royaume Uni, Suède et Suisse.

La Belgique conserve une seule obligation, la vaccination contre la poliomyélite. En Italie, l'obligation concerne les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, et l'hépatite B.

### **a. Obligations vaccinales**

En France, seuls les vaccins contre la diphtérie (depuis 1938), le tétanos (depuis 1940), et la poliomyélite (depuis 1964) sont obligatoires pour la population générale. Concernant la diphtérie et le tétanos, la primo vaccination et le premier rappel (normalement réalisés à 2, 4 et à 11 mois pour le 1<sup>er</sup> rappel) sont obligatoires, les rappels ultérieurs n'étant que recommandés.

Pour la vaccination contre la poliomyélite, la primo vaccination et les trois premiers rappels sont obligatoires (normalement réalisée à 2, 4, 11 mois, 6 ans et entre 11 et 13 ans pour le 3<sup>ème</sup> rappel), là aussi les rappels ultérieurs ne sont que recommandés.

Concernant la vaccination par le BCG, l'obligation a été suspendue au cours de l'été 2007, suite à l'avis du 9 mars 2007 du Comité Technique des Vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, qui préconisait cependant le maintien d'une recommandation forte pour les enfants les plus exposés.

Plusieurs vaccinations restent obligatoires pour certaines professions en France, à savoir :

- le BCG, pour :
  - les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et en pharmacie, ainsi que les étudiants sages-femmes et les étudiants inscrits dans des écoles préparant aux professions à caractère sanitaire ou social ;
  - les personnes qui exercent une activité dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale ;
  - les personnels des établissements pénitentiaires ;
  - le personnel soignant des établissements et des services de santé ;
  - les professionnels du secteur social ;
  - les assistantes maternelles ;
  - les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.

- l'hépatite B, pour :
  - les professions médicales et pharmaceutiques : médecin ; chirurgien-dentiste ; pharmacien ; sage-femme,
  - les autres professions de santé : infirmier ; infirmier spécialisé ; masseur-kinésithérapeute ; pédicure-podologue ; manipulateur d'électroradiologie médicale ; aide-soignant ; ambulancier ; auxiliaire de puériculture ; technicien en analyses biomédicales.
  
- la typhoïde, pour :
  - les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale, visés par l'article L.3111-4 du CSP et exposés au risque de contamination.

### **b. Sanctions**

Il existe un dispositif de sanctions possibles en cas de manquement à l'obligation vaccinale en France, les sanctions peuvent s'exercer à l'égard du parent ou du corps médical selon les dispositions suivantes.

- A l'égard du parent :

La personne qui exerce l'autorité parentale doit s'assurer que son enfant est à jour des vaccins obligatoires. En cas de manquement, elle peut être punie de 1500 € d'amende.

La personne qui exerce l'autorité parentale et qui refuse de faire vacciner son enfant ou entrave son exécution peut être punie de 6 mois de prison et de 3750 € d'amende.

- À l'égard du corps médical :

Le fait d'exercer une activité professionnelle exposant à des risques de contamination dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins sans être immunisé, peut être puni de 1500 € d'amende.

### **c. Dispositif de réparation et d'indemnisation des accidents vaccinaux**

Les indemnisations suite à un accident médical lié à une vaccination obligatoire incombent à l'Etat par le biais de l'Office National d'Indemnisation de Accidents Médicaux, des Affections Iatrogènes et des Infections Nosocomiales (ONIAM), selon l'article L. 3111-9 du code de la santé publique.

Ceci représente environ vingt dossiers par an et 700 000€, soit 2,2% des indemnisations financées par l'ONIAM.

Il s'agit d'une procédure amiable permettant, en cas de reconnaissance du dommage, l'indemnisation du patient, sans avoir recourt à une procédure de justice.

Cette voie de règlement du litige est une étape nécessaire avant une action judiciaire. Les décisions rendues par cette instance le sont au nom de la solidarité nationale, l'éventuelle indemnisation accordée n'est en rien la reconnaissance d'un lien de causalité entre vaccination et pathologie.

L'ONIAM intervient également dans l'indemnisation des accidents médicaux, survenus suite à une vaccination recommandée, par l'intermédiaire de Commissions Régionales de Conciliation et d'Indemnisation (CRCI).

Les réparations de ces dommages étaient auparavant sous la responsabilité du ministère de la Santé, la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a transféré à l'ONIAM cette mission. Le transfert est effectif depuis le 1er janvier 2006.

#### **d. *Effecteurs de la vaccination et responsabilités***

La vaccination est un acte médical engageant la responsabilité du professionnel de santé (médecin et sage femme), qui est amené à effectuer la prescription et/ou la réalisation, devant les juridictions civiles, pénales et disciplinaires. Les infirmiers n'ayant pas de possibilité de prescription n'engagent leur responsabilité que pour la réalisation de l'injection. Ces responsabilités ne peuvent être engagées que pour faute.

Le Code de Santé Publique définit les compétences de chaque profession habilitée à prescrire ou à effectuer une vaccination.

Les compétences en matière de vaccination pour les sage-femmes ont été étendues successivement, actuellement sont autorisées la prescription vaccinale pour prévenir le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite B, la grippe, les infections à papillomavirus et les infections invasives à méningocoque C chez les femmes, ainsi que l'hépatite B (vaccin et immunoglobulines) et la tuberculose (BCG) chez les nouveau-nés.

Un avis de décembre 2015 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande d'étendre de nouveau les compétences des sage-femmes en matière de vaccination ; avec l'adjonction de la vaccination contre la varicelle à la liste des vaccinations autorisées, la vaccination des personnes vivant dans l'entourage des nouveau-nés et l'allongement de la période durant laquelle la sage-femme pourrait intervenir dans la famille, jusqu'à deux mois après l'accouchement. Ces mesures seraient soumises à la nécessité d'une formation initiale et continue de qualité à la vaccination.

Le projet de loi santé via son article 32 prévoyait la possibilité de vaccination par les pharmaciens, l'article en question a été supprimé avant le vote en avril 2015. Cette possibilité avait suscité des critiques de la part de syndicats de médecins et de l'ordre infirmier. Les représentants des médecins rappelaient le fait que la vaccination est un acte médical, personnalisé pour lequel la gestion des contre-indications reste primordial, par ailleurs ils craignaient que la dilution des effecteurs de la vaccination n'ait pas l'effet souhaité, rappelant l'échec de la campagne de vaccination contre la grippe A/H1N1

## **C. Polémiques vaccinales**

### **a. *Un exemple étranger de polémique vaccinale, le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) au Royaume Uni***

En 1998, Andrew Wakefield publiait dans le Lancet une étude sur la vaccination ROR et une colite présente chez des enfants autistes, ébauchant un lien causal. Cette étude était présentée lors d'une conférence de presse, les médias anglo-saxons relayaient alors assez largement cette hypothèse d'une relation entre vaccination et développement de l'autisme.

Durant les années suivantes, le médecin faisait un lien direct entre le vaccin ROR et la pathologie lors de différentes communications entre 1998 et 2002.

Cette défiance vis à vis de la vaccination ROR prenait un tour politique en 2001. Alors que les autorités sanitaires assuraient le public de la sécurité vaccinale, le premier ministre de l'époque, Tony Blair, refusait de dévoiler le statut vaccinal de son dernier né concernant le ROR.

En 2002, Wakefield affirmait que le vaccin ROR n'avait pas subi les tests de sécurité nécessaires lors de la mise sur le marché, et publiait un nouvel article mettant en évidence la présence du virus de la rougeole dans des biopsies digestives d'enfants autistes. Différents travaux menés dans plusieurs pays ne parvenaient ni à reproduire ni à confirmer ceux de Wakefield.

En 2004 des conflits d'intérêts financiers étaient dévoilés par un journaliste, Brian Deer, la plupart des co-auteurs de la publication de 1998 se rétractaient alors.

Suite à ce nouvel élément, un communiqué de presse était publié en octobre 2004, où le chef du gouvernement Tony Blair apportait alors son soutien à la vaccination et assurait que ses enfants étaient bien vaccinés, ce qu'il avait refusé de dévoiler trois ans plus tôt.

Ce scandale scientifique mettait en évidence que le diagnostic réel d'autisme régressif n'avait été posé que chez un des neuf sujets présentés comme tels dans l'étude, cinq d'entre eux souffraient déjà de troubles du développement avant la vaccination. Le délai d'apparition des troubles autistiques apparaissait falsifié. Le fait qu'Andrew Wakefield était expert-conseil, dans un recours collectif mené par un groupe anti-vaccin, avait également été dissimulé. Il avait par ailleurs créé une société qui développait un test de dépistage de l'entérocolite autistique ce qui constituait un conflit d'intérêt financier manifeste.

En janvier 2010, après une enquête du British General Medicine Council la véracité de l'étude était infirmée. La publication était retirée du Lancet et le médecin était radié en mai, l'ordre estimant que Wakefield avait agi « malhonnêtement et de manière non responsable », notamment en soumettant les jeunes patients autistes à des examens invasifs sans l'avis d'un comité d'éthique.

En 2011, le British Medical Journal publiait trois éditoriaux et trois articles sur l'enquête de Brian Deer, mettant un terme à la polémique. Andrew Wakefield réside désormais aux Etats Unis et milite en faveur du lobby anti vaccins. Il a perdu les procès, qu'il avait intenté contre le British Medical Journal et le journaliste.

La médiatisation des articles de Wakfield était relativement faible entre 1998 et 2000, avec 19 articles disponibles sur BBC news (7), le principal média d'information du Royaume Uni.

Le nombre augmentait ensuite fortement avec 20 articles pour le 2ème trimestre 2001 (7), correspondant à la publication de Wakefield et Montgomery sur les failles de sécurité vaccinale présumées. On retrouvait un second pic au 1<sup>er</sup> trimestre 2002, avec une nouvelle publication de Uhlmann et Wakefield établissant la présence de virus de la rougeole sur des biopsies digestives d'enfants autistes.

La médiatisation du caractère frauduleux de l'étude dans les années suivant cette publication, était moindre avec au maximum dix articles au cours d'un trimestre sur cette même base de données (7).

Cette polémique eut un fort impact au Royaume Uni sur la vaccination ROR. Les autorités de santé étaient contraintes de relancer des campagnes de vaccination suite à des épidémies et à la chute dramatique de la couverture vaccinale.

En 1995, la CV pour le vaccin ROR au Royaume Uni était de 92%, et de 88,2% en 1998, au moment de la première publication de Wakefield. Comme le montre le graphique suivant (figure 1), la décroissance modérée engagée durant les deux années suivant le début de la polémique prenait une tournure dramatique en 2001. En effet la chute de la CV était de plus de sept points en trois ans après la controverse concernant le statut vaccinal des enfants du premier ministre de l'époque, Tony Blair. Cette période 2001-2003 était également marquée par deux nouvelles publications concernant la sécurité vaccinale et l'étude d'Uhlmann et al. sur l'entérocolite autistique, renforçant d'autant la défiance contre ce vaccin.

La médiatisation de ces deux études était forte, amenant le taux de CV à 80% fin 2003. La ré-ascension ne n'observait qu'à partir de 2004, soit huit ans après le début de polémique, et seulement après la mise en évidence d'un conflit d'intérêt financier dans ces études.

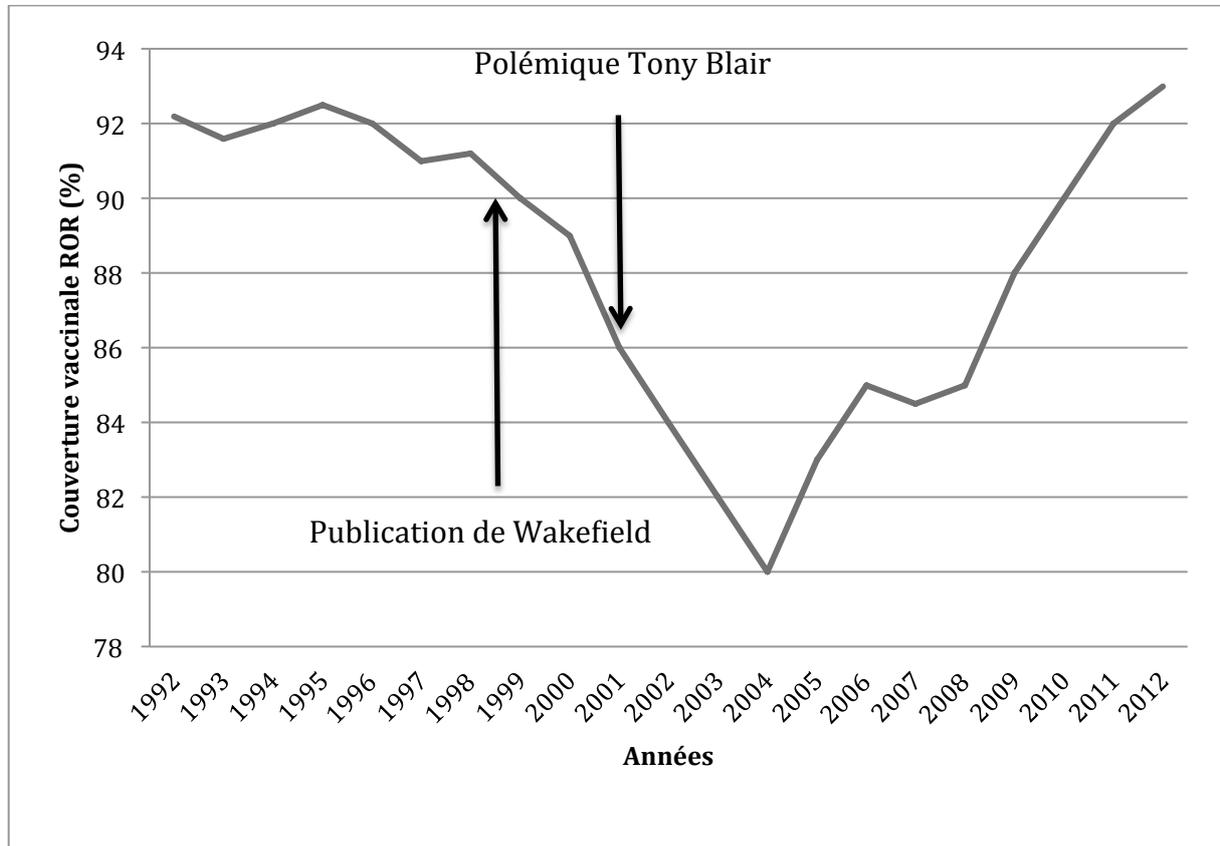


Figure 1: Couverture vaccinale par le vaccin ROR à l'âge de 2 ans au Royaume Uni sur la période 1994-2004 (8).

Cette polémique entraînait donc une chute de huit points de la CV en quatre ans. Il fallut onze ans pour que les chiffres de CV retrouvent le niveau de ceux connus au début de la polémique au Royaume Uni.

L'impact de cette polémique n'avait pas de conséquence sur les autres vaccinations. Les taux de CV pour la diphtérie, haemophilus et coqueluche, qui étaient recommandés par les autorités sanitaires sur la même période, restaient stables entre 1997 et 2005, ce qui correspondait à la période de la polémique pour le ROR (figure 2).

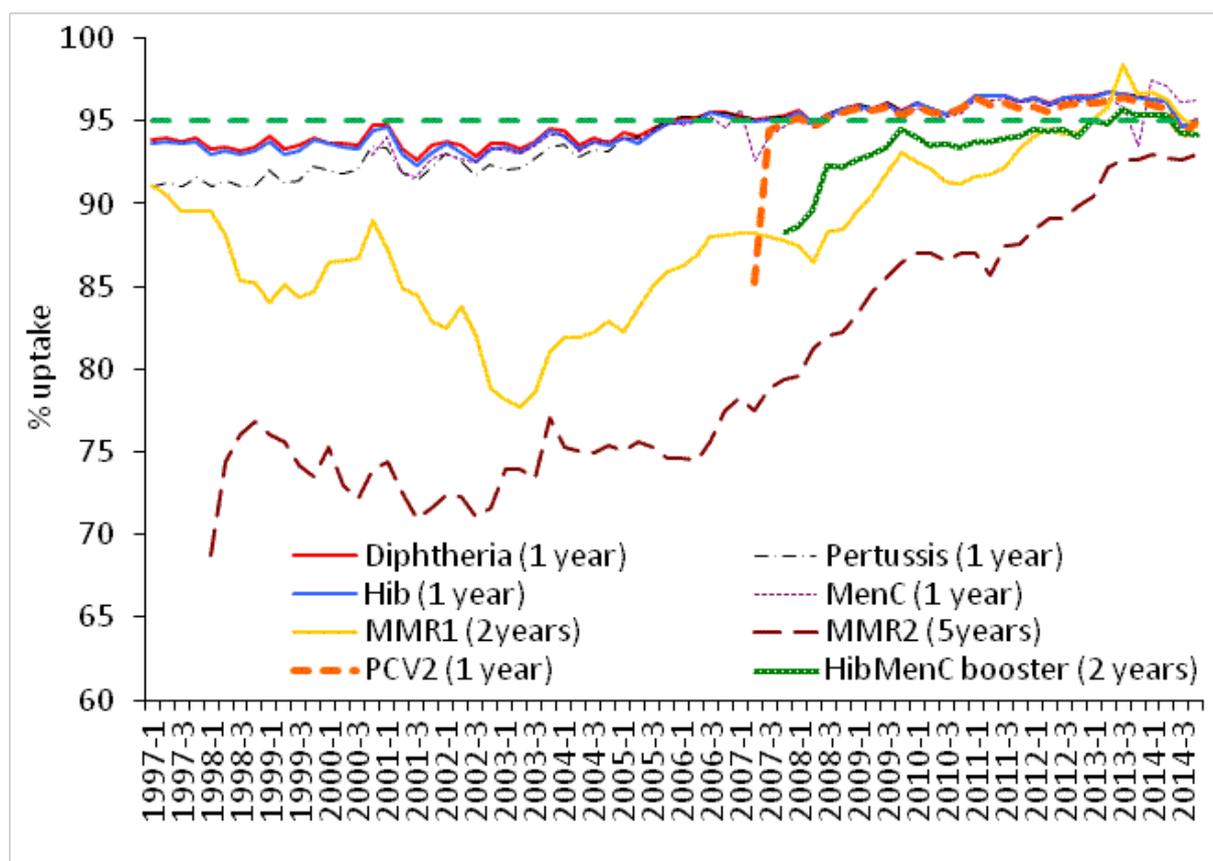


Figure 2 : Couvertures vaccinales sur la période 1997-2014 (9)

Cette polémique touchait dans une moindre mesure les autres pays anglo-saxons, Australie, Etats Unis, et Nouvelle Zélande.

Dans une étude de 2004 (10), les parents néo-zélandais refusant la vaccination ROR citaient de façon fréquente le lien entre ce vaccin et l'autisme, confortant le lien entre baisse de la vaccination et les études de Wakefield.

D'autres études similaires menées plus de dix ans après la controverse montrait des résultats identiques au Royaume Uni (11, 12).

Une étude de cohorte a de nouveau été publiée dans le *Journal of the American Medical Association* en 2015 (13), elle montrait une nouvelle fois l'absence d'augmentation de risque de troubles autistiques liés à la vaccination. Les auteurs insistaient cependant sur la persistance de cette croyance chez une partie de la population.

#### **b. Un exemple français de polémique vaccinale, le vaccin contre l'hépatite B**

La vaccination contre l'hépatite B était initialement proposée, en France, uniquement aux groupes à risque, à savoir, professionnels de santé, enfants nés de mères porteuses de l'antigène HbS, puis à l'entourage des personnes porteuses d'hépatite B.

En 1994, une campagne nationale de vaccination était lancée avec un remboursement dans la population générale par la sécurité sociale. Trois mois après le début de celle-ci, une offre en milieu scolaire était proposée. Le vaccin était officiellement intégré dans le calendrier vaccinal pour les nourrissons et les adolescents.

Cette campagne bénéficiait d'un plan de communication important avec de nombreuses publicités notamment des spots télévisés, financés par les firmes pharmaceutiques. La campagne connaissait un grand succès dans les premières années, même parmi le public non prioritairement visé: les jeunes adultes. L'objectif initial était de stopper la circulation virale en dix ans en vaccinant les nourrissons et les préadolescents.

Les premiers effets neurologiques indésirables supposés étaient connus et pris en compte par la commission nationale de pharmacovigilance dès 1994.

En 1996, les premiers cas de Scléroses En Plaques (SEP) étaient répertoriés et une enquête était lancée par l'Agence du Médicament.

Les associations anti vaccinales relançaient leurs campagnes auprès du grand public et des professionnels de santé.

De nouvelles entités étaient créées comme le Réseau Vaccin Hépatite B, une association de victimes, qui était présentée comme un lanceur d'alerte, elle collaborait avec l'Agence du Médicament dans le recensement des cas de SEP.

En mai 1997, le principal syndicat d'infirmières scolaires émettait des doutes sur la campagne de vaccination dans une lettre ouverte au ministère.

Après six mois d'une vive polémique, Bernard Kouchner, Secrétaire d'Etat à la Santé, annonçait le 1<sup>er</sup> octobre 1998, la suspension de la campagne de vaccination scolaire, tout en maintenant la recommandation de vaccination pour les nourrissons. Cette décision était critiquée par l'OMS qui rappelait l'absence de preuves scientifiques concernant cette polémique, l'organisation craignait une baisse de la couverture vaccinale.

La campagne de presse contre le vaccin touchait également plusieurs pays francophones frontaliers, à partir de la suspension de la campagne de vaccination.

En 2002, le rapport Dartigues était dévoilé, il avait été initié par la Direction Générale de la Santé. L'analyse ressortant de six études étudiant l'association entre vaccination et survenue d'épisode aigu démyélinisant concluait que : « Aucune donnée ne permet d'affirmer que la vaccination contre l'hépatite B augmente le risque de sclérose en plaques. En revanche on ne peut exclure que la vaccination puisse être un stimulus non spécifique déclenchant un épisode aigu de démyélinisation au même titre qu'une infection virale ou qu'un autre vaccin. On ne peut affirmer la spécificité de cette liaison puisque la vaccination contre l'hépatite B est la seule vaccination massive proposée chez l'adulte dans la période à risque pour la SEP (de 20 à 50 ans). Les autres vaccins et les infections viales peuvent constituer des *stimuli* immunologiques susceptibles d'induire les mêmes effets. »

De nombreuses études étaient réalisées ensuite (Kidsep, Mikaeloff et coll, Kidmus) toutes étaient unanimes et ne retrouvaient pas de risque accru de développement de pathologies démyélinisantes consécutives à la vaccination. Une seule étude, menée par Hernan et publiée en 2004 (14), montrait des résultats différents ; avec une association significative entre vaccination et survenue de SEP. Mais elle comportait des biais de sélection et de classement potentiels, ainsi que l'absence d'ajustement sur certains facteurs de risque de SEP et une faible stabilité statistique d'après le rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2004 (15).

Cet épisode obligeait les différentes autorités sanitaires à se prononcer en faveur du maintien de cette vaccination chez le nourrisson, et en rattrapage pour les enfants et adolescents jusqu'à 15 ans révolus et chez les personnes à risque élevé d'exposition, l'obligation vaccinale pour les professionnels de santé perdurait (16, 17).

Malgré l'absence d'argumentaire scientifique concluant à une causalité entre vaccination et maladies neurologiques, les premières « victimes » étaient indemnisées en 2000, bénéficiant du lobbying des ligues anti vaccinales.

Une baisse de la CV se produisait donc suite à cette polémique. Les taux en classe de 3<sup>ème</sup> (15ans), provenant des enquêtes en milieu scolaire, passaient de 62,4% en 2000-2001 (cohorte ayant donc bénéficié de la campagne en milieu scolaire en classe de 6<sup>ème</sup>) pour 3 ou 4 doses validées à 42,4% en 2003-2004 (cohorte n'ayant pas bénéficié de la campagne) et à 43,1% en 2008-2009 (18).

L'étude Vaccinoscopie de 2011 retrouvait des taux de CV de 37,4% pour le schéma complet à l'âge de 14-16 ans et de 55,4% pour au moins une dose, soit une nouvelle baisse par rapport aux chiffres de 2008-2009 (19).

Dans les autres classes d'âge, les résultats étaient plus encourageants. Une progression constante était retrouvée depuis 2003-2004 pour les enfants âgés de 6 et 11 ans avec des taux respectifs de 33,5% en 2002-2003, 37,8% en 2005-2006 et 50,9 en 2012-2013 pour les enfants de 6 ans ; et de 33,1% en 2001-2002, de 38,1% en 2004-2005 et 45,8% en 2007-2008 pour les enfants de 11 ans pour une vaccination complète.

Pour les nourrissons, la CV en 1998 était de 27,5%, elle connaissait une baisse en 1999 avec un taux de 23,9%, ne pouvant être imputable qu'à la polémique concernant l'arrêt de la campagne de vaccination des adolescents. Elle repartait légèrement à la hausse en 2000 avec 26%, le taux de 1998 n'était dépassé qu'en 2001 avec 28%. La hausse de la CV était ensuite quasi constante avec les 50% atteints en 2009 (tableau 1), puis près de 75% en 2011 et 81,5% en 2013 (derniers chiffres disponibles) pour le schéma vaccinal complet (20).

Tableau 1: Couverture vaccinale hépatite B (3 doses) à l'âge de 24 mois, données de la DREES

1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
27,5	23,9	26,0	28	29,2	27,6	34,5	35,1	39,3	41,9	47,0	51,0	64,6	74,2	78,1	81,5

La forte progression observée pour les nourissons (92,1% de couverture avec au moins une dose à 6 mois en 2014) est notable à partir de la génération d'enfants nés en 2008. Ceci s'explique par le remboursement du vaccin hexavalent mais aussi par une meilleure adhésion, rendue possible par la disparition des doses supplémentaires nécessaires à la vaccination avec l'inclusion de la valence hépatite B dans le vaccin hexavalent.

Par ailleurs deux études montrent que la vaccination est parfois pratiquée, sans que le prescripteur ne mentionne la valence hépatite B du vaccin hexavalent (21,22).

Cette discordance de CV entre les adolescents et les nourissons s'explique par la persistance dans la population d'une défiance par rapport à ce vaccin ayant connu une polémique. Celle-ci était mise en évidence dans une enquête, réalisée en 2013, et publiée dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire en 2015 (22).

Parmi les parents d'enfants non vaccinés contre l'hépatite B, le profil le plus fréquent (46,8% des parents d'enfants non vaccinés soit 14,6% de l'effectif total) était composé de personnes méfiantes vis-à-vis cette vaccination, et ce malgré le fait que près de 70% d'entre eux étaient conscients de la gravité de la pathologie, 12,3% pensaient que leurs enfants risquaient de développer une hépatite s'ils n'étaient pas vaccinés. Cette catégorie était plutôt représentative de catégories socio-professionnelles supérieures avec de revenus élevés.

Le second profil retrouvé dans cette étude (36,0% des parents d'enfants non vaccinés soit 11,3% de l'effectif total) était composé de parents opposés à la vaccination contre l'hépatite B, 5,4% étaient défavorables à toute vaccination. Ce groupe présentait davantage de personnes âgées de 35 ans et plus que les autres, soit des personnes ayant connu la polémique de 1998.

D'autres études étayaient cette défiance comme l'étude Nicolle de 2006 (23). Celle-ci rendait compte de l'opinion sur la vaccination au moment de sa réalisation et lors de la campagne de vaccination organisée de 1994 à 1998. Les sondés jugeaient la campagne organisée nettement plus défavorablement que la vaccination individuelle (tableau 2).

Tableau 2: Opinions sur la vaccination contre l'hépatite B en 2006 et concernant la campagne de vaccination 1994-1998 (en %). Données Etude Nicolle 2006 (23).

Opinions sur la vaccination contre l'hépatite B	En 2006		Campagne de 1994 à 1998	
	Nourissons	Préadolescents	Nourissons	Préadolescents
Tout à fait justifiée	31,4	37,8	23,8	36,4
Plutôt justifiée	23,3	35,4	15,2	28,9
Plutôt pas justifiée	22,0	13,7	30,5	18,2
Pas du tout justifiée	14,6	7,2	22,9	11,9
Ne se prononce pas	8,7	5,9	7,6	4,6

En 2007, la France présentait toujours un des taux de CV les plus bas d'Europe alors que plusieurs pays atteignaient les objectifs internationaux avec des CV supérieures à 90% (Allemagne, Irlande, Grèce, Italie, Belgique et Espagne).

### **c. Polémiques actuelles en France**

#### *- Aluminium et vaccins*

La sécurité sanitaire des adjuvants vaccinaux est un thème récurrent de polémique pour diverses associations anti vaccins, et de patients.

Ces polémiques sont régulièrement reprises dans les médias écrits et télévisuels, ainsi que sur les réseaux sociaux. Et ce de façon nettement plus fréquente depuis 2009 lors la campagne de vaccination contre la grippe H1N1, et actuellement avec les vaccins DTPCAP-Hib et DTCaP-Hib-HepB, ainsi que pour les vaccins anti HPV. Le débat porte en Europe et surtout en France sur l'utilisation d'aluminium comme adjuvant ; notamment depuis la description d'une nouvelle pathologie, la myofasciite à macrophages et de son association potentielle à des troubles neurologiques dégénératifs et des maladies auto immunes.

Les adjuvants vaccinaux permettent une forte amélioration du titre d'anticorps lors de l'administration concomitante avec l'antigène spécifique de l'agent pathogène.

Les adjuvants à base d'aluminium sont l'hydroxyde d'aluminium et l'hydroxyphosphate d'aluminium.

En France l'hydroxyde d'aluminium est largement utilisé dans bon nombre de vaccins. Celui-ci se présente sous forme d'agrégats, qui ne sont solubles qu'à pH 2, la libération de particules d'aluminium suite à une vaccination est donc impossible à l'état physiologique (24).

Les différents travaux sur le devenir de l'aluminium inoculé ont permis aux autorités sanitaires de fixer la dose d'aluminium maximale à 0,85mg par dose de vaccin (les doses maximales pour les vaccins commercialisés en France sont de 0,5mg/dose).

La dose hebdomadaire tolérable liée à l'alimentation fixée par l'OMS en 2006, pour éviter une neurotoxicité, est de 1mg/kg/semaine (25).

Lors de l'injection d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique, les agrégats d'aluminium persistent plus ou moins longtemps au site de l'injection. L'hydroxyde se dissout lentement dans le tissu interstitiel, alors que le phosphate d'aluminium se dissout plus rapidement, en raison d'une morphologie différente.

La cinétique de l'aluminium vaccinal a été étudiée chez l'animal. Les résultats pour l'homme ont été extrapolés à partir de l'étude sur le lapin de Flarend et al. de 1997 (26). Celle-ci mettait en évidence que, après calcul pour une dose de 0,85mg injecté en intramusculaire, l'augmentation plasmatique en aluminium maximale théorique serait de 0,8% de la concentration de l'aluminium sanguin. Par conséquent, les auteurs concluaient qu'il était peu probable que l'aluminium apporté par les vaccins ait une influence significative sur le risque d'exposition à l'aluminium. Cette étude sur modèle animal servait de base pour la modélisation de la pharmacocinétique des adjuvants vaccinaux.

Deux études mathématiques ont également été menées concernant la cinétique de l'aluminium lors de la vaccination chez les nourrissons.

Keith et coll ont évalué par calculs la cinétique de l'aluminium chez les nourrissons de 0 à 12 mois (27). Cette étude montrait que les vaccins produisaient des pics sur les courbes prenant en compte l'âge, le poids, et les taux d'aluminium alimentaire, ce à chaque injection, les taux se situaient toujours au-dessous ou à la hauteur de la dose toxique minimale tolérable. La courbe de l'aluminium vaccinal rejoignait la ligne basale en 1 à 3 jours après la vaccination.

Ce travail était complété par une seconde étude en 2011, Mitkus et coll, ayant introduit une variable supplémentaire : la maturation rénale du nourrisson (28). Les résultats étaient les mêmes : la charge corporelle en aluminium apportée par les vaccins était inférieure de 50% aux taux de sécurité orale, tant pour l'hydroxyde que pour le phosphate d'aluminium et ce quel que soit l'âge du nourrisson.

Les publications du GERMMAD en 1998 et au début des années 2000, concernant la myophasciite à macrophages relançaient les travaux sur les adjuvants vaccinaux (29-32).

Les études réalisées suite à ces publications montraient qu'après une vaccination intramusculaire, une réaction inflammatoire initiée par le complexe antigènes-sels d'aluminium permettait le recrutement de cellules immunitaires. La libération de médiateurs couplé à l'aluminium entraînait une cascade de signaux intracellulaires dans les cellules dendritiques et la sécrétion de cytokines ; permettant à des cellules recrutées (monocytes CD11b+) de se différencier en cellules dendritiques, qui migraient vers les ganglions lymphatiques pour y être présentées (33). Des études in vitro démontraient que les macrophages contenant de l'aluminium avaient acquis

un phénotype de cellules dendritiques ainsi que les fonctions de cellules présentatrices de l'antigène, ce qui pourrait très probablement participer au processus vaccinal (34).

Le rôle de l'aluminium, en tant que facteur favorisant ou déclenchant le développement de maladies neurologiques dégénératives chroniques dont l'Alzheimer, était également largement discuté par la communauté scientifique ; du fait d'encéphalopathies chez des insuffisants rénaux dialysés et des personnes ayant travaillé dans l'industrie de l'aluminium. Dans les années 1980, des études montraient que l'injection d'aluminium dans le cerveau d'animaux de laboratoire provoquait des lésions de type dégénérescence neurofibrillaire.

Des études ultérieures mettaient en évidence que ces lésions étaient non Tau positives donc non spécifiques de la maladie d'Alzheimer, les lésions cérébrales de patients décédés d'encéphalopathie suite à hémodialyse présentaient également des lésions non spécifiques. Une étude portant sur des souris transgéniques, dont les gènes avaient été modifiés pour produire des lésions cérébrales semblables à la maladie d'Alzheimer, n'avait pas montré de différence entre la population témoin et la population de souris ayant consommé de l'eau chargée en aluminium (35).

L'aluminium est donc un produit neurotoxique lors d'une exposition aigüe importante, ou en cas de consommation ou d'exposition chronique à des doses élevées. Dans les cas de neurotoxicité confirmée, les troubles cognitifs restaient stables à l'arrêt de l'intoxication.

L'ensemble des données scientifiques actuelles ne permet pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant des adjuvants de type aluminium. Le HCSP dans son rapport Aluminium et Vaccin de juillet 2013 recommandait la poursuite de l'utilisation de ces vaccins. Il mettait en garde contre une possible recrudescence de maladies infectieuses, pouvant être la conséquence d'une baisse de la couverture vaccinale, liée à des polémiques sans justification scientifique (36).

#### *- Myofasciite à macrophages*

Cette pathologie était décrite pour la première fois en 1998 par une équipe de chercheurs français.

La myofasciite à macrophages se caractérise par une lésion inflammatoire localisée au seul point d'injection, où sont retrouvés des cristaux d'aluminium, en particulier dans les macrophages de la lésion. La lésion n'est pas présente à distance du point d'injection ou dans d'autres tissus (29).

Ces cristaux d'aluminium au sein des macrophages peuvent persister à distance de la vaccination sur une durée allant de plusieurs mois à plusieurs années (31).

Ces lésions ont également été retrouvées chez le singe vacciné lors de l'étude de Verdier en 2005 (37).

Le tableau clinique initial des sujets avec une biopsie musculaire positive variait selon les études. Pour les cas décrits par le GERMADD, la fatigue était présente chez une immense majorité des sujets (>90%).

Les autres symptômes de ce tableau étaient moins représentés ; les myalgies diffuses étaient des symptômes inauguraux chez 2/3 des patients et apparaissaient pour 80 à 90% au cours de la pathologie. Les arthralgies étaient également un symptôme fréquent mais comme pour les myalgies sans caractère systématique. Dans la première série décrite, la sclérose en plaques était associée à la pathologie dans 8 % des cas sans particularité clinique ou biologique (32).

En 2003, les neurologues du GERMMAD considéraient que la MFM entrait dans le cadre d'un syndrome de fatigue chronique et que les symptômes étaient suffisamment spécifiques pour prédire la découverte de lésions histologiques de MFM à la biopsie musculaire (38).

Au cours de cette même année d'autres neurologues français déclaraient lors de communication aux XVIèmes Journées Neuromusculaires à Marseille, que le diagnostic de MFM avait été établi de manière fortuite chez une très grande majorité de patients, plus de 50 % n'avaient d'ailleurs aucune douleur musculaire.

Les examens complémentaires étaient peu spécifiques et le plus souvent normaux, notamment l'électromyogramme et l'IRM. Initialement le GERMMAD décrivait lors de la scintigraphie au gallium 57, une captation isotopique linéaire aux membres inférieurs caractéristique et permettant l'identification des patients atteints (39).

Cette spécificité n'était plus mentionnée dans les publications suivantes du collectif et semblait donc avoir été invalidée par l'équipe qui l'avait décrite initialement.

Les différentes autorités sanitaires s'intéressaient à cette pathologie suite aux publications du GERMMAD. Le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'OMS concluait rapidement « à un lien de causalité probable » entre l'hydroxyde d'aluminium vaccinal et la seule lésion histologique de myofasciite à macrophages. Ainsi que de la normalité d'une persistance prolongée de l'aluminium dans les modèles expérimentaux d'immunisation par des vaccins contenant de l'aluminium, de l'absence d'élément suggérant une dysfonction des macrophages chez les patients avec biopsie positive, et de la faiblesse des éléments épidémiologiques liant cette lésion histologique de MFM à un tableau clinique.

L'OMS ne reliait donc en aucun cas l'aluminium au syndrome décrit que ce soit dans son rapport initial ou dans celui de 2002, après une analyse approfondie des cas en collaboration avec le GERMMAD et AFSSPAS (40, 41).

Le Comité consultatif Mondial de la Sécurité Vaccinale, entité de l'OMS était crée en

1999 suite à ces polémiques. Celui-ci était chargé, dès sa création, d'étudier un possible lien entre la lésion histologique de MFM et des symptômes décrits par le GERMMAD, la mission fut confiée à l'AFSSAPS. Une étude cas-témoin était initiée en février incluant plusieurs dizaines de cas avec une biopsie positive antérieure à 1999, et les appariant à un maximum de 5 témoins. Les résultats n'avaient confirmé qu'une fréquence plus élevée des sujets vaccinés (95 % vs 35 %) et de la fatigue chez les sujets avec une biopsie positive. Là encore, l'étude ne permettait pas de conclure à une association entre la lésion histologique de MFM et la survenue d'une maladie. Les auteurs mettaient également en évidence un biais de classement impliquant une surestimation des différences entre cas et témoins.

Du fait du retentissement national de ces travaux, l'AFSSAPS avait également lancé d'autres études. En 2004, l'agence concluait également à l'absence de relation entre le syndrome et la lésion histologique (42). Cette lésion était décrite comme un tatouage vaccinal en 2003 par l'Académie Nationale de Médecine (43).

Les cas de MFM décrits étaient quasi exclusivement des cas français adultes. Ceci s'explique en partie par un fort recrutement de jeunes adultes lors de la campagne massive de vaccination contre l'hépatite B entre 1995 et 1999. Mais également par la localisation des biopsies musculaires en France, à savoir le muscle deltoïde qui est également le site d'injection privilégié des vaccins (les autres pays réalisant majoritairement les biopsies au niveau du biceps). La possibilité de trouver ce « tatouage » vaccinal sur ces biopsies était donc relativement élevée, et cette population d'adultes jeunes était statistiquement plus sujette à développer des maladies auto immunes que la population pédiatrique.

Par ailleurs le nombre de cas de MFM décrits dans la première étude de 1998 et à posteriori était relativement faible (et variable selon les sources) au regard des millions de personnes vaccinées contre l'hépatite B et avec un rappel anti tétanique durant cette période.

Par ailleurs, les neurologues du GERMMAD avaient également décrit chez une partie des patients présentant une MFM une dysfonction incluant un syndrome dysexécutif, des troubles de la mémoire visuelle et un syndrome de dysconnection inter-hémisphérique. Cependant cette étude comportait également de nombreux biais, notamment l'absence de groupe témoin.

Les publications concernant la myofasciite à macrophages publiées jusqu'ici sont quasi exclusivement issues du GERMMAD et diffusées principalement dans deux revues scientifiques : *Neuromuscular Disorders* et *Journal of Inorganic Biochemistry*. Seules trois autres équipes étrangères ont publié sur le sujet : Christopher Exley (Grande-Bretagne, trois publications co-écrites avec des membres du GERMMAD sur des cas français), Christopher Shaw (Canada) et Yehuda Shoenfeld (Israël, cas isolé de patient, ou articles généraux sur le syndrome auto-immunitaire/inflammatoire induit par les adjuvants).

## D. Mouvements anti vaccinaux

Le recours principal, pour la recherche d'informations complémentaires sur les médicaments, reste le médecin traitant, cependant une partie non négligeable des patients a recours à internet pour les obtenir.

Le discours anti vaccin est très présent sur internet, avec une approche très proche de celle utilisée par les sites anglo saxons. Les critiques récurrentes concernent l'utilisation de l'aluminium, des conflits d'intérêts entre autorités sanitaires et l'industrie pharmaceutique. Une partie des ces mouvement encourage le recours à des médecines alternatives.

Ces différents sites ne reflètent hélas que la partie la plus visible du discours anti-vaccinal, qui trouve une place grandissante sur les réseaux sociaux, et sur les forums de discussion, en partie alimentés par les sites antivaccinaux. Ces deux moyens de communication ne bénéficiant le plus souvent d'aucune modération (44).

Par ailleurs ce discours est aussi présent dans la littérature de vulgarisation scientifique. Une recherche avec le mot clé vaccination sur les deux principaux libraires en ligne donne huit titres anti vaccinaux dans les dix premiers proposés.

Les sites présentés ci-dessous apparaissent comme les plus actifs à l'heure actuelle :

- Association E3M (Association Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages)

En France, l'association E3M est certainement la plus active. L'objectif de cette association est de disposer à terme de vaccin, d'abord un DTP, sans aluminium. Elle possède plusieurs sites internet : <http://www.myofasciite.fr/>, <http://asso-e3m.fr/>, <http://www.vaccinssansaluminium.org>.

Le site [www.vaccinssanaluminium.org](http://www.vaccinssanaluminium.org) est le dernier mis en ligne, et est celui qui propose le plus de contenus, il est également décliné en anglais.

L'association encourage ses lecteurs à des dons afin de soutenir leur dynamique de campagne d'information et des travaux de recherches menés par l'unité INSERM des Pr Gherardi et Authier (auteur des publications sur la myofasciite à macrophages). Ces dons sont proposés aux internautes sur chaque page des différents sites.

Le financement de l'association était assuré en 2014 à plus de 70% par les dons et adhésions, à 20% par le conseil régional d'Ile de France (dans le cadre d'une subvention pour l'organisation d'un colloque) et à 10% par des subventions de parlementaires.

E3M développe des argumentaires à destination de différents types de public (parents, professionnels de santé, politiques, journalistes, malades, citoyens). Le discours de l'association est ambigu, avec sur son site principal le message

« vaccinons nos enfants avec efficacité, en sécurité, disons stop à l'aluminium » ; malgré tout le site délivre des informations rappelant les obligations vaccinales concernant les enfants et les professions de santé.

Sans encourager directement à la non vaccination, E3M diffuse un message clairement anxiogène par rapport à l'aluminium vaccinal avec par exemples :

« Notre conseil est : il ne faut utiliser ces vaccins que lorsque cela est indispensable. » ;

« Analysez avec votre médecin votre bénéfice-risque personnel » ;

« Quels sont les risques auxquels vous êtes exposés, et quel bénéfice pouvez-vous espérer de cette vaccination ? » ;

« Par exemple, le fait d'avoir une myofasciite à macrophages, ou que quelqu'un de sa famille en soit atteint, est un motif de contre-indication. » ;

« Pour notre part, nous ne sommes pas favorables à cette vaccination (contre l'HPV), pour quatre raisons :

– Ce vaccin contient de l'aluminium, et déclenche donc des myofasciites à macrophages.

– Chaque ampoule de Gardasil contient aussi, ce qui n'était pas prévu par les fabricants, 300 à 400 fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) du papillomavirus. Ces fragments sont « scotchés » sur l'aluminium (voir la publication du Dr Lee). L'aluminium migrant dans l'organisme, il est tout à fait possible que ces fragments d'ADN accompagnent l'aluminium, et pénètrent ainsi dans le cerveau. Cela pourrait expliquer la survenue de graves pathologies inflammatoires (comme les Scléroses en plaques ou les Encéphalomyélites aiguës disséminées), c'est théoriquement possible. Il serait urgent que des recherches indépendantes permettent d'en avoir le cœur net.

– Il est inutile, car seul le frottis réalisé tous les deux ans permet de se protéger du cancer du col de l'utérus.

– Son coût, alors qu'il est inutile, est prohibitif pour la collectivité. »

L'association prône également des méthodes alternatives visant à atténuer les effets de l'aluminium (consommation d'eau chargée en silice à l'effet chélateur et homéopathie visant à drainer l'aluminium etc.).

E3M propose une pétition citoyenne sur la plate forme change.org demandant des vaccins sans aluminium, celle-ci a récolté plus de 100 000 signatures.

L'association publie également de façon exponentielle des articles en liant avec la vaccination.

E3M propose une rubrique preuves scientifiques concernant l'aluminium, mettant en avant les publications liées à la myofasciite à macrophages, écartant un certain nombre de publications notamment le rapport sur l'aluminium du HCSP par exemple. L'association possède également une chaîne YouTube qui reprend les mêmes arguments que le site, elle est très présente sur les réseaux sociaux avec un compte

Twitter et Facebook (relais des actualités de leurs sites et liens vers les articles de presse concernant l'aluminium).

Le lobbying auprès des politiques est également important. Dès 2011, l'association sollicitait les parlementaires via des courriers afin de présenter leurs demandes concernant des vaccins sans aluminium. Ces démarches ont été suivies de nombreuses questions au gouvernement (près de deux cents depuis le début de la campagne d'E3M) concernant les adjuvants aluminiques et des vaccins sans aluminium. Ce lobbying a également incité quatre vingt dix parlementaires à signer un appel pour la remise à disposition d'un vaccin DTP sans aluminium.

- Pr Joyeux

Le Pr Joyeux, chirurgien cancérologue, poste de nombreuses « lettres » disponibles sur son site (<http://www.professeur-joyeux.com>) depuis septembre 2014.

La première du 18/08/2014 nommée « Le (futur) scandale des vaccins contre le cancer du col de l'utérus » revenait pêle-mêle sur l'efficacité partielle des vaccins, la durée d'immunité induite inconnue, les effets indésirables de l'aluminium, le nombre d'effets indésirables graves post vaccinaux etc.

Il tenait par ailleurs un discours critique sur la campagne de vaccination en cours : « Soyons clairs, les personnes qui ne changent pas de partenaires sexuels et dont le partenaire n'a pas lui-même d'autres partenaires, n'ont pas de risques d'être contaminées. Ce n'est pas difficile à expliquer et à comprendre. Ont vraiment besoin d'être vaccinés les enfants dont les parents pensent qu'ils commenceront tôt leur activité sexuelle, dès que leurs envies et pulsions les envahiront. Cela implique évidemment des partenaires multiples et donc des risques certains qui ne peuvent qu'augmenter, car il y a peu de chances que, devenus adultes, ces jeunes hommes et femmes se fixent rapidement. Nul doute que ces enfants, dès 9 ans et avant 13 ans pourraient être vaccinés dans la mesure où l'on sera certain de manière définitive que les deux vaccins sont réellement efficaces et non dangereux. »

Le 24/09, il diffusait une seconde lettre sur le sujet intitulée : « NON à la vaccination massive des enfants contre les papillomavirus ».

Dans celle-ci, il déclarait que les recommandations du HCSP étaient dues à un lobbying des laboratoires, et diffusait des messages alarmistes : « Cela veut dire qu'une personne vaccinée a toujours 30 % de risque d'attraper le cancer du col de l'utérus. Prendriez-vous un avion qui aurait 30 % de risque de tomber ? [...] Ces jeunes filles aujourd'hui invalides à vie ont pour beaucoup été vaccinées au Gardasil inutilement, alors qu'elles ne faisaient pas partie des populations à risque. » Il lançait une pétition contre la vaccination massive des enfants contre le papillomavirus, suite au rapport du HCSP, elle recueillait plus de 150000 signatures en quelques semaines.

Le 15/10/14, il publiait une nouvelle lettre « Que penser des vaccins », dans celle-ci il estimait que bon nombre de vaccinations étaient superflues sauf contexte épidémique ou cas particuliers, il déclarait ainsi : « Pour ce qui me concerne tant que je suis en bonne santé, grâce à l'alimentation et à une saine activité physique, il n'est pas question de me faire vacciner. Je préfère l'ENERGIE VITALE que me procurent les amis des abeilles qui mélangent *miel + propolis + gelée royale + ginseng + papaye + acérola* à raison d'une cuillerée à café chaque matin au petit-déjeuner entre octobre et mars. » Il poursuivait ensuite sur le risque supposé des adjuvants vaccinaux et sur le coût de la vaccination qu'il jugeait trop important.

Le 27/05/2015, il lançait une nouvelle pétition via l'Institut pour la Protection de la Santé Naturelle (IPSN), cette fois-ci pour la remise sur le marché de vaccin sans aluminium. Il revenait sur les travaux du GERMAAD et le risque de MFM lié à l'aluminium vaccinal. La pétition recueillait plus de 700 000 signatures. En juin, il revenait sur les attaques qu'il jugeait infondées visant la pétition en déroulant un argumentaire concernant la dangerosité des vaccins hexavalents.

D'autres lettres suivaient, notamment suite à la plainte de l'ordre des médecins concernant ces pétitions, le Pr Joyeux se défendait d'être anti vaccin mais dénonçait toujours les mêmes risques potentiels et le lobbying des laboratoires auprès de ses confrères et des autorités sanitaires.

Le Pr Joyeux fait partie du comité scientifique de l'institut pour la protection de la santé naturelle, celui-ci est financé par la société SNI Editions SA, maison d'édition suisse spécialisée dans la santé naturelle, les médecines alternatives, et complémentaires.

Les pétitions et la lettre du Pr Joyeux étaient hébergées sur le site de l'institut pour la protection de la santé naturelle

La polémique qu'il lançait via son site incitait les autorités à réagir, notamment le président du HSCP dans le quotidien Sud Ouest et l'Ordre des Médecins qui engageait une procédure disciplinaire à son encontre.

#### - Initiative citoyenne

Initiative Citoyenne (<http://initiativecitoyenne.be/>) est une association belge créée en 2009, suite à la campagne de vaccination contre la grippe A/H1N1. Celle-ci est parfaitement explicite quant à sa position anti vaccination. Elle relaie de très nombreux articles de presse du monde entier clairement opposés à la vaccination et aux titres alarmants tels :

- Décès d'un jeune garçon par infarctus du myocarde après le Gardasil
- Vaccins : le droit de dire : « NON MERCI ! »
- Indiana: décès d'un bébé après 6 vaccins
- Un enfant américain sur deux pourrait être autiste d'ici 2025 selon une chercheuse (merci aux vaccins notamment!)

- Vaccin Meningitec: 550 familles au cœur d'une affaire troublante
- Petite fille paralysée après le vaccin contre la grippe
- Ecosse, Irlande, Danemark, Japon: l'étau se resserre autour des dangereux vaccins HPV (Gardasil et Cervarix)
- Vaccinations obligatoires se multipliant aux USA (et ailleurs): la meilleure stratégie légale de réponse?

L'association prêche ouvertement la « désobéissance » concernant la vaccination et relaie différentes théories du complot entre pouvoirs publics, laboratoires, scientifiques et médias.

L'argumentaire scientifique est inexistant ou se base sur des écrits clairement anti vaccination comme ceux d'A.Wakefield, l'association prône très largement les médecines alternatives.

Elle est financée par des dons.

- Ligue Nationale pour la liberté des vaccinations

Ce site (<http://www.infovaccin.fr/>) a été créé en 1954, comme son nom l'indique l'association milite pour une liberté vaccinale et une levée des obligations. Sans prôner une non vaccination, la ligue relaie les débats parlementaires, les communications de l'Académie de Médecine concernant la levée de l'obligation vaccinale, les pétitions anti vaccination. Elle insiste sur la possibilité de contourner la loi grâce aux certificats de contre indication à la vaccination ou encore sur la seule obligation de la primo-vaccination contre le DTP.

L'association propose également le recours au kit DT+Imovax Polio en soumettant les modalités de commande que doit effectuer le prescripteur.

L'association est financée par la vente de publications et les cotisations de ses adhérents.

## II. HPV et vaccins contre les infections à HPV

### A. HPV

#### a. Virologie

Les papillomas virus humains appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ces virus sont nus, de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) à ADN bicaténaire et circulaire avec un seul brin codant à 8kb.

La structure du génome est commune à tous les types d'HPV.

Les HPV sont des virus très répandus avec un tropisme épithélial. Ils entraînent des lésions de la peau et des muqueuses, plus précisément des structures de types épithéliums malpighiens (tableau 3). Une partie d'entre eux sont oncogènes, ce pouvoir repose sur deux oncoprotéines virales possédant des propriétés transformantes : E6 et E7, qui sont capables d'interagir avec les produits des gènes suppresseurs de tumeur p53 et pRB.

Tableau 3 : Tropisme des HPV

Tropisme	Types d'HPV
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 93, 93, 95, 96
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Plus de 150 génotypes sont connus chez l'homme, une quarantaine ayant un tropisme particulier pour les muqueuses ano-génitales, dont 18 auraient un potentiel néoplasique élevé (tableau 4).

Tableau 4 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène

Potentiel oncogène	Types d'HPV
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

## **b. Mode de transmission**

La contamination se fait essentiellement par contact direct entre muqueuses (contact direct virus-cellule), mais aussi par voie cutanée.

Le préservatif ne confère qu'une prévention partielle du fait de la présence de HPV cutané au niveau de la sphère génitale et donc non recouverts par le celui-ci.

La contamination par voie indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés est plus rare, mais possible (45).

Il existe aussi un mode de transmission vertical de la mère au nouveau né au moment de l'accouchement par voies naturelles, à partir de lésions génitales ou de condylomes maternels à forte charge virale d'HPV 6,11 ou 16 (46) ; qui peuvent être responsables de papillomateuse pharyngée juvénile ou récurrente.

Trois facteurs apparaissent comme nettement favorisant les infections à HPV : un jeune âge au moment des premiers rapports sexuels et de la première grossesse, les grossesses multiples, un nombre important de partenaires, et un changement récent de partenaire.

L'immunodépression, le tabac, des MST associées, un bas niveau socio économique, une contraception orale prolongée sont aussi évoqués comme de possibles facteurs favorisant.

Les co-infections avec plusieurs types d'HPV sont fréquentes.

## **c. Formes cliniques des lésions à HPV**

### *Lésions non cancéreuses*

- verrues cutanées : palmoplantaires (HPV 1), vulgaires (HPV 2), planes (HPV 3, 10) ;
- condylomes acuminés vénériens (HPV 6, 11) ;
- papillomes laryngés (HPV 6, 11).

### *Lésions pré cancéreuses*

Ces lésions dysplasiques siègent principalement au niveau du col utérin mais peuvent être observées plus rarement au niveau anal et de l'oropharynx. Elles peuvent disparaître spontanément, persister ou évoluer vers un cancer, elles sont asymptomatiques cliniquement. Les HPV impliqués sont les 16 et 18 dans l'immense majorité des cas, mais également 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 68, 69.

## *Lésions cancéreuses*

L'infection transformante peut se produire après ou de manière concomitante à une infection aiguë productive dans les couches basales, elle met en jeu l'expression des gènes viraux précoces, E6 et E7, ce qui conduit à une instabilité chromosomique et à des anomalies persistantes au sein de ces couches, et à un éventuel cancer invasif. Le développement d'un processus néoplasique paraît dépendant de la coexistence de cofacteurs qui permettent celui-ci.

Les signes cliniques évocateurs d'une néoplasie du col utérin sont non spécifiques : métrorragies provoquées, métrorragies spontanées, dyspareunies, leucorrhées, douleurs pelviennes, dysurie ou ténesmes (en cas d'extension pelvienne), douleurs lombaires (par compression urétérale).

L'examen gynécologique peut être normal si la tumeur est développée aux dépens de l'endocol, mais peut aussi mettre en évidence : une large ulcération à bords irréguliers, saignant au contact ; une forme végétante, exubérante ; une forme infiltrante avec une induration déformant le col.

Il existe des formes de cancer anal, de carcinomes de la verge, et une proportion de plus en plus fortes de cancer de l'oropharynx liés aux HPV.

Les lésions génitales dues au virus HPV sont donc peu spécifiques et parfois non détectables par un examen clinique, elles nécessitent donc un examen de dépistage pour les mettre en évidence. Huit génotypes de HPV sont responsables d'environ 90% des cancers du col (47) ; 70,7% sont attribuables au HPV 16 et 18 au niveau mondial (plus de 80% en France), les autres génotypes majoritairement responsables de ces lésions étant les 31, 33, 45, 52, 58 et 68 (48).

### **d. Classification des lésions**

Depuis avril 2015, la classification de Bethesda est utilisée (tableaux 5 et 6) :

LSIL : lésion épidermoïde intra-épithéliale de bas grade correspondant à CIN 1

HSIL : lésion épidermoïde intra-épithéliale de haut grade correspondant au CIN 2 ou

3

Tableau 5 : Classification des lésions malpighiennes selon la classification de Bethesda

	Cytologie	Histologie	
Lésions précancéreuses	ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée	Atypie	
	ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade		
Lésions de haut grade	LSIL : lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade	Koilocytose Dysplasie légère	CIN 1
	HSIL : lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade	Dysplasie modérée	CIN 2
		Dysplasie sévère Carcinome in situ	CIN 3
	Cancer invasif	Cancer invasif	

Tableau 6 : Classification des glandulaires selon la classification de Bethesda

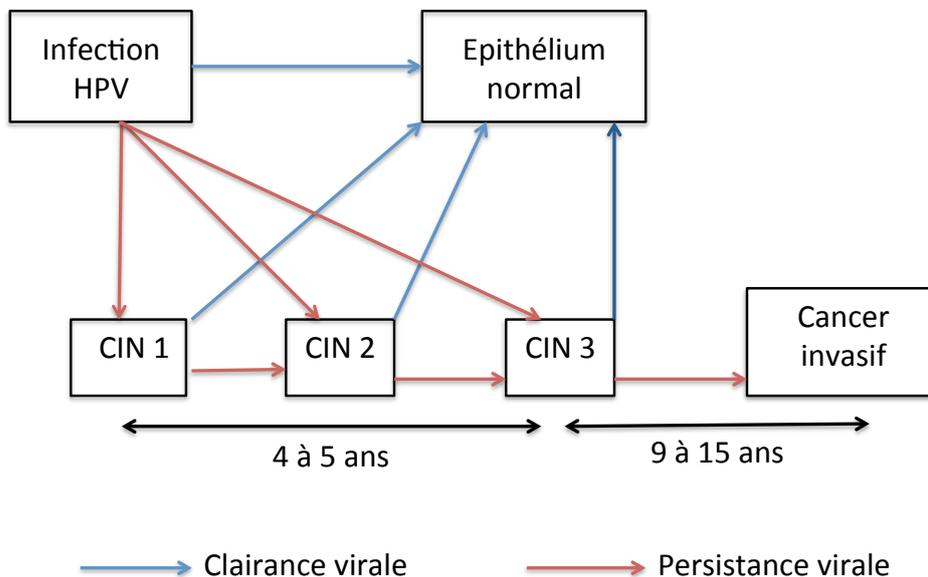
AGC	Atypie des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome endocervical in situ
Adénocarcinome invasif	

### e. Evolution

L'existence d'une infection à HPV ne signifie pas nécessairement sa persistance à long terme, il existe quatre évolutions possibles (figure 3) :

- une disparition spontanée (clairance virale) ;
- une persistance du portage asymptomatique ;
- l'apparition de lésions bénignes ;
- l'apparition de lésions malignes ou présentant un potentiel oncogène

Figure 3 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus



La régression spontanée ou clairance virale s'observe dans 75% des cas dans l'année suivant l'infection et dans 90% des cas dans les deux ans sans traitement. Cette probabilité diminue ensuite avec le temps, la clairance concerne donc principalement les sujets jeunes avec une infection récente (47).

L'infection persistante par un HPV oncogène (habituellement définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle) n'est pas un facteur suffisant pour le développement d'un cancer du col ; moins de 5% des femmes présentant une infection persistante développeront un cancer (49).

Il existe également une probabilité de régression des lésions précancéreuses vers un épithélium normal dans 32 à 57% des cas selon les études (50), cette proportion étant variable selon la gravité de la lésion initiale. La littérature actuelle ne permet pas de déterminer si le virus est dans un état latent ou s'il a été éliminé.

Le délai moyen de développement d'un cancer invasif du col de l'utérus à partir d'un HPV persistant est en moyenne de 15 ans.

#### **f. *Epidémiologie***

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue au monde. Des études ont démontrées qu'environ 75% des hommes et femmes sexuellement actifs sont susceptibles de contracter une infection à HPV au cours de leur vie. La plupart de celles-ci sont asymptomatiques et disparaissent sans traitement en moins de deux ans.

Les infections à HPV sont très courantes dans le monde entier ; la prévalence est plus élevée dans certaines régions et chez certaines populations, comme en Afrique subsaharienne, en Asie centrale et en Asie du Sud-Est, en Amérique latine et dans les Caraïbes.

L'infection est particulièrement prévalente chez les 18 à 30 ans, avec un pic au début de l'activité sexuelle puis avec une nette diminution ensuite. La proportion d'infections persistances augmente avec l'âge.

##### *HPV à bas risque oncogène*

Parmi les HPV à bas risque oncogène, les génotypes 6 et 11 sont retrouvés dans environ 90% des lésions (condylomes et lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade). L'incidence estimée en France pour les condylomes se situe entre 300 000 et 600 000. En Europe entre 25 et 50 millions de femmes seraient porteuses d'une infection génitale à HPV.

##### *HPV et cancer*

Les infections à HPV sont retrouvées dans tous les cancers du col de l'utérus. Les génotypes d'HPV à haut risque oncogène 16, 18, 31, 33 et 45 sont présents dans 83% des cas de cancers de l'utérus au niveau mondial.

Les génotypes 16 et 18 représentent un peu plus de 70% des cas de cancer du col en Europe (80 en France). L'HPV 16 est retrouvé dans 50 à 60% des cancers du col et l'HPV 18 dans 10 à 15% des cas.

D'autres génotypes moins fréquents, peuvent également être responsables du développement de lésions de haut grade (HPV 45 dans 5 à 8% des cas et HPV 31 dans 4% des cas).

En France, 3028 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus étaient diagnostiqués en 2012, ce qui représentait la dixième cause de cancer chez la femme dans le pays, et la deuxième chez les femmes de moins de 45 ans (51).

Le cancer du col de l'utérus serait à l'origine de plus de 1100 décès par an en France. Ce cancer est l'un des seuls pour lequel le pronostic se dégrade en France, avec une diminution du taux de survie à 5 ans après le diagnostic qui est passé de 68 % en 1990 à 64 % en 2002.

L'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de décroître depuis les années 1980 dans l'hexagone avec un taux de décroissance annuel de 2,5 % environ, il est cependant noté un ralentissement depuis les années 2000 (-1,3 %/an entre 2000 et 2012). La France figure parmi les pays à faible incidence du cancer du col utérin. 67 % des cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués chez des femmes âgées de moins de 65 ans (le pic de fréquence se situant vers 40 ans).

Dans le monde, le cancer du col est le deuxième par ordre de fréquence chez la femme après le cancer du sein, et est la première cause de mortalité par cancer, le nombre de nouveaux cas annuel est estimé à plus de 500 000.

Par ailleurs les HPV ont été identifiés dans pratiquement tous les organes contenant des épithéliums muqueux et sont donc responsables d'un certain nombre de cancers de l'anus, de la vulve et du pénis et d'un pourcentage élevé de cancers de l'oropharynx, et de la cavité buccale.

Chez les hommes, les infections à papillomavirus seraient associées à plus de 80% des cancers de l'anus, entre 40 et 50% des cancers du pénis, à 35 % des cancers de l'oropharynx et à 25 % des cancers de la cavité buccale.

Parmi ces cancers liés au HPV, 92 % des cancers de l'anus, 63 % du pénis et 89 % de la cavité buccale et de l'oropharynx seraient attribuables aux types 16 et 18 (52). Les HPV seraient responsables de 5,2% de tous les cancers à l'échelle mondiale.

### **g. Dépistage**

La recherche de lésions cellulaires se fait grâce au frottis cervico-utérin (FCU) en France, cette méthode ne met en évidence que des anomalies cytologiques, classées selon le système de Bethesda, et non le virus HPV en lui-même.

Cependant les HPV sont responsables de la totalité des cancers du col de l'utérus ce qui rend cette recherche superflue pour le dépistage de masse, l'anomalie cytologique étant due à une infection à HPV (53).

Le frottis devrait être réalisé tous les trois ans chez les femmes âgées de 25 à 65 ans, après deux frottis cervico-utérin normaux à un an d'intervalle.

Les tests de dépistage d'HPV existent, mais ont une moins bonne spécificité que le frottis, (mais une meilleure sensibilité). Leur utilisation dans le cadre du dépistage conduirait à un sur-diagnostic de HSIL qui peuvent régresser. Un dépistage

systématique pourrait potentiellement entraîner des interventions non utiles chez des femmes jeunes avec un impact potentiel sur des grossesses à venir.

La recherche d'HPV est remboursée par la sécurité sociale en France dans le cadre du suivi et du diagnostic des ASC-US et ASC-H.

Actuellement le dépistage est individuel. Une expérimentation a eu lieu entre 2010 et 2012 avec un dépistage organisé dans treize départements français (représentant 13,2% de la population des femmes ciblées par le dépistage en France), le taux de dépistage estimé était de 62,1% avec cependant d'importantes disparités selon les territoires.

La Haute Autorité de Santé (HAS) proposait depuis plusieurs années la mise en place d'un programme de dépistage organisé, qui sera effectif en 2018.

#### **h. Diagnostic**

Le diagnostic des HPV se fait selon deux méthodes

- l'hybridation en phase liquide ;
- l'amplification génomique par PCR (polymerase chain reaction)

Ce test n'est utilisé qu'en cas d'anomalie sur un frottis de dépistage classé ASC-US ou ASC-H, selon le schéma décisionnel suivant :

- Frottis ASC-US : soit colposcopie d'emblée, soit frottis de contrôle 6 mois plus tard, soit recherche de papillomavirus humains potentiellement oncogènes.
- Frottis ASC-H : colposcopie d'emblée.

En cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), la recherche HPV en première intention n'est pas recommandée en raison du taux élevé de positivité dans ce type de lésions et du caractère régressif de la plupart de celles-ci.

#### **i. Prise en charge et traitement**

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique actif sur les HPV.

Le traitement des lésions est donc physique.

Pour les verrues, les méthodes de traitement possibles sont l'application de verrucide, la cryothérapie, l'ablation au laser CO<sub>2</sub>.

Pour les condylomes, sont utilisées le plus souvent : la cryothérapie, l'application de podophylline, de podophyllotoxine, d'acide trichloracétique à 80% ou de 5-fluorouracile. Et plus rarement du fait de la nécessité d'une anesthésie locale ou générale : l'ablation au laser CO<sub>2</sub>, l'électrocoagulation, l'exérèse chirurgicale et parfois la photothérapie. L'utilisation d'immuno-modulateurs reste marginale. Les récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas (54).

Pour les formes précancéreuses génitales (LSIL)

Les lésions sont non invasives, les techniques utilisées pour leur traitement sont :

- la cryothérapie ;
- la conisation ;
- le traitement au laser ;
- plus rarement l'hystérectomie.

En cas de carcinome et donc de cancer du col de l'utérus, le traitement est exclusivement chirurgical, ayant pour but l'exérèse de la tumeur, celle-ci est plus ou moins large.

Au stade 1, la tumeur envahit les tissus sains avoisinants mais ne dépasse pas le col utérin.

Le choix des traitements comprend :

- soit l'hystérectomie ;
- soit la conisation ;
- ou la radiothérapie interne ou externe.

Au stade 2, le cancer s'est propagé au-delà du col utérin mais demeure localisé à la région pelvienne. Le choix des traitements comprend :

- soit une radiothérapie interne ou externe (curiethérapie) ;
- soit une hystérectomie élargie avec ablation des trompes, des ovaires et des ganglions, pouvant être précédée ou suivie d'une radiothérapie ;
- ou d'une curiethérapie.

Au stade 3, le cancer a envahi les tissus de toute la région pelvienne. La chirurgie n'est plus possible ; une radiothérapie interne ou externe peut alors combinée avec une chimiothérapie.

Au stade 4 (métastatique), le cancer relève de traitements lourds combinant radiothérapie et chimiothérapie, le plus souvent à visée palliative.

## **B. Vaccins contre les infections à HPV**

### **a. Caractéristiques**

Les vaccins contre les HPV sont des vaccins recombinants, préparés à partir de pseudo-particules virales exprimant la protéine de capsid L1.

Les pseudo-particules virales sont générées, grâce à une propriété que possède la protéine majeure de capsid L1 des HPV de s'auto-assembler en pseudo particules virales ou virus-like-pseudoparticles lorsqu'elle est obtenue en grande quantité après production par génie génétique. Le gène L1 est introduit dans les systèmes eucaryotes permettant la synthèse de l'antigène viral L1. Ces pseudo particules virales possèdent une morphologie quasi identique à celle des virions et sont capables d'induire la production de hauts titres d'anticorps neutralisants contre des épitopes conformationnels de la protéine de capsid L1 de l'HPV. Cet auto-assemblage permet de conserver les parties les plus aptes à induire l'immunité (épitopes dominants), qui sont les cibles des anticorps neutralisants. Les pseudo particules ne contiennent pas d'ADN viral et donc pas d'oncogènes responsables de la transformation des cellules infectées.

Deux vaccins sont disponibles sur le marché français :

- un vaccin recombinant tétravalent (Gardasil®) dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18. Il a été développé par le laboratoire Merck, il est commercialisé et distribué par Sanofi Pasteur MSD depuis novembre 2006.

Il est préparé à partir de pseudo particules virales hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des HPV 6, 11, 16 et 18.

Il existe également une protection par réaction croisée contre le génotype 31.

- un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18, le Cervarix®, développé et commercialisé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis mars 2008.

Il est préparé à partir de pseudo particules virales hautement purifiées de la principale protéine L1 de la capsid des HPV oncogènes de types 16 et 18 et d'un système adjuvant innovant et spécifique au laboratoire le GSK AS04, qui est une association d'un sel d'hydroxyde d'aluminium et d'un composant immunogène, le MPL, capable de renforcer l'immunogénicité du vaccin.

Cet adjuvant apporte également une protection contre les génotypes oncogènes 31 et 45 par réactions croisées.

## **b. Composition**

Le vaccin tétravalent (Gardasil)

Une dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 6, 20 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11, 40 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16, 40 microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18, 20 microgrammes

Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales obtenues sur cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 0,225 mg) comme adjuvant.

Excipients : chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau ppi.

Le vaccin bivalent (Cervarix)

Une dose (0,5 ml) contient environ :

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16, 20microgrammes

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18, 20microgrammes

Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al : 0,5 milligramme) avec adjuvant AS04 (contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A)

Excipients : Chlorure de sodium (NaCl), phosphate monosodique dihydraté ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ), eau pour préparations injectables

Les taux d'aluminium sont donc respectivement pour le vaccin tétravalent et bivalent de 0,225 et 0,5mg.

Les taux d'aluminium des vaccins commercialisés en France pour d'autres indications, en population pédiatrique ou adulte, présentent des valeurs similaires aux vaccins HPV.

### **c. Immunogénicité**

Le taux minimal d'anticorps protecteur pour les lésions CIN de grade 2 et 3 et les infections persistantes dues aux types de HPV contenus dans les vaccins n'est pas défini pour les deux spécialités sur le marché.

L'immunogénicité induite a été évaluée après trois doses pour les vaccins tétravalent et bivalent par des études menées par les deux laboratoires producteurs.

Pour le vaccin bivalent, un test direct ELISA spécifique à HPV 16 et 18 était utilisé, l'étude portait sur 5465 sujets féminins de 9 à 55 ans. La séroconversion concernait plus de 99% des sujets initialement séronégatifs ; la moyenne des titres en IgG induite par la vaccination était nettement supérieure à celle induite par une infection naturelle

Les différentes études menées montraient un pic d'IgG induites au mois 7 puis une diminution des titres jusqu'au mois 18 avec ensuite une stabilisation et une phase en plateau jusqu'au 113<sup>ème</sup> mois, avec des taux d'anticorps dix fois plus élevés que chez des femmes ayant éliminé naturellement une infection à HPV.

L'efficacité du vaccin bivalent chez les filles âgées de 9 à 14 ans était déduite des données d'immunogénicité issues de deux essais cliniques. Ils comparaient une population de 9 à 14 ans avec un schéma à deux doses (0, 6 mois) et une population de 15 à 25 ans avec un schéma à 3 doses (0, 1, 6 mois), l'ensemble des sujets a été séroconverti aux 2 types d'HPV 16 et 18 après la seconde dose (au mois 7). La réponse immunitaire après 2 doses chez des filles âgées de 9 à 14 ans était non inférieure à la réponse après 3 doses chez des femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'immunogénicité du vaccin quadrivalent était évaluée grâce à des tests spécifiques type cLIA (mesure des anticorps dirigés contre un épitope neutralisant pour chaque type d'HPV). L'étude portait sur 20132 sujets féminins de 9 à 26 ans (10723 vaccinées par vaccin quadrivalent et 9409 placebos), 3819 femmes de 24 à 45 ans (1911 vaccinées et 1908 placebos) et 5417 sujets masculins de 9 à 26 ans (3109 vaccinés et 2308 placebos).

La séroconversion concernait également plus de 99,5% de l'ensemble de la population de 16 à 26 ans, et environ 98% dans la population âgée de 24 à 45 ans, les taux étaient sensiblement identiques dans la population de sujets masculins. La moyenne des titres en IgG induite par la vaccination était élevée dans tous les groupes et là aussi nettement supérieure à celle induite par une infection naturelle. Les taux induits se maintenaient sur la durée (mesurés à 6 et 9 ans).

L'efficacité du vaccin tétravalent dans la population âgée de 9 à 15 ans était déduite d'études d'immunogénicité dans des populations de 10 à 15 ans et de 16 à 23 ans, les données montraient que les réponses anticorps anti HPV au 7<sup>ème</sup> mois dans la population la plus jeune n'étaient pas inférieures à la population plus âgée, et qu'ils étaient même significativement plus élevés chez les jeunes filles de moins de 12 ans. De même l'efficacité du vaccin chez la population de garçons âgés de 9 à 15 ans

était extrapolée de celle observée chez les hommes de 16 à 26 ans dans les études de phase III, les résultats concernant les plus jeunes étaient les mêmes que dans la population féminine.

Concernant la persistance de la réponse immunitaire suite à au vaccin tétravalent, les essais cliniques montraient un pic d'anticorps anti HPV 6, 11, 16 et 18 à 7 mois, puis une diminution entre les mois 24 et 48, puis une phase de plateau. La durée exacte de l'immunité après trois doses étant toujours à l'étude. Le suivi sera de plus de 10 ans pour l'ensemble des populations étudiées.

La réponse immunitaire après un schéma à deux doses chez les sujets de 9 à 13 ans était non inférieure à celle des femmes qui avaient reçu trois doses, et ce pour les quatre types d'HPV un mois après la dernière dose. Dans le suivi, au 36<sup>ème</sup> mois, les moyennes géométriques des titres d'anticorps de la jeune population ayant reçu deux doses restaient non inférieures pour l'ensemble des HPV couverts par le vaccin.

#### **d. Indications**

Le vaccin tétravalent possédait initialement en 2007 une indication pour la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18.

Lors de sa mise sur le marché le vaccin bivalent ne possédait des indications que pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN 2/3) et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains de types 16 et 18.

Les indications évoluaient en 2013. Pour le vaccin tétravalent, les indications étaient la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dues à certains types oncogènes de *Papillomavirus* Humains ; et des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques. Pour le vaccin bivalent, les indications se limitaient à la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains.

### **e. Calendrier et schéma vaccinal**

Le premier vaccin HPV ayant reçu l'AMM était le vaccin tétravalent (Gardasil), le 29 septembre 2006, la commercialisation débutait le 23 novembre 2006 ; le vaccin bivalent (Cervarix) obtenait l'AMM le 20 septembre 2007 et la commercialisation débutait le 17 mars 2008.

Le remboursement de ces deux vaccins débutait le 11 juillet 2007 pour le vaccin tétravalent, et le 8 juillet 2008 pour le bivalent.

Le taux de remboursement par l'assurance maladie est de 65%.

Depuis leurs mises sur le marché, ces spécialités ont connu deux modifications des recommandations et une du schéma vaccinal.

Initialement la vaccination était recommandée pour les jeunes filles de 14 ans avant le début de l'activité sexuelle, et en rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'avaient pas eu de rapports sexuels, ou dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle. Le schéma initial comportait trois doses (0, 2 et 6 mois pour le vaccin tétravalent et 0, 1 et 6 mois pour le bivalent). Ces recommandations s'appuyaient sur l'âge moyen des premiers rapports sexuels, évalué à 17,5 ans et sur les données connues à l'époque concernant la durée de protection conférée par les vaccins.

Le HCSP recommandait l'utilisation préférentielle du vaccin tétravalent par rapport au vaccin bivalent.

Fin 2010, le HCSP concluait qu'il n'y avait plus lieu de recommander préférentiellement l'un des deux vaccins, étant donné les analyses finales de pharmacovigilance et d'immunogénicité.

Les recommandations étaient modifiées le 28 septembre 2012 par le HCSP. La vaccination était conseillée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus, au plus tard dans l'année suivant les premiers rapports sexuels. Le schéma vaccinal restait inchangé. Ce changement se basait sur le faible taux de CV en France, sur de nouvelles études concernant l'âge des premiers rapports sexuels et sur des études d'immunogénicité.

Le 27 mars 2014, le schéma était officiellement modifié suite aux recommandations des autorités sanitaires. Il passait à deux doses espacées de six mois pour les jeunes filles de 9 à 13 ans pour vaccin tétravalent et de 9 à 14 ans pour bivalent. Le schéma à trois doses était maintenu pour les filles plus âgées. Par ailleurs, la co-administration des vaccins HPV était rendue possible avec le rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite ou avec une vaccination contre l'hépatite B.

Les schémas vaccinaux conseillés actuellement sont donc les suivants :

Pour le vaccin tétravalent : Gardasil®

- les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, pour lesquelles le vaccin quadrivalent a été choisi pour la vaccination HPV, doivent être vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;
- pour les jeunes filles âgées de 14 à 19 ans révolus le schéma à trois doses est maintenu avec une première injection, une seconde deux mois plus tard, et la troisième six mois après la première dose ;
- pour les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de six mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée.

Pour le vaccin bivalent : Cervarix®

- les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, pour lesquelles le vaccin bivalent a été choisi pour la vaccination HPV, doivent être vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;
- pour les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus le schéma à trois doses est maintenu avec une première injection, une seconde deux mois plus tard, et la troisième six mois après la première dose ;
- pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, ayant déjà initié leur vaccination avec le vaccin bivalent et ayant reçu deux doses dans un délai inférieur à cinq mois, une troisième dose de vaccin bivalent doit être administrée cinq mois après la deuxième dose. Si les deux premières doses ont été administrées avec un délai supérieur ou égal à cinq mois, ces jeunes filles sont considérées comme complètement vaccinées.

Pour les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination peut être proposée dès l'âge de 9 ans ; car, en raison du traitement immunosuppresseur antirejet, ces jeunes filles sont plus à risque de développer un cancer lié au HPV.

Le risque foetal n'étant pas connu en cas de vaccination pendant la grossesse, le prescripteur doit écarter ce cas avant la vaccination.

Chez les personnes immunodéprimées, qui sont à haut risque d'infection évolutive à papillomavirus humain, l'immunogénicité est méconnue.

#### **f. Mode d'administration**

Les vaccins contre les infections à HPV doivent être administrés par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.

Ils ne doivent pas être injectés par voie intravasculaire. Les administrations sous-cutanées et intradermiques n'ont pas été évaluées. Ces modes d'administration ne sont donc pas recommandés.

#### **g. Contres indications**

Les contre indications des vaccins anti HPV ne concernent que les personnes avec un antécédent d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin, et les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose d'un des vaccins qui ne doivent donc pas recevoir d'autres doses de celui-ci.

L'administration des vaccins doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination.

#### **h. Effets indésirables de la vaccination HPV et systèmes de surveillance des vaccins**

L'EMA et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) suivent en continu le rapport bénéfice/risque des vaccins HPV. Elles assurent la surveillance et le suivi des effets secondaires des vaccins à travers des plans de gestion des risques (PGR) à l'échelle nationale et européenne. Elles étudient les déclarations d'effets indésirables et la littérature.

Le recul est de plus de sept ans pour les deux vaccins, plus de 170 millions de doses ont été délivrées, les taux de notification d'effets indésirables étaient de 2 à 5/10 000 doses et de 0,7 à 0,8/10 000 doses pour les cas graves. Les effets rapportés le plus fréquemment au niveau mondial sont une douleur au site d'injection, des céphalées, des vertiges, des nausées et une fièvre bénigne et transitoire. Les données issues des systèmes de surveillance sanitaire ne montraient pas d'incidence particulière de maladies auto-immunes du SNC dans la grande majorité des études. Pour le vaccin tétravalent, 26 675 effets indésirables graves avaient été rapportés dont 113 cas de SEP (55).

Les critères de gravité au sens de la pharmacovigilance sont : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, malformation ou anomalie congénitale, invalidité ou incapacité importante ou durable, autre situation médicale grave.

En France, plus de 5,2 millions de doses de vaccin anti HPV tétravalent ont été distribuées depuis sa mise sur le marché. Les taux de déclaration d'effets indésirables sont stables depuis le début de sa commercialisation, soit 39,9 cas pour 100 000 doses et 9,6 cas graves pour 100 000 doses (55).

Depuis la commercialisation dans notre pays, 2 092 cas médicalement confirmés, dont 503 (24 %) graves ont été notifiés. Les effets neurologiques représentent la majeure partie des cas graves (35 %).

Au cours de la dernière année pour laquelle les données étaient disponibles en France (de septembre 2012 à septembre 2013), 188 cas, dont 52 graves (27,7%) avaient été notifiés pour les deux vaccins disponibles (55).

Pour les maladies auto-immunes, seuls quinze cas étaient retenus sur cette période, dont cinq étaient très succinctement décrits.

Cinq cas d'affections démyélinisantes figuraient parmi ces quinze, dont trois cas de possible premier épisode de sclérose en plaque, un cas de sclérose en plaque confirmé par l'évolution et un cas possible de premier épisode de démyélinisation.

Il était également retrouvé dans ces pathologies auto immunes : un cas d'encéphalite, un cas d'encéphalite auto immune, deux cas de diabète de type 1, un cas d'érythème noueux, un de fibromyalgie, un d'hyperthyroïdie avec présence d'anticorps, une polyarthrite rhumatoïde, un purpura thrombopénique idiopathique, un cas possible de maladie de Berger.

Depuis la commercialisation, 443 cas avec un effet principal neurologique étaient notifiés, dont 212 graves retenus après examen des dossiers. Le nombre de cas avec au moins un effet indésirable neurologique était de 725.

Parmi l'ensemble des effets neurologiques, les plus fréquents étaient les céphalées (112 cas) et les syncopes (106 cas).

Parmi les effets neurologiques graves, les plus fréquents étaient les syncopes graves (41 cas dont 13 avec chute et 3 avec un traumatisme crânien), les affections démyélinisantes centrales (26 cas) et les névrites optiques (10 cas).

Pour les pathologies auto immunes, 127 cas étaient retenus.

Les résultats de plusieurs études, dont certaines demandées dans le cadre de PGR (européen, français et aux Etats-Unis), étaient publiées au cours des dernières années.

Une étude cas-témoin menée par Grimaldi-Bensouda et al sur les maladies auto-immunes demandée par la France était intégrée dans le PGR européen. Aucune association significative n'était trouvée entre vaccination et maladie auto-immune, ni augmentation significative de l'odds ratio pour la sclérose en plaques, les connectivites et le diabète de type 1 (56).

Aux Etats-Unis, l'étude de cohorte Chao et al portait sur l'étude de 16 maladies auto-immunes et avait inclus 189 629 femmes vaccinées (57). Aucune différence significative n'avait été identifiée sauf pour la thyroïdite de Hashimoto, mais l'augmentation du risque concernant cette maladie avait été infirmée après analyse plus poussée des dossiers médicaux, principalement pour discordance temporelle.

Aux Etats-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention avaient réalisé une étude de cohorte avec analyses séquentielles hebdomadaires à partir des dossiers médicaux (58). Cette étude était basée sur le programme Vaccine Safety Datalink qui incluait sept organismes de gestion de soins. L'étude avait porté sur un peu plus de 600 000 doses. Aucune augmentation significative n'avait été trouvée concernant les maladies auto-immunes.

Une autre étude avait été réalisée à la demande de la Food and Drug Administration sur les hospitalisations et consultations après vaccination portant sur 346 092 doses délivrées (59).

Cette étude avait mis en évidence une augmentation significative du risque de syncope le jour de la vaccination et des infections cutanées au point d'injection, dans les deux semaines suivant la vaccination. La population de cette étude était la cohorte utilisée pour l'étude de Chao et al.

Les agences de santé danoises et suédoises réalisaient une étude commune sur l'ensemble des jeunes filles âgées de 12 à 17 ans, avec 296 826 sujets vaccinées (60). L'étude portait sur 23 maladies auto-immunes, 5 maladies neurologiques et les thromboses veineuses, là encore il n'était pas mis en évidence de différence significative entre sujets vaccinés et population non vaccinée.

Des registres de suivis de grossesse avaient également fait l'objet d'études en France, aux Etats Unis et au Canada, les inclusions avaient été débutées à la commercialisation et étaient stoppées fin 2012, 1400 grossesses furent étudiées, sans mise en évidence de risque particulier.

L' ANSM conjointement avec la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ont mené une étude observationnelle longitudinale de type exposé (au vaccin anti-HPV) / non exposé sur plus de 2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans et suivies sur une période allant de 2008 à 2012 (61). 840 avaient été vaccinées par un vaccin anti HPV au cours de l'étude, la population non exposée était composée de 1,4 million de jeunes femmes. Les données étaient

extraites à partir des données du Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Les analyses comparaient la fréquence de survenue de quatorze pathologies auto immunes, identifiées à partir des données d'hospitalisation et/ou d'ALD et/ou de remboursement de médicaments traceurs.

Les pathologies étudiées étaient neurologiques (affections démyélinisantes du système nerveux central et syndrome de Guillain Barré), rhumatologiques (lupus localisé ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren), hématologiques (purpura thrombopénique immunologique), endocriniennes (diabète de type 1, thyroïdites, pancréatites) et gastro-intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coeliaque).

Durant le suivi (durée moyenne de 25,3 mois pour les non vaccinées et 19,8 mois pour les vaccinées) 3974 cas de maladies auto immunes avaient été identifiés (2978 chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées). L'analyse ne mettait pas en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une pathologie auto-immune chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non vaccinées pour douze des quatorze pathologies.

Une association significative avec le vaccin anti-HPV était mise en évidence pour deux maladies : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (HRa : 1,19 avec IC95% : 1,02-1,39) et syndrome de Guillain-Barré (HRa : 4,00 avec IC95% : 1,84-8,69).

Concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'association était plus forte pour la période de 0 à 3 mois suivant la première dose de vaccin anti-HPV, et diminuait au cours du temps. Cette association devenait non significative en excluant la période de 3 mois suivant la délivrance de la première dose de vaccin. Les auteurs concluaient donc à un probable biais de causalité inverse ou au hasard pour cette association.

Concernant l'association entre vaccination et survenue de syndrome de Guillain Barré, elle était là aussi très marquée au cours des 3 premiers mois suivant la dernière dose de vaccin, puis tendait à diminuer au cours du temps en restant statistiquement significative.

Ces résultats demandaient à être confirmés par d'autres études. Les auteurs notaient cependant que malgré la force de l'association décrite dans l'étude, la vaccination pourrait être un facteur déclencheur provoquant la survenue d'une maladie sous jacente chez une personne plutôt que la cause de celle-ci.

Une étude publiée en janvier 2015 dans le JAMA, portait sur une population de près de quatre millions de jeunes filles danoises et suédoises dont près de 790 000 avaient été vaccinées par le vaccin tétravalent soit 1,9 million de doses (62). Les auteurs ne mettaient pas en évidence de différence significative concernant une augmentation de pathologies démyélinisantes dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné.

L'EMA saisie par le Danemark avait par ailleurs effectué une revue bibliographique scientifique suite à la suspicion de lien entre vaccination HPV et syndrome douloureux régional complexe et syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Les résultats étaient publiés en novembre 2015, et ne mettait en évidence aucun lien entre la vaccination et la survenue de ces deux syndromes (63).

L'ensemble des études de pharmacovigilance était donc rassurant quant à la sécurité des vaccins anti HPV.

#### **i. Efficacité comparée des deux vaccins contre les infections à HPV**

Initialement le HCSP avait recommandé l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au bivalent (64). Cet avis tenait compte des connaissances disponibles en 2007, le vaccin quadrivalent était préféré du fait de la protection vis à vis des HPV 6 et 11, de l'insuffisance de preuves concernant la protection croisée vis à vis d'autres génotypes pour le vaccin bivalent, et de l'insuffisance de données sur la tolérance de l'adjuvant.

Le HCSP s'auto saisissait et rendait un nouvel avis le 17 décembre 2010, supprimant la recommandation préférentielle d'un vaccin par rapport à l'autre. Cet avis était basé sur les nouvelles connaissances, dont la protection croisée contre les génotypes 31 et 45 et la tolérance de l'adjuvant pour le vaccin bivalent, et la protection croisée contre le HPV 31 pour le vaccin quadrivalent, ainsi que la nette prédominance des HPV 16 et 18 dans la population européenne.

Actuellement le recul est insuffisant pour juger de l'efficacité du vaccin sur le cancer, du fait du délai moyen entre la contamination par HPV et l'apparition d'un cancer du col estimé à quinze ans. Les données épidémiologiques fiables ne seront disponibles qu'à l'issue de cette période.

Cependant l'efficacité des vaccins sur la prévention des lésions de haut grade (HSIL) permet une évaluation indirecte de ceux-ci.

Des données avaient été publiées par le HCSP en octobre 2011, avec un recul de quatre ans (65).

L'efficacité du vaccin quadrivalent sur la prévention des lésions cervicales de haut grade liées au HPV 16 et 18 était de 98,2% (IC 95% : 93,5-99,8) dans la population de femmes naïves en ce qui concerne l'infection HPV (per protocole) jusqu'à la 3ème injection ; et de 51,8% (IC 95% : 40,1-60,7) dans la population de femmes infectées par un HPV et celles n'ayant pas bénéficié d'un schéma vaccinal complet. Ce vaccin présentait une efficacité de 100% (IC 95% : 67,2-100) dans la prévention des lésions vulvaires de haut grade liées aux génotypes 6, 11, 16 et 18 et également de 100% (IC 95% : 55,4-100) dans la prévention des lésions vaginales de haut grade dans la population per protocole.

Vis à vis des condylomes liés à ces quatre génotypes, l'efficacité était de 99% (IC 95% : 96,2-99,9) dans la population per protocole et de 80,3% (IC 95% : 73,9-85,3) dans la population de femmes infectées par un HPV et celles n'ayant pas bénéficié d'un schéma vaccinal complet.

Pour le vaccin bivalent, l'efficacité dans la prévention des lésions de haut grade liées aux HPV 16 et 18 était évaluée à 94,9% (IC 95% : 87,7-98,4) dans la population de femmes naïves en ce qui concerne l'infection HPV, jusqu'à la 3ème injection.

Ces données justifiaient donc l'absence de recommandation pour l'un ou l'autre des vaccins, du fait d'une efficacité comparable et de la bonne tolérance des deux spécialités.

Gretig et al ont retrouvé un impact sur le développement des lésions précancéreuses du col de l'utérus, dans une cohorte rétrospective de 39 000 jeunes filles australiennes (66). Le taux de détection de lésions histologiques de haut grade était diminué de façon significative dans la population vaccinée (HR=0,72, IC 95% : 0,5-0,91). L'efficacité vaccinale pour le schéma complet à trois doses avec le vaccin tétravalent était estimée à 47,5% (IC 95% : 22,7-64,4) pour les lésions CIN3.

Une autre étude australienne de Crowe et al. retrouvait une efficacité vaccinale de 46% (IC 95% : 33-57) pour la prévention des lésions CIN 2 (67).

Les études réalisées à l'étranger par la suite confirmaient ces résultats avec un impact sur la prévalence des infections liées aux HPV vaccinaux. En Australie, Tabrizi et al retrouvaient une réduction de la prévalence des HPV 6, 11, 16, 18 (utilisation du vaccin quadrivalent) de 28,7% à 6,7% quatre ans après l'introduction de la vaccination, avec une efficacité vaccinale estimée à 73% (IC 95% : 48-86) (68).

Aux Etats Unis Markowitz et al retrouvaient une diminution de la prévalence des HPV vaccinaux de 56% (11,5% versus 5,1%) dans le groupe d'âge 14-19 ans en quatre ans et ce malgré une CV limitée, l'efficacité du vaccin était estimée à 82% (IC95% : 53-93) (69).

Au Royaume Uni, Mesher et al montraient une diminution de la prévalence des HPV 16 et 18 (vaccin bivalent) de 19,1% en 2008 à 6,5% en 2012 (70).

Ces trois études suggéraient également une immunité de groupe, qui était retrouvée dans l'ensemble de la littérature étudiée dans le rapport « Vaccination contre les infections à Papillomavirus » de l'HSCP de juillet 2014 (55).

La durée d'efficacité de protection des vaccins contre les lésions précancéreuses liées aux HPV16 et 18 est d'au moins 4 ans, d'après les dernières études d'immunogénicité. Il n'existe actuellement pas de données sur la nécessité d'un rappel éventuel.

Dans l'hypothèse de la nécessité d'un rappel ultérieur, en cas d'absence de celui-ci, la survenue des cancers du col de l'utérus pourrait être repoussée à un âge plus avancé qu'actuellement.

Par ailleurs il n'était pas été mis en évidence d'émergence de souches modifiées des HPV 16 et 18 ni de nouveaux génotypes responsables de lésions cancéreuses ou précancéreuses, après la mise en place de la vaccination. Ces risques sont suivis par le centre national de référence des papillomavirus humains.

Celui-ci a été créé après les recommandations de vaccination anti HPV, sous l'égide de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS). L'objectif est d'assurer le suivi des souches d'HPV responsables de lésions précancéreuses et cancéreuses et de détecter l'émergence de possibles nouveaux génotypes responsables de ces lésions ou l'apparition de variantes des génotypes existants. Il participe aux réseaux de surveillance internationaux, et a un rôle de conseil concernant le choix des génotypes des générations suivantes de vaccins HPV.

### **C. Dépistage du cancer du col de l'utérus**

En Europe, quatorze pays ont mis en place un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, dont huit depuis plus de vingt ans (avec des taux de couverture de dépistage >70%). En France, le taux de couverture est d'environ 60% avec un dépistage individuel et opportuniste. Environ 90% des frottis sont réalisés par des gynécologues en France et 10% par des médecins généralistes.

Il existe de fortes disparités au sein du territoire s'expliquant en partie par des zones de faible démographie en gynécologues (19 départements sous le seuil de gynécologues nécessaires pour assurer une couverture suffisante), généralistes et anatomocytologistes.

Le frottis en phase liquide est préférentiellement utilisé. Son intérêt est de réduire le nombre de frottis ininterprétables et de pouvoir, si nécessaire, réaliser un test de détection des HPV sur le même prélèvement.

Certains facteurs de non ou de faible participation au dépistage individuel ont été mis en évidence comme (71) :

- le fait de se situer dans les tranches les plus âgées de la population cible (>50 ans), par minimisation du risque après la ménopause ;
- des facteurs socio-économiques : inactivité, bas niveau d'études, situation socio-économique délicate (faibles revenus, absence de couverture santé) et/ou vivre dans un environnement défavorisé, le fait de vivre seule ;
- le fait d'être migrante ou d'origine étrangère ;
- l'existence de comorbidités : diabète, VIH, patiente en ALD ;
- le fait de ne pas avoir ou peu avoir recours aux systèmes de soins et de santé (absence de médecin traitant, moins de 3 consultations d'un médecin généraliste/an, difficulté d'accès à un lieu de soins) ;
- situation de handicap, dépendance et vie en institution ;
- autres situations de vulnérabilité (prostituées, détenues, femmes en situation irrégulière) ;
- population homosexuelle.

Certains facteurs sont non modifiables, mais pour ces populations sous dépistées, la mise à disposition de kit d'autoprélèvement, permettant la recherche d'ADN des papillomavirus oncogènes sur des prélèvements vaginaux ou urinaires, semble être la solution ayant la meilleure acceptabilité et faisabilité (72).

En France, plusieurs études ont été menées sur ce type de dépistage avec de bons résultats dans le cas d'une relance si le frottis n'avait pas été réalisé (73, 74). Le taux de participation augmentait nettement avec l'envoi un kit d'autoprélèvement (18 à 26 % de participation supplémentaire selon les études) par rapport à une relance d'invitation à réaliser un frottis (2 à 10 % de participation supplémentaire).

Par ailleurs l'étude APACHE-2 montrait un ratio coût-efficacité intéressant pour le kit d'autoprélèvement : 63,20 euros par femme supplémentaire dépistée contre 77,80 euros pour le groupe relance par rapport au groupe « sans intervention » (75). Cette méthode semble donc particulièrement intéressante pour recruter les femmes non dépistées dans un programme individuel ou organisé.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France en 2007, puis la HAS en 2010 ont demandé la mise en place d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus par FCU qui permettra de pallier les faiblesses du dépistage individuel et de recruter les femmes qui échappent à celui-ci. Il sera mis en place en 2018 dans le cadre du plan cancer 2014-2019, plusieurs expérimentations ont déjà été menées à l'échelle départementale.

Dans les treize départements ayant expérimenté le dépistage organisé, la mise en place de lettres d'invitation de relance avait permis d'augmenter les taux de couverture sur 3 ans de 13,2% grâce à des incitations initiales (femmes n'ayant pas réalisé de frottis dans les trois ans) et de relance (absence de frottis dans les 9 à 12

mois suivant l'invitation initiale). Il existait cependant de fortes disparités d'un département à l'autre (75).

La région Alsace qui possède un programme de dépistage organisé depuis 1994, mis en place par l'association EVE obtenait les meilleurs résultats avec une couverture de 72,5% de la population cible.

L'INVS avait réalisé en 2007 une étude sur les coûts associés aux différentes stratégies de lutte contre le cancer du col ainsi que leur impact épidémiologique (76). Il était mis en évidence qu'un dépistage organisé permettrait de réduire le nombre de décès liés au cancer de 19,5% et qu'il présenterait un rapport coût/efficacité de 22700€ par année de vie sauvée (11100 € en ne prenant en compte que la part prise en charge par la Sécurité Sociale)

L'institut national des cancers (INCa) avait réalisé une étude médico économique sur la généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, afin d'analyser l'impact budgétaire de ce dépistage en amont de sa mise en place (77).

Cette étude montrait que ce programme permettrait d'augmenter le taux de couverture de 10 à 15 points par rapport à la situation actuelle.

Le scénario de référence d'un dépistage organisé (courrier d'invitation à réaliser un FCU pour les non-participantes au dépistage individuel avec relance par courrier pour les femmes n'ayant pas participé à la suite de l'invitation papier) permettait un taux de couverture global évalué à 70,7% de la population cible (+10%) pour un coût de 180 millions d'euros par période de trois ans (51 millions pour l'organisation, 58,1 à la charge de l'assurance maladie, 70,9 à la charge des complémentaires et des patientes incluant franchises médicales et dépassements d'honoraires). Ce coût pourrait être réduit avec une augmentation de l'implication des médecins généralistes dans ce dépistage (-11%), ou le recours plus large aux sages-femmes et aux laboratoires d'analyses médicales avec un coût sur trois ans variable selon les hypothèses entre 169,2 et 116 millions d'euros.

Le scénario de référence associé à une prise en charge à 100% du frottis et une absence de franchise médicale apparaît comme le moins coûteux (168,7 millions d'euros). Par ailleurs il présenterait un excellent taux de participation de 75%, ce qui en ferait celui au meilleur rapport coût-efficacité, cependant il serait le plus onéreux pour l'assurance maladie.

Le scénario invitation initiale de dépistage par FCU puis relance avec envoi d'un kit d'autopélèvement vaginal pour recherche d'HPV arrivait en seconde position pour le rapport coût-efficacité et permettrait d'atteindre une participation de 73% de la population cible pour un coût de 170,9 millions d'euros sur trois ans, donc très proche du scénario de référence avec prise en charge à 100%. Cependant le coût d'organisation serait élevé (estimé à plus de 57 millions d'euros).

Un scénario basé sur un dépistage par FCU associé à un test HPV se révélerait coûteux (plus de 200 millions d'euros sur trois ans), cependant la possibilité d'espacer les frottis de cinq ans en cas de test HPV négatif n'était pas pris en

compte, ni la probable diminution de prix du test HPV. Un autre incluant des incitations économiques pour les médecins traitants se révélait encore plus coûteux (218 millions d'euros sur trois ans) mais laissait présager d'un taux de couverture de 74,4% soit le taux le plus proche de l'objectif de 80% fixé par le plan cancer.

La régionalisation du dépistage permettrait, d'après cette étude, des économies de 13 à 20 % du budget d'organisation et de 3 à 6 % du budget total par rapport à la situation actuelle.

Des scénarios de ciblage supplémentaires pour la relance des femmes non participantes à l'invitation initiale avaient été étudiés, ils permettraient d'obtenir au mieux 1,4 points de participation supplémentaire. Le scénario présentant le meilleur rapport coût-efficacité étant l'autoprélèvement urinaire avec recherche d'HPV (gain de participation important mais coût supérieur aux autres solutions) et l'envoi d'un SMS (faible coût et faible gain de participation). Même si le gain est faible, ces scénarios permettraient toutefois la réduction des inégalités de recours au dépistage.

#### **D. Impact médico économique de la vaccination HPV et du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus**

Le poids financier de la vaccination anti HPV était abordé dans un rapport de la Cour des Comptes de 2012 concernant la politique vaccinale (78).

En 2011, le montant remboursé par le régime général pour les vaccins HPV s'élevait à 34,5M€ pour 428 990 doses soit 11,73% des 294M€ de vaccins remboursés par le régime général. Le coût par personne vaccinée était évalué à 241,41€, ce coût pour les autres vaccins à trois doses variait de 27,1€ (hépatite B) à 103,98€ (pneumocoque).

Ce rapport mettait également en évidence des différences de prix pour les vaccins HPV d'un état à l'autre.

En 2008, le prix de vente au public d'une dose de vaccin tétravalent HPV était de 120\$ aux Etats Unis, environ 80€ sur la base du taux de change moyen de l'année 2008, soit 42% moins cher qu'en France.

En 2012, le prix de la dose était d'environ 100€ aux Etats Unis, soit plus de 25€ de moins qu'en France, alors que globalement les autres vaccins étaient sur la même période plus onéreux outre Atlantique. Le rapport concluait à des prix atypiques en France, ne pouvant s'expliquer ni par la différence de taille des marchés, ni par les différences de recommandations, et proposait une négociation du prix des vaccins auprès des laboratoires. La Cour pointait le financement public jugé excessif de la campagne de vaccination (250 millions d'euros sur 5 ans pour la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) par rapport au coût de la mise en place du dépistage organisé.

La Cour des Comptes proposait des solutions alternatives basées sur des baisses de prix du vaccin, une baisse du remboursement, ou un remboursement total associé à une baisse de prix de 50% permettant une politique de rattrapage massif.

Le coût individuel du dépistage organisé du cancer du col mis en place en Alsace depuis plusieurs années était estimé à 3,5€ par femme dépistée, soit 1,2€ par femme dépistée et par an.

Une équipe de l'INVS avait par ailleurs étudié les coûts associés aux différentes stratégies de lutte contre le cancer du col en 2007 ainsi que leur impact épidémiologique (76).

Les résultats montraient que :

- l'organisation d'un dépistage organisé augmenterait le nombre de diagnostic de lésions précancéreuses (+21,8%) mais réduirait le nombre de cancers diagnostiqués (-16,1%) et de décès liés au cancer du col de -19,5% ;
- pour un taux de CV de 30%, sans dépistage organisé, la vaccination aurait un impact épidémiologique limité avec -11,2% sur le diagnostic des lésions précancéreuses, - 8,2% sur celui des cancers et -6,1% pour les décès imputables au cancer du col ;
- pour un taux de CV de 80%, sans dépistage organisé associé, la vaccination avait un meilleur impact épidémiologique : -29,8% sur le diagnostic des lésions précancéreuses, - 21,9% pour les cancers diagnostiqués et -16,3% sur les décès liés au cancer ;
- l'organisation du dépistage organisé seul sur l'ensemble du pays présentait un rapport coût/efficacité de 22 700€ par année de vie sauvée (11 100 € en ne prenant en compte que la part prise en charge par la Sécurité Sociale)
- en conservant le dépistage individuel actuel associé à une vaccination avec un taux de CV de 80%, le rapport coût/efficacité était estimé à 45 200€ par année de vie sauvée (28 800€ pour la part Sécurité Sociale)
- en associant un dépistage organisé et une vaccination avec une CV de 80%, le rapport coût/efficacité était estimé à 55 500€ (35 400€ pour la part Sécurité Sociale).

Cette analyse coût/efficacité montrait que le dépistage organisé par FCU était la solution la plus efficiente au niveau économique, alors que la vaccination avec un taux de CV de 80% avait le meilleur impact épidémiologique. Les recommandations émises à l'époque par le HSCP et le comité technique de vaccination étaient de préconiser un dépistage organisé national par FCU associé à une vaccination des jeunes filles. Le dépistage organisé ne sera mis en place qu'en 2018 et la CV est très loin des objectifs de santé nécessaires à un impact épidémiologique important à l'heure actuelle.

### **III. Discussion**

#### **A. Couverture vaccinale en France et à l'étranger et impact de la polémique concernant les vaccins HPV**

##### **a. Couverture vaccinale par les vaccins HPV en France**

Les données proviennent pour la classe d'âge concernée par la vaccination HPV, de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie.

Selon les chiffres de l'EGB (79), la couverture vaccinale concernant les vaccins anti HPV a été croissante sur les années 2008 et 2009.

Les taux de couverture étaient respectivement de 15% pour une dose à 15 ans et de 25,8% pour le schéma complet à l'âge de 16 ans en 2008.

En 2009, les taux étaient de 23,1% pour une dose et de 28,3% pour 3 doses (tableau 7).

En 2010, les taux à 15 ans pour une dose et pour le schéma complet à 16 ans étaient respectivement de 23,6 % et 26,9 %, soit une baisse de 1,4 % en un an pour le schéma complet.

En 2011, la couverture pour une dose continuait à progresser avec 26,3%, mais la couverture pour le schéma complet continuait à décroître avec 26,4% des jeunes filles de 16 ans vaccinées.

En 2012, seules 19,6 % avaient reçu une dose à 15 ans et 20,1 % un schéma complet à 16 ans. Soit une chute de 8,2% en 3 ans pour le schéma complet de vaccination.

Les données pour l'année 2013 indiquent un taux d'administration d'une dose de 18,1 % à 15 ans. La couverture vaccinale à trois doses à 16 ans continuait sur une nette phase décroissante avec 17,2 % des jeunes filles de 16 ans immunisées avec le schéma complet, soit -2,9 % par rapport à 2012.

La tendance se confirmait fin 2014 avec un taux de couverture pour une dose à 15 ans de 17,6%, soit une nouvelle baisse de 0,5 % en un an. Le changement de schéma vaccinal avec un passage à deux doses ne permettait plus l'évaluation pour le schéma complet.

La CV pour les jeunes filles est clairement en régression avec une chute de -11,1% en quatre ans pour le schéma complet à 16 ans et de -8,7 en trois ans pour une CV à une dose à 15 ans.

La dynamique concernant cette vaccination anti HPV est donc clairement négative depuis plusieurs années.

L'objectif de couverture vaccinale (pour un schéma complet) chez les adolescentes âgées de 15 ans fixé par la loi de santé publique pour le HPV était de 60%, les chiffres actuels sont donc très en deçà de ces valeurs.

Tableau 7 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une et trois doses (source : EGB)

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Couverture 1 dose à 15 ans	15,0	23,1	23,6	26,3	19,6	18,1	17,6
Couverture 3 doses à 16 ans	25,8	28,3	26,9	26,4	20,1	17,2	

Les données disponibles concernant l'ensemble de la population cible (jeunes filles de 11 à 14 ans et en rattrapage de 15 à 19 ans) étaient plus positives avec une couverture vaccinale pour une dose ou plus de 53% à 20 ans (cohorte de 1993), au 31/12/2013 avec un plateau entre 18 et 20 ans, et de 38% pour le schéma complet (à 3 doses) avec un plateau atteint à 17 ans (80).

La couverture était de 32% à 16 ans pour au moins une dose dans la cohorte de jeunes filles nées en 1997, et de 20% pour le schéma complet.

La CV de la cohorte née en 1998 (donc âgée de 15 ans fin 2013) était de 18% pour une dose ou plus.

Ces données sur l'ensemble de la population cible validaient donc la dynamique de forte décroissance observée dans la classe d'âge 15-16 ans. Les vaccins anti HPV avaient bénéficié d'un accueil assez favorable lors de leur introduction dans le calendrier vaccinal, cependant la dynamique était rapidement brisée avec une régression de la CV que ce soit pour l'initiation ou la validation du schéma vaccinal. Les CV des cohortes des plus jeunes sont donc en chute avec une CV à 16 ans passant de 28,3% pour les filles nées en 1994 à 20,1% en 2013, soit une baisse - 8,2% en 3 ans.

La population de jeunes filles qui était en âge d'être vaccinée lors de l'introduction des vaccins sur le marché français est donc mieux couverte que celle des jeunes filles des cohortes de naissance les plus jeunes (figures 4 et 5), que ce soit pour une dose ou plus.

Ces données montraient également des difficultés à boucler le schéma vaccinal initial à 3 doses avec un taux d'abandon de 37% entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose pour les filles de 16 ans en 2013. Ce paramètre devrait être moins important dans les années à venir avec la modification du schéma vaccinal, passé à deux doses, ce qui pourrait permettre une meilleure adhésion.

Malgré ce changement, la CV pour au moins une dose était respectivement de 2 % et de 4 % à 13 et à 14 ans au 31 décembre 2013, soit des chiffres très faibles après la modification des recommandations concernant l'âge de vaccination. Ceci montre également des difficultés d'application des nouvelles recommandations.

L'ensemble de ces données concordait également avec les données de remboursement en région PACA de l'Assurance Maladie, qui montraient un taux de CV de 35,5% pour les 14-16 ans (81).

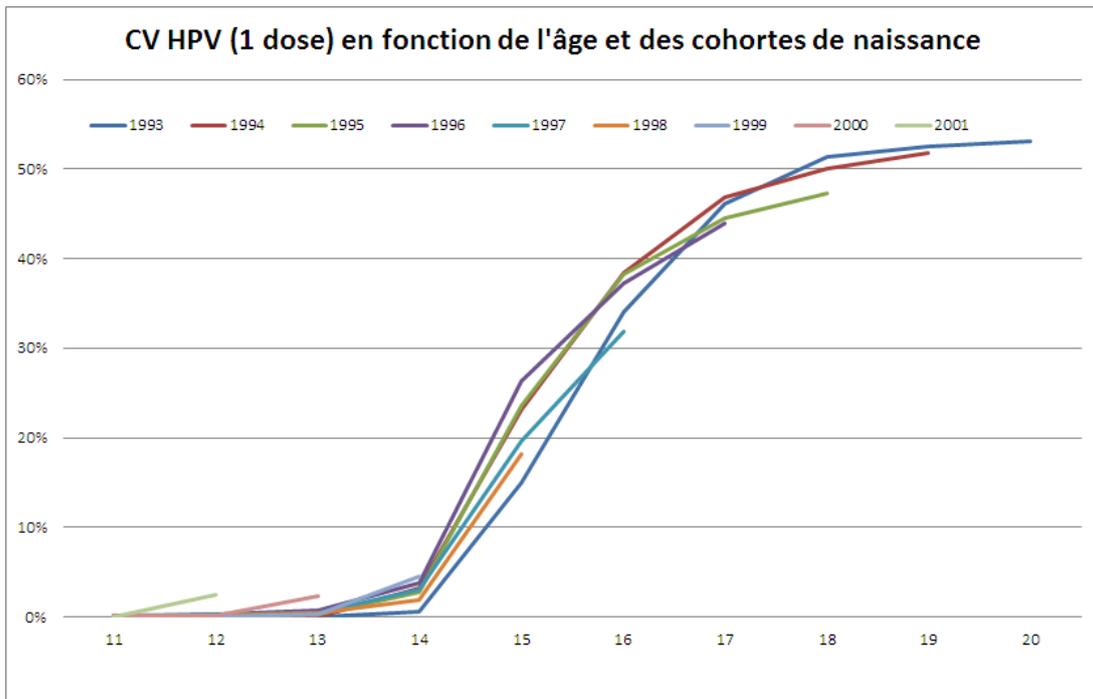


Figure 4 : Couverture vaccinale HPV à 1 dose en fonction de l'âge et des cohortes de naissances (55).

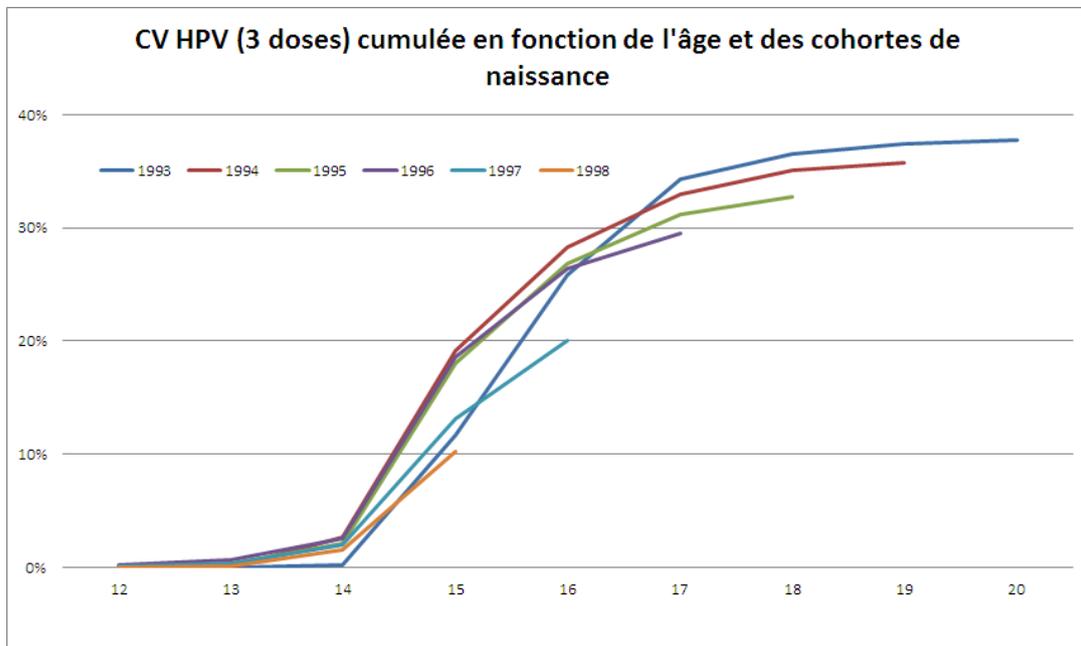


Figure 5 : couverture vaccinale HPV à 3 doses cumulée en fonction de l'âge et des cohortes de naissances (55).

Concernant les chiffres de vente de vaccins HPV par les officines sur les six premières années de commercialisation, la régression du nombre de doses délivrées était flagrant (figure 6) : -27% entre 2010 et 2011, -49% entre 2009 et 2011, -69,6% entre 2008 et 2011, sans changement dans le calendrier vaccinal sur cette période (82). Ces données concordaient avec celles des remboursements de vaccins par la Sécurité Sociale.

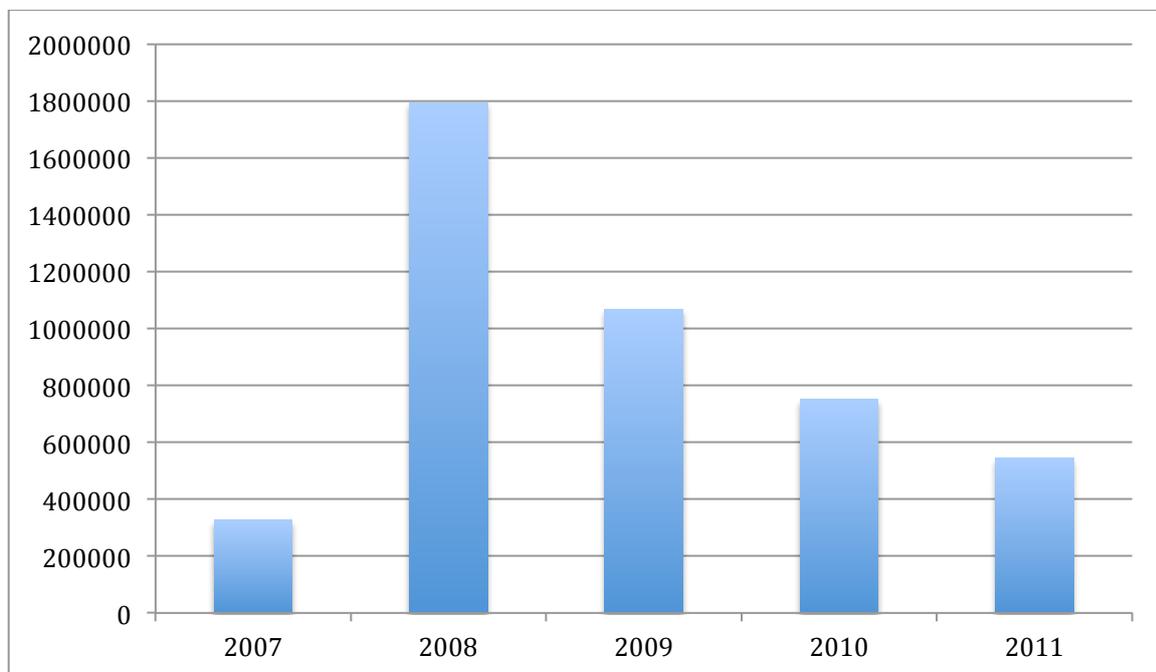


Figure 6 : Nombre de doses de vaccins HPV vendues aux pharmacies entre 2007 et 2011 d'après les données du GERS.

### **b. Couvertures vaccinales à l'étranger et politiques de vaccination anti HPV**

Les données de ce chapitre sont issues des différentes autorités sanitaires des pays concernés et de l'HPV Information Center (83).

- En Allemagne, la vaccination est recommandée depuis 2007 pour les filles de 12 à 17 ans. Le vaccin est remboursé par les fonds publics, la vaccination a lieu très majoritairement en secteur privé (95%), avec un système de santé assez proche de la situation française. La CV pour au moins une dose était de 52,6% et de 39,5% pour le schéma complet à trois doses en 2012 soit des chiffres nettement plus importants qu'en France.
- En Belgique (Wallonie), la vaccination contre le HPV est recommandée depuis 2009, elle est gratuite pour les filles de deuxième année de secondaire (13-14 ans) depuis septembre 2011 auprès des acteurs de santé de la Fédération Bruxelles-Wallonie (médecine libérale et publique). Le taux de couverture vaccinale contre le HPV pour

un schéma complet à 3 doses était de 29,2% en juin 2013. Sur l'ensemble de la région 74% de la vaccination était réalisée en milieu scolaire contre 26% par les médecins traitants.

Dans la partie flamande, la CV était nettement supérieure avec un taux de 83,5% pour le schéma complet en 2012.

La partie francophone de la Belgique a donc une couverture nettement moindre que la partie flamande.

- Au Luxembourg, un programme existe depuis 2008, il cible les jeunes filles de moins de 12 ans, mais est possible en rattrapage jusqu'à 18 ans. La vaccination est effectuée par des praticiens libéraux, elle est prise en charge par les fonds publics. La CV progressait fortement en passant de 17% en 2009 à 33,4% en 2012 pour les jeunes filles de 13 à 14 ans. La CV était de 50% dans la population âgée de 16 à 18 ans en 2012.
- En Europe du Nord, les programmes débutaient tardivement par rapport à l'Europe de l'Ouest ; en 2008 pour le Danemark, 2009 pour la Norvège, 2010 pour la Suède et 2013 en Finlande. La population cible était celle des jeunes filles de 10 à 12 ans en Suède, de 11 à 12 en Finlande et de 12 ans en Norvège et au Danemark. La vaccination a lieu dans des centres de santé publique en Norvège, au Danemark et en Finlande, la Suède avait initialement adopté ce modèle avant de lancer un programme de vaccination en milieu scolaire en 2012. Les taux de CV étaient hauts avec 79% pour au moins une dose en Suède lors de la première année du programme scolaire, et de 80% pour le schéma complet en 2014. En Finlande, la CV pour le schéma complet était de 68%, de 82% au Danemark et de 79% en Norvège.

Une enquête, menée lors de la première année de la campagne de vaccination en milieu scolaire en Suède, montrait que plus des trois quarts des parents avaient contacté l'infirmière pour des questions concernant la vaccination, majoritairement en rapport avec de possibles effets secondaires (84).

Les taux de CV atteints laissent à penser que les craintes des parents n'avaient pas perdurées après cet entretien.

- En Suisse, la vaccination est recommandée chez les filles de 11 à 14 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans. Elle demeure possible jusqu'à 26 ans après évaluation du bénéfice. Depuis 2015, elle est recommandée chez les garçons en vaccination complémentaire entre 11 et 26 ans. Les chiffres de 2013 faisaient état d'une CV de 51% pour le schéma complet dans la population féminine cible. Le coût du vaccin et de l'acte sont pris en charge dans le cadre de programmes cantonaux mis en œuvre en septembre 2008.
- Au Royaume Uni, la vaccination contre le HPV bénéficie d'un programme national financé par les fonds publics. La vaccination est organisée en milieu scolaire.

Le taux de CV pour le schéma complet était excellent avec 85,9% des filles de 12 à 13 ans vaccinées pour l'année scolaire 2013-2014 (figure 7). L'initiation de la vaccination avec au moins une dose est en progression depuis l'année scolaire 2009-2010, avec 91,3% sur la dernière année étudiée, la couverture à au moins deux doses suivait la même cinétique avec une CV de 89,9 en 2013-2014.

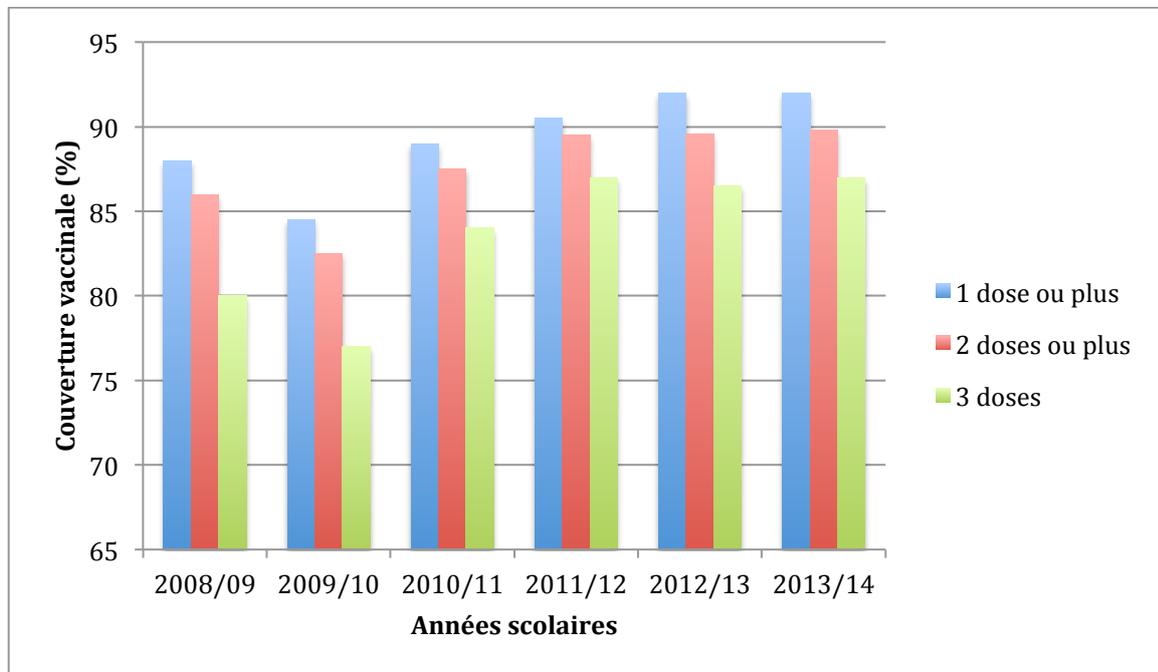


Figure 7 : Couverture vaccinale chez les jeunes filles de 12 à 13 ans au Royaume Uni de 2008 à 2014. Données Public Health England

- Aux Etats Unis, en 2014, les taux de couverture au niveau national sur la classe d'âge 13-17 ans étaient de 60% pour une dose, 50,3% pour deux doses et de 39,7% pour 3 doses chez les filles ; et de respectivement pour une, deux et trois doses de 41,7%, 31,4% et 21,6% chez les garçons. Ces taux étaient en progression de 1,9% en un an chez les filles et de 1,7% chez les garçons. La vaccination est préconisée chez les filles et les garçons à l'âge de 11 à 12 ans. Une loi fédérale d'accès aux soins contraint les assureurs à prendre en charge le coût de la vaccination ; les jeunes filles de moins de 18 ans sans assurance peuvent néanmoins bénéficier d'une vaccination sans frais grâce à un programme fédéral.
- Au Canada, le programme national couvre les jeunes filles en âge scolaire depuis 2007, le programme est financé par des fonds publics. La vaccination pour les femmes est possible jusqu'à 45 ans mais à la charge de la patiente. En 2013, 75% de la population cible (12 à 14 ans) était vaccinée avec trois doses sur l'ensemble du territoire. La plupart des provinces ont décidé de lancer un programme de vaccination des garçons dans le courant de l'année 2016.

- En Australie, la vaccination est gratuite, elle se fait en milieu scolaire pour les filles de 12 à 13 ans depuis 2007 et depuis 2013 pour les garçons. Une vaccination de rattrapage jusqu'à 26 ans est possible en médecine de ville. Le schéma comporte trois doses, la couverture vaccinale à 15 ans était de 73,1% pour le schéma complet en 2014 chez les jeunes filles (figure 8). Sur la période 2008-2013, les taux pour un schéma complet, étaient stables, compris entre 71 et 71,9%. Le taux de CV chez les garçons, à 15 ans était de 60% en 2014.

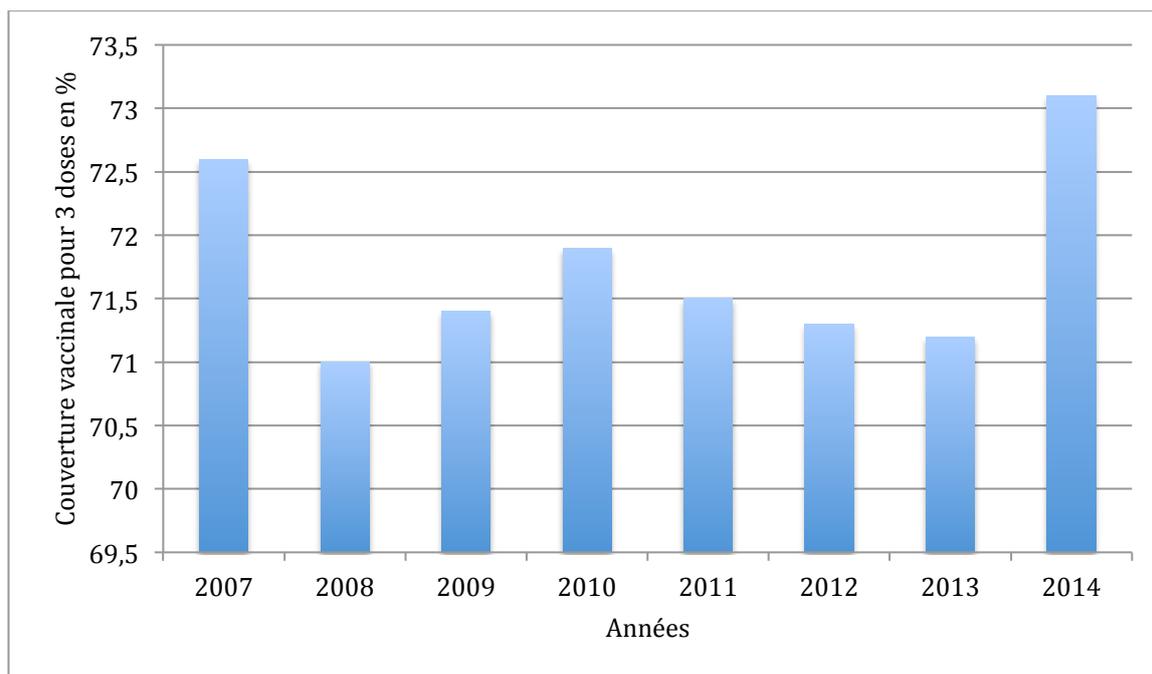


Figure 8 : Couverture vaccinale HPV (schéma complet) pour 3 doses chez les jeunes filles de 15 ans en Australie. Données : Australian Government-Department of Health

- Au Japon, un programme était lancé en 2009, avec de bons résultats puisque la CV était de 70% après un an dans la population cible des filles de 12 à 16 ans. En mars 2013, les médias nationaux mentionnaient des effets indésirables, imputés au vaccin, de type neurologique et un syndrome douloureux diffus. Huit millions de doses avaient déjà été délivrées. Cette polémique entraînait la suspension de la campagne de vaccination en juin 2013, et ce malgré l'absence de preuves scientifiques d'imputabilité des effets indésirables au vaccin, cet arrêt devait être transitoire jusqu'aux résultats définitifs d'une enquête. Ils étaient dévoilés en janvier 2014, les autorités sanitaires japonaises ne retrouvaient pas de lien de causalité entre les effets indésirables et la vaccination HPV. Malgré ces résultats, la campagne de vaccination suspendue n'était pas été relancée, le taux de CV chutait à 5% fin 2014.

- En Autriche, les vaccins étaient recommandés à partir de 2006 pour les jeunes filles puis à partir de septembre 2007 pour les garçons, la CV était estimée à 30% fin 2007.

Suite au décès inexplicable d'une jeune fille de 17 ans en 2007, la ministre de la Santé de l'époque décidait de stopper la recommandation et le remboursement de ces vaccins, sans pour autant en suspendre la commercialisation.

La campagne de vaccination n'était relancée qu'en 2013, en milieu scolaire, pour l'ensemble des enfants à partir de 9 ans et en rattrapage jusqu'à 15 ans.

La France apparaît donc comme l'un des pays européens ayant les taux de CV les plus bas, malgré une recommandation. De plus, la France reste très nettement en retrait même par rapport aux pays proposant une offre de vaccination en milieu libéral comme l'Allemagne ou la Suisse.

### ***c. Données sur l'impact de la polémique sur la vaccination anti HPV***

La médiatisation des possibles effets indésirables des médicaments, depuis l'avènement de la culture numérique, peut être mise en lien avec une certaine défiance envers les médicaments.

#### **- Etudes Vaccinoscopie (85)**

Les études Vaccinoscopie réalisées par l'IDM (institut des mamans) pour le laboratoire GSK permettent d'avoir un état des lieux de l'opinion des mères sondées au cours des enquêtes. Celles-ci sont menées annuellement depuis 2009 sur un échantillon représentatif de la population étudiée (1000 à 1500 adolescents de 14 à 15 ans chaque année), un certain nombre de questions sont posées à un échantillon de mères de la population étudiée.

Les dernières données disponibles montraient que la proportion de mères d'adolescentes jugeant la vaccination HPV indispensable a chuté de plus de 15 points en cinq ans (61,3% en 2008 contre 45,9% en 2013). La proportion de mères n'ayant pas fait vacciner leur fille et ne pensant pas le faire évoluait également défavorablement entre 2011 et 2013 (17,3% en 2011, 20,7% en 2012 et 22,9% en 2013).

L'enquête de 2013 avait eu lieu avant les dépôts de plaintes de novembre et décembre 2013 (86). Une nouvelle enquête avait donc été initiée trois semaines après la première polémique sur un échantillon plus restreint de mères (n=120), en reprenant les mêmes questions. La proportion de mères ne souhaitant pas vacciner leur fille avaient gagné 12 points en moins d'un mois (23% sur l'enquête de septembre à novembre 2013 contre 35% en décembre 2013).

La proportion de mères étant plutôt pour minimiser le nombre de vaccins passaient de 27% avant la polémique à 40,8% trois semaines plus tard.

Ces études annuelles montrent de façon claire une défiance s'aggravant vis à vis de la vaccination contre les HPV, et ce de façon nettement plus importante lors des épisodes de polémiques vaccinales.

- Etudes du LEEM

Les entreprises du médicament publient depuis quelques années un rapport annuel concernant le rapport des français au médicament.

Cette étude menée par l'IPSOS, sur un échantillon d'environ 1 000 personnes âgées de 18 ans et plus, permet également d'avoir un retour sur l'opinion de la population concernant la confiance accordée aux médicaments. L'échantillon est construit selon la méthode des quotas.

En 2012 :

Concernant la confiance à l'égard des médicaments : 84% des sondés faisaient confiance aux médicaments ; dont 8% tout à fait confiance et 76% plutôt confiance aux médicaments ; 16% ne faisaient pas confiance, dont 1% pas du tout et 15% plutôt pas confiance.

Ces taux étaient relativement homogènes dans les échantillons étrangers : la confiance en général était de 93% en Angleterre, 92 % en Allemagne, 90 en Espagne, 85% aux Etats Unis, les taux les plus bas étaient de 84% en France et en Suède.

Concernant les vaccins, sans distinction, la confiance était sensiblement identique à celle des médicaments en général. En France, 25% des sondés faisaient tout à fait confiance à cette forme de médicaments, 58% plutôt confiance, soit 83% d'opinion favorable, contre 17% défavorable avec 4% des sondés ne faisant pas du tout confiance aux vaccins et 13% plutôt pas confiance.

Une autre partie intéressante de ces études concernaient la recherche d'informations supplémentaires sur les médicaments. 78% des sondés répondaient aller chercher des informations complémentaires sur les médicaments prescrits par leur médecin (52% parfois, 26% souvent). La recherche portait principalement sur les effets indésirables pour 58% d'entre eux. La recherche d'informations sur internet était non négligeable avec 53% des sondés ayant recours à cette source, dont une majeure partie (40%) s'orientait vers des sites d'information santé grand public (Doctissimo, Top Santé etc.), les autres utilisant des forums de discussions sur la santé (18%) ou des blogs santé (15%), seuls 10% s'orientaient vers les sites institutionnels.

En 2013

La confiance à l'égard des médicaments progressait de 3 points en un an. 87% des sondés faisaient confiance, et 13% ne faisaient pas confiance aux médicaments (-3 points en un an, ce taux était plus important chez les 25-34 ans : 18%). Cette hausse ne concernait pas les vaccins puisque la confiance en ceux-ci était en baisse à 77% (-6 points en un an). 20% des sondés déclaraient avoir déjà refusé un vaccin ou un rappel principalement par crainte des effets secondaires.

54% allaient chercher des informations complémentaires sur les effets indésirables

(-4% en 1 an).

Les médecins généralistes faisaient largement confiance aux vaccins (96% des sondés).

En 2014

25% des sondés ne faisaient pas confiance aux médicaments (+12 points en 1 an) et 75 % leur faisaient confiance (-12 points en un an).

Concernant les vaccins, 71% faisaient confiance à cette forme de médicaments (-6 points en 1 an). Le score de sécurité de ceux-ci était évalué par les sondés à 6,1/10 alors que la moyenne globale des médicaments était de 6,4.

En 2015

La confiance concernant les vaccins stagnait à 71%, alors que la confiance concernant les autres médicaments progressait de nouveau (entre +2 et +7% selon les spécialités).

La tendance concernant une méfiance croissante vis à vis des vaccins est également mise en évidence dans cette enquête annuelle, ce phénomène ayant tendance à être plus important sur les périodes concernant les polémiques vaccinales relayées par les médias (plaintes concernant les vaccins HPV fin 2013, impactant la confiance en 2014).

- Enquêtes de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Baromètre Santé)

Les résultats des enquêtes réalisées par l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) vont dans le sens des études précédentes. Le pourcentage de personnes favorables à la vaccination étant passé de 90% en 2005 à 79% en 2014.

- Impact des médias

Plusieurs présentations des journées de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire revenaient sur l'impact des médias dans la propagation de ces polémiques vaccinales (86).

Elles mettaient en évidence la forte réactivité des médias concernant la remise en cause des vaccins, dès qu'un événement était rendu public, comme le premier dépôt de plainte de novembre 2013.

Sur une période d'un mois (du 1<sup>er</sup> novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2013) 3 224 sources traitant de la vaccination HPV étaient relevées sur le web francophone (86). Un pic de 1 085 sources était atteint le 25 novembre soit trois jours après le dépôt de la première plainte concernant le vaccin quadrivalent. 2 324 sources étaient identifiées entre le 23 et le 26 soit plus des deux tiers des sources mensuelles sur une période de trois jours suivant le premier épisode judiciaire.

Au niveau de la presse, au cours de la semaine suivant cet épisode, il y avait : 27 retombées en presse grand public (principalement les quotidiens), 84 retombées en presse régionale, 4 retombées en presse médicale et 360 retombées

audiovisuelles (télévision et radio).

Concernant le contenu des informations délivrées dans la presse écrite, la dépêche initiale de l'Agence France Presse était reprise dans les grandes lignes, la plupart du temps sans recours à un argumentaire scientifique, les propos relayés se basant sur les déclarations de l'avocat de la plaignante, avec des titres souvent accrocheurs comme : « Des experts font le lien entre Gardasil et sclérose en plaques » (Le Monde) ; « Gardasil, un vaccin sous haute surveillance » (Libération), « Gardasil, le calvaire d'Océane » (Le Figaro).

Le phénomène était grandement amplifié par les réseaux sociaux avec le partage de ces articles notamment sur twitter et facebook, déclenchant des réactions anxieuses des lecteurs.

Ces réactions d'amplification et de partage étaient limitées dans le temps, le plus souvent quelques jours après la médiatisation. Cependant ces informations négatives présentes sur les forums, blogs ou réseaux sociaux et les différents commentaires liés à celles-ci restaient indélébiles ; et constituaient la base du phénomène de défiance envers les vaccins anti HPV.

Chaque événement de ce type a aussi pour effet de réactiver les anciennes polémiques. Ceci s'explique par les recherches complémentaires effectuées par les internautes sur les potentiels effets indésirables des vaccins.

La polémique concernant la vaccination anti HPV avait ainsi multiplié le nombre de sources sur l'hépatite B et l'aluminium. En effet, l'aluminium était largement cité dans la polémique concernant le vaccin tétravalent contre les infections à papillomavirus et la myofasciite à macrophages ; la vaccination contre l'hépatite B avait connu une polémique similaire avec un lien évoqué entre vaccination et sclérose en plaques.

La publication par l'AFSSAPS en janvier 2011 d'une « liste des médicaments sous surveillance » sur laquelle figuraient les vaccins HPV, avait également été largement reprise dans les médias, inaugurant probablement le début de la défiance ensuite aggravée par les affaires judiciaires.

Cette défiance liée à la mise sous surveillance des vaccins était retrouvée dans une publication de l'INVS (figure 9), dans laquelle l'analyse par trimestre montrait une augmentation de la CV à 15 ans pour une dose de vaccin HPV de 23,7% début 2010 à 26,5% début 2011, puis une baisse qui débutait au second semestre 2011 jusqu'à atteindre 16,3% au premier semestre 2013 (82).

La CV pour le schéma complet à trois doses au moment de l'étude montrait une légère croissance entre 2011 et 2012 (26,5% début 2011 contre 28,2% en 2012), la chute de la CV était ensuite irrémédiable avec 24,2 au second semestre 2012, puis 22% au premier semestre 2013 puis 20,1 et enfin 18,6% pour le premier semestre 2014.

La CV pour trois doses à 17 ans variait peu entre 2012 et le premier semestre 2013 (30,3 à 32%), elle chutait ensuite à 27,2% au second semestre 2013 puis à 26,3% en 2014.

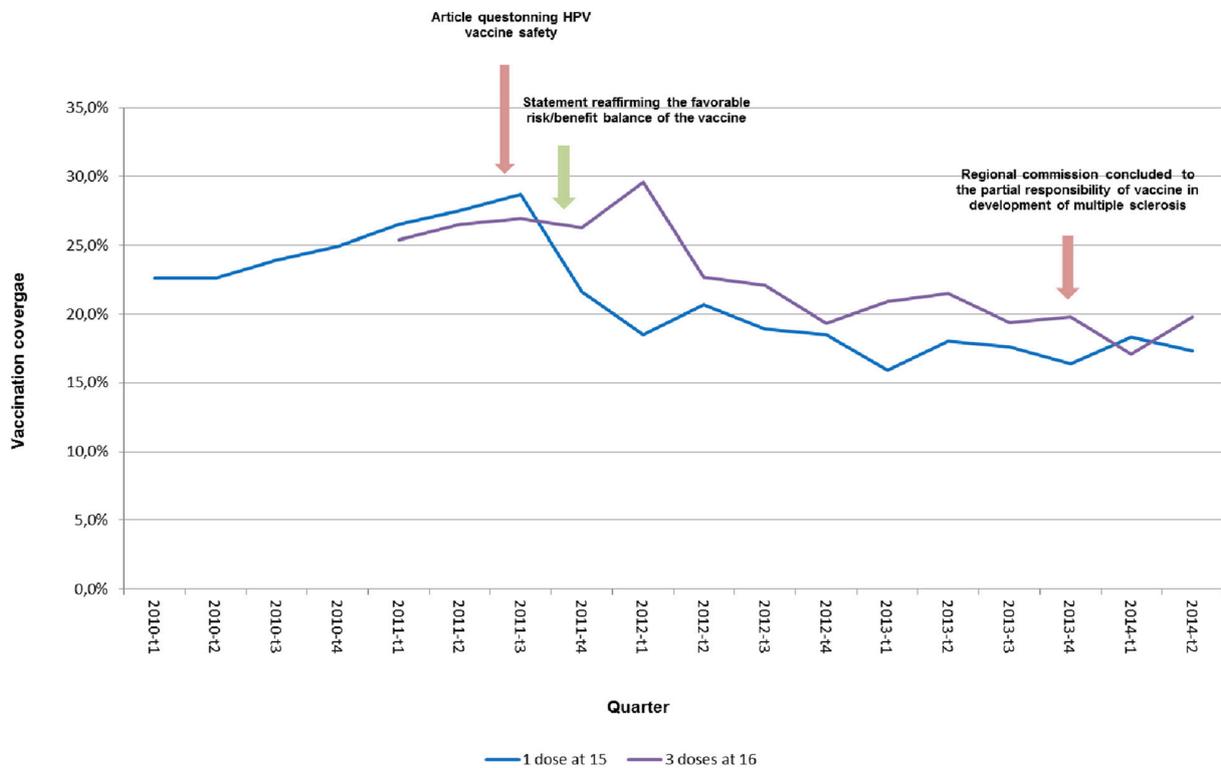


Figure 9 : Couvertures vaccinales trimestrielles anti HPV à une dose à 15 et 16 ans entre janvier 2010 et juin 2014 (82).

Les auteurs démontraient un lien entre la médiatisation des premières publications remettant en cause la sécurité vaccinale des vaccins contre les infections à HPV et la décroissance de la CV débutée en 2012. En effet la remise en cause de la sécurité et de l'efficacité du vaccin quadrivalent s'est faite fin 2011, l'écho médiatique de cette saisie du HCSP a fortement impacté la CV chez les jeunes filles et ce de façon durable, les polémiques suivantes ont eu un effet moins important sur la cinétique de CV du fait de taux déjà bas.

Par ailleurs cette médiatisation avait tendance à très largement privilégier les informations négatives ; ainsi le nombre d'articles de presse concernant le dernier rapport de l'ANSM de septembre 2015 (61), écartant un lien entre SEP et vaccination anti HPV, était bien moindre que ceux concernant les plaintes liées à ce vaccin.

#### **d. Plaintes liées aux vaccins HPV**

La première plainte concernant un vaccin HPV était déposée fin novembre 2013, elle concernait le vaccin Gardasil du laboratoire Sanofi Pasteur MSD.

La plaignante était une jeune femme de 18 ans, l'objet de cette plainte était : « violation d'une obligation manifeste de sécurité et méconnaissance des principes de précaution et de prévention » et « atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine » contre le laboratoire et l'ANSM.

Celle-ci faisait suite à la décision de la CRCI de Bordeaux. La commission avait alors reconnu :

« qu'il n'existe aucun argument scientifique en faveur de l'incrimination du Gardasil comme facteur causal pour les pathologies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central » ; mais en précisant, que pour cette jeune fille ayant des antécédents familiaux de sclérose en plaques, que « la cascade inflammatoire démyélinisante post-vaccinale ayant atteint l'intéressée présente tous les caractères objectifs d'imputabilité médico-légale », l'imputabilité totale de la vaccination sur le dommage était évaluée à 50 %.

La patiente avait été hospitalisée à plusieurs reprises pour vomissements, vertiges, puis des troubles de la vision, de la marche et un épisode de paralysie faciale. L'état de la patiente semblait s'être stabilisé après un an de symptômes divers, mais il persistait une fatiguabilité.

Cette plainte était largement médiatisée autant dans la presse écrite qu'à la télévision, et encore plus sur les réseaux sociaux et différents blogs anti vaccination. L'avocat de la jeune fille, Me Jean-Christophe Coubris, était par ailleurs celui des victimes de l'antidiabétique Mediator. Le défenseur de la plaignante avait une certaine légitimité dans les médias suite à la défense des victimes du scandale sanitaire lié à ce médicament.

Il avait transmis un communiqué à l'agence France presse suite au dépôt de plainte, évoquant « mi-février 2011, les premiers signes cliniques apparaissent » et « le diagnostic d'encéphalomyélite aiguë disséminée ou de sclérose en plaques a été rapidement posé ». Il affirmait également que : « dès les premiers symptômes, l'équipe médicale envisage la responsabilité du vaccin Gardasil ».

Cette première affaire avait déclenché un déferlement médiatique concernant le vaccin, et le dépôt de neuf nouvelles plaintes le mois suivant. Celles-ci étaient déposées contre X pour « atteinte involontaire à l'intégrité physique et tromperie aggravée » au tribunal de Bobigny. L'avocate Me Camille Kouchner avait déclaré que cinq d'entre elles avaient contracté la maladie de Verneuil, une un lupus, une un syndrome de Guillain-Barré, une autre une myasthénie, et la dernière souffrait d'hypersomnie idiopathique. Les pathologies s'étaient déclarées dans les semaines ou les mois suivant la vaccination.

En avril 2014, vingt cinq jeunes femmes, représentées par l'avocat de la première plaignante, déposaient des plaintes pour « blessures involontaires, violation d'une obligation manifeste de sécurité et méconnaissance des principes de précaution et de prévention » de nouveau contre le laboratoire et l'ANSM.

Le 29 mai 2015, les avocats de l'association E3M représentant une quarantaine de patientes déposaient les dossiers de leurs clientes auprès de l'ONIAM.

L'association E3M avait par ailleurs déposé en août une plainte contre X pour « faux, usage de faux et escroquerie » auprès du juge d'instruction du pôle de santé publique du tribunal de grande instance de Paris, après un classement sans suite par le procureur de la République d'une plainte en janvier 2014.

L'enquête sur le vaccin tétravalent était classée sans suite par le parquet de Paris le 4 novembre 2015.

En décembre 2015, une nouvelle plainte avec constitution de partie civile était de nouveau déposée par la première plaignante, son avocat souhaitant, comme l'association E3M, l'ouverture d'une information judiciaire par le juge d'instruction du pôle de santé publique de Paris.

Plusieurs affaires judiciaires ne concernant pas les vaccins HPV étaient largement relayées par les médias français au cours de l'année 2015.

Un couple icaunais était condamné à deux mois de prison avec sursis pour « refus de se soumettre à l'obligation vaccinale », une infraction relevant du Code de la santé publique. Les parents avaient refusé les vaccinations obligatoires de leurs enfants âgés au moment du procès de 18 mois et 3 ans. Initialement les parents étaient poursuivis pour « soustraction par un parent à ses obligations légales compromettant la santé de son enfant », infraction plus grave que celle retenue ensuite.

Un autre couple était relaxé. Ils étaient poursuivis pour le même motif de refus de se soumettre à l'obligation vaccinale, cette relaxe était due au fait que l'infraction n'était pas constituée au moment des faits, leur fille n'ayant que 14 mois au moment du signalement, alors que la loi impose la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite avant l'âge de 18 mois.

## B. Propositions

L'amélioration de la prévention primaire et secondaire des infections à HPV passera par une amélioration de la couverture vaccinale et la mise en place d'un dépistage organisé. Ces mesures, complémentaires, sont incluses dans le plan cancer 2014-2019.

### a. *Amélioration de la couverture vaccinale*

#### i. *Diminution du prix des vaccins*

Le vaccin tétravalent (Gardasil) est vendu en France 121,36€, le bivalent (Cervarix) 109,60€. Les prix ont peu évolué depuis la mise sur le marché, la baisse n'étant que de 10 à 15 € par dose. Ces vaccins sont les plus chers parmi les vaccins recommandés.

L'allègement du schéma vaccinal a permis une baisse du coût individuel et sociétal puisque la part à la charge du patient est désormais de 84,95€ pour le schéma à deux doses avec le vaccin quadrivalent et de 76,72€ pour le bivalent alors qu'elle était évaluée à 129,6€ et 117,09€ avec le schéma à trois injections. Pour une majorité de la population, cette somme n'est pas avancée et fait l'objet d'une prise en charge par la complémentaire santé.

Le vaccin est remboursé à 65% par la Sécurité Sociale, à 35% par les organismes de complémentaire santé. 94% de la population possèdent une complémentaire, les bénéficiaires d'une CMUC bénéficiant d'une prise en charge à 100% des vaccins ; le reste à charge n'est donc problématique que pour les patients n'ayant pas de complémentaire santé et pour les patients devant avancer le ticket modérateur soit une infime part de la population.

Ces deux catégories de la population font partie des populations modestes qui sont les moins accessibles à la vaccination du fait d'un manque de suivi médical.

Ce critère de coût est également cité par les médecins dans les freins concernant la prescription du fait du coût pour la société.

Les achats groupés par l'état étaient jugés avec prudence, du fait de la part minime de vaccins HPV effectués dans les centres de vaccination, et d'organismes acheteurs de vaccins au niveau international rendant marginal l'économie réalisable (78). Qui plus est ce type d'achats demande une organisation logistique concernant les transports et la conservation, ce qui aurait un coût non négligeable.

Pour les vaccins coûteux et récents et n'ayant pas d'alternatives, comme les vaccins HPV le prix payé actuellement par les centres est très proche du prix fabricant hors taxe, cette solution ne semble donc pas adaptée.

De plus au moins 80% des vaccinations sont faites par des professionnels de santé libéraux en France, il faudrait donc un changement majeur concernant le dispositif de vaccination pour que cette politique d'achat puisse avoir un possible impact économique.

Cependant une baisse du coût du vaccin permettrait d'après une modélisation médico-économique d'effectuer une campagne de rattrage massive des jeunes filles non vaccinées, et d'atteindre des objectifs pertinents au niveau épidémiologique. De plus cette baisse, si elle était importante permettrait également d'engager la vaccination des garçons, ce qui aurait un impact non négligeable concernant l'immunité de groupe.

Le prix élevé des vaccins anti HPV n'apparaît donc pas comme un frein important pour une majorité de la population. Mais il constitue un problème sociétal, une diminution du coût permettrait aussi aux autorités sanitaires de financer des campagnes de sensibilisation à la vaccination et de lutter contre les a priori liés à ces vaccins.

ii. *Mise sur le marché de vaccins de seconde génération et intégration de la valence HPV à d'autres vaccins*

La Food and Drug Administration autorisait un nouveau vaccin contre les infections à HPV en décembre 2014, le Canada prenait la même décision début 2015, ce nouveau produit, le Gardasil 9 est produit par le laboratoire Merck.

Ce premier vaccin de seconde génération anti HPV inclut cinq sérotypes supplémentaires par rapport à la première génération de ce même laboratoire (31, 33, 45, 52, 58 en sus des 6, 11, 16 et 18).

L'efficacité du vaccin serait donc élargie en ciblant désormais 90% des HPV oncogènes contre 70% auparavant (87). Ces données sont issues d'une étude menée par le laboratoire. L'efficacité concernant la population française n'a donc pas été évaluée de façon indépendante. De plus nous pouvons supposer qu'il existera probablement une protection croisée concernant d'autres génotypes proches de ceux inclus dans ce vaccin, ce qui contribuerait à augmenter encore son efficacité.

En mars 2015, l'EMA reconnaissait l'efficacité de ce nouveau vaccin et recommandait son utilisation en remplacement du Gardasil de première génération, se basant sur sept essais cliniques. La Commission Européenne a autorisé la commercialisation du produit en juin.

L'argument, au départ marketing, de l'augmentation de valences et donc de l'efficacité de ce vaccin, pourrait cependant se révéler être un argument pour convaincre les prescripteurs ; nous verrons en effet par la suite qu'une partie du corps médical doute de l'efficacité des vaccins actuellement sur le marché. Le fait de cibler 90% des oncogènes pourrait donc permettre une meilleure adhésion des médecins et favoriser la prescription et donc d'améliorer la CV.

Qui plus est l'adoption de ce vaccin pourrait également permettre d'améliorer l'immunité de groupe.

Etant donné les bénéfices des laboratoires fabriquant ces spécialités, la recherche et le développement de vaccins avec inclusion de nouveaux génotypes oncogènes encore absents, devraient se poursuivre dans les années à venir. Un hypothétique vaccin incluant tous les HPV oncogènes possibles, est néanmoins envisageable à long terme, ce qui résoudrait définitivement les doutes sur l'efficacité, et pourrait permettre une meilleure adhésion, tout en supprimant la nécessité d'une prévention secondaire.

L'exemple de la vaccination contre l'hépatite B, avec l'ajout de la valence à un vaccin existant a clairement montré que ceci permettait d'améliorer l'acceptabilité et la couverture vaccinale. Ceci grâce à un nombre moindre d'injections et la confiance que peut avoir la population dans les vaccinations « historiques ». L'introduction de la valence HPV dans un rappel dTPCa permettrait certainement d'atteindre un résultat identique, probablement favorisé, comme pour l'hépatite B par un laps de temps suffisant par rapport à la polémique initiale.

### iii. *Vaccination des garçons*

Le comité sur l'immunisation du Québec a produit dans son rapport de mai 2013 (88): « La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain au Québec : deux ou trois doses? », une évaluation du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de vaccination dont la vaccination des garçons. Les résultats retrouvaient une stratégie hautement efficace en terme de coût-efficacité pour le schéma vaccinal à deux doses chez les filles pré-adolescentes, cette solution présentait le meilleur ratio parmi toutes les stratégies évaluées.

La vaccination des garçons en complément des filles pré-adolescentes avec un schéma de deux ou trois doses n'était pas jugé économiquement pertinent (au seuil de 40 000\$/QALY) pour un prix du vaccin supérieur à 40\$ par dose, ce qui est le cas depuis la mise sur le marché.

Malgré cet aspect financier défavorable, une grande partie des provinces canadiennes, dont le Québec proposeront la vaccination des garçons dans le courant de l'année 2016.

D'autres pays ont également fait le choix de la vaccination des jeunes filles et des garçons : l'Australie, la Suisse, l'Autriche et les Etats Unis.

Les études, concernant la transmission des HPV des hommes aux femmes, ont permis de déduire des modèles hypothétiques ; qui prévoient que l'ajout des hommes aux programmes de vaccination induirait une prévention de cas supplémentaires de verrues génitales, et de cancers du col de l'utérus chez les femmes (89).

Certaines études laissent également apparaître que la vaccination des garçons permettrait de réduire l'incidence du cancer du col même en cas de CV chez les jeunes filles inférieure à 50% (90). Etant donné les très faibles taux de couverture par la vaccination anti HPV en France, cette voie devrait être étudiée.

La vaccination des garçons permettrait également d'intégrer celle-ci dans le calendrier vaccinal standard de tous les pré-adolescents. Cette différence entre les deux sexes n'existant pas pour d'autres vaccins peut induire une défiance spécifique. Une vaccination de l'ensemble des adolescents et adolescentes la ferait apparaître comme une vaccination de routine, ce qui pourrait permettre d'augmenter la CV.

La vaccination des garçons, plus qu'à titre individuel, présente donc un réel bénéfice collectif, semble-t-il particulièrement marqué lorsque la CV des filles est basse. L'intérêt de cette immunité de groupe devrait être mis en avant. Cependant ce bénéfice collectif peut être perçu négativement du fait des conceptions individualistes de la société française par rapport à la santé. Ceci est encore plus marqué concernant la vaccination, les données de l'OMS publiées en 2008 classaient la France au 8<sup>ème</sup> rang européen (sur 25 états) concernant la CV pour le DTCaP (ce malgré l'obligation vaccinale), et au 17<sup>ème</sup> rang pour le ROR.

#### *iv. Adaptations de l'offre vaccinale et du suivi du statut vaccinal*

85% des vaccinations sont faites par des médecins libéraux en France. La population échappant à la vaccination à HPV est également celle qui échappera au système de dépistage (filles de femmes jeunes, de bas niveau socio-économique, nées de parents étrangers), or les structures de soins couvrant cette tranche de population sont rares.

Les pays atteignant de hauts scores de CV concernant les HPV proposent une offre de vaccination en collectivité :

- en milieu scolaire au Royaume Uni, au Canada, en Australie, en Nouvelle Zélande, en Suède ;
- dans des centres de santé publique en Norvège, au Danemark ou en Finlande.

L'intérêt de ces lieux de vaccination dans des collectivités pourrait être efficient, particulièrement sur les populations qui échappent à la vaccination dans le système libéral.

Le HCSP soulignait l'intérêt de proposer de nouveaux lieux de vaccination dans les collectivités, et proposait d'ajouter une offre de vaccination contre les infections HPV en milieu scolaire (55).

Malgré tout, la suspension de la campagne de vaccination contre l'hépatite B en 1998 a fortement marqué les esprits, tout comme l'échec récent de la vaccination contre la grippe H1N1 dans les centres de vaccination.

Le recours à une vaccination de masse paraît donc difficile à mettre en place dans l'immédiat, du fait de ces antécédents de polémiques.

Les différents scandales sanitaires (sang contaminé, Mediator) ont par ailleurs fortement impacté la confiance de la population envers les autorités compétentes. Dans le contexte actuel, la vaccination à titre individuel reste probablement la solution suscitant le moins de défiance de la part des patients.

La connaissance du statut vaccinal peut également poser problème, la population ciblée par la vaccination HPV ne se soucie que peu de santé et reste relativement dépendante des parents en ce qui concerne ce statut.

Le support (carnet de santé ou de vaccination) n'est le plus souvent pas présenté au professionnel de santé, ce qui peut constituer un frein à la vaccination en cas de changement de médecin traitant par exemple. La perte de ces documents pose aussi de réelles difficultés dans le suivi du statut.

L'adoption d'un support dématérialisé comme le carnet de vaccination électronique pourrait être développé plus largement ou généralisé. Ceci permettrait également d'obtenir une source de renseignement non négligeable concernant la couverture vaccinale.

L'intégration des vaccinations à un dossier médical personnel opérationnel et efficient serait également un plus pour le suivi de la vaccination et plus globalement de tous les actes de prévention.

L'intégration du statut vaccinal à la carte vitale faisait également partie des pistes évoquées par l'INVS dans son rapport sur la mesure de la couverture vaccinale.

#### *v. Modification du calendrier vaccinal*

Plusieurs mesures ont été prises afin d'améliorer la couverture vaccinale, et de mieux cibler les populations où le vaccin est le plus efficient.

L'âge de rattrapage a été modifié passant de 23 à 19 ans depuis 2012, en prenant en compte la moyenne de l'âge des premiers rapports sexuels et l'efficacité diminuée du vaccin dans les populations de femmes non naïves d'infection à HPV.

La recommandation concernant la population cible était également adaptée ; entre 2007 et 2012 la vaccination était recommandée à 14 ans, dans le but d'améliorer la CV, la population cible passait ensuite aux jeunes filles de 11 à 14 ans. Cette modification permettait de faire coïncider l'initiation de la vaccination et le rappel d'TP, tout en prenant en compte les dernières données d'immunogénicité.

Jusqu'ici ces modifications n'ont pas eu l'effet escompté puisque la CV continue à chuter dramatiquement.

La passage au schéma à deux doses pour les jeunes filles de 11 à 14 ans aurait également dû faciliter la vaccination avec une meilleure acceptabilité, là aussi cette mesure prise en même temps que la modification de l'âge cible n'a pas été suivie d'effet concernant la CV (65).

Depuis février 2014 l'AMM des vaccins contre les HPV autorise la vaccination à partir de 9 ans, tout en recommandant un début de vaccination entre 11 et 14 ans.

Actuellement, la vaccination contre les HPV reste empreinte d'une connotation sexuelle, aborder ce thème de la sexualité avec une population d'adolescentes semble difficile pour une part non négligeable des médecins, 11% d'après l'étude de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) concernant l'attitude et les pratiques des médecins généralistes (91).

La recommandation initiale des vaccins portait d'ailleurs une référence à l'activité sexuelle, et ce uniquement en France.

L'abaissement de l'âge de la vaccination à 9 ans pourrait permettre de « déssexualiser » cet acte, mais en perdant l'avantage de la synchroniser avec le rappel dTPCa.

On peut noter que les taux de vaccination concernant les autres vaccins recommandés sont meilleurs dans les populations les plus jeunes (exemple du vaccin contre le méningocoque ou l'hépatite B), que dans les populations d'adolescents, un nouvel abaissement de l'âge pourrait potentiellement permettre une meilleure adhésion.

La décision serait alors prise par les parents, sans le consentement de la jeune fille.

Le Québec a déjà adopté une vaccination précoce à partir de 9 ans du fait d'études d'immunogénicité montrant une réponse immunitaire plus importante à la préadolescence que plus tardivement.

Par ailleurs, plusieurs études concernant l'immunogénicité des vaccins de première génération commencent à être disponibles, elles laissent augurer une efficacité du vaccin dans les populations naïves d'infection HPV même avec une seule dose (92-94). Un schéma à une seule dose, si les résultats des études étaient confirmés, pourrait induire une meilleure acceptabilité de cette vaccination, une diminution des coûts et une meilleure couverture vaccinale.

#### *vi. Combattre les réticences des médecins suite aux polémiques*

Une très large majorité de médecins se déclarait spontanément favorable ou très favorable à la vaccination en général dans différentes études (97% dans l'étude de la DREES et le Baromètre Santé médecins généralistes de l'INPES). Celles-ci retrouvaient également un engagement fort en faveur de la vaccination, avec neuf médecins sur dix sondés qui estimaient que leur rôle était d'inciter les patients à se faire vacciner même en cas de réticence.

Cependant même si une immense majorité des sondés de l'étude de la DREES faisaient confiance aux agences de santé (90%), 53% d'entre eux pensaient malgré tout que celles-ci étaient influencées par l'industrie pharmaceutique, ce qui signait l'émergence d'une certaine méfiance par rapport aux décideurs des politiques de santé (91).

Malgré cette très nette majorité de praticiens en faveur de la vaccination, cette étude retrouvait 16% de médecins « modérément confiants » et 8% « peu confiants » à l'égard de la vaccination. Ainsi près d'un quart des sondés (n=1574) pensaient que différents vaccins pouvaient être responsables de pathologies graves.

Cette hésitation s'ajoutait à la défiance de la population par rapport à certaines vaccinations polémiques ; en effet le médecin généraliste est l'acteur principal de la vaccination en France et reste le pivot de la décision du patient.

Cette défiance envers les vaccins, chez certains médecins généralistes, est marquée par les polémiques passées et actuelles et porte sur la crainte d'effets indésirables pour leurs patients, avec un rapport bénéfice/risque de ces vaccins jugé insuffisant. Ce phénomène n'est pas retrouvé avec les vaccins obligatoires (95-97).

L'étude de la DREES est particulièrement intéressante concernant les vaccins HPV, 59 % des participants déclaraient que les connaissances sur les risques de ces vaccins manquaient, et ce malgré de très nombreuses études de pharmacovigilance publiées dans le monde et de nombreux avis et rapports établis par les agences de santé françaises (91). Par ailleurs il était noté une baisse de la proposition systématique de la vaccination contre les HPV entre l'enquête Baromètre santé médecins généralistes de 2009 et celle de la DREES : 52,1% en 2009 contre 45% en 2014 (98).

D'autres études d'opinions confirmaient ce phénomène (99-101), comme celle réalisée par l'URPS médecins libéraux des Pays de la Loire (102). 81% du panel (n=2900) se déclarait favorable à la vaccination mais 57% exprimait également un manque de connaissances sur les risques des vaccins contre les HPV et 20% avaient des doutes sur son efficacité.

Une partie non négligeable restait donc septique quant aux risques potentiels des vaccins HPV malgré la littérature sur le sujet. 37% estimaient des liens entre vaccination et survenue d'une SEP peu probables, mais 3% l'estimaient assez probable dans cette étude.

Ces différentes enquêtes et articles laissent à penser qu'une certaine défiance envers les vaccins, particulièrement contre les HPV, s'installe également chez une part non insignifiante de médecins. Qui s'ajoute à celle envers l'industrie pharmaceutique, probablement causée par certains scandales sanitaires récents (affaire Médiator notamment).

#### *vii. Lutter contre la crainte des effets indésirables et le manque d'information*

Différentes enquêtes montrent que les jeunes femmes non vaccinées redoutent principalement les effets secondaires de la vaccination ou doutent de l'efficacité des vaccins anti HPV.

Dans l'enquête Nicolle de 2006 (23), près d'un quart des personnes interrogées étaient d'accord (plutôt ou tout à fait) avec l'idée que les vaccinations étaient faites uniquement parce que cela rapportait de l'argent aux laboratoires pharmaceutiques. Cette notion de défiance envers la vaccination était donc présente avant la polémique concernant spécifiquement les vaccins HPV.

Le prix des nouveaux vaccins ne pouvait que conforter les septiques de l'époque dans leur raisonnement. Ceci pouvait également refléter un manque de confiance de cette population envers les autorités sanitaires autorisant la commercialisation de ces spécialités onéreuses.

L'étude de Sabiani et al. menée en région PACA montrait que les raisons invoquées par les jeunes femmes refusant la vaccination étaient : la peur d'éventuels effets secondaires liés à la vaccination pour 42,4 %, et le manque d'information concernant les vaccins pour 44,8 % (103).

Ce dernier point est paradoxal puisque l'étude montrait que près de 90% d'entre elles se considéraient informées sur les HPV et la vaccination.

L'information concernant le vaccin venait principalement des médecins et des médias.

Cette discordance laisse supposer que l'information délivrée n'a pas été jugée pertinente ou que l'efficacité n'apparaît pas suffisante pour une partie non négligeable des jeunes femmes interrogées.

Begue P. mettait en avant, dans un bulletin de l'Académie de Médecine, que la crainte des effets indésirables des vaccins avait remplacé la peur de contracter des maladies souvent méconnues (104).

Il soulignait par ailleurs une inversion du rapport bénéfice-risque chez les patients, le bénéfice individuel étant jugé trop faible par rapport au risque d'hypothétiques effets indésirables ; le bénéfice collectif étant le plus souvent occulté.

Il revenait également le rôle des médias qui n'abordaient le sujet de la vaccination que lors des polémiques et celui des réseaux sociaux dans la diffusion de fausses informations.

Il rappelait par ailleurs que les peurs vaccinales, suite à des controverses persistaient même après les mises au point des autorités sanitaires concernant la sécurité vaccinale, ceci s'était vérifié après la campagne de vaccination contre l'hépatite B en France, et avec la polémique concernant le ROR au Royaume Uni. Le même schéma semble en cours en France avec les vaccins contre les HPV, avec des taux de CV bas et une spécificité relativement franco-française des polémiques vaccinales sur les dernières années.

L'INPES faisait état dans le guide des vaccinations de 2012 de deux enquêtes non publiées réalisées par l'INPES et BVA et par IPSOS pour le Comité Français d'Education pour la Santé (105).

La première mettait en évidence que :

- 55% des sondés étaient d'accord avec l'item « il est très angoissant de se faire vacciner avec un nouveau vaccin, même s'il a été soigneusement testé » ;
- 38 % estimaient qu'« en se faisant vacciner, il est possible d'attraper une forme grave de la maladie contre laquelle le vaccin est censé protéger » ;
- 10 % des personnes interrogées n'adhéraient pas à la proposition : « Les vaccins sont testés pour s'assurer qu'ils sont sans risque » ;
- 17 % n'étaient pas d'accord avec : « un vaccin dangereux serait identifié comme tel lors des essais cliniques ».

Une étude réalisée au Canada dans le même temps avait montré des résultats sensiblement différents avec une faible défiance et une meilleure connaissance de la vaccination.

La sécurité de ces vaccins apparaît donc sous estimée par la population, ceci est utilisé par les associations anti vaccinales pour diffuser des messages anxiogènes. Cette méconnaissance concernant la vaccination est probablement l'une des clés pour lutter contre les polémiques et la défiance vaccinales.

La seconde enquête mettait en évidence comme réticences à la vaccination, la peur d'effets secondaires, le fait de connaître une personne ayant été gravement malade suite à une vaccination, le fait que la pathologie couverte par la vaccination soit rare ou peu grave.

Le principal frein supposé était donc un manque d'informations. De nombreuses études de pharmacovigilance sont disponibles concernant les vaccins HPV et ne montrent pas d'augmentation du risque de développement d'une pathologie neurologique ou auto-immune, mais les différentes mises au point des autorités de santé ne sont pas connues du grand public qui garde en mémoire les titres alarmistes des médias, ou la mise sous surveillance de ces vaccins au début de leur commercialisation.

Ce manque de connaissance et le peur d'effets secondaires sont décrits dans d'autres travaux comme les principaux freins à la vaccination (106, 107).

Cette défiance de la population, grandissante d'année en année, est désormais prise en compte par les autorités.

La ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes a lancé un plan d'action pour la rénovation de la politique vaccinale, suite au rapport de Sandrine Hurel sur la politique vaccinale.

Il a donc été décidé la mise en place d'une concertation citoyenne sous la direction du Pr Alain Fischer. Un site web permettra de recueillir les contributions citoyennes, professionnelles, associatives, institutionnelles, celles-ci seront ensuite analysées par un jury de citoyens, de professionnels de santé et d'experts scientifiques. Un débat public national aura lieu dans les suites de ce processus et permettra

d'échanger sur les avis des jurys et le contenu des contributions.

Le comité d'orientation formulera des conclusions sur l'évolution de la politique vaccinale fin 2016, notamment sur l'obligation vaccinale.

Ce plan prévoit également la création d'un comité des parties prenantes, sous l'égide de la Direction Générale de la Santé pour comprendre les réticences éventuelles et anticiper les situations de crise. Un site Internet dédié à la vaccination sera mis en place par la future Agence Nationale de Santé Publique.

Cette action a pour but principal d'assurer une meilleure information du grand public afin de promouvoir la vaccination et de limiter la défiance du grand public vis à vis de celle-ci.

### **b. *Education à la santé : décision partagée***

La décision médicale partagée prend tout son sens dans ce contexte de polémique vaccinale.

Le manque d'information apparaît comme l'un des facteurs principaux dans le refus de vaccination anti HPV, avec la peur des effets indésirables.

L'échange d'informations entre le médecin et la patiente est primordial dans un premier temps pour présenter les éléments de preuve scientifique liés à la sécurité vaccinale et ensuite pour évaluer les différentes options possibles (prévention primaire et/ou secondaire).

Des aides à la décision peuvent être un support utile afin d'appuyer le discours concernant la vaccination.

La plaquette éditée par l'INCa est intéressante avec des messages clairs sur la vaccination anti HPV mais succins (notamment sur la sécurité vacinale), et proposant les deux moyens complémentaires de lutte contre le cancer du col, vaccination et FCU.

Cependant cette aide décisionnelle s'adresse aux mères et non à la population concernée des jeunes filles de 11 à 14 ans. Une plaquette d'information à destination des jeunes filles pourrait également être un moyen intéressant pour aborder le sujet directement avec la population concernée et remettrait la personne vaccinée au centre de cet acte.

Des études montrent que des aides peuvent induire une meilleure connaissance du sujet, et donc une meilleure adhésion à la thérapeutique, notamment en ce qui concerne la vaccination. Cette adhésion paraît également renforcée par une information personnalisée (108,109).

L'étude de la DREES sur les attitudes et pratiques des médecins généralistes face à la vaccination montrait que près de 80% des généralistes étaient demandeurs d'outils de communication et d'information à destination de leur patientèle (91).

La demande portait principalement sur un argumentaire sur les bénéfices et les risques des vaccins, qui sont les principales sources d'inquiétude des patients.

Une comparaison de la fréquence des effets indésirables possibles entre la vaccination à HPV et des vaccinations déjà effectuées auparavant dans le calendrier vaccinal pourrait par exemple permettre de rendre la notion de risque plus tangible et donc plus acceptable, sans l'occulter.

Il pourrait également être intéressant de mettre en parallèle les taux d'effets indésirables graves des vaccins par rapport à d'autres médicaments, pourtant nettement mieux acceptés dans la population comme les psychotropes ou les analgésiques de pallier II.

Cette étude mettait aussi en évidence que seulement 46,2 % des médecins généralistes étaient à l'aise pour apporter des explications aux patients sur les adjuvants vaccinaux, qui reste la principale source de défiance actuelle.

Un message clair et accessible concernant l'aluminium vaccinal à destination des patients et des parents paraît donc nécessaire.

L'aluminium vaccinal apparaît comme le fer de lance des mouvements anti vaccinaux. La plupart des patients ont peu de défiance envers les vaccins obligatoires ou anciens comme le DTP, mais sont nettement plus méfiants envers les vaccins récents.

Le mécanisme d'action des vaccins et le rôle de l'aluminium sont pourtant identiques dans les deux cas, et le taux par dose est également équivalent dans les spécialités commercialisées en France.

Des campagnes de communication concernant la sécurité des adjuvants pourraient donc être utilisées pour assurer le public du caractère infondé scientifiquement de ces polémiques.

Plusieurs documents édités par l'INPES mériteraient une plus large promotion dans les cabinets de médecine générale et dans les pharmacies. La brochure « Comprendre la vaccination » revient simplement et de façon complète sur la vaccination : ses buts, le principe de fonctionnement des vaccins mais aussi sur la nécessité d'une vaccination de masse pour éviter la résurgence de pathologies, ou encore sur la nécessité des vaccins recommandés pour garantir une immunité de groupe, hélas ce document reste peu accessible au grand public.

D'autres documents plus succins, de types flyers, ciblent les vaccinations ayant connu des polémiques comme celles concernant l'hépatite b ou les HPV avec des messages récapitulatifs simples : « un vaccin efficace », « un vaccin nécessaire », « un vaccin simple », « un vaccin bien toléré/sans danger », « un vaccin remboursé ». Les messages de ce type apparaissent comme percutants et nécessaires dans ce contexte de défiance d'aggravation progressive.

Concernant le contexte spécifique de la consultation de médecine, un temps de consultation suffisamment long, voir une consultation exclusive consacrée à cette vaccination paraît nécessaire.

Le manque de temps étant le principal frein à la décision partagée selon les professionnels de santé (110).

Les questions tant sur les effets secondaires potentiels, véhiculés par les médias que sur l'efficacité du vaccin sont potentiellement chronophages. Elles nécessitent des références scientifiques, que le prescripteur devra rendre accessibles à la patiente et/ou à ses parents.

La nécessité du suivi par FCU devra également être abordé, or celui-ci est parfois difficile à assimiler, les patientes pouvant penser être totalement protégées par le vaccin.

Ce temps permet également au médecin d'évaluer des connaissances de la patiente et la représentation du vaccin sujet à polémique. Un temps suffisamment long permettra alors un échange serein et une valorisation de l'opinion du patient.

Une étude a par ailleurs montré qu'un temps de consultation trop court avec un adolescent pouvait provoquer un sentiment de ne pas être pris en compte (111), ce qui pourrait conduire à une opposition à la proposition thérapeutique.

Le modèle paternaliste, paraît difficilement applicable pour la vaccination. Une prise de décision unilatérale paraît vouée à l'échec et pourrait induire une réaction anxigène de la patiente avec une défiance encore plus grande du fait de l'absence d'échange entre les deux protagonistes.

La décision partagée apparaît la plus adaptée à cette situation, la préférence des patients allant clairement à une implication dans la prise de décision concernant leur santé (112).

Cet élément a également été mis en évidence dans des enquêtes d'opinion françaises (113).

Du fait de la population cible de la vaccination, la volonté de la jeune patiente devrait également être prise en compte, même s'il est parfois difficile de faire accepter et comprendre une vaccination, qui reste très abstraite et dont le bénéfice paraît lointain pour un public jeune. Cette recherche de consentement du patient mineur est d'ailleurs inscrite dans l'article L.1111-4 du Code de santé publique.

Cette volonté devient de plus en plus importante dans la population concernée par le rattrapage, du fait de l'association entre HPV et sexualité. Dans l'étude menée par la DREES concernant le vaccin contre les HPV, 26 % des médecins considéraient que la présence d'un parent compliquait la consultation avec une adolescente, et 11 % étaient réticents à aborder le thème de la sexualité avec celles-ci.

Ce frein lié à la présence d'un parent était également identifié comme pouvant mettre en jeu la qualité de la relation médecin-adolescent (111).

Plusieurs études et articles internationaux et français montrent une corrélation entre vaccination des jeunes filles et participation de leurs mères aux campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus. (112, 113)

Ainsi une étude de l'INVS montrait que les jeunes filles dont les mères n'avaient pas eu de dépistage récent avaient deux fois moins de chances d'être vaccinées que celles de mères avec un dépistage récent (114).

Les résultats étaient identiques à celle d'une étude basée sur les déclarations de médecins généralistes en Rhône-Alpes (115).

Les milieux socio-économiques les moins favorisés sont donc ceux qui recourent le moins au dépistage par FCU et à la vaccination contre les infections HPV. Un effort particulier d'éducation à la santé devrait donc cibler ces populations. Le recours à la vaccination en milieu scolaire pourrait permettre de combler cette inégalité sociale.

Un site internet dédié à la vaccination devrait être créé par la future Agence Nationale de Santé Publique, qui regroupera l'INVS et l'INPES ; ce site comprendrait deux volets, l'un dédié au grand public, l'autre aux professionnels de santé.

Un tel support paraît indispensable, ne serait-ce que pour l'information des patients et des effecteurs de la vaccination.

Ce site permettra probablement d'apporter le message clair manquant concernant la sécurité des adjuvants, et donc de contrer les messages diffusés par les sites anti-vaccinaux.

Mais une politique gouvernementale identique à celle appliquée pour le site officiel d'information concernant l'interruption volontaire de grossesse pourrait être nécessaire. Celui-ci qui avait du bénéficier d'un référencement payant afin d'apparaître avant les sites anti interruption.

La problématique est effectivement la même à savoir des mouvements d'opposition très actifs sur internet et employant des noms de domaines aux titres volontairement ambigus (par exemple : [www.infovaccin.fr/](http://www.infovaccin.fr/), [www.info-vaccination.be](http://www.info-vaccination.be), [www.infovaccins.ch](http://www.infovaccins.ch) pour les sites anti vaccinations ou [www.ivg.net](http://www.ivg.net), [www.ecouteivg.org](http://www.ecouteivg.org) pour les mouvements anti interruption de grossesse), et n'hésitant pas à utiliser un référencement payant afin de délivrer des argumentaires biaisés et orientés aux internautes.

La consultation nationale mise en place sur l'année 2016 va également dans le sens d'une participation des patients sur ce thème de la vaccination, cependant il est fort probable que la mobilisation des anti vaccins soit forte sur cette plate forme ce qui pourrait biaiser les résultats pour cette partie de la consultation.

L'Académie nationale de médecine et le Conseil national de l'ordre des médecins ayant déjà fait part de leur avis, ils estimaient qu'une remise en cause de l'obligation vaccinale n'était pas pertinente ; ils recommandaient même une exigibilité de vaccination pour certaines situations (établissements scolaires, voyages, épidémies etc.).

Le concept d'Evidence-Based Medicine et de décision partagée semblent donc les plus à même de fournir des réponses aux patient, tout en les impliquant pleinement dans le processus de vaccination. L'objectif étant de promouvoir le bénéfice collectif et individuel de la vaccination auprès des patients afin de favoriser une immunité de groupe la plus importante possible.

## Conclusions

L'infection à papillomavirus est à ce jour la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles au monde, elle est le responsable exclusif des lésions du cancer du col de l'utérus.

Les papillomavirus oncogènes, en plus des localisations génitales sont également de plus en plus fréquemment associés à des néoplasies oropharyngées et anales.

Le dépistage clinique reste indispensable, la vaccination apparait comme un moyen complémentaire dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus, en prévenant l'apparition de lésions de haut grade.

Les vaccins ont fait l'objet de plusieurs polémiques en France, la plupart remettent en cause l'utilisation de l'aluminium. Les vaccins contre les papillomavirus n'ont pas échappé à ce phénomène de défiance. Ils sont actuellement les plus cités dans la polémique du fait de leur inclusion à la liste des médicaments sous surveillance renforcée, de diverses plaintes et du lobbying anti vaccinal.

Notre travail bibliographique a démontré que la polémique vaccinale n'avait pas à ce jour de justification scientifique et qu'elle impacte les taux de couverture vaccinale. Les taux de vaccination contre les infections à papillomavirus sont faibles dans l'hexagone, moins de 20% pour le schéma complet, contrairement à la plupart des autres pays européens qui atteignent des objectifs suffisants à une immunité de groupe.

Des solutions devront donc être trouvées pour contrer cette défiance grandissante envers la vaccination, particulièrement marquée pour les vaccins HPV.

L'évolution du calendrier, de la composition, et de la population cible des vaccins sont des pistes à explorer pour améliorer la couverture vaccinale.

L'amélioration de celle-ci passera principalement par une meilleure information des patients sur la sécurité et le bénéfice à attendre des vaccins.

La mise en place du processus de décision partagée qui implique la transmission d'une information médicale pertinente, permettrait probablement d'éclairer les choix des patients, et d'améliorer la couverture vaccinale.

Le rôle du médecin généraliste est central dans ce processus.

Ces vaccins ont également une grande importance pour les pays en voie de développement ; l'incidence du cancer du col de l'utérus est forte dans ces populations, qui ne disposent qu'exceptionnellement de moyens de dépistage par manque de financements et d'infrastructures. La vaccination reste le seul moyen de lutte contre cette néoplasie à court et moyen terme pour ces états.

Le Président du jury,

**Professeur Serge DOUVIER**  
Chef de Service  
Service de chirurgie gynécologique et oncologique  
Pôle de gynécologie-obstétrique  
et biologie de la reproduction  
CHU DIJON  
BP 77908 - 21079 DIJON CEDEX

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 9 MARS 2016

Le Doyen

  
Pr. F. HUET

# Références bibliographiques

1. Baker, JP. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986. *Vaccine*. 2003;21:4003-4010.
2. Poland GA, Jacobson RM. The Age-Old Struggle against the Antivaccinationists. *N Engl J Med*. 2011;364(2):97-9.
3. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of blood and brain mercury levels in infant monkeys exposed to methylmercury or vaccines containing thimerosal. *Environ Health Perspect* 2005;113:1015-1021.
4. Stephen D, Sugarman, J.D. Cases in Vaccine Court - Legal Battles over Vaccines and Autism, *N Engl J Med* 2007 ; 357 :1275-1277.
5. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292 :2478-81.
6. Gourier Fréry C, Fréry N, Berrebi A, Cordier S, Garnier R, Isnard H, et al. Aluminium. Quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques. Volet épidémiologique de l'expertise collective InVS-Afssa-Afssaps. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. [Consulté le 24/09/2014]. 184 p. Disponible : [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=5960](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5960)
7. Anderberg D, Chevalier A, Wadsworth J. Anatomy of a Health Scare: Education, Income and the MMR Controversy in the UK. *Journal of Health Economics*. 2011; 30: 515-530.
8. Health Protection Agency Epidemiological. Data Measles Mumps Rubella [consulté le 03/10/2014]. Disponible : [http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/tvaccination/cover.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/tvaccination/cover.htm)
9. The Health Protection Division of Public Health Wales. Uptake of scheduled childhood vaccination [consulté le 03/10/2014]. Disponible : <http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=457&pid=54144>
10. Hamilton M, Corwin P, Gower S, Rogers S. Why do parents choose not to immunise their children? *NZ Med J* 2004;117(1189):U768.

11. Brown KF, Long SJ, Ramsay M et al. UK parents' decision-making about measlesmumps-rubella (MMR) vaccine 10 years after the MMR-autism controversy: a qualitative analysis. *Vaccine*. 2012; 30: 1855-64.
12. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. *Vaccine* 2010;28(26):4235-48.
13. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism Occurrence by MMR Vaccine Status Among US Children With Older Siblings With and Without Autism. *JAMA*. 2015;313(15):1534-1540
14. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H, Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study, *Neurology*, Sep 14 2004, 63(5), 838-842.
15. AFSSAPS, Vaccins contre l'hépatite B : résumé des débats de la commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004, 2004.
16. Réunion de consensus : Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris : Faculté de médecine Xavier-Bichat, mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003. Texte des recommandations. Anaes-Inserm, 2003.
17. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à la vaccination contre l'hépatite B du 2 octobre 2008. Haut Conseil de la Santé Publique, 2008.
18. Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2007;6:45-9.
19. Denis F, Cohen R, Martinot A, Stahl JP, Lery T, Le Danvic M, et al. Evolution of hepatitis B vaccination coverage rates in France between 2008 and 2011. *Med Mal Infect* 2013;43:272–8.
20. Guthmann JP, Fonteneau L, Collet M, Vilain A, Ragot M, Guignon N, et al. Couverture vaccinale hépatite B chez l'enfant en France en 2014: progrès très importants chez le nourrisson, stagnation chez l'adolescent. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015 [consulté le 25/08/2015].;(26-27):499-504. Disponible : [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/26-27/2015\\_26-27\\_4.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/26-27/2015_26-27_4.html).
21. Gautier A, Lydié N, Jestin C, Pulcini C, Verger P. Vaccination contre l'hépatite B : perceptions et pratiques de médecins généralistes, France, 2014. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015 [consulté le 26/08/2015];(26-27):492-8. Disponible : [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/26-27/2015\\_26-27\\_3.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/26-27/2015_26-27_3.html)

22. Limousi F, Gautier A, Cogordan C, Nugier A, Jestin C, Lydié N. Les réticences des parents face à la vaccination contre l'hépatite B en France : une enquête en ligne auprès de 5 922 parents, 2013. Bull Epidemiol Hebd. 2015 [consulté le 26/10/2015];(26-27):485-91. Disponible : [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/26-27/2015\\_26-27\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/26-27/2015_26-27_2.html)
23. Gautier A., Jauffret-Roustide M., Jestin C. (sous la dir.) Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux. Saint-Denis : INPES, coll. Études santé, 2008 : 252 p.
24. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach J.F. Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 Bull.Acad.Natl.Med.2012.196 :1177-1181. [consulté le 14/08/2014]. Disponible : <http://www.academiedecine.fr/publication100100054/>
25. 67th report of the joint FAO/WHO expert Committee on food additive. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 940 (Rome 2006) 2012 [consulté le 18/08/2014]. Disponible : <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/reports/trs940.pdf>
26. Flarend RE, *et al.* In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using <sup>26</sup>Al. Vaccine 1997; 15(12-13): 1314-18.
27. Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. Vaccine. 2002; 20: S13-S17.
28. Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminium pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. Vaccine. 2011; 29:9538-43.
29. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, *et al.* Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet 1998; 352: 347-52.
30. Chérin P, Laforet P, Gherardi RK, *et al.* La myofasciite à macrophages : description, hypothèses étiopathogéniques. Rev Med Interne 1999 ; 20 : 483-89.
31. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, *et al.* Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001; 124: 1821-1831.
32. Authier FJ, Chérin P, Creange A, *et al.* Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. Brain 2001; 124: 974-83.
33. Rimaniol AC, Gras G, Verdier F, *et al.* Aluminum hydroxide adjuvant induces

macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type. *Vaccine*. 2004; 22: 3127-35

34. Rimaniol AC, Gras G, Clayette P. In vitro interactions between macrophages and aluminum-containing adjuvants. *Vaccine*. 2007 ;25: 6784-92.

35. Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F. Long-term oral intake of aluminium or zinc doesnot accelerate Alzheimer pathology in AbPP and AbPP/tau transgenic mice. *Neuropathology*. 2011; doi:10.1111/j.1440-1789.2011.01274.

36. Haut Conseil de la Santé Publique. « Aluminium et vaccins ». Collection « Avis et rapports » ; 11 juillet 2013 [consulté le 30/10/2015]. Disponible : [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130711\\_aluminiumetvaccins.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130711_aluminiumetvaccins.pdf)

37. Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchic C , et al. Aluminum assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminum containing vaccines in the Cynomolgus monkey. *Vaccine*. 2005; 23:1359-67.

38. Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogoui I, Coquet I, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagicmyofasciitis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, 569-570.

49. Cherin P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforet P, Eymard B et coll. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1520-1526.

40. WHO Vaccine safety advisory commitee. Macrophagic myofasciitis and aluminium containing vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 1999, 74, 337-340.

41. WHO Vaccine safety advisory commitee. Aluminium containing vaccines and macrophagic myofasciitis. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2002, 77, 389-394.

42. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Synthèse des débats de la séance extraordinaire du Conseil scientifique de l'Afssaps du 5 mai 2004.

43. Siegrist CA. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. *Bull Acad Ntle.Med*. 2003; 187: 1511-22.

44. Ward JK, Peretti-Watel P, Larson HJ, Raude J, Verger P. Vaccine-criticism on the internet: new insights based on French-speaking websites. *Vaccine*. 2015 Feb 18;33(8):1063–70.

45. Bergeron C, Ferenczy A, Richart R. Underwear: contamination by human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1990;162(1):25-29.
46. Tseng C, Liang C, Soong Y, Pao C. Perinatal transmission of human Papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):92-96.
47. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Actualisation 2008. InVS [consulté le 12/08/2014]. [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3243](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3243)
48. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):428-32.
49. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30(2):139-46.
50. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S42-S51.
51. InVS. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012-Tumeurs solides.2013 [consulté le 12/08/2014]. Disponible : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
52. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006 08/31;24 Suppl 3(0264-410):S3/11,S3/25.
53. 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;189(1):12-9.
54. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm. Infect* 2000;76:162-8.
55. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination contre les infections à papillomavirus humain. HCSP; 2014 [consulté le 11/07/2014]. Disponible: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>.

56. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, Labauge P, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* . 2014;275:398–408.
57. 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;271:193–203.
58. Scheller NM, *et al.* Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine and the Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2014;312(2):187.
59. Klein NP, *et al.* Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:1140-8.
60. Arnheim-Dahlström L, *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. *BMJ*;347 ():f5906
61. ANSM/CNAMTS - Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique, Rapport final, septembre 2015 [consulté le 14/09/2015]. Disponible : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>
62. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):54-61.
63. Report from the Danish Health and Medicines Authority for consideration by EMA and rapporteurs in relation to the assessment of the safety profile of HPV-vaccines. 04/09/2015
64. HCSP. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent. 14 décembre 2007 [consulté le 08/08/2014]. Disponible : [http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcspa20071214\\_Papillomavirus.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf)
65. HCSP. Avis relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus. 21 octobre 2011[consulté le 08/08/2014]. Disponible : [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021\\_gardasil.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021_gardasil.pdf),

66. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013; 11:227.
67. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, Whiteman DC. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014; 348: g1458.
68. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis.* 2012; 206(11): 1645-51.
69. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, Unger ER. 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; 208(3): 385-93.
70. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, Beddows S, Gill ON. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013; 32(1): 26-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.085.
71. J. Sicsic and C. Franc, "Obstacles to the uptake of breast, cervical, and colorectal cancer screenings : what remains to be achieved by French national programmes?," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 14, p. 465, Jan. 2014
72. K. Haguenoer, S. Sengchanh, J. Boyard, R. Fontenay, H. Marret, and A. Goudeau, "Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme : a randomised trial," *Br. J. Cancer*, no. August, pp. 1–10, 2014.
73. L. Piana, F.-X. Leandri, L. Le Retraite, P. Heid, C. Tamalet, and H. Sancho-Garnier, "[HPV-Hrdetection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening. Results of a pilot programme in Bouches-du-Rhône].," *Bull. Cancer*, vol. 98, no. 7, pp. 723–31, Jul. 2011.
74. H. Sancho-Garnier, C. Tamalet, P. Halfon, F. X. Leandri, L. Le Retraite, K. Djoufelkit, P. Heid, P. Davies, and L. Piana, "HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France.," *Int. J. Cancer*, vol. 133, no. 11, pp. 2681–7, Dec. 2013.

75. N. Duport, I. Gremy, and E. Salines, "Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus," *Bull. épidémiologique Hebd.*, vol. 13–14–15, pp. 228–234, 2014.
76. Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. 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 — Mars 2007. Saint-Maurice : InVS. Novembre 2008 [consulté le 13/03/2015]. Disponible : [www.invs.sante.fr/publications/2008/modelisation\\_hpv/rapport\\_modelisation\\_hpv.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/modelisation_hpv/rapport_modelisation_hpv.pdf)
77. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Étude médico-économique /Phase 1, appui à la décision, INCa, décembre 2015.
78. Labazée G. La politique vaccinale de la France. *Commission des affaires sociales*. 2012 [consulté le 13/03/2015]. 161p.  
Disponible : <http://www.senat.fr/rap/r12-351/r12-3511.pdf>
79. Dossier thématique « Couverture vaccinale » [consulté le 24/12/2015] :  
Disponible : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale>.
80. Fonteneau L., Guthmann J.P., Lévy-Bruhl D., 2013, « 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 », *BEH*, 8-9, p. 72-76.
81. Lions C, Pulcini C, Verger P. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. *Med Mal Infect* 2013 ;43 :49-51.
82. Fonteneau L, Ragot M, Parent du Châtelet I, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Timely monitoring of human papillomavirus vaccination coverage using reimbursement data following public concerns about vaccine safety. *BMC Public Health*. 2015 Dec 12;15(1):1233.
83. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Country. Summary Report 2015-12-23.
84. Grandahl M, Tyden T, Rosenblad A, Oscarsson T, Nevéus T, Stenhammar C. School nurses' attitudes and experiences regarding the human papillomavirus vaccination programme in Sweden: a population-based survey. *BMC Public Health* 2014, 14:540

85. Denis F, Cohen R, Stahl JP, Martinot A, Dury V, Le Danvic M, et al. Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopie®. Data. *Med Mal Infect* 2014 ; 18-24.
86. L'impact des campagnes antivaccinales sur les couvertures vaccinales Joel Gaudelus et Alain Martinot 18<sup>ème</sup> journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire
87. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health* 2015, 15:453.
88. Institut national de santé publique. La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses. Mai 2013 [consulté le 03/04/2015]. Disponible : [http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1683\\_VaccinPreAdoVPHQc\\_2ou3Doses.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1683_VaccinPreAdoVPHQc_2ou3Doses.pdf).
89. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper: Grading of scientific evidence (males). *WER*. 2009 04/10;15:118
90. Brisson M, Van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis*. 2011;204: 372-376.
91. Collange F, Fressard L, Verger P, Gautier A, Jestin C, Agamaliyev E, et al. Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes [en ligne]. DREES; 2015 [consulté le 03/04/2015]. 8p (études et résultats). Disponible : <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>
92. Could one dose of bivalent HPV vaccine prevent cervical cancer? Brotherton J.M.L. (2015) *The Lancet Oncology*, 16(7): 739-740.
93. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2015, doi.org/10.1016/ S1470-2045(15)00414-3.
94. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol* 2015;16:775-86.
95. Partouche H. et al., 2012, "Vaccination against hepatitis B in children: survey on knowledge, opinions, and practices of general practitioners in Île-de-France in 2009",

Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie, 19(2), p.111-117.

96. François M. et al., 2011, "Hépatite B virus vaccination by French family physicians", *Médecine et Maladies infectieuses*, 41(10), p.518-525.

97. Vadaparampil S.-T. et al., 2014, "Physicians human papillomavirus vaccine recommendations, 2009 and 2011", *American Journal of Preventive Medicine*, 46(1), p.80-84.

98. Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis : Inpes; 2011 [Consulté le 26/09/2014]; 266 p.

Disponible: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1343.pdf>.

99. Collange, F., Fressard, L., Pulcini, C., Sebbah, R., Peretti-Watel, P., & Verger, P. (2016). General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine*, 34(6), 762-768.

100. Lutringer-Magnin, D., Kalecinski, J., Barone, G., Leocmach, Y., Regnier, V., Jacquard, A.C., et al Human papillomavirus (HPV) vaccination: perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine*, 29(32), 5322-5328.

101. Bouvret, P., Mouglin, C., Prétet, J. L., Meurisse, A., Bonnetain, F., & Fiteni, F. (2016). Pratiques et attitudes des médecins généralistes de Besançon vis-à-vis de la vaccination anti-HPV. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*.

102. Attitudes et pratiques des médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination dans les Pays de la Loire. N° 12. Panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale

ORS Pays de la Loire, URPS-médecins libéraux Pays de la Loire, juin 2015, 8 p.

103. Sabiani, L., Bremond, A., Mortier, I., Lecuyer, M., Boubli, L., & Carcopino, X. (2012). Évaluation de la couverture vaccinale du vaccin anti-hpv: résultats d'une enquête auprès des lycéennes et étudiantes de la région PACA. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 41(2), 136-144.

104. Begue P. Le refus des vaccinations. Aspects actuels en 2012 et solutions en santé publique. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* 196.3 (2012): 603-617.

105. Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Édition 2012. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : 448 p.

106. Morois Perrine. Représentations sociale des infections à papillomavirus humain chez les jeunes femmes de 14 à 19 ans : étude qualitative par méthode de groupe focalisé. Thèse d'exercice : Médecine générale : 2013.
107. Lecoq Audrey. Déterminants de la vaccinaton HPV : Etude qualitative auprès des parents et de leurs jeunes filles. Thèse d'exercice : Médecine générale : Rouen : 2014.
108. Dunn RA, Shenouda PE, Martin DR, Schultz AJ. Videotape increases parent knowledge about poliovirus vaccines and choices of polio vaccination schedules. *Pediatrics* 1998;102(2):e26.
109. Clancy CM, Cebul RD, Williams SV. Guiding individual decisions: a randomized, controlled trial of decision analysis. *American Journal of Medicine* 1988;84(2):283–8.
110. Légaré F, Ratté S, Gravel K, Graham ID. Barriers and facilitators to implementing shared decision-making in clinical practice: update of a systematic review of health professionals' perceptions. *Patient Educ Couns* 2008;73(3):526-35.
111. Bertrand L., Bonnefoy L., Dhiver V., Hod.e V., INTD. L'accueil des adolescents au cabinet de médecine générale .Saint-Denis : INPES, 2007.
112. Chao C, Slezak JM, Coleman KJ, Jacobsen SJ. Papanicolaou screening behavior in mothers and human papillomavirus vaccine uptake in adolescent girls. *Am J Public Health* 2009;99(6):1137-42.
113. Steens A, Wielders CC, Bogaards JA, Boshuizen HC, de Greeff SC, de Melker HE. Association between human papillomavirus vaccine uptake and cervical cancer screening in the Netherlands: implications for future impact on prevention. *Int J Cancer* 2013;132(4):932-43.
114. Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, et al. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016 [Consulté le 02/02/2016]. 48p. Disponible : [www.invs.sante.fr/content/download/121783/430011/version/5/file/rapport\\_determinants\\_socio-economiques\\_vaccination\\_depistage\\_cancer\\_col\\_frottis\\_cervico-uterin.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/121783/430011/version/5/file/rapport_determinants_socio-economiques_vaccination_depistage_cancer_col_frottis_cervico-uterin.pdf)
115. Lutringer-Magnin D, Cropet C, Barone G, Canat G, Kalecinski J, Leocmach Y, et al . HPV vaccination among French girls and women aged 14-23 years and the relationship with their mothers' uptake of Pap smear screening: a study in general practice. *Vaccine* 2013;31(45):5243-9.

**TITRE DE LA THESE :**

ETAT DES LIEUX DE LA VACCINATION CONTRE LES PAPILOMAVIRUS EN FRANCE ET IMPACT DES POLEMIQUES ANTI VACCINALES

**AUTEUR :** Baptiste MOREL

**RESUME :**

L'histoire vaccinale a été marquée par une évolution des obligations et de la législation vaccinale.

Nous avons voulu évaluer l'impact de la polémique, concernant les vaccins anti-papillomavirus, sur les taux de couvertures vaccinales en France. Dans cet objectif, nous avons effectué un travail bibliographique et une analyse des arguments des associations anti vaccins, très actives sur internet.

Ainsi, notre travail montre que la crainte d'effets indésirables vis à vis de ces vaccins est le principal facteur responsable de la baisse de la couverture vaccinale anti papillomavirus.

Nous montrons pourtant que la polémique concernant l'aluminium vaccinal n'a pas de justification scientifique à ce jour.

L'amélioration de la couverture vaccinale passera par une meilleure information des patients sur la sécurité et le bénéfice à attendre des vaccins.

La mise en place du processus de décision partagée qui implique la transmission d'une information médicale pertinente, permettrait probablement d'éclairer les choix des patients, et d'améliorer la couverture vaccinale.

L'évolution du calendrier, de la composition, et de la population cible des vaccins sont également des pistes à explorer.

**MOTS-CLES :**

POLITIQUE DE SANTE-VACCINATION DE MASSE-VACCIN ANTI PAPILOMAVIRUS-  
PARTICIPATION DU PATIENT-SANTE PUBLIQUE.