



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Joël MUHLSTEIN

Le 26 Mars 2009

« MEDECINS ET PATIENTES FACE A L'ARRIVEE DU
VACCIN PROPHYLACTIQUE QUADRIVALENT
POUR LA PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN,
EN MEURTHE-ET-MOSELLE »

Examineurs de la thèse :

Mr Ph. JUDLIN

Professeur

Président

Mr Th. MAY

Professeur

Mr J.-M. HASCOET

Professeur

Juges

Mme J. FRESSON

Docteur en Médecine

Mr Th. ROUTIOT

Docteur en Médecine

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Joël MUHLSTEIN

Le 26 Mars 2009

« MEDECINS ET PATIENTES FACE A L'ARRIVEE DU
VACCIN PROPHYLACTIQUE QUADRIVALENT
POUR LA PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN,
EN MEURTHE-ET-MOSELLE »

Examineurs de la thèse :

Mr Ph. JUDLIN

Professeur

Président

Mr Th. MAY

Professeur

Mr J.-M. HASCOET

Professeur

Juges

Mme J. FRESSON

Docteur en Médecine

Mr Th. ROUTIOT

Docteur en Médecine

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET – Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE – Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT – Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET – Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES – Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER – Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD – Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND – Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN
Professeur de Gynécologie - Obstétrique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Nous vous remercions pour vos conseils et votre soutien.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous sommes très sensibles à l'attention que vous avez portée à notre travail.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de le juger.

Nous vous remercions pour votre implication.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions infiniment de participer au jugement de notre travail.

Nous avons été touchés par votre investissement et votre gentillesse.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Jeanne FRESSON

Docteur en Médecine

Nous sommes heureux que vous ayez accepté de juger notre travail.

Nous vous remercions infiniment pour l'aide que vous nous avez apportée et pour la qualité des informations transmises.

Nous avons été sensibles au temps que vous nous avez consacré malgré votre charge de travail.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Thierry ROUTIOT

Docteur en Médecine

Vous nous avez fait l'honneur de juger notre travail.

Que celui-ci soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre gratitude et notre respect.

Nous vous remercions pour votre sourire, vos encouragements et vos conseils.

A mes parents, pour leur présence, leur amour, leur soutien, et l'éducation dont ils m'ont fait profiter.

A mon frère, pour ses réflexions, sa vivacité d'esprit et sa présence.

A Mika et Mag, Yédid et Jo, Erwan et Virginie, Albert, Farnaz et Nicolas, Anne, dont l'amitié donne également un sens à ce travail.

Aux familles Dahan, Wolff (de Nancy) et Wolf (de Thionville), Rebibo, Israël, Weill, Herrmann, Bennaroch, Rosenfeld, Hersch ... pour leur chaleur, leur gentillesse et leur hospitalité.

Aux Docteurs Rieger et Guillet-May pour leur soutien et la qualité de leur formation.

Aux équipes des services de Gynécologie, de Grossesses pathologiques et des Salle de Naissances de la Maternité Régionale de Nancy, de la Maternité Sainte Croix (Metz) et de l'Hôpital Bel Air (Thionville)

Ainsi qu'aux équipes des services de Chirurgie et des blocs opératoires de l'Hôpital St André (Metz) et de CGU (Nancy)

A Lolotte, Val, Cath, Cathy Stam', Sophie G., la Fred, Sandrine B. ... et tant d'autres

sans qui ces années d'internat n'auraient pas eu la même saveur.

A Mme Suzanne SCHNELL, d'avoir cru en ce travail et de l'avoir soutenu.

A toute ma famille et amis, merci de votre soutien.

SERMENT

« Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

MATERIELS ET METHODE.....	20
RAPPELS ET CONTEXTE.....	23
I] Cancer du col de l'utérus	23
A] Epidémiologie	23
B] Physiopathologie	25
1) PapillomaVirus Humains	25
a) Carcinogenèse [16].....	28
b) HPV et pathologie cervicale en chiffres	31
α) Différences par types d'HPV	33
β) Différences interrégionales [36]	34
c) HPV et autres cancers	34
2) Cofacteurs [16, 22, 30].....	35
a) Cofacteurs environnementaux ou exogènes	35
α) La contraception hormonale [37].....	35
β) Les toxiques	36
γ) La parité [38].....	36
δ) Le comportement sexuel	37
ε) La précarité.....	38
ζ) L'immunodépression.....	38
η) Les coinfections par d'autres agents sexuellement transmis	38
θ) Facteurs nutritionnels.....	38
b) Cofacteurs viraux	38
c) Cofacteurs liés à l'hôte	39
d) Cofacteurs liés au dépistage.....	39
C] Anatomo-pathologie.....	39
1) Lésions précancéreuses	40
2) Cancer	40
II] Dépistage (prévention secondaire)	44
A] Principe	44
B] Principales techniques et rendu des résultats	44
1) Technique.....	44
2) Rendu des résultats	45
C] Performances et limites	46
D] Le dépistage par FCU en France et dans le monde.....	48
E] Détection de l'ADN HPV	50
III] Condylomes ano-génitaux.....	52
A] Epidémiologie	52
B] Clinique	52
C] Physiopathologie	53
D] Traitements.....	53

IV] Vaccination anti-HPV (<i>prévention primaire</i>)	54
A] Pharmacodynamie	54
B] Les produits	56
C] Indications	57
1) GARDASIL®	57
2) CERVARIX®	58
D] Efficacité	59
1) Pourquoi développer un vaccin quadrivalent ?	59
2) Performances	59
a) Introduction	59
b) Efficacité selon l'affection HPV-induite	62
α) Infection	62
β) Lésions	63
β1) Efficacité sur les lésions cervicales liées à HPV	64
β2) Efficacité sur les lésions vaginales et vulvaires liées à HPV	65
c) Efficacité selon le type HPV	66
d) Efficacité selon la région géographique	67
3) Immunogénicité	68
4) Durée d'efficacité	70
a) Vaccin quadrivalent	70
b) Vaccin bivalent	71
5) Protection croisée	72
6) Conclusions concernant le vaccin quadrivalent	73
E] Tolérance et effets secondaires	75
F] Contre-indications	76
G] Acceptation	76
1) Par les patientes	77
2) Par les parents des patientes mineures	78
a) L'acceptation de toute vaccination	79
b) L'acceptation du vaccin anti-HPV	80
c) Facteurs influençant l'acceptation parentale du vaccin anti-HPV	81
d) Croyances parentales influençant leur acceptation	82
e) Les causes des refus de la vaccination anti-HPV	83
3) Par les professionnels de santé	83
H] Couverture vaccinale	85
I] Problèmes et questions en suspens	85
V] Impact de l'introduction de la vaccination anti-HPV et de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin	90
A] Impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin	90
B] Impact de la vaccination anti-HPV	91
1) Couverture	91
2) Age et rattrapage	92
C] Impact de l'organisation du dépistage associée à l'introduction de la vaccination	93
D] Effets de la vaccination sur le dépistage	94
E] Avantages et inconvénients des différentes stratégies	95
RESULTATS	97
I] ANALYSE DES QUESTIONNAIRES MEDECINS	97

A] Taux de participation	98
B] Population médicale concernée	98
1) Type de pratique	98
2) Sexe ratio	99
3) Age et durée d'exercice.....	101
a) Age	101
b) Durée d'exercice	103
4) Dépistage du cancer du col de l'utérus	105
a) Frottis cervico-utérin	105
b) Colposcopie.....	106
5) Patientèle.....	107
a) « Rendement » de consultations.....	107
b) Patientèle féminine.....	109
C] Le vaccin quadrivalent	116
1) Degré de connaissance	116
2) Sources d'information.....	119
3) Accueil du vaccin.....	122
a) Accueil par les praticiens	123
b) Accueil par leurs patientes	130
II] ANALYSE DES QUESTIONNAIRES PATIENTES.....	133
A] Taux de participation	133
B] Population concernée	134
1) Profil démographique.....	134
a) Age	134
b) Activité professionnelle	134
2) Vie sexuelle.....	135
a) Patientes vierges.....	135
b) Age du premier rapport sexuel.....	136
c) Contraception	138
3) Immunodépression	140
4) Echanges avec l'entourage.....	141
5) Contacts médicaux	141
a) « Spécialiste de prédilection ».....	141
b) L'examen gynécologique.....	142
α) Médecin concerné	142
β) Fréquence.....	143
γ) Premier examen gynécologique	144
C] Le vaccin quadrivalent	146
1) Degré de connaissance	146
2) Sources d'information.....	148
3) Accueil du vaccin.....	151
a) Accueil par les patientes.....	151
α) Patientes vaccinées.....	151
β) Effet du remboursement.....	153
γ) Spécialité vaccinnante	154
δ) Motivation dans la population vaccinée.....	155
ε) Refus de vaccination	157
ζ) Motivation dans la population non vaccinée.....	157
b) Accueil par leurs médecins	158

D] Le frottis de dépistage	160
1) Connaissance et mise en pratique du dépistage cytologique du cancer du col utérin par les patientes	160
2) Age au premier frottis	161
3) Cadence des frottis	162
4) Résultats anormaux	162
5) Colposcopie	162
DISCUSSION	164
I] Biais.....	164
II] Analyse des échantillons de répondants.....	166
A] La population médicale	166
1) Taux de participation	166
2) Structure de la population médicale répondante	167
a) Proportion des différentes spécialités.....	168
α) Population cible (Meurthe-et-Moselle, 2008).....	168
β) Population répondante	170
b) Type d'exercice.....	171
c) Sexe ratio.....	172
d) Structure générationnelle	172
e) Patientèle	173
B] La population de patientes.....	175
1) Taux de participation	175
2) Structure de la population de patientes répondantes.....	175
a) Profil démographique.....	175
α) Structure générationnelle	175
β) Activité professionnelle	176
b) Eteillage familial et motivation.....	176
α) « Problèmes de femmes »	176
β) Premier examen gynécologique	177
γ) Motivation à la vaccination anti-HPV	177
c) Profil médical	178
α) Vie génitale	178
β) Immunodépression	180
γ) Contacts médicaux	181
III] Dépistage du cancer du col utérin.....	182
A] Données issues de la population médicale	182
1) Consultations pour pathologie cervicale	182
2) Frottis cervico-utérin.....	182
3) Colposcopie.....	183
B] Données issues de la population de patientes.....	183
1) Dépistage cytologique et grand public.....	183
2) Le dépistage cytologique au quotidien	185
IV] Vaccin quadrivalent anti-HPV	185
A] Connaissance.....	186
1) Des médecins	186

2) Des patientes	189
B] Accueil	191
1) Des médecins	191
2) Des patientes	193
C] Effet du remboursement	196
CONCLUSION.....	198
BIBLIOGRAPHIE.....	200
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	206
FIGURES ET TABLEAUX	208
Figures	208
Tableaux.....	210
ANNEXES.....	213
Annexe 1 : Système Bethesda 2001 (http://screening.iarc.fr/atlasclassifbethesda.php?lang=2)	213
Annexe 2 : Objectif 48 de la Loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004	215
Annexe 3 : Questionnaires patientes et médecins de notre enquête	217

MATERIELS ET METHODE

A un peu plus d'un an de sa commercialisation en France, et six mois après son remboursement par la Sécurité Sociale, nous avons souhaité étudier les particularismes meurthe-et-mosellans de la prescription du GARDASIL[®]. Nous avons profité de cette occasion pour faire le point sur les connaissances du corps médical et des patientes relatives aux pathologies cervicales, ainsi qu'aux récentes avancées dans ce domaine.

Il nous a, en effet, semblé intéressant de nous pencher sur ce progrès médical majeur. Celui-ci a profondément modifié la prise en charge prophylactique et thérapeutique du cancer du col utérin, et la conception de la prise en charge de tout cancer. Nous nous sommes concentrés sur le vaccin commercialisé par le laboratoire Sanofi Pasteur – MSD puisqu'au moment où l'étude a été pensée puis menée, le vaccin CERVARIX[®] développé par Glaxo-Smith Kline n'était pas encore commercialisé en France. Nous pourrions toutefois extraire certaines données, issues de l'analyse de l'enquête, non spécifiques à un produit en particulier.

Nous nous sommes limités au département 54 (Meurthe-et-Moselle) puisqu'interne des Hôpitaux de Nancy. En outre, la répartition des médecins, par spécialités et par milieu d'exercice (urbain/rural), nous a semblé représentative de la répartition nationale, donc digne d'intérêt. Enfin, la Meurthe-et-Moselle est le département où GARDASIL[®] est le plus vendu en France (données non publiées du laboratoire Sanofi Pasteur – MSD).

L'étude s'est déroulée sur une période de trois mois, de Janvier à Mars 2008. Nous avons envoyé des questionnaires par voie postale, dans un premier temps. Nous avons ciblé les médecins potentiellement concernés par la prescription du vaccin anti-Human PapillomaVirus en question, à savoir : les médecins généralistes, les gynécologues (médicaux et obstétriciens) et les pédiatres.

Nos objectifs étaient les suivants :

- Evaluer brièvement les connaissances du corps médical et des patientes au sujet d'une récente avancée thérapeutique (indication, recommandations, mécanisme d'action, distribution, coût et remboursement, épidémiologie induite ...), et leurs sources (délégués médicaux, revues, internet, congrès, Formation Médicale Continue, Enseignements Post-Universitaires, magazines, télévision, amies ...),
- Comparer les comportements de prescription entre les différentes spécialités médicales ciblées,

- Identifier les populations de patientes les plus concernées dans la pratique courante, et les comparer d'une spécialité médicale à l'autre,
- Mettre en évidence un changement dans les habitudes et les demandes de prescription entre la période « vaccin non remboursé » et la période « vaccin remboursé »,
- En profiter pour évaluer brièvement les connaissances et les pratiques concernant le dépistage individuel par frottis cervical,
- Différencier et analyser les proportions de « demande de prescription active » et de « prescription passive »,
- Imaginer la pratique idéale pour une information correcte des praticiens, et une diffusion satisfaisante du produit, afin que les recommandations du Ministère de la Santé et des Solidarités soient respectées au mieux.

Pour ce faire, chaque praticien concerné a donc reçu un pli contenant son questionnaire ainsi qu'une fiche explicative, et cinq exemplaires d'une fiche explicative et d'un questionnaire destinés à leurs patientes âgées de plus de 14 ans (critère d'inclusion induit par l'Autorisation de Mise sur le Marché de GARDASIL[®]), lisant, comprenant et écrivant le Français (voir Annexe 3).

La liste des médecins destinataires a été établie sur la base du listing des praticiens inscrits au tableau du Conseil National de l'Ordre des Médecins accessible sur internet (<http://www.conseil-national.medecin.fr/?url=rubrique.php&menu=ANNUAIRE>), en ne sélectionnant que les spécialités qui nous intéressaient ici, et en ciblant les praticiens dont l'activité était compatible avec une prescription de GARDASIL[®] (par exemple, exclusion des pédiatres de l'Education Nationale, des médecins de Santé Publique inscrits sous les spécialités ici ciblées, des médecins biologistes spécialisés, ...). Ce premier listing a été compilé avec celui du laboratoire Sanofi Pasteur – MSD, les doublons étant supprimés.

Il était demandé, aux soignants comme à leurs patientes, de répondre anonymement aux questions posées (sous forme de Questions à Choix Multiples, principalement), et de renvoyer leurs questionnaires à la Maternité Régionale A. Pinard (Nancy). Une adresse e-mail avait été créée pour l'occasion (enquete.vaccinhpv@gmail.com), notamment afin de faciliter les renvois de réponses, donc d'optimiser le taux de participation à l'enquête. Les réponses obtenues par voie postale ont été anonymisées dès ouverture des enveloppes de retour. De même, celles obtenues par voie électronique l'ont été dès impression.

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins a confirmé la validité de l'étude sur le plan éthique et déontologique.

Le laboratoire Sanofi Pasteur – MSD a apporté son soutien matériel sans qu'il n'ait joué aucun rôle dans la conception de l'étude, dans l'analyse des données, dans l'interprétation des résultats, ni dans la rédaction de ce travail.

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel EpiData 3.1, et leur analyse a été réalisée avec EpiData Analysis et Excel. Pour la comparaison des caractéristiques des groupes, nous avons utilisé le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher lorsque les conditions requises pour le test du Chi-2 n'étaient pas réunies. Le seuil de significativité α a été fixé à 5 % ($p < 0,05$).

RAPPELS ET CONTEXTE

I] CANCER DU COL DE L'UTERUS

A] EPIDEMIOLOGIE

Même si l'incidence et la mortalité induite par cancer du col de l'utérus (CC) diminuent depuis deux à trois décennies (respectivement de 2,88 % et 4,44 % par an, en France, par exemple [1]), principalement du fait du dépistage (mais aussi de l'accès aux soins et de l'amélioration des traitements [2]) (Figure 1), le CC constitue toujours le deuxième cancer féminin dans le monde [3]. Ainsi, à l'échelle mondiale, il représente 9,8 % des néoplasies féminines [4], et 0,9 % de la mortalité féminine mondiale totale [2]. 83 % des CC sont observés dans les pays en voie de développement, les zones à risques étant l'Afrique subsaharienne, la Mélanésie, l'Amérique Latine, l'Asie du Sud, centrale et du Sud-Est, et les Caraïbes [5, 6]. Dans les pays développés, le taux de survie à 5 ans est d'environ 66 % [5].

Dans l'Union Européenne, en 2004, on estimait à 30 400 le nombre de nouveaux cas de CC (9^e cancer féminin), soit une incidence de 15,7 pour 100 000 [5], et à 13 500 le nombre de décès (12^e position), avec une répartition hétérogène selon les pays [3].

En France, il s'agit du 8^e cancer chez la femme pour le nombre de cas incidents, avec près de 3400 cas en 2000 [7, 8], soit 2,9 % des nouveaux cas de cancers féminins [9]. C'est, en outre, la 15^e cause de décès par cancer avec près de 900 décès en 2002 [7]. Son pic d'incidence est à 40 ans, avec un pic de mortalité à 50 ans [7] (Figure 2). L'âge médian lors du diagnostic est de 51 ans, avec une survie relative (déterminée après élimination de tous les décès non liés à la maladie) à 5 ans inférieure à 70 % [1].

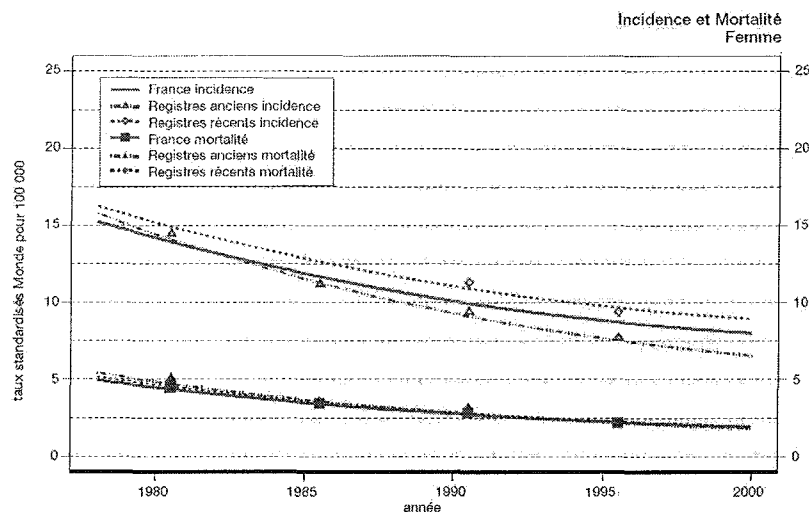


Figure 1 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du CC en France, selon la période de diagnostic [1]

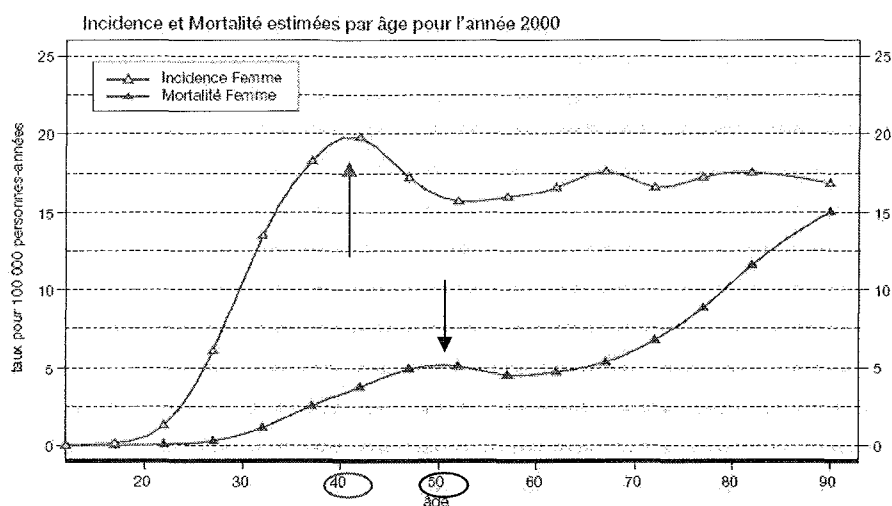


Figure 2 : Incidence et mortalité estimées par âge pour l'année 2000, en France, pour le CC [1]

A l'échelle nationale, dans notre pays, l'incidence du CC a été évaluée, en 2000, à 8,0 pour 100 000 personnes, avec un taux de mortalité estimé à 1,9 pour 100 000 la même année [8].

La baisse d'incidence du CC (Figure 1) s'explique par le développement du dépistage par frottis cervico-utérin, par la réduction graduelle de la fertilité des femmes (parité plus faible ; voir plus loin les cofacteurs impliqués dans la carcinogenèse) et l'amélioration de la diététique occidentale (légumes et fruits frais ; voir également plus loin) [10].

L'ensemble de ces données épidémiologiques montre bien l'importance de la pathologie en question. Il s'agit, en effet, d'un cancer de la femme jeune, dont la fréquence et la gravité en font un réel problème de santé publique à l'échelon mondial. A titre d'illustration, l'ensemble des maladies cervicales liées à l'HPV ont eu un coût de 3,4 milliards de dollars, aux Etats-Unis, en 2002 [11].

Force est d'ailleurs de constater que les politiques ont saisi l'importance du problème puisqu'ils se fixent, en France, pour objectif, dans la Loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 (Objectif 48), de : « [...] poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5 % par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 65 ans et l'utilisation du test HPV » [12] (voir Annexe 2).

Nous reviendrons ultérieurement sur l'intérêt et le problème du dépistage du CC (voir chapitre « Dépistage »). Cette prévention secondaire, dont l'efficacité n'est plus à démontrer, peut maintenant, depuis la commercialisation d'un vaccin prophylactique, s'assortir d'une

prévention primaire de qualité. Ces deux outils sont capitaux dans la prise en charge des pathologies cervicales.

B] PHYSIOPATHOLOGIE

Voilà une dizaine d'années que nous avons une idée un peu plus précise de la physiopathologie du CC. Il a en effet été démontré en 1999, par Walboomers et al. [13], que le Papillomavirus Humain (Human PapillomaVirus, ou HPV) est un facteur étiopathogénique nécessaire [14, 15], mais non suffisant [15], pour l'apparition du CC. Il est retrouvé dans 99,7 % des cancers du col de l'utérus [15, 16].

1) PapillomaVirus Humains

Les HPV sont des virus appartenant à la famille des Papillomaviridae. Il s'agit de virus nus et résistants, dont le génome est composé d'un Acide DésoxyriboNucléique (ADN) double brin circulaire, de 8000 paires de bases, avec un seul brin codant présentant trois régions génomiques (Figures 3). La région E (Early) comprend plusieurs cadres ouverts de lecture codant pour les protéines précoces non structurales E1, E2, et E4-E7. La région L (Late) code les protéines structurales L1 et L2, composant la capside [3]. Les fonctionnalités de ces différentes molécules seront abordées un peu plus en détails dans le chapitre « Carcinogenèse ».

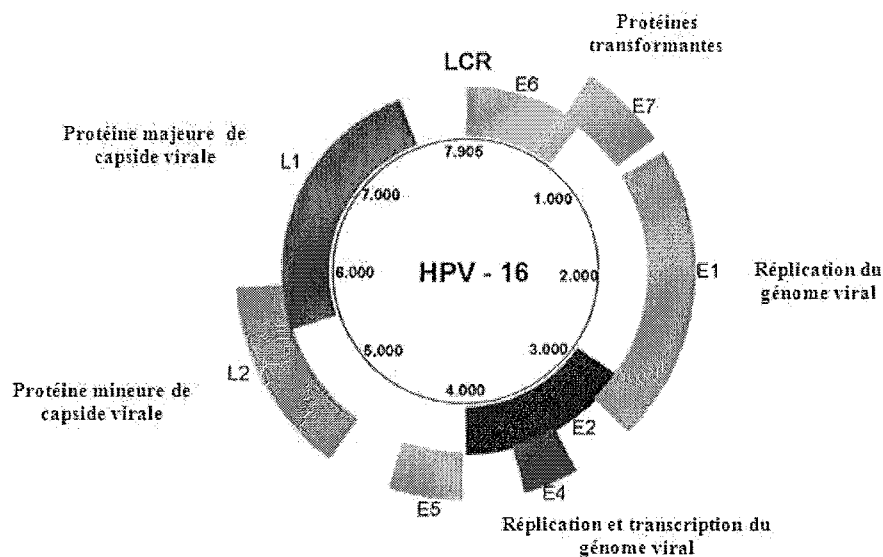


Figure 3: Représentation schématique du génome de l'HPV 16, indiquant les fonctions protéiques [27]

On connaît plus de 100 types HPV différents [17], dont 40 ont un tropisme ano-génital préférentiel. On a pu distinguer quinze HPV à haut risque oncogénique pour les cancers anogénitaux (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82), trois HPV probablement à haut risque (HPV 26, 53 et 66), et douze HPV à bas risque (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et CP6108) [16, 18].

Le PapillomaVirus Humain est l'agent sexuellement transmissible le plus commun dans le monde [4]. Il peut être considéré comme un marqueur de l'activité sexuelle. Ainsi, la durée minimale entre un premier contact sexuel et la détection de l'ADN de l'HPV est de moins d'un mois, et il reste détectable entre 0 et 12 mois après cette première exposition [19]. Le taux de transmission de l'HPV au cours d'un rapport sexuel est de 5 à 100 % (médiane à 40 %) [20]. La prévalence suit donc une évolution intimement liée à la vie sexuelle des femmes [4]. En effet, les taux d'infection les plus importants sont retrouvés avant l'âge de 25 ans (16,9 %). De même, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les 5 années suivant l'initiation de l'activité génitale [3]. Après l'âge de 30 ans (ou 8 à 10 ans après les premiers rapports sexuels), la prévalence de l'infection à HPV est de 5 à 15 %, et ce sont le plus souvent des infections persistantes [21], donc à risque plus marqué d'évolution lésionnelle.

La prévalence décroît de 35 à 44 ans du fait d'une immunité efficace chez les sujets jeunes (clairance). Survient ensuite un second pic de fréquence après 45 ans (Figure 4). Pour expliquer ce dernier, l'hypothèse d'une réactivation virale dans un contexte de modifications immunitaires (immunosénescence [20]) liées aux bouleversements hormonaux de la ménopause a été proposée [4] (dans un tel schéma de réactivation, la clairance virale correspondrait au maintien d'une infection au niveau de l'assise basale de l'épithélium en-dessous du seuil de sensibilité des méthodes usuelles de dépistage [20]). Une autre hypothèse suggère un changement, dans cette classe d'âges, du comportement sexuel des femmes et/ou de leurs conjoints [4]. Certains ont aussi suggéré [10] une perte de l'immunité originale contre les types HPV auxquels les femmes ont été exposées dans un plus jeune âge, ou une certaine forme d'effet de cohorte [4] (variation dans l'exposition à l'HPV pour des cohortes de naissances successives une fois l'âge adulte atteint).

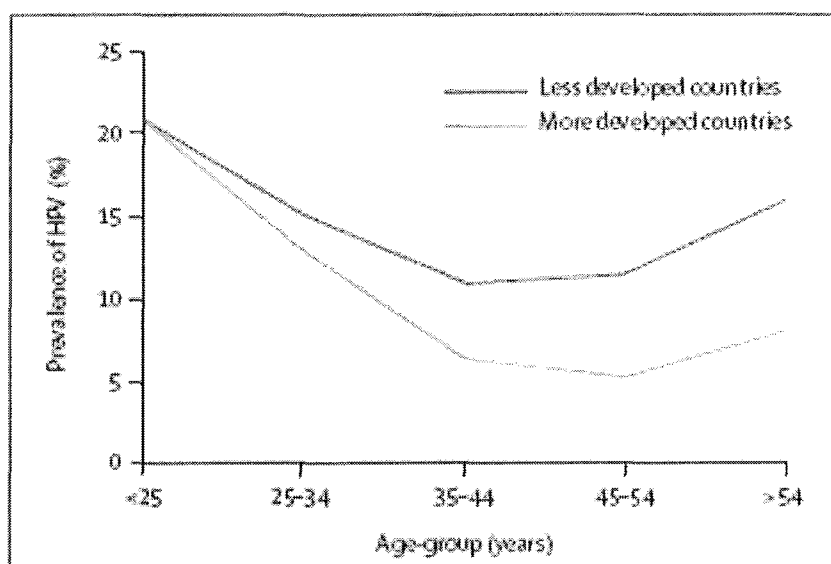


Figure 4 : Estimations mondiales de la prévalence de l'HPV en fonction de l'âge (représentée en fonction du statut de développement des pays) [4]

En outre, les femmes ne sont pas les seules concernées par cette infection. Les hommes sont également porteurs d'HPV, et interviennent dans la chaîne de transmission virale, donc dans l'épidémiologie de ce virus et des pathologies cervicales induites. On a ainsi montré que le risque de CC était lié au nombre de partenaires extra-maritales rapporté par les conjoints, ainsi qu'au nombre de prostituées fréquentées [22]. De même, certains pensent que toute nouvelle infection d'une femme pourrait être le fait d'une nouvelle partenaire du « conjoint » [20]. La circoncision semble diminuer le risque d'acquisition et de transmission des HPV et semble réduire le risque de développer un CC chez la partenaire sexuelle [3].

On considère que plus de 70 % des hommes et des femmes feront au moins une infection à HPV au cours de leur vie [23].

La durée médiane de portage est d'environ 15 mois. On a développé le concept de clairance virale selon lequel une certaine proportion non négligeable des infections HPV disparaissent spontanément (du fait de la réponse immunitaire) [23]. Cette clairance intervient donc dans un délai moyen de 9 à 15 mois, chez les sujets immunocompétents jeunes. Cette notion capitale explique également, entre autre, qu'une certaine proportion des lésions cervicales pré-néoplasiques régresse spontanément (environ 75 % des LSIL chez les adultes, et 90 % des LSIL chez les adolescentes [26]). La clairance virale diminue avec le temps [9]. On considère que plus longtemps une infection HPV persiste, moins la patiente est à même de s'en débarrasser spontanément [26].

Cependant, en cas de persistance d'une infection à HPV (plus de 6 à 12 mois [24]), les changements histologiques du col surviennent dans un délai de un an et demi après l'infection initiale [25]. Les condylomes génitaux, eux, se développent probablement plus rapidement.

Précisons ici que la réponse immunitaire consécutive à une infection par papillomavirus n'est pas systématique (seulement 50 % de séroconversions) et n'apporte aucune protection, semblerait-il, contre une réinfection ultérieure [20].

a) Carcinogenèse [16]

Le génome viral code pour les protéines L1 et L2 constitutives de la capside, et pour 6 protéines précoces (Early proteins E1, E2, et E4-E7) nécessaires à la réplication de l'ADN viral et à l'assemblage des nouvelles particules virales au sein des cellules infectées.

Le virus HPV exploite la machinerie cellulaire à son compte. Les particules infectent les cellules de la couche basale de l'épithélium cervical, au niveau de la zone de faiblesse que représente la jonction pavimento-cylindrique (jonction exocol - endocol). Le génome viral s'y réplique. Les protéines E1 et E2 sont essentielles à cette phase. L'aspect cytologique des cellules ainsi infectées est celui de koilocytes (Figure 5), pathognomoniques de l'infection à HPV. Il s'agit de cellules malpighiennes possédant un halo clair périnucléaire, de taille importante et de contour irrégulier. Les bords de cette zone claire sont abrupts et le cytoplasme périphérique est souvent densifié. Le cytoplasme est basophile ou éosinophile. Le noyau est augmenté de taille. On peut observer des binucléations et quelques irrégularités des contours nucléaires. La chromatine est dense, homogène ou non.

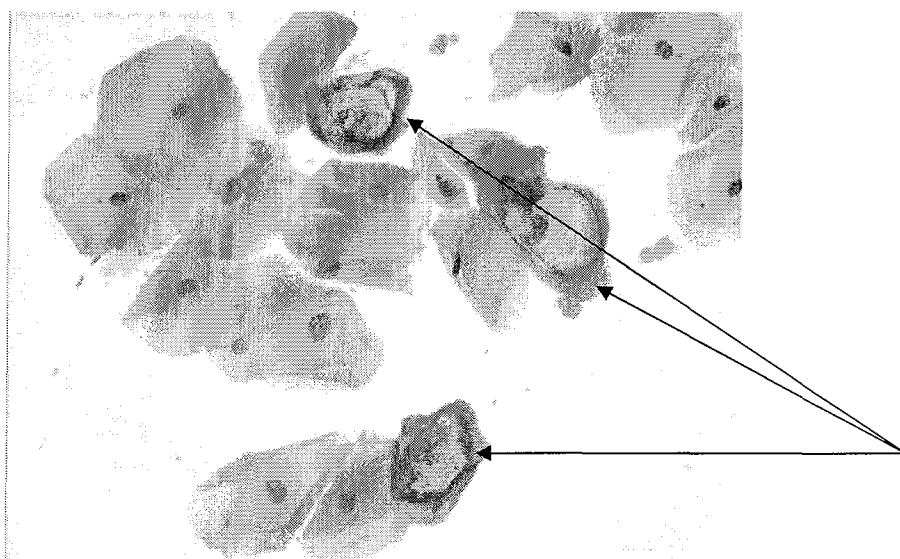


Figure 5 : Koilocytes dans un frottis cervico-utérin [3]

Du fait de la multiplication cellulaire, et de l'évolution naturelle au sein des couches épithéliales, les cellules basales atteintes donnent naissance à des cellules parabasales, elles-mêmes affectées, puis à des cellules plus superficielles. La répartition des koïlocytes au sein des couches épithéliales est à l'origine de la classification des lésions cervicales pré-cancéreuses : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale (CIN) 1, où les cellules pathologiques occupent le tiers inférieur de l'épithélium ; CIN 2, où ce sont les 2/3 qui sont ainsi affectés ; et CIN 3, où tout l'épithélium est atteint (Figure 6).

L'HPV, par l'intermédiaire de la desquamation de l'épithélium, est libéré dans l'environnement.

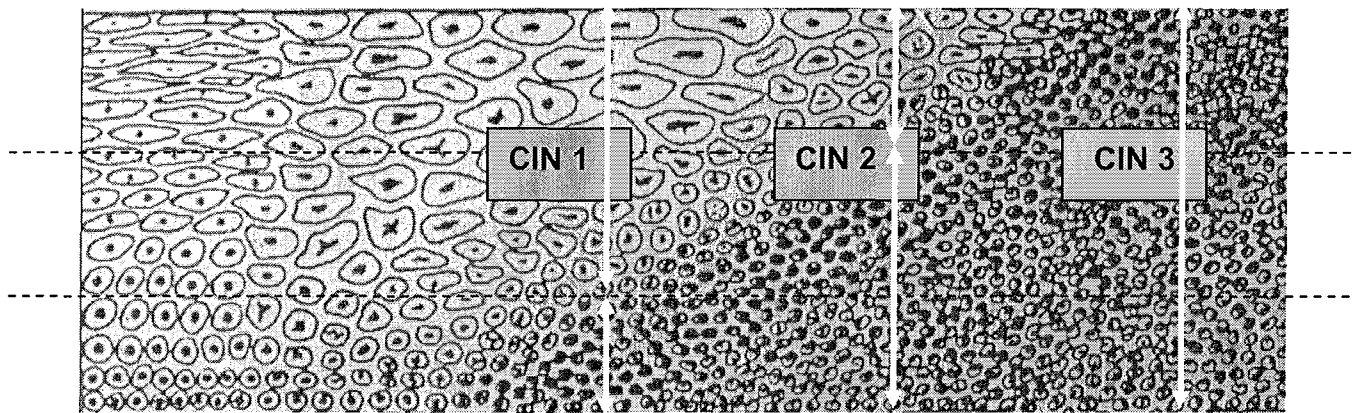


Figure 6 : Représentation schématique des Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN)

Les CIN 2 et 3 sont des précurseurs du cancer invasif. Le type viral, la persistance de l'HPV et la charge virale sont autant de facteurs liés à la progression des infections vers le stade du cancer [22, 31, 36].

On a ainsi la représentation suivante (Figure 7) des différentes étapes menant au développement du cancer du col.

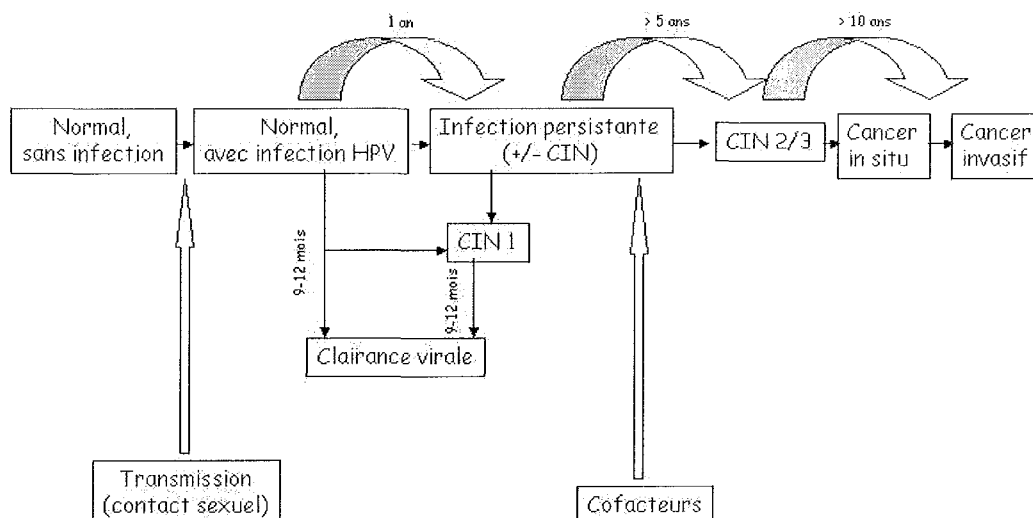


Figure 7 : Carcinogénèse cervicale (données issues de [5, 10])

Monsonogo et al. [5] résument la situation en affirmant que « L'infection à Papillomavirus touche les adolescents et affecte les adultes » (Figure 8), signifiant ainsi que l'HPV est acquis dès les premiers rapports, et que l'expression lésionnelle ne se manifeste qu'à l'âge mûr.

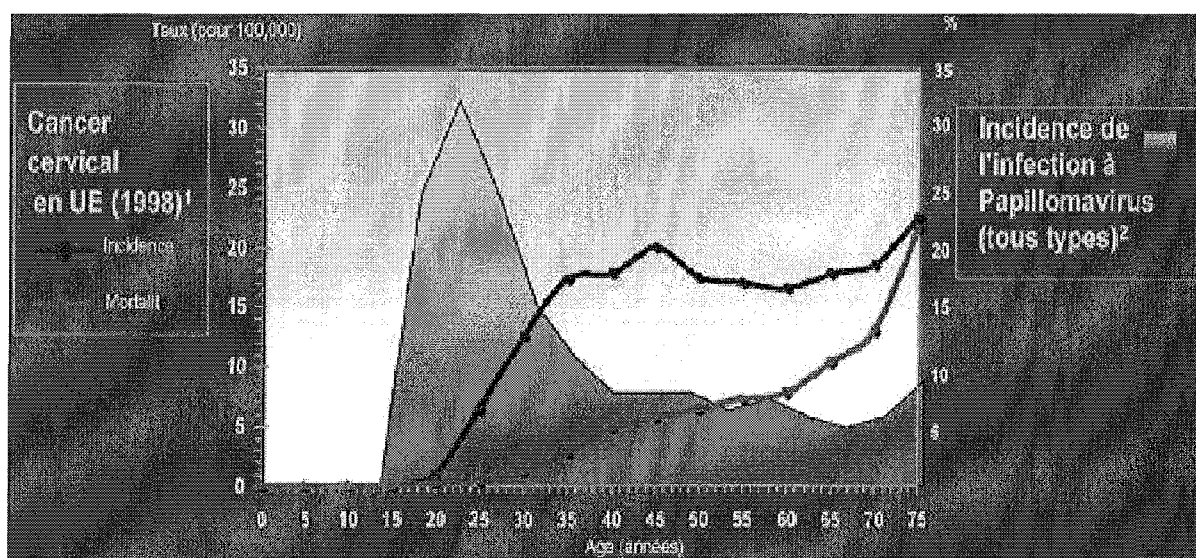


Figure 8 : Incidences de l'infection à HPV et du CC et mortalité du CC en Europe (données issues de [5, 10])

Sur le plan moléculaire, l'étude de la réplication virale de l'HPV montre l'importance des protéines E6 et E7 dans la carcinogenèse. En effet, elles interagissent avec plusieurs protéines cellulaires, telles que pRB et p53 (anti-oncogènes). De ce fait, elles permettent la prolifération, voire l'immortalisation et la transformation maligne des cellules cervicales. En outre, elles induisent une instabilité génomique, à l'origine d'une accumulation de mutations oncogènes. Ces dernières font tomber les verrous de contrôle de la croissance cellulaire, permettant l'évolution vers le cancer.

La progression des lésions est généralement causée par la transformation du génome viral de sa forme épisomale à une forme intégrée, et par la délétion ou l'inactivation du gène E2 considéré comme un inhibiteur de l'expression des gènes E6 et E7 [28].

Le développement de lésions précancéreuses est ainsi le témoin d'un échappement immunitaire, avec persistance d'HPV à l'état latent ou quiescent. Après l'âge de 30 ans, les infections à HPV sont plus souvent persistantes. Les types 16 et 18 sont plus souvent persistants. La persistance de l'ADN viral au-delà de 12 ou 18 mois est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur [29]. Cette persistance se traduit par l'expression des gènes E6 et E7, avec immortalisation des cellules.

L'Human PapillomaVirus est donc nécessaire à l'apparition des lésions cervicales pré-neoplasiques et du cancer du col de l'utérus [22]. Les chiffres le prouvent.

b) HPV et pathologie cervicale en chiffres

L'HPV est retrouvé dans 99,7 % des cancers du col de l'utérus, alors qu'on ne le retrouve que dans 5 à 15 % des spécimens cervicaux des patientes contrôles [13, 30].

Les différentes études épidémiologiques réalisées ont permis d'estimer l'Odds Ratio (OR) de l'infection à HPV pour le risque « cancer » à un peu plus de 80 (OR = 83,3 à 90,0 pour le carcinome épidermoïde [16, 30], et OR = 81,27 pour l'adénocarcinome [16] ; à noter que l'on ne peut formuler que des estimations compte-tenu des disparités régionales et des différents protocoles d'étude utilisés). A titre de comparaison, le RR de cancer du poumon lié au tabac est estimé à 10, celui de cancer hépatique lié au virus de l'hépatite B à 50 [5].

Environ 80 % des CC sont liés à quatre types considérés à haut risque (les types 16, 18, 31 et 45) [28].

Plusieurs études, notamment celles de l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (International Agency for Research on Cancer, IARC), ont permis d'établir les données suivantes [31, 32] :

Type HPV	16	18	33	45	31	58	52	35	59	51
Prévalence (%)	54,6	15,8	4,4	3,7	3,5	3,4	2,5	1,8	1,1	0,7
OR de CC	435	248	374	198	124	115	200	74	419	67

Tableau I : Prévalences et OR de CC par types viraux [31, 32]

Franco et al. [10] ont donné une représentation de la proportion de CC, à travers le monde, supposés attribuables aux différents types HPV selon une combinaison incrémentielle, illustrant le rôle primordial de l'HPV dans la carcinogenèse (Figure 9). Notons la prévention potentielle de 70,7 % des CC en cas de vaccination par un vaccin bivalent 16/18, selon ces auteurs (données un peu différentes de celles de l'étude EDITH [33, 34], présentée dans le chapitre des « Différences interrégionales », Tableau IV).

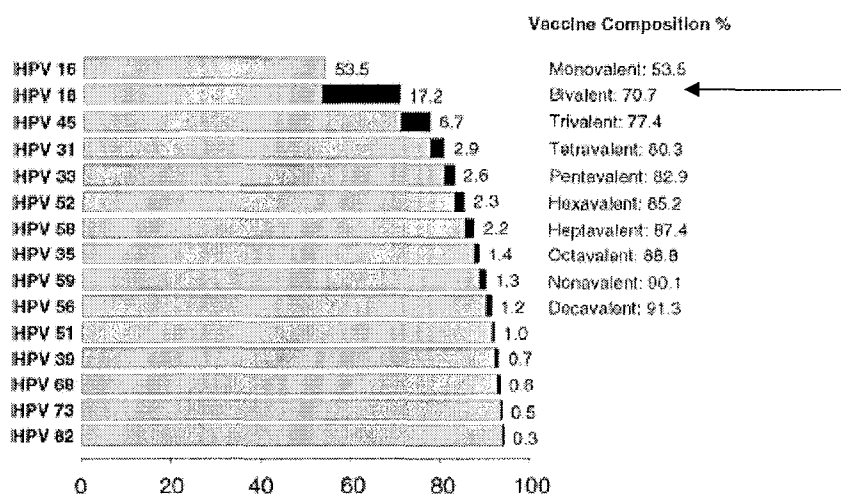


Figure 9 : Proportion de cancer du col utérin à travers le monde supposés attribuables aux différents types HPV (selon [10])

Il a également été possible de construire les Tableaux II et III, pour le carcinome épidermoïde (SCC) [30] et l'adénocarcinome (ADC) [35].

Type HPV	Prévalence chez les cas de SCC (%)	Prévalence chez les contrôles sains (%)	OR
16	59	30,3	182
18	12,0	8,2	231
45	4,8	3,9	148
31	3,7	4,8	71,5

Tableau II : Prévalences et OR de carcinome épidermoïde par types viraux [30]

Type HPV	Prévalence chez les cas d'ADC (%)	Prévalence chez les contrôles sains (%)	OR
18	31,8	1,2	410
16	42,7	4,7	164
59	1,3	0,1	163
33	0,6	0,1	117

Tableau III : Prévalences et OR d'adénocarcinome par types viraux [35]

a) Différences par types d'HPV

Toutes les données dont nous disposons à l'heure actuelle concluent à une surreprésentation des types 16 et 18 de l'HPV, à la fois dans les simples infections, dans les lésions pré-neoplasiques (frottis anormaux) et dans les cancers avérés (quelque soit le type anatomopathologique).

On a montré [4] que 32 % des infections sont dues à HPV 16 ou 18 ou les deux associés. Toutes infections confondues (asymptomatiques et symptomatiques), le type 16 a une prévalence de 2,5 %, le 18 de 0,9 %.

Dans les frottis de bas grade (LSIL = Low Squamous Intra-epithelial Lesion) [31], la positivité HPV varie de 29 à 100 % d'une étude à l'autre. Les types 16 et 18 sont encore les plus fréquents, retrouvés dans 24 % des cas [3]. Si on étudie les quatre types 6, 11, 16 et 18, c'est approximativement un tiers des LSIL qui sont concernés [11].

Dans les frottis de haut grade (HSIL = High Squamous Intra-epithelial Lesion) [31], on retrouve l'HPV dans 85 % des cas. Les types 16 et 18 sont à nouveau les plus fréquents, contribuant à plus de 50 % des infections détectées [3], avec une surreprésentation du type 16.

Dans les frottis classés ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) [31], HPV 16 et 18 ont une prévalence de 15 %, chacun ayant une prévalence de 5 % pris individuellement.

Enfin, les types 16 et 18 comptent pour environ 70 % des CC dans le monde [3, 31] (Figure 9). On les retrouve dans 70 % des infections HPV associées aux carcinomes épidermoïdes (SCC), et dans 81,5 à 86 % des infections associées aux adénocarcinomes (ADC) [4]. L'HPV 16 est le plus souvent identifié dans le carcinome épidermoïde (SCC), alors que c'est le 18 dans l'adénocarcinome (ADC) [36].

β) Différences interrégionales [36]

Les données épidémiologiques de l'IARC mettent cependant en évidence quelques différences interrégionales dans les prévalences des différents types d'HPV, que ce soit chez les patientes atteintes de CC ou chez les patientes à frottis cervicaux normaux.

Ainsi, la prévalence de l'infection à HPV est plus importante dans les pays les moins développés (Figure 4), les taux les plus bas étant observés dans les pays développés tels que l'Australie, la Nouvelle Zélande, le Sud de l'Europe, l'Amérique du Nord, le Moyen Orient (Ouest de l'Asie) [22].

Pour illustrer les différences géographiques observées, nous rapportons ici les résultats français de la récente étude EDITH (Etude de la Distribution des Types d'HPV) [33, 34], publiés en 2008 (Tableau IV), qui diffèrent des chiffres mondiaux signalés plus haut.

Type HPV	CIN 2/3 (n = 493) (Prévalence en %) [33]	CC invasif (n = 516) (Prévalence en %) [34]		
		Total (100 %)	SCC (86 %)	ADC (14 %)
Tous types confondus	98	97		
16	62,3	72,9	74,2	64,3
31	15,4	7,0	7,0	7,1
33	12,2	4,1	4,7	0
18	4,3	18,8	15,9	37,1
16 et/ou 18	64	82		

Tableau IV : Prévalences des différents types viraux, pour les CIN2/3 et CC invasif, en France, en 2008

Ces chiffres français sont encore meilleurs que ceux, internationaux, de Franco et al. [10].

c) HPV et autres cancers

L'HPV intervient également, mais dans une moindre mesure, dans la carcinogenèse d'autres cancers anogénitaux. Selon Munoz et al. [16], on le retrouve dans 64 à 91 % des cancers du vagin, dans 82 à 100 % des VAIN 3 (Néoplasies Intra-épithéliales Vaginales de grade 3), dans 88 à 94 % des cancers anaux, et dans 60 à 90 % des cancers de la vulve et du pénis. Là encore, le type 16 est surreprésenté.

On a aussi retrouvé du PapillomaVirus Humain dans des prélèvements de cancers n'affectant pas la sphère anogénitale. Toujours selon Munoz et al. [16], 25,9 % des cancers

oropharyngés sont HPV positifs, surtout à HPV 16 ; 30 à 50 % des cancers dermiques non mélanomateux sont liés à l'HPV (avec, comme co-carcinogènes, les rayons Ultra-Violet et l'immunodépression).

Le Tableau V, établi selon les données de Cutts et al. [6], donne une bonne idée de l'implication du papillomavirus humain dans la carcinogenèse de ces divers cancers. Ces chiffres diffèrent toutefois de ceux de Munoz et al.

Site	Proportion attribuable à l'HPV (%)
Col utérin	100
Pénis	40
Vulve, vagin	40
Anus	90
Bouche	> ou = 3
Oro-pharynx	> ou = 12
Tous les cancers	5

Tableau V : Cancers attribuables à une infection HPV en 2002 (pays développés et en voie de développement) (selon [6])

2) Cofacteurs [16, 22, 30]

Même si tout le monde reconnaît le caractère nécessaire de l'infection à HPV pour développer une lésion cervicale pré-cancéreuse, voire cancéreuse, cet événement n'est pas suffisant, seul, pour expliquer la carcinogenèse. En effet, toutes les infections à HPV ne progressent pas vers le stade de cancer, et toutes les lésions pré-cancéreuses ont une probabilité non négligeable de régresser spontanément (32 à 57 % selon la lésion, voir Tableau VI). Outre le phénomène de clairance virale évoqué plus haut, ces arguments sont en faveur d'une susceptibilité individuelle influencée par différents cofacteurs.

On estime que dans seulement un quart des cas, l'HPV est le seul facteur de risque impliqué, alors que dans les trois quarts des CC le virus intervient avec un ou plusieurs cofacteurs [30].

a) Cofacteurs environnementaux ou exogènes **a) La contraception hormonale [37]**

Le Risque Relatif (RR) a été évalué à 1,5 pour le cancer du col in situ, et à 1,2 pour le cancer invasif, en cas d'hormonothérapie à visée contraceptive.

Le risque de CC augmente avec la durée d'utilisation et diminue après son arrêt tout en restant à un niveau supérieur que chez les femmes n'ayant jamais eu de contraception hormonale.

On considère que le risque de développer un CC pour une femme HPV positive est multiplié par trois si elle a utilisé une telle contraception pendant au moins 5 ans.

L'hypothèse physiopathogénique développée suggère un effet positif des œstrogènes et des progestagènes sur l'expression génique de l'HPV. On a encore supposé l'existence d'éléments hormonodépendants dans le génome viral.

β) Les toxiques

* Le Risque Relatif a été évalué à 1,60 en cas de tabagisme actif, et à 1,12 pour les anciennes fumeuses.

Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour, mais non avec la durée du tabagisme.

Il y aurait probablement une baisse de la réponse immunitaire locale au niveau cervical, due au tabagisme. L'on pense également que le métabolisme des hormones féminines serait influencé par ce même facteur. Enfin, ce dernier serait très certainement à l'origine de dommages génétiques directs au sein des noyaux cellulaires de l'épithélium cervical.

Notons qu'il n'y a pas d'association entre le tabac et l'adénocarcinome ; seul le carcinome épidermoïde est ici concerné.

* Dans le domaine des addictions, il a été démontré que la consommation d'alcool majore le risque d'infection à HPV [24].

γ) La parité [38]

Là encore, l'association décrite ne concerne que le carcinome épidermoïde. Il n'y a pas de majoration du risque d'adénocarcinome ou de CC à histologie mixte (épidermoïde et glandulaire) chez les multipares, comparativement aux nullipares.

Pour les cancers concernés, le risque est majoré au-delà de 7 grossesses. Il est lié au nombre de grossesses menées à terme, avec un RR de 1,10 pour chaque grossesse additionnelle. Le jeune âge lors d'une première grossesse menée à terme est également un facteur de risque, avec un RR de 1,07 par année de moins lors de cette première gestation.

Il semble que le maintien de la zone de transformation sur le versant exocervical pendant plusieurs années (favorisé par l'état gravide) soit l'explication de cette liaison statistique entre multiparité et CC.

Deux éléments intéressants sont toutefois à préciser. Tout d'abord, notons que l'Odds Ratio (OR) n'est que de 0,98 pour la césarienne, sans que l'on puisse l'expliquer. Retenons enfin que le nombre d'avortements ne semble pas lié à une élévation du risque carcinologique cervical, voire semblerait parfois inversement associé au carcinome épidermoïde (rôle d'événements survenant aux second et troisième trimestres tels que le taux de prostaglandines ou de progestérone ?).

δ) Le comportement sexuel

Globalement, les éléments faisant habituellement qualifier l'activité sexuelle d'une patiente de « comportement à risque » sont des facteurs de risque d'infection à HPV, donc de cancer du col de l'utérus. Ainsi, la précocité du premier rapport, un nombre important de partenaires sexuels, un antécédent d'infection(s) sexuellement transmissible(s), un partenaire régulier aux antécédents d'infection(s) sexuellement transmissible(s), la pratique de rapports anaux, le fait de connaître son partenaire depuis moins de 8 mois lorsque débute les rapports avec celui-ci sont autant de facteurs majorant le risque de CC. Selon le même raisonnement, mieux et plus longtemps une femme connaît son partenaire avant d'entamer son activité sexuelle avec, moins elle a de risque d'être infectée par l'HPV [19].

Par ailleurs, alors que les rapports non pénétrants ne sont pas associés à une augmentation du risque d'infection génitale chez les femmes sexuellement actives, tout type de rapport non pénétrant (doigt - vulve, pénis - vulve, bouche - pénis) est associé à une majoration du risque infectieux chez les patientes vierges. Ceci prouve le rôle du contact sexuel non pénétrant comme premier mode d'infection génitale à HPV chez les femmes vierges, donc de développement d'une immunité vis à vis de cet agent pathogène avant atteinte cervicale [19].

Plusieurs études indiquent que la circoncision diminue le risque d'acquisition et de transmission des HPV et semble réduire, comme nous l'avons déjà précisé, le risque de développer un CC chez la partenaire sexuelle [3].

Notons enfin l'absence d'effet protecteur du préservatif [19]. Toutefois, on a récemment montré que son utilisation systématique permet de réduire de 70 % l'incidence de l'infection, en particulier pour les HPV oncogènes [3].

ε) La précarité

Le défaut d'éducation (absence de scolarisation) a été décrit comme associé à un risque majoré d'adénocarcinome du col de l'utérus [35].

ζ) L'immunodépression

La prévalence de l'infection à HPV est plus élevée chez les patientes infectées par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), et chez celles présentant une immunosuppression iatrogène (transplantées, lupiques sous immunosuppresseurs) [3].

La dysplasie du col (modérée ou grave) et le carcinome in situ classent les sujets infectés par le VIH dans la catégorie B de la classification de 1993 des Centers for Disease Control and Prevention, et le cancer invasif du col dans la catégorie C (stade SIDA, Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise).

Le cancer invasif du col utérin est plus fréquent et d'évolution plus rapide dans ces cas. Cependant, la probabilité de transformation maligne d'une CIN persistante et la durée du processus par étapes conduisant au cancer invasif resteraient inchangées.

η) Les coinfections par d'autres agents sexuellement transmis

Voir le chapitre « Cofacteurs viraux », que nous avons volontairement traité à part.

θ) Facteurs nutritionnels

Par contre, on suppose un *possible* rôle protecteur de certains facteurs nutritionnels vis à vis de la persistance de l'infection HPV : les régimes riches en fruits, en légumes, les vitamines C et E, les bêta- et alpha-carotènes, le lycopène, la lutéine/zeaxanthine, la cryptoxanthine.

Les folates, le rétinol et la vitamine E auraient un rôle protecteur *probable* sur le CC, alors que les légumes, les vitamines C et B12, les alpha- et bêta-carotènes, le lycopène, la lutéine/zeaxanthine et la cryptoxanthine auraient, eux, un rôle protecteur *possible*.

Enfin, l'hyperhomocystéinémie augmenterait *probablement* le risque de CC.

b) Cofacteurs viraux

Ont un rôle important : le type d'HPV en cause, la notion de coinfection par plusieurs types d'HPV en même temps, la persistance de l'infection HPV, la charge virale [22].

α) Herpes Simplex Virus 2 : on a calculé des OR de 2,2 pour le carcinome épidermoïde, et de 3,4 pour l'adénocarcinome [16].

β) Chlamydiae trachomatis : là, l'OR est de 1,8. Cette liaison statistique n'a cependant pas été confirmée pour l'adénocarcinome [16].

Le mécanisme physiopathologique des co-infections ici évoquées impliquerait les radicaux libres générés par la réponse inflammatoire induite, à l'origine d'instabilités génétiques.

c) Cofacteurs liés à l'hôte

Les hormones endogènes, certains facteurs génétiques, les facteurs relatifs au type et à la qualité de la réponse immunitaire de l'individu infecté ont un rôle à jouer dans la carcinogenèse.

d) Cofacteurs liés au dépistage

Sont considérés comme des facteurs de risque à part entière l'absence de dépistage par frottis cervical et le dépistage irrégulier (intervalle supérieur à 4 ans) [39].

C] Anatomo-pathologie

Le point de faiblesse du col de l'utérus est représenté par la zone de jonction pavimento-cylindrique. Il s'agit en effet d'une région où la couche basale monocellulaire est accessible au Papillomavirus. C'est là que débute le processus lésionnel à l'origine des néoplasies intra-épithéliales (CIN) puis des véritables cancers cervicaux. Il faudra donc étudier en détail la zone de transformation lors des colposcopies réalisées pour frottis cervical anormal, et guider les biopsies au plus près de cette région.

Ces lésions ont globalement deux types d'évolution possible : sur le versant exocervical, le plus souvent (carcinome épidermoïde ou malpighien, SCC pour Squamous Cell Carcinoma) ; sur le versant endocervical (adénocarcinome, ADC). On retrouve parfois des tumeurs affichant les deux composantes histologiques (carcinomes adéno-squameux, à rapprocher des ADC pour ce qui est des caractéristiques épidémiologiques). Notons qu'il existe des sous-types histologiques de carcinomes glandulaires : mucineux, endométrioïde, à cellules claires, séreux, mésonéphrique [3].

Précisons enfin qu'il existe des tumeurs du col non viro-induites beaucoup plus rares [3] : tumeurs mésenchymateuses, tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses, tumeurs secondaires.

1) Lésions précancéreuses

Les CIN sont asymptomatiques, d'épidémiologie difficile à préciser [29]. Les données récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence de ces lésions, ainsi qu'une diminution de la moyenne d'âge des patientes affectées. L'incidence annuelle est de cinq nouveaux cas pour 1000 femmes de moins de 40 ans, et la prévalence varie de 29 à 65 pour mille [29].

Les CIN 1, puis 2, puis 3 ont un potentiel d'évolution croissant vers le stade de cancer. Il a été démontré que 4 à 43 % des CIN 1 progressent vers des lésions plus sévères [29]. Moins de 8 % des CIN 1 évoluent vers le stade de cancer, alors que 39 % des CIN2 et 3 progressent vers ce stade [29].

Comme nous l'avons déjà précisé, la clairance virale est à l'origine d'une régression spontanée non négligeable dont le pourcentage dépend, là encore, du grade de la CIN. 26 à 70 % des CIN 1 régressent, ce taux augmentant avec la durée de surveillance, mais la plupart des régressions surviennent en 12 à 18 mois [29]. L'on peut résumer ces données dans le tableau suivant [3, 40] :

Lésion	Régression (%)	Persistance (%)	Progression vers une CIN supérieure (%)	Progression vers un cancer invasif (%)
Lésion HPV sans CIN	80	15	5	0
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN 3	32	56	-	> 12

Tableau VI : Evolution des lésions cervicales pré-néoplasiques

La persistance de l'infection par le même type HPV et la charge virale élevée sont des facteurs de risque de persistance et de progression des CIN [29].

2) Cancer

Au stade de cancer, on décrit le carcinome in situ, puis le stade invasif, que la Fédération Internationale de Gynécologie - Obstétrique (FIGO) a stadifié, en 1995, dans la classification suivante, ici présentée en regard de la classique classification TNM (Tumor Nodes Metastasis) :

<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	<i>Description</i>
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion du col
Tis	St 0	Cancer in situ
T1	St I	Tumeur limitée au col de l'utérus
T1a	Ia	Tumeur non visible diagnostiquée par l'histologie
• T1a1 • T1a2	• Ia1 • Ia2	• Invasion du stroma minime • Invasion < 5 mm de profondeur ou 7 mm de largeur
T1b	Ib	Tumeur visible
• T1b1 • T1b2	• Ib1 • Ib2	• Lésion clinique inférieure ou égale à 4 cm • Lésion clinique supérieure à 4 cm
T2	St II	Tumeur dépassant le col
T2a	IIa	Atteinte du vagin ne dépassant pas le 1/3 inférieur
T2b	IIb	Atteinte du paramètre mais non de la paroi pelvienne
T3	St III	Tumeur atteignant le pelvis, le 1/3 inf. du vagin ou entraînant une hydronéphrose
T3a	IIIa	Extension au 1/3 inf. du vagin
T3b	IIIb	Atteinte du paramètre jusqu'à la paroi ou hydronéphrose
T4	St IVa	Envahissement de la vessie, du rectum ou au-delà du pelvis
M1	St IVb	Métastase à distance

Classification N

N	Description
NX	On ne peut décrire l'état des ganglions régionaux
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire régionale
N1	Adénopathies régionales métastatiques

Figure 10 : Classifications TNM et FIGO du cancer du col de l'utérus

Pour les carcinomes in situ, le risque de développement de cancer est estimé entre 20 et 25 % [29].

Les prélèvements biopsiques permettent de mettre en évidence l'Human PapillomaVirus dans 90 à 96 % des carcinomes épidermoïdes et 85 à 93 % des adénocarcinomes [35, 36].

Comme nous l'avons déjà précisé, les types 16 et 18 sont retrouvés dans 70 % des infections HPV associées aux SCC, et dans 81,5 à 86 % des infections associées aux ADC. L'HPV 16 est le plus souvent identifié dans le carcinome épidermoïde, alors que c'est le 18 dans l'adénocarcinome [36] :

Type anatomopathologique	Prévalence HPV (%)	Prévalence HPV 16 (%)	Prévalence HPV 18 (%)
Carcinome épidermoïde	90 - 96	55	13
Adénocarcinome	85 - 93	33	37

Tableau VII : Répartition des type HPV 16 et 18 selon l'histologie selon [36]

Nous nous attarderons un temps sur l'adénocarcinome, celui-ci présentant quelques particularismes. Effectivement, on a montré [35] une association positive statistiquement significative entre l'ADC et : une absence de scolarisation, et la séropositivité pour l'Herpes Simplex Virus 2. Parallèlement à cela, certains éléments semblent protéger de l'ADC [35] : l'utilisation d'un dispositif intra-utérin, le fait d'avoir fait un frottis cervical au-delà de 12 mois auparavant, une bonne hygiène corporelle (au moins 6 bains ou douches par semaine). On ne décrit par contre aucune association statistiquement significative entre ce type anatomo-pathologique et le tabagisme, ni l'infection à Chlamydiae trachomatis.

Comme pour tout CC, l'HPV apparaît comme étant le facteur de risque le plus important d'ADC, avec un risque 80 fois plus important en cas d'infection HPV [35].

LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

>> EN BREF <<

Le cancer du col de l'utérus reste le second cancer féminin mondial, malgré la réduction maintenant constante de son incidence annuelle, notamment du fait du dépistage cytologique. Le pic d'incidence survient à 40 ans, celui de mortalité à 50 ans.

L'HPV est retrouvé dans 99,7 % des CC. Il s'agit d'un virus sexuellement transmis. Les types 16 et 18 sont les plus fréquemment retrouvés dans les CC et les lésions cervicales prénéoplasiques. Ils appartiennent au groupe à haut risque oncogène.

L'HPV est donc nécessaire à la carcinogenèse cervicale, mais cependant non suffisant, puisque de nombreux cofacteurs interviennent également.

Le koïlocyte est le symptôme cellulaire de l'infection à HPV. Sur le plan histologique, sont décrites les CIN 1, puis 2 et 3 en fonction de l'épaisseur de l'épithélium touchée. Le type viral, la persistance de l'infection, la charge virale, et l'existence d'une co-infection par d'autres types HPV déterminent le risque de progression vers une lésion plus sévère, voire vers le stade cancer (carcinome in situ, voire invasif : carcinome épidermoïde ou adénocarcinome). La régression lésionnelle reste cependant possible, du fait d'une clairance virale elle-même fonction du statut immunitaire du sujet affecté (donc de son âge, notamment).

II] DEPISTAGE (PREVENTION SECONDAIRE)

A] PRINCIPE

Un test de dépistage idéal doit être à la fois d'une innocuité totale, non douloureux, simple d'utilisation, d'un apprentissage facile, peu onéreux et efficace en termes de sensibilité et de spécificité [29].

En 1968, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini les critères auxquels devait répondre une maladie pour justifier un dépistage de masse [41] :

- la maladie représente un problème important de santé publique,
- elle est détectable à un stade précoce, avant ou tout au début de l'apparition de symptômes cliniques,
- son évolution est connue,
- il existe un traitement efficace préventif ou curatif de la maladie,
- on dispose d'un test de détection fiable au stade préclinique,
- ce test est acceptable par la population générale et recueille l'assentiment du sujet testé, après information claire sur la nature du test, la signification des résultats et les possibilités thérapeutiques,
- le malade dépisté peut être examiné, traité et suivi dans le cadre de structures médicales performantes,
- le programme de dépistage doit pouvoir être pérenne,
- le coût du dépistage doit être modéré et ne pas excéder celui de la prise en charge du malade.

Le cancer du col de l'utérus, avec le frottis cervico-utérin (FCU), remplit ces critères. En effet, l'histoire naturelle de la néoplasie cervicale est maintenant connue, et ses traitements bien établis. En outre, le FCU permet d'attirer l'attention sur des lésions cervicales pré-néoplasiques, dont la prise en charge permet de prévenir la dégénérescence.

B] PRINCIPALES TECHNIQUES ET RENDU DES RESULTATS

1) Technique

Le FCU consiste en un échantillonnage des cellules de la zone de transformation à la recherche d'atypies cellulaires suspectes.

Quel que soit le mode de prélèvement, on doit éviter la période menstruelle, et réaliser le frottis plus de 48 heures après toute douche, rapport sexuel ou mise en place de dispositif intra-vaginal (tampon, anneau contraceptif, ...) [42].

Deux principales techniques ont été développées dans le domaine du FCU [29] :

- la fixation sur lame selon Papanicolaou : consiste à prélever l'échantillon cellulaire à l'aide d'une spatule d'Ayre en bois, au niveau de la jonction, à l'étaler sur lame, puis à la fixer. La lecture peut être parfois rendue difficile par les hématies, leucocytes et autres éléments se superposant aux cellules dignes d'intérêt.
- la cytologie en milieu liquide : plus récente, consiste à prélever la zone de transformation à l'aide d'une brossette en plastique, et d'en libérer les cellules dans un milieu liquide fixatif. Ce dernier sera ensuite traité (filtration et collection des cellules sous vide, ou centrifugation et sédimentation à travers un gradient de densité) pour permettre une meilleure lecture par le cytopathologiste, après étalement en couche mince. Ce procédé permet d'éliminer en grande partie les cellules inflammatoires, la nécrose et les hématies ; il supprime les artéfacts de superposition. Par contre, il prive les anatomopathologistes des repères visuels habituels.

Notons simplement l'existence d'autres techniques de dépistage, non employées pour l'heure à cette fin : la lecture assistée par ordinateur, la colposcopie, la cervicographie, la spéculoscopie, la Polarprobe® [29].

2) Rendu des résultats

Les résultats de tout FCU, quelque soit la technique utilisée, doivent maintenant être rendus dans le système Bethesda 2001 [43] (voir Annexe 1). Ce dernier a permis une uniformisation des compte-rendus, pour optimiser les échanges, donc les prises en charge. Outre les informations données sur la qualité et la représentativité du prélèvement, l'on distingue les six types d'anomalies cytologiques suivants :

1. Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ou ASC-US)
2. Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL, ou ASC-H)
3. Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL)

4. Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL)
5. Atypies des cellules glandulaires (AGC)
6. Carcinomes

Dans un souci de clarté et d'exhaustivité, nous avons souhaité donner ici les concordances entre les différents systèmes s'étant succédés dans le temps pour décrire les lésions cervicales (Tableau VIII) [3] :

Dysplasies	CIN	Système Bethesda
Dysplasie légère, condylomes	CIN1	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN2	HSIL
Dysplasie sévère	CIN3	
Carcinome in situ		

Tableau VIII : Concordances des systèmes de description des lésions cervicales

Il est admis que la présence de cellules endocervicales sur la lame examinée est le témoin d'une bonne représentativité d'un prélèvement de la zone de jonction.

C] PERFORMANCES ET LIMITES

- L'efficacité du dépistage du CC par FCU n'est plus à démontrer. Ainsi, comme l'objectivent les données épidémiologiques rapportées plus haut, la diffusion du frottis a entraîné une diminution de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin [29]. Aux Etats-Unis, l'incidence du CC a diminué de 75 %, et sa mortalité de 74 %, dans les cinquante années ayant suivi l'introduction du dépistage par FCU (en 1949) [26]. Il semble qu'en France, depuis 15 ans, plus aucun progrès notable n'ait été enregistré [44]. En outre, la tentative d'extension du FCU aux pays en voie de développement a été un échec [44].

Malheureusement, il s'agit là d'un examen imparfait, source de faux positifs et, plus gênants encore, de faux négatifs. On a pu estimer que la sensibilité globale du FCU pour détecter les lésions pré-cancéreuses au moins aussi sévères que les LSIL est de 47 %, et que sa spécificité est de 98 % [45] (Tableau IX) :

Anomalies	Sensibilité	Spécificité
LSIL	32 à 73 %	40 à 83 %
HSIL	32 à 98 %	57 à 80 %

Tableau IX : Performances du FCU selon Papanicolaou, selon [29, 46]

Les trop nombreux faux positifs du FCU sont à l'origine d'une morbidité et d'une anxiété gênantes [47]. Un tiers d'entre eux sont liés à des erreurs d'interprétation des lames, et deux tiers à des lames mal échantillonnées ou mal préparées [10]. Même au sein d'une équipe de pathologistes entraînés, il existe une importante variabilité intra- et inter-observateur [29].

La performance du FCU est grevée par : la petite taille des lésions, leur localisation inaccessible, l'existence d'une lésion non échantillonnée sur le prélèvement, le type histologique (lésions glandulaires), la présence d'éléments sanguins et/ou inflammatoires gênant la visualisation des cellules dignes d'intérêt [42].

Le manque de sensibilité observé est partiellement compensé par la répétition des frottis, mais le coût et la morbidité augmentent aussi avec la multiplication des examens [42].

De plus, le FCU semble moins sensible pour détecter les lésions précurseurs d'adénocarcinome, que pour dépister celles précurseurs de carcinome épidermoïde [35, 47]. Cet élément explique probablement l'augmentation d'incidence de l'ADC dans les pays développés [35].

Si l'on s'intéresse aux résultats rendus, 1 % des frottis cervicaux classiques sont considérés comme non satisfaisants pour l'interprétation [29]. En France, le taux moyen d'anomalies cytologiques est évalué à 3 à 4 % [48]. Ce pourcentage varie significativement selon la classe d'âge [49].

Chaque année, en France, environ 17600 lésions de haut grade, 66800 lésions de bas grade et 78100 ASC-US sont recensées [9, 49].

- En cytologie en milieu liquide, 0,7 % des prélèvements sont ininterprétables (de 0 à 1,4 %) [29]. L'objectif recherché lors du développement de cette technique a été la diminution du taux de faux négatifs (5 à 50 % avec les frottis selon Papanicolaou !). La sensibilité de cette méthode est ainsi plus élevée que celle du frottis sur lame, mais cette augmentation de la sensibilité n'est pas significative pour le diagnostic des HSIL. En outre, sa spécificité n'est pas meilleure que celle du frottis classique. Les performances de ce procédé sont donc peu améliorées. Les principaux avantages en sont : la possibilité de disposer de lames de collection pour l'enseignement, de matériel cytologique résiduel pour d'autres investigations (détection d'ADN HPV), la réduction du temps de lecture des lames (moins d'artéfacts liés au séchage à l'air, distribution égale des cellules, réduction du chevauchement des éléments cellulaires, diminution des cellules sanguines et inflammatoires), la facilité d'analyse par

ordinateur. Il semblerait que le FCU en milieu liquide soit capable de mieux dépister les ADC [42]. Son principal inconvénient est représenté par le surcoût important (coûts de formation, de prélèvement, de transport, de préparation élevés [40]). Il pourrait, en outre, majorer le nombre de frottis ASC-US [42].

Globalement, le dépistage cytologique reste encore imparfait compte-tenu de son manque de sensibilité. C'est un examen faiblement reproductible, tant du point de vue du préleveur que du technicien de laboratoire et du pathologiste. Selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [26], 30 % de tous les CC sont liés à la sensibilité imparfaite du FCU, et 10 % aux erreurs de prise en charge et/ou de suivi des résultats de frottis anormaux par les médecins.

Outre ces défaillances « intrinsèques » à l'examen cytologique, le déploiement du dépistage à l'échelle d'une population, et l'adhésion de celle-ci au programme qui lui est offert conditionnent également l'efficacité de la prévention du CC. L'adhésion de la population féminine semble encore plus faible pour les patientes à risque de pathologie cervicale (issues de milieux précaires, notamment) [40]. La Grande-Bretagne connaît même une altération de la couverture [47].

D] LE DEPISTAGE PAR FCU EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Dans notre pays, le dépistage du CC par FCU est individuel et « opportuniste » [9]. 90 à 96 % des prélèvements sont effectués par les gynécologues, le reste par les médecins généralistes [49, 50].

L'examen est recommandé, et remboursé, *pour les femmes de 25 à 65 ans, selon un rythme triennal, après deux frottis négatifs à un an d'intervalle* [48].

Dans plusieurs pays européens (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède, Royaume-Uni, Pays-Bas), ce dépistage est organisé, ce qui a permis une importante diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer du col (jusqu'à 80 %). En France, quatre départements ont opté pour le dépistage organisé (le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, l'Isère, et la Martinique ; le Doubs ayant interrompu son programme en 2004). Il concerne seulement 5 % de la population française.

Environ six millions de FCU sont réalisés par an, en France [3]. Le taux de couverture moyen est évalué à un peu plus de 55 % [1]. La couverture chute en-dessous de 50 % après 55

ans [12]. Des disparités sociales sont notées dans la pratique du FCU, cependant moins marquées pour les patientes de plus de 50 ans [12].

Par contre, dans les départements où est mis en œuvre le dépistage organisé, la couverture de 2003 à 2005 a été estimée à [12] : 71 % dans le Bas-Rhin (25 - 65 ans), 68,5 % dans le Haut-Rhin (25 - 65 ans), et 59,4 % en Isère (50 - 74 ans). Contrairement au reste du territoire national, les niveaux de couverture y sont élevés après 50 ans.

Le Rapport du Groupe Technique National 2007 rapporte les données suivantes, pour l'année 2004 [3] :

- 55 % des femmes sont spontanément dépistées mais sans respect du rythme recommandé,
- 35 % n'ont jamais eu de frottis (ou à intervalles trop espacés),
- pour plus de 50 % des cas de carcinome invasif ou in situ diagnostiqués, il n'y avait pas eu de frottis dans les 3 années précédant le diagnostic.

Le nombre de FCU réalisés par an dans notre pays correspondrait à une couverture de 90,2 % si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les 3 ans [12]. L'incidence du CC invasif pourrait diminuer de près de 90 % si toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans bénéficiaient d'un frottis tous les 3 ans [51], et ce pour un coût raisonnable (1,2 € par femme dépistée et par an [3]). Ainsi, il apparaît bien plus intéressant d'atteindre une forte proportion de la population cible suivie moins fréquemment que de toucher une plus faible proportion de femmes à risque suivies fréquemment [40].

Les autorités sanitaires françaises souhaitent, en plus d'organiser le dépistage, atteindre un taux de couverture de 80 % chez les 25 – 69 ans (Objectif 48 de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 [12], et Plan Cancer 2003 – 2007 [52]).

Nous pouvons rapporter plusieurs raisons expliquant le défaut de surveillance par tout programme de dépistage [26] : des facteurs personnels (peur, pusillanimité, anxiété, défaut de connaissance, manque de temps, mauvaise évaluation du risque ...), des facteurs culturels (sexe du médecin, manque d'acculturation, âge, croyances religieuses ...), et des facteurs systémiques (manque d'assurance, pauvreté, statut migratoire légal, isolement géographique, manque de médecins ...). Il apparaît que les femmes non adhérentes sont généralement plus âgées, célibataires, pauvres, appartenant à un groupe où incidence et mortalité liée au CC sont plus élevées [40].

Toutes ces données confirment le caractère essentiel de l'organisation du dépistage. Elle constituait déjà le préambule des recommandations du groupe d'experts de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) en 1994 : « pour réussir, le dépistage du cancer du col de l'utérus doit être organisé, donc fondé sur un protocole précis, prévoyant une information des femmes, des contrôles de qualité, une évaluation permanente et une prise en charge des frottis » [51]. Plus de dix ans plus tard, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande toujours [23] : « que soient dégagés par l'autorité sanitaire les moyens nécessaires à l'optimisation du dépistage du cancer du col de l'utérus [...] dans l'optique d'un dépistage organisé sur tout le territoire ».

E] DETECTION DE L'ADN HPV

Deux méthodes - le test de capture d'hybride (Hybrid Capture, HC) et l'amplification par Polymerase Chain Reaction (PCR) - permettent de mettre en évidence la présence d'ADN viral HPV dans les échantillons cervicaux. Ils autorisent également une analyse semi-quantitative de la charge virale. Enfin, un typage viral permet d'identifier un ou plusieurs HPV à haut risque oncogène.

Les performances de ces deux tests sont résumées dans le Tableau X [29].

Type de test	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Test de capture d'hybride (HC)	81 à 100 %	62 à 95 %	9,3 à 35,8 %	97 à 100 %
Polymerase Chain Reaction (PCR)	74 à 89 %	94 à 96 %		.

Tableau X : Performances des différentes techniques de détection d'ADN HPV [29, 44]

Le « test HPV » a une meilleure sensibilité que le FCU, mais une moins bonne spécificité pour détecter les HSIL (HC) [42]. La spécificité est améliorée si le test est employé chez des femmes de plus de 30 ou 35 ans, chez qui les infections HPV sont moins fréquentes.

La détection de l'ADN HPV affiche une Valeur Prédictive Négative (VPN) élevée (Tableau X). Elle permettrait d'augmenter l'intervalle entre les frottis, donc de diminuer les coûts du dépistage [44]. En outre, l'association des deux (dépistage combiné [44]) ferait tendre la VPN vers 100 % [42].

Pour l'heure, la seule indication reconnue et remboursée de la détection de l'ADN HPV correspond au triage des frottis classés ASC-US (Journal Officiel de la République Française du 30 Mars 2004 – Arrêté du 19 Mars 2004 modifiant l'arrêté du 3 Avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale). On a montré un meilleur rapport coût -

efficacité de ce test versus un contrôle cytologique à 6 mois et versus une colposcopie d'emblée [53], comme le préconise l'ANAES.

D'autres pistes ont été et sont encore étudiées. Ainsi, l'on s'intéresse à l'emploi du « test HPV » en test de dépistage exclusif (pour la détection des CIN 2/3 et des cancers) [44], en triage des CIN 1 (la négativité de la recherche d'ADN permettant d'écarter le risque de progression [45]), pour le suivi des patientes traitées pour une affection cervicale, ... Nous ne développerons pas ces différents points de vue. Notons, toutefois, concernant la première assertion, qu'il a été démontré que davantage de vies étaient sauvées avec un dépistage par frottis qu'avec un dépistage par simple détection virale, à dépenses identiques [29]. Par contre, le dépistage viral présenterait l'avantage non négligeable d'améliorer significativement la couverture par la possibilité d'autoprélèvements proposés aux patientes non répondeuses d'un programme organisé de dépistage (sensibilité peu différente d'un test viral effectué par un professionnel de santé) [44].

LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN >> EN BREF <<

Le dépistage cytologique sur lame, comme en milieu liquide, a permis une réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin. Malheureusement, les pays en voie de développement ne bénéficient pas suffisamment de cet outil.

Ses performances sont bonnes mais restent imparfaites. La mauvaise sensibilité du frottis est compensée par la répétition recommandée des examens. La technique en phase liquide dispose d'une meilleure sensibilité, sans amélioration de la spécificité.

A l'heure actuelle, le dépistage, en France, reste individuel et opportuniste, et la couverture insuffisante. L'objectif serait de réussir à mettre en place un dépistage organisé, à la couverture satisfaisante.

Le frottis est recommandé, et remboursé, pour les femmes de 25 à 65 ans, selon un rythme triennal, après deux frottis négatifs à un an d'intervalle.

Le test HPV (recherche d'ADN) a une VPN élevée et une meilleure sensibilité que le FCU. Il s'agit d'un outil précieux dont l'intégration dans la campagne de dépistage reste à préciser.

III] CONDYLOMES ANO-GENITAUX

A] EPIDEMIOLOGIE

Il s'agit d'une pathologie bénigne fréquente chez les sujets ayant débuté leur activité sexuelle.

L'incidence a été estimée à 107 pour 100 000 habitants, en France. On distingue les primo-manifestations (premières traductions cliniques d'une infection), des récurrences, malheureusement fréquentes. L'incidence annuelle des primo-manifestations est évaluée à 176,4 pour 100 000, alors que l'incidence des récurrences est de 47,9 pour 100 000 [54].

Les sujets de sexe féminin correspondent environ à 40 % des cas.

L'âge moyen d'apparition est de 30 ans [54]. Les taux les plus élevés sont cependant retrouvés dans la classe d'âge des 20 - 24 ans, illustrant bien le caractère vénérien de cette pathologie.

Il s'agit là, tout comme le cancer du col utérin, d'un réel problème de santé publique compte-tenu de sa fréquence et de ses répercussions.

B] CLINIQUE

Primo-manifestation ou récurrence, la clinique est relativement stéréotypée. Les condylomes correspondent à la localisation préférentiellement ano-génitale de lésions HPV-induites communément appelées « verrues ». On distingue les condylomes plans, parfois difficiles à observer sans coloration (acide acétique, lugol), peu contagieux, des condylomes acuminés (aussi appelés « crêtes de coq »), lésions bourgeonnantes exophytiques très contagieuses.

La localisation la plus fréquente de ces lésions est la vulve (69,6 % des cas). On les retrouve également sur le périnée (39,2 %), le vagin et / ou le col utérin (29,3 %), et la région péri-anale (22,1 %) [54]. Les formes localisées représentent 38,5 % des situations, les formes plurifocales 34,0 % et les formes multicentriques 27,5 % [54]. Les condylomes plurifocaux et multicentriques sont les cas les plus fréquemment résistants aux traitements employés.

Enfin, il a été démontré que cette pathologie invalidante, même si souvent indolore, est à l'origine d'un retentissement psycho-affectif [55].

C] PHYSIOPATHOLOGIE

Il s'agit de lésions HPV-induites. Les types 6 et 11 sont responsables de plus de 90 % des condylomes acuminés et d'environ 10 % des CIN 1 [3, 54]. Ces deux types sont également à l'origine de papillomatoses respiratoires récurrentes [56].

D] TRAITEMENTS

Sans rentrer dans le détail de l'efficacité relative de chaque option thérapeutique et des difficultés liées aux récives, nous ne ferons qu'énumérer les différents traitements disponibles :

- traitements médicamenteux : podophyllotoxine, imiquimod, fluorouracil, acide trichloro-acétique,
- traitements instrumentaux : électrocoagulation, laser, chirurgie d'exérèse locale, cryothérapie.

Précisons cependant l'importance de la prise en charge du ou des partenaire(s) sexuel(le)(s), ainsi que l'intérêt du soutien psychologique.

LES CONDYLOMES ANO-GENITAUX >> EN BREF <<

Les condylomes constituent une pathologie vénérienne du sujet jeune, au retentissement psycho-affectif important.

On distingue la primo-manifestation des récurrences, bien que la clinique soit identique : verrues préférentiellement ano-génitales.

Il s'agit d'une pathologie HPV-induite, où les types 6 et 11 tiennent une place prépondérante.

IV] VACCINATION ANTI-HPV (*PREVENTION PRIMAIRE*)

Trois types de vaccins contre l'infection à PapillomaVirus Humain sont dignes d'intérêt [22] :

- Les vaccins prophylactiques, tout d'abord, destinés à prévenir l'infection. Ils induisent une réponse humorale, avec production d'anticorps dirigés contre les protéines virales L1, voire L2. Deux sont actuellement commercialisés.

- Les vaccins thérapeutiques, eux, sont encore à l'étude. Ils induiraient une réponse immunitaire cellulaire dirigée contre les protéines virales E6 et E7, afin de prévenir le développement des lésions cervicales et d'éliminer les lésions préexistantes HPV-induites. Plusieurs moyens sont en cours d'évaluation [28] (les vecteurs vivants : viraux et bactériens ; les vaccins peptidiques et protéiques ; les vaccins nucléiques : ADN et réplicons Acide RiboNucléique ; les vaccins cellulaires : cellules dendritiques, cellules tumorales ; une approche combinée : traitement antiviral intra-lésionnel combiné à une stimulation immunologique).

- Les vaccins à la fois prophylactiques et thérapeutiques, également à l'étude. Ils seraient constitués de protéines chimériques L2 - E7 d'HPV 16, incorporées dans des Virus Like Particles L1 (voir plus loin). Ils cumuleraient les deux fonctions décrites ci-dessus, et cibleraient donc les femmes dont le frottis cervical serait normal ou anormal, porteuses d'un HPV à haut risque oncogène.

Nous concentrerons notre attention sur les vaccins prophylactiques contre l'infection à HPV, agent capital de l'action de prévention primaire du cancer du col utérin, dans la mesure où ce sont les seuls actuellement commercialisés.

Le vaccin anti-HPV, destiné à prévenir le cancer du col, est le second vaccin majeur développé pour dans la prévention d'un cancer humain, après la vaccination contre l'hépatite B (qui prévient l'hépatocarcinome) [28].

A] PHARMACODYNAMIE

Comme pour toute infection, et comme évoqué ci-dessus, deux types de réponses immunes sont à distinguer [3] :

- Les réponses immunes humores protégeant contre l'infection et les ré-infections, basées sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales L1 et

L2. Pour l'infection HPV, on observe des Ig G1 (Immunoglobulines G1) qui disparaissent avec le temps mais qui peuvent persister plus de 10 à 20 ans. Notons que toute infection naturelle à HPV n'est pas forcément suivie d'une séroconversion (on ne retrouve pas forcément d'anticorps anti-HPV après l'infection).

- Les réponses immunes cellulaires protégeant contre l'extension des lésions existantes et leur transformation, médiées par des lymphocytes CD4 anti-HPV et CD8⁺ cytotoxiques, dirigées contre les protéines précoces (Early) du virus.

Le principe du vaccin prophylactique utilise la réponse humorale et la capacité d'induire une réponse T capable d'assurer la mise en place de cellules B mémoire.

La protéine L1 (majeure car composant 80 % de la capside virale) se lie aux récepteurs cellulaires et porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction d'anticorps neutralisants spécifiques de type [3]. L'on a rapidement pu observer un auto-assemblage de ces protéines d'enveloppe des HPV en pseudoparticules virales (VLP, pour Virus Like Particles) permettant de conserver les épitopes immunodominants cibles des anticorps neutralisants [3, 57]. Ces VLP sont donc morphologiquement similaires aux authentiques virions, mais le génome viral en est absent. Les études expérimentales chez l'animal [57] suggèrent que des doses relativement basses de VLP HPV pourraient être hautement antigéniques, même en l'absence d'adjuvant. La protection induite pourrait être d'action relativement longue, et requerrait des taux relativement bas d'anticorps.

Les vaccins à base de VLP sont spécifiques de type, mais peuvent générer une protection croisée limitée pour les types proches (les types d'HPV dont les génotypes ont plus de 85 % de séquences identiques [28]) (voir le chapitre « Protection croisée »).

La présence d'anticorps dans le tractus génital féminin résulterait de deux mécanismes : la sécrétion d'Ig A par les cellules plasmiques locales, et la transsudation d'Ig G du sérum [28, 57].

La majorité des CC survenant dans les pays en voie de développement, les bénéfices d'un tel vaccin y seraient majeurs. Pour en permettre une diffusion convenable et une accessibilité optimale dans le Tiers Monde, il devrait être bon marché, stable dans l'environnement, actif avec une dose unique. Dans cette optique, plusieurs idées sont à l'étude [57] : l'injection d'ADN nu, l'administration du gène L1 via des vecteurs viraux recombinants vivants, l'utilisation d'une bactérie vivante comme vecteur, l'administration de VLP par voie orale dans l'alimentation (par exemple via des végétaux transgéniques).

B] LES PRODUITS

Notre étude porte sur le GARDASIL[®] (développé par le laboratoire Sanofi Pasteur – MSD), premier vaccin anti-HPV prophylactique commercialisé en France. Il s'agit d'un vaccin quadrivalent anti-HPV (types 6, 11, 16 et 18) à particules virus-like L1. Celles-ci sont synthétisées dans une levure (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895)) par la technologie de l'ADN recombinant. Chaque dose de 0,5 mL de GARDASIL[®] contient [58] :

- le principe actif : protéine L1 d'HPV 6 (20 µg), protéine L1 d'HPV 11 (40 µg), protéine L1 d'HPV 16 (40 µg), protéine L1 d'HPV 18 (20 µg) ;
- adsorbé sur l'adjuvant : sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg).

Ce vaccin a été accepté par l'United States Food and Drug Administration (FDA) en Juin 2006, puis par l'European Medicines Agency (EMA) en Septembre 2006. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été délivrée le 20 Septembre 2006, en France. Il est commercialisé en officines, dans notre pays, depuis le 23 Novembre 2006, et remboursé par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) depuis le 12 Juillet 2007.

Parallèlement à ce premier produit, a ensuite été commercialisé le CERVARIX[®] (développé par la firme Glaxo-Smith Kline). Il s'agit d'un vaccin prophylactique anti-HPV bivalent (types 16 et 18), associant des VLP 16 et 18 à un adjuvant, l'ASO4 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide monophosphoryle A 3-désacylé) [47]. L'AMM de CERVARIX[®] a été délivrée le 20 Septembre 2007, soit un an après son équivalent quadrivalent. Il a été commercialisé le 17 Mars 2008, en France. Il est remboursé par la CPAM depuis le 08 Juillet 2008 [59].

Les caractéristiques générales de ces deux produits sont résumées dans le Tableau XI [47].

Firme pharmaceutique	GlaxoSmith Kline	Sanofi Pasteur MSD
Nom commercial	CERVARIX®	GARDASIL®
Types HPV	16/18	16/18, 6/11
Système d'expression	Baculovirus	Levure <i>S. cerevisiae</i>
Schéma vaccinal	0, 2, 6 mois	0, 1, 6 mois
Doses d'antigènes	VLP 16, 18 (20, 20 µg)	VLP 16, 18, 6, 11 (40, 20, 20, 40 µg)
Adjuvant	ASO4 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide monophosphoryle A 3-désacylé)	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe
Données légales françaises		
Date AMM	20/09/07	20/09/06
Date commercialisation	17/03/08	23/11/06
Date recommandations	14/12/07	09/03/07
Date remboursement	08/07/08	12/07/07

Tableau XI: Caractéristiques des deux vaccins anti-HPV prophylactiques

Dans notre travail, nous nous sommes concentrés sur le GARDASIL® pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le début de notre réflexion se faisait à un moment où seul le vaccin de Sanofi Pasteur – MSD était commercialisé. Pour interroger médecins et patientes, nous avons souhaité privilégier un produit connu de la population ciblée (élément généralement non retrouvé dans les publications consultées sur le sujet, les vaccins n'étant pas encore sortis au moment des études). En outre, pour étudier les effets du remboursement sur la diffusion d'un vaccin anti-HPV prophylactique, GARDASIL® était alors le seul candidat possible. De plus, le caractère quadrivalent, comme nous le verrons plus tard, est un atout non négligeable de l'action de prévention des lésions HPV-induites selon nous. Enfin, depuis la sortie du CERVARIX®, la Haute Autorité de Santé recommande préférentiellement l'usage du vaccin quadrivalent, et la place du bivalent dans l'arsenal thérapeutique n'est pas encore claire [60].

C] INDICATIONS

1) GARDASIL®

GARDASIL® est indiqué dans la *prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux PapillomaVirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18* (voir Résumé des Caractéristiques du Produit, dernier rectificatif d'AMM du 02/09/2008 [61]).

Le schéma vaccinal comporte trois doses, administrées par voie intra-musculaire, à 0, 2 et 6 mois. Si un autre schéma vaccinal s'avère nécessaire [58], la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être

administrée au moins trois mois après la seconde dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

Le Comité Technique des Vaccinations, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français recommandent *l'administration de GARDASIL® aux jeunes filles de 14 ans, et, en rattrapage, aux jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle* [62, 63].

Pour l'instant, une autorisation parentale est indispensable pour la prescription du vaccin aux mineures.

Notons toutefois que l'Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) concerne la tranche d'âge 9 - 26 ans ... [64]

2) CERVARIX®

CERVARIX® est indiqué pour la *prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN de grades 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux PapillomaVirus Humains de types 16 et 18* (voir Résumé des Caractéristiques du Produit).

Le schéma vaccinal comporte trois doses, administrées par voie intra-musculaire, à 0, 1 et 6 mois.

Quatre éléments font préférer au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) le vaccin quadrivalent au bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV [60] :

- l'absence de prévention par le vaccin bivalent des lésions dues aux HPV 6 et 11,
- l'absence de démonstration d'efficacité du dit vaccin sur les VIN 2 ou supérieures,
- l'efficacité du même vaccin non formellement démontrée bien que vraisemblable sur les CIN 2 ou plus liées au génotype 18,
- l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'ASO4.

Les recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists [26] préconisent d'encourager particulièrement le vaccin chez les femmes à risque, à savoir les

femmes de couleur, immigrantes, vivant en zone rurale, disposant de faibles revenus, non assurées, ou ayant un accès restreint aux services de soins de santé.

D] EFFICACITE

1) Pourquoi développer un vaccin quadrivalent ?

Le PapillomaVirus Humain est en rapport avec 0,5 millions de nouveaux cas annuels mondiaux de CC, 10 millions de cas de CIN de haut grade, 30 millions de CIN de bas grade, et 30 millions de verrues génitales [65]. De plus, 300 millions de nouveaux cas d'infections HPV sans anomalie cytologique cliniquement détectable surviennent chaque année.

Par ailleurs, les types HPV 16 et 18 concernent 70 % des CC, 50 - 70 % des HSIL, 70 % des autres cancers génitaux en rapport avec l'HPV, et quelques 25 % des LSIL. Les types HPV 6 et 11 sont impliqués dans 5 - 25 % des LSIL et 90 % des verrues génitales [3, 31].

Adams et al. [47] ont estimé qu'un vaccin bivalent 16/18 protégerait théoriquement approximativement contre 70 % des HPV à haut risque oncogène. Du fait d'une immunité croisée (voir plus loin), un tel vaccin conférerait une protection de 94 % contre HPV 45, de 54 % contre HPV 31, donc ciblerait 75 - 80 % des types HPV à haut risque.

Un vaccin quadrivalent ciblant les types 6, 11, 16 et 18 aurait un impact encore plus marqué sur la santé publique mondiale liée à la morbi-mortalité de l'HPV, du fait d'une efficacité supplémentaire sur les verrues génitales.

Monsonogo et al. [5] ont montré qu'un vaccin pentavalent composé des VLP des HPV 16, 18, 45, 31, et 33 pourrait potentiellement prévenir 83 % des CC. Un vaccin heptavalent qui inclurait les types 52 et 58 pourrait en prévenir 87 %. Enfin, un vaccin contenant les VLP L1 de huit types HPV à haut risque oncogène (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) protégerait contre plus de 90 % des principaux HPV responsables de CC [47]. Il apparaît cependant que le gain obtenu diminue au-delà de quatre valences (rapport bénéfices - contraintes de production).

2) Performances

a) Introduction

De nombreuses études d'efficacité ont été publiées à la fois durant la période de développement des vaccins anti-HPV (bi- et quadrivalents) et après leur diffusion (par exemple, le célèbre essai FUTURE II - pour Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease - [66], et l'étude PATRICIA - pour Papilloma Trial against Cancer In young Adults [67]).

L'efficacité a été calculée selon la formule suivante : $\text{Efficacité} = (1 - \text{RR}) \times 100 \%$ [68] (où RR = Risque Relatif), et exprimée, dans chaque étude, en pourcentage (ici rapportés sans l'intervalle de confiance à 95 % dans un souci de clarté).

Les performances des vaccins ont été estimées dans différentes populations [68] (Tableau XII) :

- La **population sensible per-protocole** : chez qui les 3 doses sont administrées en un an, à des patientes séronégatives et PCR négatives pour HPV 6, 11, 16, et 18 à l'inclusion (donc naïves à l'inclusion pour les types HPV couverts par le vaccin), PCR négatives un mois après la 3^{ème} dose (donc non infectées par un des types HPV du vaccin pendant la vaccination), excluant toute violation de protocole (anomalies du FCU possibles à l'inclusion). Cette population autorise ainsi une analyse de l'efficacité prophylactique dans des conditions optimales. En effet, elle permet d'estimer l'effet de la vaccination des jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle (donc avant exposition à l'HPV), avec des programmes permettant d'assurer une compliance convenable (calendrier vaccinal des trois doses respecté).
- La **population sensible non restreinte** : regroupant les patientes séronégatives et PCR négatives à l'inclusion (naïves), et au sein de laquelle les violations du protocole sont possibles, ainsi que les anomalies du FCU à l'inclusion. Cette seconde cohorte permet une analyse de l'efficacité prophylactique dans des conditions de variations des doses administrées (population non parfaitement observante au protocole).
- La **population en intention de traiter** : constituée des patientes ayant reçu au moins une dose du vaccin mais qui peuvent avoir été infectées avant d'avoir reçu la totalité des trois doses. On inclut ainsi tous les sujets randomisés, indépendamment de leur statut initial vis-à-vis des HPV et des néoplasies cervicales. Les violations du protocole et anomalies du FCU à l'inclusion sont donc possibles, là encore. Cette ultime population propose une analyse de l'effet en population parmi tous les individus vaccinés (population plus hétérogène et potentiellement moins compliant).

Populations	Caractéristiques globales	Objets d'étude
Population sensible per-protocole	3 doses administrées en un an, à des patientes naïves à l'inclusion pour les types HPV couverts par le vaccin, PCR négatives un mois après la 3 ^{ème} dose. Violations de protocole exclues. Anomalies du FCU possibles à l'inclusion.	Efficacité prophylactique dans des conditions optimales
Population sensible non restreinte	Patientes naïves à l'inclusion. Violations du protocole possibles. Anomalies du FCU possibles à l'inclusion.	Efficacité prophylactique dans des conditions de variations des doses administrées
Population en intention de traiter (modifiée)	Patientes ayant reçu au moins une dose du vaccin mais qui peuvent avoir été infectées avant d'avoir reçu la totalité des trois doses. Tous les sujets randomisés sont inclus, indépendamment de leur statut initial vis-à-vis des HPV et des néoplasies cervicales. Violations du protocole possibles. Anomalies du FCU possibles à l'inclusion.	Efficacité en population parmi tous les individus vaccinés

Tableau XII : Les différentes populations des essais cliniques

En outre, l'efficacité vaccinale sur les différentes affections possibles liées à l'HPV a été évaluée.

Enfin, nous listons les principales différences observées entre les différentes études que nous allons ici rapporter :

- populations cibles : âges des sujets, sexes (masculin, féminin. Notons, à ce sujet, que l'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin [58]), proportion des différents groupes ethniques, pays de recrutement, nombre de partenaires sexuels (en général inférieur ou égal à quatre) ;
- caractéristiques des vaccins testés : valence (monovalent 16 VLP L1, bivalent 16/18 VLP L1, quadrivalent 6/11/16/18 VLP L1), schémas d'administration, adjuvants (225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe, ou ASO4), comparateur (placebos différents en fonction des différents adjuvants utilisés, vaccin contre l'hépatite A) ;
- éléments étudiés : efficacité sur les infections persistantes, sur les infections incidentes, sur les VIN 1/2/3, VaIN 1/2/3, CIN 1/2/3, AIS, CC et condylomes ;
- durée de l'étude et du suivi ;
- modalités de surveillance : fréquence des rendez-vous, des FCU, des Polymerase Chain Reactions, des dosages sérologiques.

b) Efficacité selon l'affection HPV-induite

Avant de détailler les taux d'efficacité des différents vaccins anti-HPV, il nous apparaît important de rappeler l'absence de preuve, pour l'instant, de réduction de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin par le vaccin prophylactique dirigé contre les HPV 16 et 18, sur une population majoritairement jeune (15 - 25 ans), blanche, bien portante par ailleurs, en pays développé [69]. Il s'agit sûrement là de l'expression du manque de recul suffisant, contrastant avec les délais de développement du CC à partir de toute lésion précancéreuse (Figure 7). En effet, l'influence d'un vaccin prophylactique sur le CC ne sera mesurable qu'une vingtaine d'années minimum après la mise en route d'un programme vaccinal. Monsonogo et al. [5] anticipent toutefois une réduction de l'incidence des infections à HPV 16 et 18 de 90 %, et des anomalies cytologiques de 50 % dans un délai moyen de 3 à 5 ans, avec un niveau de protection contre les décès liés au CC pouvant dépasser 95 %.

a) Infection

La vaccination prophylactique HPV est hautement efficace dans la prévention des infections à HPV de types compris dans le vaccin, et des lésions cervicales précancéreuses, particulièrement chez les femmes de 15 à 25 ans qui ont reçu les trois doses, qui n'ont pas eu plus de six partenaires sexuels dans leur vie, et qui n'ont pas de FCU antérieurs anormaux [66, 67, 69, 70] (Tableau XIII).

	Odds Ratio	
	Population per-protocole	Population en intention de traiter
Infection HPV persistante à 6 mois	0,14	0,22
Infection HPV persistante à 12 mois	0,12	0,26
Lésions génitales externes (condylomes, VIN, VaIN)	0,13	0,30
HSIL	0,14	0,52
Toute CIN	0,13	0,36

Tableau XIII : Odds Ratio des affections liées à HPV après vaccination prophylactique (données issues des études [66, 67, 69, 70])

Un essai de phase II sur le vaccin quadrivalent [70] a évalué les performances de ce produit sur les affections liées à HPV:

	Efficacité (%)	
	Population per-protocole	Population en intention de traiter
Infection ou maladie associée aux HPV 6, 11, 16 ou 18	90	89

Tableau XIV : Efficacité du vaccin quadrivalent sur les infection à HPV

β) Lésions

En terme d'efficacité, donc de réduction du risque relatif des différentes lésions, les données compilées des différentes études de la littérature mondiale peuvent finalement être résumées dans le Tableau XV [58].

	Efficacité (%)		
	Population per-protocole	MITT2*	MITT3**
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV 16 ou 18	100,0	98,8	39,0
CIN 1/2/3 ou AIS dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18		93,7	46,4
VIN 2/3 dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18	100,0	100,0	68,1
Condylomes acuminés dus au HPV 6, 11, 16 ou 18	98,9	93,4	68,5

La population en intention de traiter décrite plus haut a été scindée en deux sous-groupes, appelés MITT2 et 3 (pour Modified Intention To Treat), désignant :

* **MITT2** = femmes non infectées (sérologie anti-HPV négative à J1, test PCR négatif) par un ou plusieurs types de HPV ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins une injection

** **MITT3** = femmes infectées ou non (sérologie positive ou négative, PCR positive ou négative au début de l'étude) par un ou plusieurs types de HPV ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins une injection

Tableau XV : Efficacité du vaccin quadrivalent sur les lésions HPV-induites

Au total, Saslow et al. [26], dans les recommandations de 2007 de l'ACOG, rapportent le taux de réduction des différentes lésions cervico-vaginales :

	Taux de réduction (%)		
	Liées à HPV 16/18	Liées à HPV 6/11/16/18	Tout type viral
CIN 2/3 ou ADC in situ	39	46	12,2
VIN 2/3 et VaIN 2/3	69		
Condylomes	69		

Tableau XVI : Taux de réduction des lésions HPV-induites

Par ailleurs, ces mêmes études [58] n'ont démontré aucune efficacité du GARDASIL® contre les maladies dues aux types HPV du vaccin chez les femmes déjà infectées par les

mêmes types à l'inclusion (test PCR positif). Cependant, les femmes qui étaient déjà infectées avant la vaccination par un type HPV du vaccin ont été protégées contre les manifestations cliniques dues aux autres types vaccinaux.

Le vaccin n'accélère pas l'élimination d'un virus présent lors de la vaccination (PCR positive), ni même la disparition des lésions préexistantes [20].

β1) Efficacité sur les lésions cervicales liées à HPV

La réduction de risque relatif de lésions cervicales liées au vaccin quadrivalent a été étudiée par Munoz et al. [65] (Tableau XVII).

	Efficacité (%)
	Population per-protocole
CIN ou pire	95
CIN 1	93
CIN 2	100
CIN 3 / ADC in situ	100

Tableau XVII : Efficacité sur les CIN, en population per-protocole

L'analyse combinée de quatre essais cliniques randomisés réalisée par Ault et al. [71] (trois concernant le vaccin quadrivalent et un concernant un vaccin monovalent HPV 16) permet d'objectiver un bénéfice contre les HSIL liées aux HPV 16 et 18 chez les femmes sexuellement actives vaccinées (44 %) (Tableau XVIII).

	Efficacité (%)		
	Population per-protocole	Population sensible non restreinte	Population en intention de traiter
HSIL associées aux HPV 16 ou 18	99	98	44

Tableau XVIII : Efficacité du vaccin quadrivalent sur les HSIL liés à HPV 16 ou 18

Cependant, ces effets bénéfiques tendent à diminuer avec le nombre de partenaires sexuels connus à la date de la vaccination (l'efficacité du vaccin n'a pas été évaluée pour des patientes ayant eu plus de 5 partenaires).

Garland et al. [56], cités par Ault et al. [71], ne mettent pas en évidence d'altération de l'évolution d'une lésion ou infection du fait de la vaccination, lorsque celle-ci est présente avant l'administration de la première dose.

Enfin, l'étude FUTURE II [66], elle aussi citée par Ault et al., confirme que la vaccination ne semble pas modifier l'évolution des lésions cervicales associées à HPV 16 ou 18, ou l'évolution d'une infection déjà présente au moment de la randomisation.

Pour information, il a été noté que la vaccination quadrivalente a réduit de 20 % la proportion de femmes ayant subi une conisation dans la population en intention de traiter [61].

β2) Efficacité sur les lésions vaginales et vulvaires liées à HPV

Les cancers de la vulve et du vagin représentent 6 % des néoplasies gynécologiques. L'incidence du carcinome vulvaire in situ augmente. Le taux de progression annuelle d'un carcinome vulvaire non traité vers le stade invasif est de 10 % (2 % pour les VaIN) [68]. En outre, 20 % de ces néoplasies vulvaires surviennent chez des patientes de moins de 50 ans. Le risque de progression des carcinomes vulvaires in situ HPV-induits vers le cancer invasif est substantiel chez les femmes âgées de plus de 30 ans [68].

Par ailleurs, toutes les patientes traitées pour des pré-cancers ano-génitaux sont à risque de développer un cancer vaginal.

L'ensemble de ces données épidémiologiques illustre bien l'intérêt d'un moyen de prévention efficace de ces lésions génitales.

L'analyse combinée de trois essais randomisés réalisée par Joura et al. [68] sur GARDASIL® objective l'efficacité réelle du vaccin quadrivalent dans la prévention des lésions vulvo-vaginales :

	Efficacité (%)		
	Population per-protocole	Population sensible non restreinte	Population en intention de traiter
VIN2/3 ou VaIN 2/3 liées aux HPV 16 ou 18	100	97	71
Toute VIN2/3 ou VaIN 2/3			49

Tableau XIX : Efficacité sur les lésions vulvaires et vaginales de haut grade

L'efficacité dans la prévention des condylomes est de 100 % [26].

Le délai entre la vaccination et la prévention des condylomes est plus court que pour la prévention des cancers [6]. Ceci s'explique facilement par la physiopathologie des CC (voir plus haut).

Dans la population générale, l'amplitude de la réduction du taux global de lésions vulvaires et vaginales de haut grade associées aux HPV 16 ou 18 devrait augmenter puisque le vaccin prévient les nouvelles infections.

c) Efficacité selon le type HPV

* Un essai de phase III [67] concernant le **vaccin bivalent**, chez des femmes jeunes, confirme l'importante efficacité prophylactique de ce produit contre les HSIL associées à HPV 16/18 chez les femmes non infectées par HPV 16 ou 18 mais possiblement infectées par d'autres types oncogènes ou qui avaient un FCU avec LSIL concomitamment ou antérieurement à la vaccination. Les résultats peuvent être résumés dans le tableau suivant :

		Efficacité (%)
HSIL	ADN HPV 16 ou 18 dans la lésion	Totalité de la cohorte vaccinée
		90,4
L & HSIL	ADN HPV 16 ou 18 dans la lésion	Totalité de la cohorte vaccinée
		89,2
Infection persistante 6 mois	HPV 16/18	Séronégatives et test PCR négatif à l'inclusion
		80,4
	HPV 45	Test PCR négatif à l'inclusion
		59,9
		36,1
Infection persistante 12 mois	HPV 31	Tous les HPV oncogènes
		21,9
	HPV 16/18	Séronégatives et Test PCR négatif à l'inclusion
		75,9
	HPV 45	Test PCR négatif à l'inclusion
		62,3
		10,8
Infection persistante 12 mois	HPV 31	Tous les HPV oncogènes
		38,2

Tableau XX : Efficacité du vaccin bivalent

Ces résultats permettent en outre d'avoir une idée de l'efficacité de ce vaccin sur les infections persistantes à autres types viraux à haut risque oncogène, notamment les HPV 45 et 31 (la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé de l'infection persistante est la suivante : détection du même ADN HPV dans des spécimens cervico-vaginaux à 6 - 12 mois, chez des femmes naïves pour le type HPV en question au départ [25]). Nous développerons plus loin ce concept, plus connu sous le nom de « protection croisée ».

* Une autre étude illustre l'efficacité du vaccin anti-HPV sur les autres types viraux que ceux contenus dans le vaccin. Ainsi, Garland et al. [56], dans un essai de phase III sur le

vaccin quadrivalent, rapportent notamment les taux d'efficacité sur les lésions associées à tout type d'HPV, qu'elles soient vulvo-vaginales ou cervicales :

	Efficacité (%)		
	Population per-protocole	Population sensible non restreinte	Population en intention de traiter
Lésions associées aux HPV du vaccin quadrivalent			
Lésions externes anogénitales et vaginales	100	95	73
Lésions cervicales		98	55
Lésions associées à tout type d'HPV			
Toutes lésions externes anogénitales et vaginales		34	
Toutes lésions cervicales		20	

Tableau XXI : Efficacité du vaccin quadrivalent en fonction des types viraux

L'étude FUTURE II [66] sur le vaccin quadrivalent distingue, elle aussi, les types HPV ciblés par le vaccin des autres types. L'efficacité globale vis-à-vis des lésions HPV induites est estimée à 17 % (Tableau XXII).

	Efficacité (%)		
	Population per-protocole	Population sensible non restreinte	Population en intention de traiter
Lésions associées aux HPV 16 ou 18	98	95	44
Lésions associées à tout type d'HPV	17		

Tableau XXII : Efficacité du vaccin quadrivalent

De plus, dans cette étude, les femmes qui étaient infectées uniquement par HPV 16 ou 18 semblaient être protégées contre les lésions associées au type d'HPV vis-à-vis duquel elles étaient négatives à l'inclusion.

d) Efficacité selon la région géographique

L'étude de la répartition géographique de l'efficacité vaccinale montre une haute efficacité prophylactique à travers toutes les régions du monde, avec, cependant, des taux plus faibles en Amérique latine [71] (Tableau XXIII). S'agit-il, là, d'une différence de couverture vaccinale ?

	Efficacité (%)		
	Population per-protocole	Population sensible non restreinte	Population en intention de traiter
Asie Pacifique	100	100	45
Europe	100	100	41
Amérique latine	95	89	32
Amérique du Nord	100	100	67

Tableau XXIII : Efficacité du vaccin quadrivalent par zones géographiques

Castellsague et al. [35] ne remarquent, non plus, aucune grande disparité géographique majeure dans la distribution mondiale de l'efficacité des principaux vaccins prophylactiques testés vis-à-vis de l'adénocarcinome cervical. Ces vaccins préviendraient potentiellement 85,6 % des ADC dans le monde.

3) Immunogénicité

L'ensemble des études d'immunogénicité des deux vaccins anti-HPV sont en faveur d'une réponse immune quasi-systématique et d'intensité importante.

En effet, on observe une séroconversion chez plus de 99,5 % des patientes vaccinées, un mois après la troisième dose, dans tous les groupes d'âge étudiés [11, 56, 57, 66, 67] :

- 99,9 % ont développé des anticorps anti-HPV 6
- 99,8 % ont développé des anticorps anti-HPV 11
- 99,8 % ont développé des anticorps anti-HPV 16
- 99,6 % ont développé des anticorps anti-HPV 18

après vaccination quadrivalente.

L'intensité de cette réponse immune est considérable puisque les taux d'anticorps induits par la vaccination sont au moins 10 à 100 fois supérieurs à ceux induits par un placebo [11], et 80 à 100 fois supérieurs à ceux suivant l'infection naturelle [5]. Notons cependant que les concentrations d'anticorps associées à une protection vis-à-vis de l'infection HPV n'ont pas été définies [70].

L'amplitude de la réponse humorale anti-HPV induite par le vaccin quadrivalent est plus importante chez les jeunes filles de 10 - 15 ans que pour la tranche d'âge 16 - 23 ans [25, 71].

Villa et al. [11, 25] ont montré que la réponse immune vaccinale semble plus importante pour l'HPV 16.

Du point de vue de la cinétique d'apparition de ces anticorps neutralisants, on observe une réponse rapide (en 3 mois environ), avec un pic sérique, puis une stabilisation des concentrations en plateau atteint au 24^{ème} mois, et restant stable jusqu'à 60 mois au moins [3] (Figure 11). Dans la population per-protocole, la séropositivité semble décliner avec le temps,

de manière plus marquée pour l'HPV 18 [11]. Les taux d'anticorps chutent d'environ un logarithme entre le pic lié à la troisième dose et 18 mois après [6].

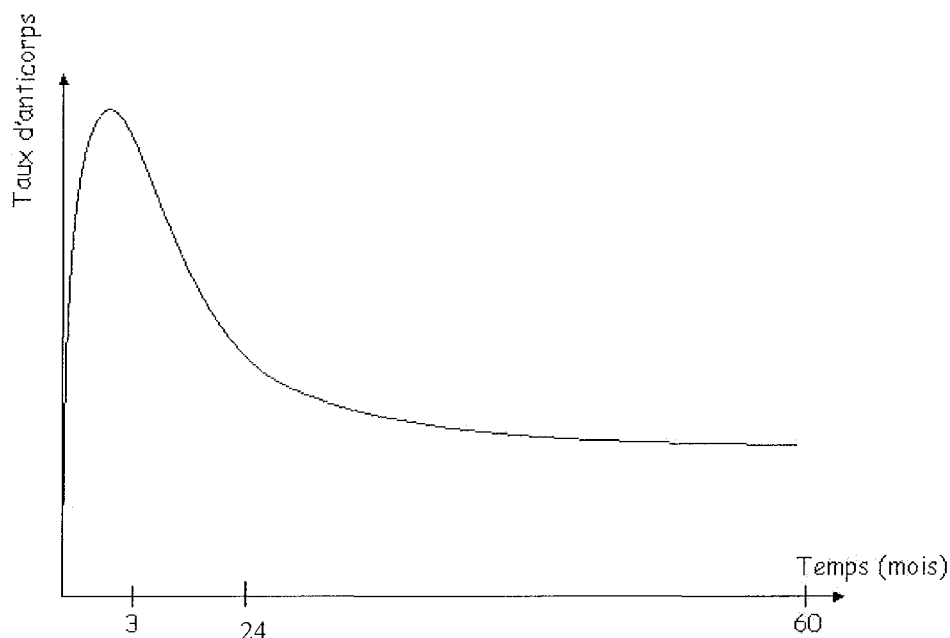


Figure 11 : Aspect de la réponse immunitaire après vaccination anti-HPV

Chez certaines femmes vaccinées, des anticorps apparaissent avant la fin du schéma vaccinal [71], suggérant un début de protection en cours de vaccination. Cette donnée est d'ailleurs compatible avec l'efficacité élevée du vaccin en population per-protocole [70].

L'immunogénicité des vaccins prophylactiques en question semble indépendante du groupe ethnique : Villa et al. [11] n'observent aucune différence significative entre les femmes recrutées aux Etats-Unis, en Europe et au Brésil.

L'immunité humorale des lymphocytes B mémoire induite par le vaccin bivalent formulé avec un adjuvant ASO4 apparaît plus élevée qu'avec des VLP formulées sur sel d'aluminium classique (adjuvant du vaccin quadrivalent) [72]. Les taux sériques d'anticorps semblent pouvoir rester stables pendant des décennies du fait de la régénération constante des cellules plasmiques sécrétant des anticorps par les lymphocytes B mémoire, accélérée par l'infection naturelle et/ou l'activation polyclonale non spécifique. En outre, même en l'absence de taux détectables d'anticorps, la présence de lymphocytes B mémoire peut assurer une réponse anamnестique rapide et réapprovisionner en cellules plasmiques sécrétant des anticorps.

Enfin, les études sont en faveur d'une mémoire immune longue, en plus d'être puissante [56], avec la possibilité d'induire une réponse anamnétique rapide et élevée en cas d'administration d'une dose de rappel (effet « booster », une semaine après une injection de rappel) [58]. En effet, l'administration du vaccin à des femmes séropositives pour les types HPV du vaccin à l'inclusion permet d'obtenir des taux plus importants d'anticorps anti-HPV que ceux observés quand le vaccin est administré à des patientes naïves : ces concentrations sont obtenues plus rapidement, atteignent un niveau plus élevé, et persistent plus longtemps [11]. Cette donnée doit encore faire l'objet d'études, en plus de celles destinées à préciser la durée de protection des vaccins développés, afin d'envisager l'opportunité d'une injection de rappel à distance des trois doses initiales. La nécessité d'un tel rappel sera connue au moins quatre ans en avance par rapport aux besoins des premières femmes vaccinées.

Les taux d'efficacité importants retrouvés, dans la majorité des études, dans la population sensible non restreinte sont en faveur de l'existence d'un certain degré de flexibilité dans le schéma vaccinal [56].

4) Durée d'efficacité

a) Vaccin quadrivalent

Concernant le vaccin quadrivalent, Villa et al. [25] ont mis en évidence une efficacité conservée sur 60 mois (5 ans), avec des réponses immunes induites par la vaccination se maintenant au niveau ou à un niveau supérieur de celui des femmes traitées par placebo. En outre, cette réponse immunitaire persistante est identique ou supérieure à celle observée lors d'une infection naturelle.

	Efficacité sur 60 mois (5 ans) (%)	
	Population per-protocole	Population en intention de traiter modifiée*
Infection ou lésion	95,8	93,7
Infection	95,6	93,5
Lésion	100,0	100,0
Issues par type HPV		
HPV 6	100,0	100,0
HPV 11	100,0	100,0
HPV 16	96,6	91,6
HPV 18	90,6	91,6

* **Population en intention de traiter modifiée** : sujets naïfs pour le(s) type(s) HPV en question à l'inclusion, et ayant reçu au moins une dose ; violations de protocole incluses.

Tableau XXIV : Efficacité du vaccin quadrivalent à 5 ans

L'efficacité vaccinale maintenue n'est ici affectée ni par le groupe ethnique ni par la région géographique (comme démontré plus haut).

b) Vaccin bivalent

Concernant le vaccin bivalent, Harper et al. [73] ont montré une efficacité soutenue à 53 mois (4 ans et demi), avec des taux d'anticorps à 51 - 53 mois environ 17 et 14 fois plus élevés pour HPV 16 et 18, respectivement, que dans l'infection naturelle.

La réponse immune est donc soutenue, et l'efficacité est conservée à long terme contre les infections à HPV 16 et 18, contre les persistances de plus de 12 mois, et contre les lésions histologiques en résultant.

	Efficacité sur 53 mois (%)	
	Population per-protocole	Population en intention de traiter
Infections		
Infections incidentes HPV 16/18	94,7	88,5
Infections persistantes HPV 16/18 à 6 mois	96,0	94,4
Infections persistantes HPV 16/18 à 12 mois	100,0	94,0
Infections incidentes HPV 45		94,2
Infections incidentes HPV 31		54,5
Lésions liées à HPV 16/18		
> ou = ASCUS	95,7	
> ou = LSIL	92,6	
> ou = CIN 1	100,0	
> ou = CIN 2	100,0	
Lésions liées à tous les HPV HR		
> ou = ASCUS	48,4	
> ou = LSIL	53,4	
> ou = CIN 1	58,7	
> ou = CIN 2	67,1 (NS)	

HR : Haut Risque oncogène

NS : Non Significatif (p = 0,0869)

Tableau XXV : Efficacité du vaccin bivalent à 4,5 ans

Cette étude montre également une protection plus large contre les lésions HPV-induites ainsi qu'une protection croisée contre les HPV 45 et 31 (types reliés phylogénétiquement).

Enfin, les concentrations d'anticorps semblent ici plus élevées quand l'adjuvant utilisé est l'ASO4 que quand il s'agit simplement d'aluminium.

5) Protection croisée

Le PapillomaVirus Humain appartient à la famille des Papillomaviridae, au sein de laquelle il existe plusieurs genres phylogénétiquement reliés mais biologiquement différents. Le genre alpha papillomavirus est le plus répandu chez les humains. Pour certains genres, des « types » présentant de fortes homologues entre eux ont été regroupés au sein d'une même espèce, qui porte le nom du type le mieux connu ou le plus répandu [27].

Les souches HPV sont catégorisées en espèces. Environ 200 souches ont été identifiées. Le génome entier d'environ 100 souches a été isolé et complètement séquencé. Une souche est individualisée lorsque, dans son génome complet, la séquence du gène de la protéine L1 est différente de 10 % ou plus de celle de n'importe quel autre type HPV.

Les types HPV sont classés en haut risque (HR) et bas risque (BR) oncogène. Entre 13 et 18 souches HPV confèrent un HR.

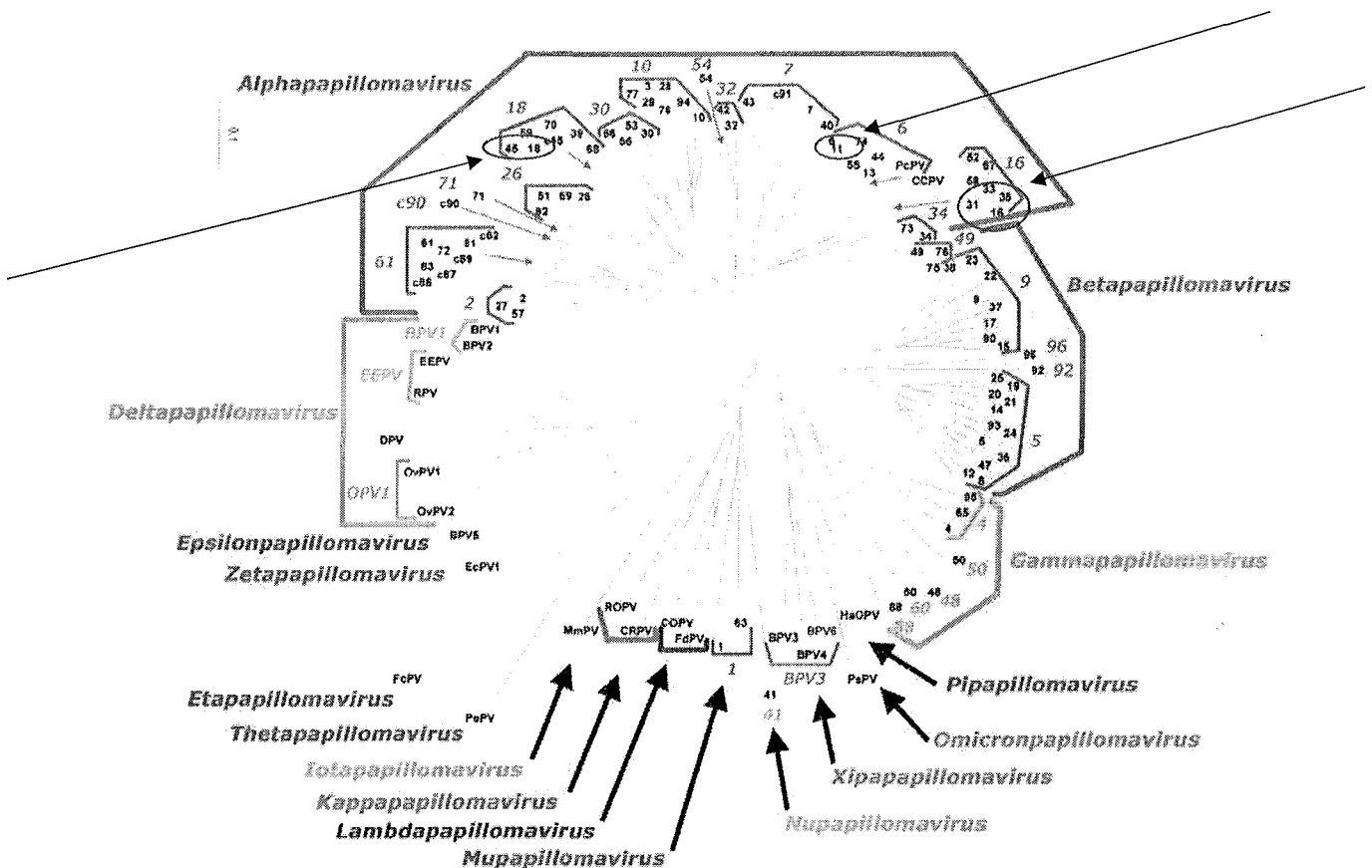


Figure 12 : Etude phylogénétique du gène L1 des papillomavirus et définition des 16 genres et des espèces viraux [27]

De nombreuses études [3, 67, 73, 74] ont montré une efficacité vaccinale plus large, non simplement limitée aux types 6, 11, 16 et 18. Les types HPV hautement homologues (HPV 18

et 45, HPV 16 et 31) partageraient des épitopes qui seraient à l'origine d'une neutralisation croisée [67]. Les corrélations les plus fortes semblent concerner les HPV 16 et 31, tous deux appartenant à la même espèce 9 [74].

Ault et al. [74] résument cet effet de protection croisée avançant une efficacité du vaccin contre les HPV 45, 31 et 52, de 31,6 % à 59,9 %. Monsonogo et al. [5] rapportent les chiffres suivants : 75,4 % d'efficacité sur l'HPV 45, 78 % sur l'HPV 31, 77 % sur l'HPV 52.

La protection à l'encontre d'HPV 52 ne semblerait cependant pas soutenue dans le temps [73].

Enfin, la large protection (efficacité) vis-à-vis de 12 types HR [67] serait en faveur d'une immunité croisée probablement étendue à d'autres types que seulement 45 et 31.

Du point de vue de l'impact de cette notion en Santé Publique, rappelons que les HPV 45 et 31 causent environ 10 % des CC dans le monde [67]. Les vaccins prophylactiques auraient donc un rôle à jouer sur une proportion plus importante que les 70 % de cancers du col utérin estimés initialement.

L'infection naturelle à HPV ne conférerait pas, selon tous, une protection croisée comme semble en être capable la vaccination [74]. Voilà encore une différence entre la réponse immune naturelle et la réponse vaccino-induite.

6) Conclusions concernant le vaccin quadrivalent

- **Efficacité vaccinale :**

Les vaccins prophylactiques anti-HPV semblent très efficaces, autant sur les infections incidentes, les infections persistantes, que sur les lésions induites.

Il semblerait que ces produits soient également efficaces chez les patientes sexuellement actives, quel que soit leur statut viral, même si les meilleurs taux sont obtenus chez les sujets naïfs. Par contre, aucune étude n'a montré d'effet positif de la vaccination sur le déroulement d'une infection ou d'une lésion présente avant administration de la première dose. Cette donnée est en faveur d'une vaccination avant tout contact avec l'HPV, donc avant le début de la vie génitale.

Nous avons pu mettre en évidence une certaine flexibilité dans la mise en œuvre du schéma vaccinal suggéré, avec une efficacité démontrée dès la première dose, et avant la troisième.

Ces données sont quasiment similaires partout dans le monde, et quelque soit le groupe ethnique considéré.

Enfin, notons qu'aucune étude d'efficacité n'a concerné les sujets de sexe masculin.

Les données relatives à l'efficacité du vaccin quadrivalent sont résumées dans le Tableau XXVI [61].

	Efficacité (%)	IC 95 (%)
CIN 2/3 ou AIS liés à HPV 16 ou 18	44,3	31,4 - 55,0
Verrues génitales liées aux HPV 6, 11, 16 & 18	77,2	69,8 - 83,0
VaIN 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 & 18	83,3	25,0 - 98,2
VIN 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 & 18	67,9	26,7 - 87,5

IC 95 : Intervalle de confiance à 95 %

*Tableau XXVI : Efficacité du vaccin quadrivalent
(analyse combinée après 3 ans de suivi, sur plus de 20000 patientes incluses,
population en intention de traiter modifiée)*

- **Immunogénicité :**

La réponse immune après vaccination est rapide, importante (supérieure à celle induite par un placebo et par l'infection naturelle) et prolongée.

Il est toutefois important de préciser que les taux protecteurs d'anticorps ne sont pas connus, et que les études concernant les deux types de vaccin prophylactique anti-HPV utilisent des méthodes de dosages sérologiques différentes donc incomparables entre elles. Mieux que de doser le taux d'Ig G, comme c'est le cas jusqu'à présent dans les études d'immunogénicité, connaître les épitopes neutralisants pourrait permettre des tests comparatifs, avec réalisation de mesures spécifiques de l'immunogénicité cliniquement à l'origine de la protection contre l'infection à HPV [11].

Enfin, l'immunogénicité du vaccin dans les populations jeunes semble meilleure, élément en faveur d'une vaccination précoce.

- **Durée d'efficacité :**

L'efficacité vaccinale est soutenue dans le temps, avec un recul d'au moins 4 ans et demi à 5 ans (bientôt 7 ans).

Il semblerait qu'une relance de l'immunité soit possible après injection de rappel à distance du protocole de vaccination initial. Cet effet « booster » serait sous-tendu par la mémoire humorale induite par la vaccination.

- **Protection croisée :**

Une protection plus large a été mise en évidence, dépassant le cadre des types viraux vaccinaux. Ainsi, les vaccins auraient une efficacité démontrée sur les infections, même persistantes, et les lésions à HPV 45 et 31, voire à d'autres types à haut risque oncogène.

Là encore, on note une différence entre la réponse immune suivant la vaccination et celle suivant toute infection naturelle.

E] TOLERANCE ET EFFETS SECONDAIRES

Globalement, les vaccins prophylactiques anti-HPV sont bien tolérés, et offrent une sécurité d'emploi convenable [73].

Les effets secondaires étudiés dans les différentes études l'ont été par le biais de journaux tenus par les sujets vaccinés durant les 7 à 14 jours suivant la vaccination. De 0,1 [68] à 0,2 % [58] des patients ont interrompu le traitement (sortis d'étude) en raison des effets adverses.

Dans toutes ces études, les effectifs ne permettent cependant pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4000 [3].

On note 1 % d'effets adverses liés au vaccin quadrivalent, taux plus élevé qu'avec le placebo [11, 68]. Ils sont généralement (dans 94 % des cas [70]) d'intensité moyenne ou modérée [11, 66, 67, 69, 70].

Les plus fréquents sont les réactions au site d'injection [11, 66, 67, 69, 70] : érythème, douleur, gonflement (82,9 % dans le groupe GARDASIL[®], versus 73,3 % dans le groupe placebo [58]). Les effets secondaires systémiques les plus fréquents sont : les céphalées, l'asthénie, les myalgies. 15 % des femmes rapportent également des troubles gastro-intestinaux, un prurit, une hyperthermie [3].

Les effets secondaires sévères sont retrouvés avec une fréquence similaire entre les groupes vaccin et contrôle [66, 67, 69, 70]. Ceux considérés comme liés au vaccin sont le bronchospasme, la gastro-entérite, l'hypertension, la douleur au site d'injection ou la limitation de l'amplitude articulaire du membre inférieur où a eu lieu l'injection. Le bronchospasme et l'asthme liés au vaccin représentent 0,06 % des effets secondaires [68].

La plupart des décès rapportés sont accidentels, aucun n'ayant été attribué au vaccin [66, 67, 69, 70].

Villa et al. [11] constatent que les effets indésirables tendent à être moins nombreux parmi les sujets séropositifs HPV à J1 ou PCR positifs (ADN viral présent) de J1 à M7 que chez les sujets séronégatifs à J1 et PCR négatifs de J1 à M7 pour les types HPV du vaccin.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez la femme enceinte. Sur les grossesses déclarées lors du programme de développement clinique, les proportions de naissances vivantes, de dystocies, d'avortements spontanés, et de décès fœtaux tardifs étaient similaires dans les groupes vacciné et placebo [66]. Les anomalies congénitales observées (25 dans le groupe vacciné et 22 dans le groupe placebo) concordaient avec celles généralement observées chez les femmes jeunes [66]. Notons que le laboratoire Sanofi Pasteur – MSD a mis en place un registre des grossesses débutées sous GARDASIL[®] afin d'évaluer les expositions prénatales au vaccin et de continuer à surveiller le profil de tolérance de celui-ci une fois commercialisé. Ce registre est accessible à l'adresse suivante : <http://www.spmsdregistregrossesses.com/fr-FR-Gardasil/info-professionnel-sante.aspx>

F] CONTRE-INDICATIONS

Comme pour tout vaccin, l'administration du GARDASIL[®] est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des excipients ou aux substances actives contenus dans le vaccin, et en cas de maladie fébrile aiguë sévère [75].

Concernant son usage durant la grossesse, nous venons de développer cette situation dans le chapitre « Tolérance et effets secondaires ». S'agissant là d'un vaccin dénué de matériel viral, il n'y a pas de contre-indication absolue théorique à son emploi en période gestationnelle. Il est à noter que les observations faites, que ce soit pour les grossesses ayant débuté dans les 30 jours suivant la vaccination ou pour celles débutées plus de 30 jours après, sont en faveur d'une absence de majoration du nombre de malformations congénitales liées au produit. Cependant, pour l'heure, la vaccination doit être reportée après le terme [3, 58].

Enfin, pour ce qui est de l'allaitement, le taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité était comparable, dans les études, entre les groupes vaccin et placebo. En outre, l'immunogénicité était comparable chez les mères allaitant et chez celles n'allaitant pas pendant l'administration du vaccin [75]. GARDASIL[®] est donc autorisé durant l'allaitement.

G] ACCEPTATION

Cet aspect sera repris plus loin, dans nos résultats et dans la discussion. Nous rapportons ici le fruit de notre revue de la littérature concernant l'acceptation du vaccin anti-HPV par les

patientes, les parents des patientes mineures, et les médecins prescripteurs potentiels et autre personnel soignant impliqués. Notons que la plupart des études sont antérieures à la commercialisation du produit (mais la « Théorie du Comportement Prévu » d'Icek Ajzen stipule que le déterminant le plus important d'une conduite est l'intention de mettre en œuvre cette attitude [76, 77]).

1) Par les patientes

Le taux d'acceptation avancé par Slomovitch et al. [78] est évalué à 77 % (même s'il concerne l'acceptation de patientes mères d'adolescentes pour elles-mêmes, donc des femmes plus âgées que la population ciblée par les recommandations vaccinales).

Il est intéressant de noter que plus de 80 % des femmes n'ont pas la moindre idée de la principale cause de cancer du col de l'utérus [5]. Waller et al. [79] rapportent des proportions tout aussi inquiétantes, avec, notamment, entre un tiers et la moitié des femmes seulement capables d'établir un lien entre le comportement sexuel et le cancer du col de l'utérus, et à peine plus de 40 % établissant un lien entre CC et Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Serfaty [80] semble moins alarmiste avec 70 % des mères connaissant le lien entre le CC et un agent viral.

Seulement 0,6 % des femmes mentionnent l'HPV comme facteur de risque de CC, alors que 3 % citent la malchance [79] ! Lorsque le papillomavirus humain leur est finalement présenté comme étant un facteur de risque de cancer, les patientes sont très favorables à l'emploi du vaccin protecteur (80 % en Europe, quelles que soient les régions) [3]. Par contre, quand l'HPV est décrit comme agent d'infection sexuellement transmissible, l'importance de disposer d'un vaccin n'apparaît plus spontanément si évidente [3]. Nous retrouvons ce type de comportement dans un travail de Monsonego et al. [5] où le message « vaccin anti-cancer » aurait clairement un impact plus fort auprès des femmes de plus de 30 ans, alors que le « vaccin anti-infection sexuellement transmissible » aurait davantage d'impact chez les plus jeunes.

Les recommandations de l'ACOG [26] rapportent les mêmes informations. L'acceptation du vaccin par les patientes semblerait améliorée chez les sujets ayant une connaissance limitée du CC. Il s'agit là, selon nous, d'une notion intéressante compte-tenu de l'importance de la méconnaissance de la carcinogenèse cervicale que nous avançons en début de chapitre (80 %).

Zimet et al. [81] listent les facteurs prédictifs d'acceptation de la vaccination, chez les adolescents : les patients « hauts accepteurs » sont plus âgés, bénéficient moins souvent d'une assurance privée, sont plus souvent les enfants de parents eux-mêmes « hauts accepteurs » (un adolescent a 3 fois plus de chances d'être « haut accepteur » si ses parents le sont également), ont plus souvent un ami ayant une activité sexuelle (un adolescent a 2,8 fois plus de chances d'être « haut accepteur » s'il a un ami qui a entamé sa vie génitale), rapportent plus souvent un antécédent de rapport sexuel vaginal. Sont donc des éléments prédictifs statistiquement significatifs d'acceptation de la vaccination anti-HPV : l'âge de la patiente, son statut assurantiel, l'acceptation parentale, le contact avec un proche ami ayant débuté une activité sexuelle, la non virginité.

En outre, comme cela avait déjà été démontré pour la vaccination contre l'hépatite B, les adolescents s'en remettent à leurs parents pour les conseiller dans la vaccination contre les IST. Zimet et al. [81] concluent même que l'acceptation des parents d'une telle vaccination est le meilleur facteur prédictif de l'attitude des adolescents, avec le fait d'avoir un ami ayant débuté son activité génitale.

Ceci confirme l'intérêt de s'attarder sur les éléments influençant l'acceptation parentale de la vaccination anti-HPV.

2) Par les parents des patientes mineures

Nous rappelons ici l'obligation, à l'heure actuelle, d'obtenir l'autorisation parentale pour la prescription du vaccin anti-HPV à toute patiente mineure [82], d'où l'intérêt supplémentaire d'étudier l'accueil réservé au vaccin par les parents des patientes cibles.

Profitions de ce développement pour évoquer ici l'étude ReGARDe [83] débutée en Février 2008, en France, pour une durée de cinq mois. Le laboratoire Sanofi-Pasteur - MSD en est l'initiateur et le promoteur. Il s'agit d'une étude nationale, consistant en la distribution de questionnaires à 1024 gynécologues et médecins généralistes sélectionnés, et, pour chacun, à cinq de leurs patientes. Un organisme indépendant gère le déroulement de l'étude. L'objectif principal est de décrire l'acceptation familiale de la vaccination anti-HPV des jeunes filles concernées par les recommandations lorsqu'elle est proposée aux mères pour leurs filles par leur médecin, et d'évaluer les facteurs susceptibles de l'influencer. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'opinion des médecins généralistes et gynécologues sur cette même vaccination, d'évaluer leur influence sur l'acceptation des mères, et de comparer les réactions exprimées par les mères lors de la consultation à celles décrites dans les auto-questionnaires

qu'elles auront remplis. Il sera intéressant pour nous de comparer les résultats de ce travail avec ceux que nous présentons dans ce travail. En effet, plusieurs éléments sont susceptibles d'en améliorer la significativité : échelle nationale, gestion indépendante et dédiée, compensation financière destinée aux médecins.

a) L'acceptation de toute vaccination

Lenselink et al. [84] démontrent que l'acceptation parentale du vaccin anti-HPV semble dépendante de l'acceptation de toute vaccination, recommandée ou non (le niveau de vaccination global, pour tous les vaccins, est significativement inférieur dans le groupe opposé à la vaccination HPV que dans groupe favorable).

Dans une étude de Dinh et al. [85], 95 % des sujets pensent que les vaccins sont importants pour protéger leur santé. 95 % les pensent sûrs. 69 % ne pensent pas que les vaccins perturbent l'« harmonie corporelle ». Les craintes parentales liées à la sécurité des vaccins semblent constituer le principal facteur limitant l'acceptation de toute vaccination par les parents. Seulement 61 % de ceux-ci affirment faire confiance à leur gouvernement au sujet de la sécurité vaccinale [86]. Environ 15 % sont clairement contre toute immunoprophylaxie [86]. Le cas du vaccin contre l'hépatite B offre un bel exemple de ces soucis de sécurité et de communication en matière de pharmacovigilance, et a malheureusement marqué les esprits.

Hak et al. [87] rapportent des chiffres plus optimistes. Ils dénombrent 83 % d'attitudes parentales positives si la future vaccination est considérée comme bénéfique à la santé de leur enfant ; 76 % si la santé publique en bénéficierait ; 27 % s'il en découlait des économies de coûts sociétaux. De même, 98 % des parents continueraient de vacciner leurs enfants si on leur demandait de payer un supplément. Enfin, au total, 11 % sont contre toute nouvelle vaccination.

Poland et al. [88] présentent l'argumentaire des nombreux mouvements anti-vaccination dont les effectifs ne cessent d'augmenter dans les pays développés (plus de 300 sites web recensés !), et dont l'influence sur les programmes de vaccination nationaux, donc sur la morbi-mortalité, sont néfastes (par exemple : l'incidence de la coqueluche a augmenté d'un facteur 10 à 100 du fait de la politique de lutte contre la vaccination des principaux lobbies). Les principaux arguments avancés sont :

- l'inutilité d'une vaccination ciblant une maladie dont la disparition se serait amorcée sans l'aide du vaccin,

- l'existence d'une immunité préalable à la vaccination chez les sujets atteints de la maladie en question,

- l'existence supposée de lots suspects de vaccins, particulièrement associés à une fréquence plus importante et/ou une sévérité des effets secondaires et décès que d'autres lots,

- les vaccins causeraient maladies et décès,

- les maladies visées par les vaccins auraient déjà été éradiquées,

- les effets néfastes d'une « surcharge » du système immunitaire liée à la vaccination,

- l'immunité induite par la maladie serait plus saine que celle induite par le vaccin,

- l'existence probable de nombreuses conspirations politico-économiques au profit de l'industrie pharmaceutique (le terme de « génocide » a même été avancé !).

Ainsi, ces idées faisant leur chemin, un quart des parents américains interrogés pensent le système immunitaire de leurs enfants menacé (affaibli) par trop de vaccins. Presque autant pensent que les enfants bénéficient de plus d'immunisations qu'ils n'en ont besoin pour être en bonne santé. 15 % ne souhaitent pas voir leur prochain enfant bénéficier d'un des vaccins habituellement recommandés.

Poland et al. ainsi que Hak et al. [87, 88] développent l'idée intéressante d'une « dilution des bénéfices ». L'usage répandu des vaccins diminuerait ou éliminerait le risque de la maladie, mais l'opinion publique favorable quant à la valeur de ces vaccins diminuerait paradoxalement (car le public observerait moins la maladie ou ses séquelles, donc en percevrait moins ou pas les bénéfices). Ainsi, paradoxalement, plus un vaccin est efficace, plus l'effet de dilution du bénéfice est important.

Les couvertures vaccinales semblent meilleures quand les sujets sont conscients de l'efficacité du contrôle du risque (infectieux) auquel ils sont soumis. En outre, l'effet de mode (appelé « acceptation passive » dans l'article de Poland et al. [88]) semble jouer un rôle important.

Il apparaît capital que les gouvernements fassent contre-poids en délivrant des informations objectives, en éduquant les populations, et en recommandant les vaccinations, voire en proposant des mesures incitatives promouvant l'immunoprophylaxie. Les acteurs de soins doivent être informés, ainsi que le public et les médias.

b) L'acceptation du vaccin anti-HPV

Concernant plus spécifiquement le vaccin anti-HPV, 94 % des parents pensent qu'il serait efficace dans la protection de leurs filles contre le CC [85] (alors qu'ils sont nombreux à ne

pas connaître le rôle physiopathologique de l'HPV dans la carcinogenèse cervicale, comme nous l'avons vu !). Pour Dinh et al. [85], le taux d'acceptation du dit vaccin est de 67 à 84 % ; ce qui concorde avec les taux avancés par Slomovitch et al. [78] (67 % acceptent pour leurs filles, 66 % pour leurs garçons), Brabin et al. [86] (81 %), et Serfaty en France [80] (86 %). Lenselink et al. [84] rapportent un taux légèrement supérieur : 87,9 %. Cependant, seulement 11 % des parents ont entendu parler du vaccin. 68 % sont « très favorables » et 23 % sont « quelque peu favorables » à la vaccination anti-HPV de leurs filles (si le vaccin existait au moment de l'étude) [85].

On note donc globalement une adhésion massive des mères à la vaccination quelque soit l'âge de leurs filles, mais le passage à l'acte vaccinal n'est pas aussi immédiat chez les plus jeunes filles comme l'a montré l'étude SAUVEGARD' [80].

Notons enfin que, dans l'étude de Brabin et al. [86], 42 % des parents sont favorables à une vaccination de leurs enfants possible sans autorisation parentale, et 48 % s'y opposent.

c) Facteurs influençant l'acceptation parentale du vaccin anti-HPV

L'acceptation parentale de la vaccination HPV semble influencée par :

- l'acceptation de toute vaccination, comme nous l'avons déjà développé [78, 84],
- les convictions ethniques et religieuses,
- les croyances parentales en matière de santé (vulnérabilité des enfants vis-à-vis des infections sexuellement transmissibles, sévérité physique des IST, sévérité émotionnelle des IST) [81],
- les recommandations médicales [26, 80, 82, 85],
- les recommandations familiales : du père (de façon dépendante du contexte culturel), ou de tout autre membre de la famille [85],
- les recommandations médiatiques [85],
- les caractéristiques maternelles : le fait que la mère ait accepté de se faire vacciner [78], les antécédents d'infection(s) sexuellement transmissible(s) chez la mère [81],
- les caractéristiques du vaccin : son efficacité [80], sa polyvalence (la majorité des parents préfèrent vacciner leur progéniture avec un produit qui prévient à la fois le CC et les condylomes que le CC seul [89]), sa sécurité [80], la sévérité de ses effets indésirables, son coût [26, 80, 82], l'âge de la vaccination (l'acceptation parentale augmente parallèlement à l'âge proposé pour la vaccination [89]),
- la sévérité de la maladie considérée (infection HPV, CIN, cancer du col de l'utérus) [80],

- le risque perçu par les parents (croire que leur enfant expérimenterait un inconfort ou un danger significatif lors de la vaccination diminue l'acceptation parentale de la vaccination anti-HPV [89]) [26],

- l'éducation : Davis et al. [90] montrent qu'après intervention éducationnelle, 20 % des parents initialement opposés ou indécis vis-à-vis du vaccin anti-HPV acceptent finalement. Pour Lazcano-Ponce et al. [91], 84 % des parents autorisent leurs filles adolescentes à être vaccinées, après avoir eu une information sur la possibilité de prévenir le CC par le vaccin anti-HPV. Enfin, selon Zimet et al. [81], il semblerait qu'une information portant sur la prévalence des IST parmi les adolescents et jeunes adultes, et sur les conséquences sérieuses potentielles de l'infection (CC pour l'HPV, par exemple) pourrait avoir un impact positif sur le nombre de parents acceptant finalement une vaccination contre les IST initialement refusée. Par contre, les bénéfices d'une éducation semblent moins évidents pour Dempsey et al. [89]

L'acceptation parentale ne semble, par contre, pas influencée par :

- un antécédent de frottis anormal chez la mère (n'influence ni l'acceptation des mères pour elles-mêmes ni pour leurs filles) [78],
- les caractéristiques socio-démographiques parentales : leur âge, leur statut marital, le nombre d'enfants, leur degré d'éducation (alors que, pour toute vaccination, Hak et al. [87] avaient l'impression qu'un haut niveau d'éducation ou l'appartenance au milieu des travailleurs de santé était prédictif d'une attitude négative de se soumettre à de nouveaux vaccins), le montant de leurs revenus, leur groupe ethnique, leur religion [78, 84, 86].

Les données concernant l'effet positif ou négatif de la connaissance des parents sur la pathologie en question sont discordantes d'une étude à l'autre.

d) Croyances parentales influençant leur acceptation

L'élément principalement retrouvé dans la littérature est la crainte verbalisée par les parents de voir la promiscuité encouragée par la diffusion d'une telle vaccination anti-HPV. Certains pensent que des vaccins contre les IST donneraient à leurs enfants une fausse idée de protection vis-à-vis des IST [86], encourageant ainsi une activité sexuelle à risque [82] : rapports plus précoces [90], défaut de protection.

Monk et al. [92] ont étudié les effets de la diffusion de la vaccination anti-HPV sur les comportements sexuels des adolescentes et jeunes femmes américaines. Leurs conclusions sont rassurantes. Ils rapportent notamment, pour illustrer, l'absence d'augmentation du

nombre des rapports sexuels et de leur précocité avec la distribution de préservatifs dans les universités et avec l'accessibilité accrue à la contraception post-coïtale (pilule du lendemain). L'environnement familial et social, l'âge du petit ami et les programmations télévisuelles semblent bien plus importants dans l'évolution des comportements sexuels des adolescents que les stratégies de prévention vaccinale.

Brabin et al. [86] prêtent à la vaccination anti-HPV un effet positif sur les croyances parentales. Elle pourrait être un catalyseur de discussions portant sur la sexualité, entre parents et enfants. De plus, la vaccination HPV hypothétique des garçons pourrait constituer un bon moyen d'impliquer les jeunes hommes dans les décisions de santé sexuelle du couple.

e) Les causes des refus de la vaccination anti-HPV

Deux éléments sont récurrents dans la littérature compilée. Les parents s'opposent à la vaccination HPV par crainte des effets indésirables inconnus et/ou retardés, et par manque de recul [78, 84].

En outre, ils pensent leurs enfants non concernés par une problématique de prophylaxie infectieuse génitale car supposés inactifs sur le plan sexuel [78], ou, du moins, à bas risque de pathologies HPV-induites [78].

3) Par les professionnels de santé

Les recommandations de l'ACOG [26] attirent l'attention sur un élément intéressant. En effet, alors que les pédiatres et les généralistes sont sûrement moins familiers et connaissent moins bien les pathologies induites par la sexualité, donc l'HPV (même si environ 40 % des pédiatres interrogés par Kahn et al. [76] semblent avoir des connaissances solides dans le domaine), les gynécologues, plus familiers des IST, sont probablement moins à l'aise avec la vaccination, à laquelle pédiatres et généralistes sont, eux, habitués.

Près de 80 % des gynécologues américains sont favorables à cette vaccination [93]. En France, on a montré [80] qu'ils étaient 90 % quand la vaccination concerne les jeunes filles de 11 à 14 ans, et qu'ils sont 99 % pour les adolescentes de 15 ans et plus.

Quatre travaux intéressants se sont intéressés à l'attitude des médecins de famille [94], des pédiatres [76], des gynécologues [93] et des infirmières [77] à l'encontre de la vaccination anti-HPV.

Les conclusions en sont quasiment similaires, quelle que soit la spécialité concernée, et vont dans le même sens que ce qui avait déjà été démontré pour le vaccin contre l'hépatite B [93]. Ainsi, l'intention de vacciner est hautement fonction :

- des recommandations des sociétés savantes (recommandations de l'ACOG [26], de l'académie américaine des médecins de famille, de l'académie américaine des pédiatres),
- du type de vaccin : avec une nette préférence pour un vaccin prévenant le CC et les condylomes, plutôt que le CC seul. (Il semblerait logique qu'un vaccin ciblant les verrues génitales, en plus du CC, soit encore mieux accepté par les jeunes hommes du fait d'un bénéfice direct potentiel pour eux-mêmes, en plus du bénéfice attendu pour leur(s) partenaire(s) [76].)
- du sexe du patient : les praticiens vaccineraient plus volontiers les filles que les garçons,
- de l'âge du patient : la fourchette préférée des praticiens étant 9 – 13 ans (notion à mettre en parallèle avec notre calendrier vaccinal ...).

A tout âge, les pédiatres semblent être plus à l'aise pour recommander un vaccin prévenant CC et condylomes aux jeunes filles, qu'un vaccin contre le seul CC aux jeunes filles, qu'un vaccin contre CC et condylomes aux jeunes garçons, qu'un vaccin prévenant le CC seul aux garçons [76].

Les caractéristiques du vaccin semblant importantes aux professionnels de santé sont les suivantes : peu d'effets secondaires, immunité prolongée (ces informations sont d'autant plus intéressantes qu'il s'agit là des principaux éléments à préciser dans les années à venir ...).

En outre, il semble capital : que le vaccin soit disponible à un coût raisonnable, accessible aux patients non assurés sociaux, pris en charge par la majorité des polices d'assurance. Les pédiatres semblent en faveur du caractère requis du vaccin anti-HPV pour l'inscription scolaire [76].

Les réticences semblent similaires, également, d'une spécialité à l'autre. En effet, les médecins semblent croire que les adolescents ne sont pas exposés à un risque imminent d'infection HPV, et semblent craindre discuter de sexualité avec les adolescents et/ou leurs parents.

Enfin, il nous paraît intéressant de rapporter les conclusions de l'étude SAUVEGARD' [80]. Les gynécologues sous-estimeraient l'adhésion des patientes et leur propre influence sur

la décision des femmes. Ainsi, quand le médecin pense que la mère n'est pas prête à vacciner sa fille, il se trompe dans 60 % des cas.

Toutes les publications sont en faveur d'une éducation dynamique à mettre en place, à destination des patientes, de leurs familles et de leurs médecins, toutes spécialités confondues. L'information délivrée doit être objective, claire et intelligible. L'accent doit être mis sur l'infection HPV et ses conséquences, sur la sécurité et l'efficacité des vaccins existants, sur les recommandations des organismes nationaux [76].

Les professionnels de santé pourront être rassurés sur l'intérêt que portent les parents de leurs jeunes patients aux vaccins contre les IST (donc contre l'HPV) [90, 94].

D'autres messages positifs peuvent également être délivrés aux médecins, infirmières et sage-femmes, notamment l'opportunité qui leur est offerte d'aborder les questions de la sexualité lors de la prescription d'un vaccin anti-HPV [94].

H] COUVERTURE VACCINALE

Nous n'avons malheureusement pas pu avoir accès au taux de prescription du GARDASIL® en France, ni dans notre département. Nous n'avons donc notamment pas pu évaluer précisément l'influence du remboursement sur le niveau de prescriptions. Un effet positif de celui-ci est logiquement à prévoir.

La seule donnée dont nous disposons correspond à la couverture vaccinale globale par âge, en France. Celle-ci augmente de 14 à 16 ans, passant de presque 25 % à 35 % de patientes ayant reçu au moins une dose du vaccin. Après 16 ans, la couverture diminue progressivement pour atteindre environ 3 % seulement chez les jeunes filles âgées de 23 ans (données non publiées du laboratoire Sanofi Pasteur - MSD).

Aux Etats-Unis, le Center for Disease Control a précisé, en Octobre 2008, que 25,1% d'un échantillon de près de 3000 adolescentes américaines interrogées avaient déclaré avoir reçu au moins une dose du vaccin.

I] PROBLEMES ET QUESTIONS EN SUSPENS

A l'issue de cet exposé, il apparaît évident qu'il persiste encore plusieurs zones d'ombre. Il semble normal que l'arrivée sur le marché d'un tel produit soit source de nombreuses

réflexions dans de multiples domaines. Il s'agit là d'un catalyseur de la recherche, et d'une avancée thérapeutique capitale.

Il va donc falloir préciser les différents points suivants (liste non exhaustive) :

- **Concernant le dépistage :**

- quelle place donner au « test HPV » dans le dépistage du cancer du col utérin en France : premier outil de dépistage ? indication limitée au tri des frottis ASC-US ? élargir l'indication au suivi des cols traités ? ...
- comment diffuser à l'échelle nationale la pratique du dépistage organisé tel qu'il est réalisé en Alsace ?
- comment éviter une dégradation des performances du frottis avec la raréfaction induite des cancers du col à prévoir ?
- faut-il modifier la pratique du dépistage cytologique du fait de la diffusion d'un vaccin prophylactique ?

- **Concernant les vaccins prophylactiques anti-HPV :**

- l'efficacité vaccinale se maintient-elle au-delà de 5 ans ? [58]
- quel en est l'impact sur le nombre d'anomalies cytologiques et sur les modalités de suivi ? [26]
- quelle en est l'efficacité en termes de prévention des cancers du col de l'utérus ? [58]
- la durée de protection par le vaccin étant inconnue, qu'en est-il de celle nécessaire pour prévenir le CC ? [26]
- quelle en est la capacité de protection croisée contre d'autres génotypes d'HPV n'entrant pas dans la composition du vaccin ?
- quel est le taux d'anticorps protecteurs ?
- qu'en est-il de l'immunogénicité, de l'efficacité et de la sécurité du vaccin dans les populations immunodéprimées à haut risque d'infection évolutive à HPV (VIH, traitement immunosuppresseur ...) ? [26, 58]
- nous disposons encore de trop peu de données sur les populations féminines de 19 - 26 ans ainsi que sur les patientes ayant eu plus de deux partenaires sexuels dans leur vie [26].
- existe-t-il une interaction éventuelle avec d'autres vaccins en cas d'administration simultanée ? [26, 58]

- qu'en est-il de l'efficacité du produit chez les sujets de sexe masculin ? faut-il le recommander chez les hommes ? D'après Cutts et al. [6], le bénéfice d'une vaccination masculine serait faible en cas de couverture vaccinale féminine importante.

- quel programme de vaccination prévoir dans les pays en voie de développement [5] ? Le schéma vaccinal à trois doses pourrait ne pas être réalisable dans une population où le suivi reste difficile. Peut-on imaginer un protocole en une administration unique ? Il faudrait, en effet, évaluer des schémas vaccinaux alternatifs afin de réduire les coûts et d'optimiser la couverture vaccinale [26].

- le coût de la vaccination et l'éventuelle nécessité d'une dose « booster » représenteraient-ils un frein à l'adhésion chez les sujets n'ayant pas accès au système de soins, ou non ou mal assurés ? [26]

- faut-il prévoir une levée du caractère obligatoire de l'autorisation parentale à sa prescription aux mineures (exemple : Centres de Planification et d'Education Familiale) ?

- comment le vaccin est-il accepté ? quel en est l'impact sur le comportement sexuel des jeunes et moins jeunes ? quel est l'impact sur les comportements de dépistage des femmes et de leurs médecins ? [26]

- comment le vaccin est-il accueilli dans la population française cible, chez les parents des patientes destinataires, chez les médecins concernés ? Ce point a été étudié et sera abordé dans le travail présenté plus loin.

- la littérature mondiale manque encore cruellement d'analyses coût - efficacité dignes de ce nom, d'études de phase IV à plus long terme, d'évaluations chiffrées de la couverture vaccinale, de mesures d'impact sur les performances du dépistage cytologique et du test HPV [26]. Les instances françaises demandent d'ailleurs instamment la poursuite des recherches dans ces domaines [23, 55].

- quels sont les outils d'information à développer pour optimiser l'adhésion à un programme de vaccination prophylactique contre le CC ? [26]

- la toxicité des différents vaccins reste encore à préciser (phase IV) [26].

- quelle est l'efficacité à prévoir et réelle de ces vaccins dans la prévention d'autres cancers ano-génitaux et de cancers de la tête et de la nuque, chez les hommes et les femmes ? [26]

Par ailleurs, plusieurs effets potentiellement néfastes sont à craindre, avec la généralisation de la vaccination anti-HPV [58] :

- diminution de l'utilisation du préservatif (le vaccin pourrait être perçu comme une protection contre toutes les Infections Sexuellement Transmissibles),
- diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus, avec le risque de voir augmenter le nombre de cancers du col dus à des types d'HPV à haut risque oncogène autres que 16 et 18,
- décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé (donc chez des patientes plus fragiles, et ayant moins souvent recours au spécialiste), si un rappel s'avérait nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir,
- sélection d'autres types d'HPV à haut risque oncogène. En effet, la diffusion de la vaccination pourrait occasionner une pression évolutive sélectionnant d'autres types viraux et/ou des variants HPV 16 et/ou 18 avec des mutations sur le gène L1, qui seraient alors insensibles au vaccin. Ceci paraît cependant improbable compte-tenu de la lenteur de l'évolution de l'HPV et de la neutralisation croisée des variants par les sérums immuns [28]. En outre, l'HPV est un virus génétiquement très stable.

LA VACCINATION ANTI-HPV

>> EN BREF <<

Deux vaccins prophylactiques anti-HPV sont commercialisés : CERVARIX, bivalent (16/18), et GARDASIL, quadrivalent (6/11/16/18).

Le second est efficace sur les infections HPV incidentes, persistantes et sur les lésions induites (condylomes, CIN, CIS, VIN et VaIN) par les types ciblés par le vaccin. Ces données sont valables à l'échelle mondiale.

<i>Population en intention de traitée modifiée :</i>	Efficacité (%)
CIN 2/3 ou AIS liés à HPV 16 ou 18	44,3
Verrues génitales liées aux HPV 6, 11, 16 & 18	77,2
VaIN 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 & 18	83,3
VIN 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 & 18	67,9

GARDASIL® est indiqué dans la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux PapillomaVirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. On recommande une administration aux jeunes filles de 14 ans, et, en rattrapage, aux jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Les femmes déjà infectées, avant vaccination, par un type HPV du vaccin apparaissent protégées contre les manifestations cliniques dues aux autres types compris dans la préparation vaccinale. Par contre, le vaccin n'accélère pas l'élimination d'un virus présent lors de la vaccination ni la disparition des lésions pré-existantes.

La réponse immunitaire après immunoprophylaxie est rapide, intense et longue. On a mis en évidence un effet « booster », lors de l'administration d'une dose rappel.

Une protection croisée (HPV 45, 31 et 52) est décrite.

La tolérance au GARDASIL est bonne.

Environ 77 % des patientes et 67 à 88 % des parents sont favorables à la vaccination anti-HPV. Plus de 80 % des professionnels de santé sont également pour cette démarche préventive.

Une information active destinée au grand public et aux professionnels de santé semble indispensable.

De nombreuses questions restent en suspens.

V] IMPACT DE L'INTRODUCTION DE LA VACCINATION ANTI-HPV ET DE L'ORGANISATION DU DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN

Nous présenterons ici quelques données, extraites de la littérature mondiale, censées apporter un éclairage à quelques unes des questions soulevées dans le précédent chapitre. Notons, toutefois, qu'elles concernent le plus souvent une population déterminée (américaine, européenne, ...), et qu'elles ne sont donc pas toujours extrapolables à l'ensemble de la population mondiale.

A] IMPACT DE L'ORGANISATION DU DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN

L'organisation du dépistage, en France, en prenant par exemple pour modèle le programme de dépistage du CC en Alsace, serait à l'origine d'une augmentation du nombre de lésions pré-cancéreuses diagnostiquées (+ 21,8 %), mais entraînerait une réduction du nombre de CC diagnostiqués et du nombre de décès liés à ces cancers (respectivement – 16,1 % et – 19,5 %) [3].

Plusieurs mesures ont été proposées par le Groupe Technique National sur le dépistage du cancer du col de la Direction Générale de la Santé :

- poursuivre les dépistages organisés dans les départements concernés et pérenniser le financement de ces départements pilotes, tout en harmonisant les pratiques selon les recommandations,
- élargir progressivement le dépistage en privilégiant les initiatives ciblées sur les points qui posent problème pour la généralisation immédiate de ce dépistage,
- conserver les données des organismes d'assurance maladie, au moins sur les 3 dernières années, pour permettre un dépistage organisé financièrement raisonnable,
- préciser la distribution et la transmission de l'HPV dans les DOM - TOM,
- mettre en place un recueil des données issues des hôpitaux pour contribuer à l'identification de la population cible et pour mesurer leur activité en termes de frottis de dépistage,
- proposer obligatoirement la réalisation d'un FCU à toute femme enceinte n'ayant pas eu de frottis dans les 3 années antérieures,

- proposer obligatoirement la réalisation d'un FCU à toute femme ayant recours à l'aide médicale à la procréation à défaut d'un examen dans les 3 années antérieures,
- inciter les professionnels en reconnaissant le rôle des différents partenaires (clinicien, pathologiste, épidémiologiste ...),
- rationaliser le dépistage cytologique du CC par FCU en sensibilisant les professionnels de santé et les patientes au rythme triennal recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS),
- informer les femmes sur les avantages et qualités du dépistage organisé, en cas de généralisation,
- utiliser les structures de gestion mises en place pour les autres dépistages,
- mettre en place un cahier des charges opposable, permettant, outre une uniformisation des pratiques, de mener, dans les départements pilotes, des expérimentations avant l'élargissement progressif du dépistage.

B] IMPACT DE LA VACCINATION ANTI-HPV

L'instauration et la diffusion de la vaccination anti-HPV permettraient une réduction de l'incidence des frottis anormaux, des colpobiopsies, des traitements et suivis superflus (faux positifs), donc des coûts de prise en charge [5]. En outre, cet outil serait à l'origine d'une diminution des cas de CC dans les populations à risque qui ne bénéficient pas du dépistage (encore faudrait-il qu'elles aient accès à la vaccination !) et chez les patientes qui sont dépistées [5].

1) Couverture

Seules les couvertures vaccinales supérieures à 80 % permettraient à la vaccination associée au dépistage, tel qu'il est réalisé actuellement en France, d'éviter au moins autant de décès que la seule organisation du dépistage [3].

Adams et al. [47] estiment qu'une couverture atteignant 100 %, pour le vaccin bivalent, pour une cohorte de jeunes femmes de 12 ans, entraînerait une réduction de 70 % de la prévalence des lésions de haut grade, et de 76 % des cas et décès liés au CC.

Nous ne disposons pas encore de données françaises officielles publiées sur la couverture vaccinale (rappelons le chiffre de 25 % estimé, fin 2008, par les Centers for Disease Control américains), mais nous pouvons ici rappeler le taux d'adhésion au programme de dépistage organisé en Alsace, région pilote : 73,2 % sur 3 ans, et 86 % sur 5 ans [3].

Les Centers for Disease Control projettent, aux Etats-Unis, une couverture vaccinale passant de 20 à 70 % en 5 ans [95].

La couverture vaccinale serait influencée par le mode de délivrance du vaccin [47]. Un accès auprès d'un service de santé scolaire, auprès des infirmières scolaires permettrait d'atteindre une couverture de 80 à 90 %. L'intervention des autres acteurs (centres de soins de proximité, gynécologues - obstétriciens, pédiatres, médecins traitants) optimise ces chiffres.

Le laboratoire Sanofi Pasteur – MSD propose plusieurs facteurs de succès qui permettraient d'organiser la vaccination afin d'atteindre un minimum de 80 % de couverture [96] :

- le remboursement du vaccin : celui-ci est déjà mis en œuvre, et nous avons mis en évidence l'effet positif induit sur la diffusion du vaccin (voir « Résultats »),
- un message clair et positif des Autorités : nous développerons plus loin (voir « Discussion ») l'implication des autorités sanitaires, leur action et les progrès à réaliser,
- l'implication active du corps médical, en particulier des spécialités susceptibles de vacciner : là encore, nous avons évalué l'investissement, la motivation et le rôle des généralistes, gynécologues et pédiatres (voir « Résultats » et « Discussion »),
- la mobilisation des cibles devant être vaccinées : l'information de la population féminine est capitale, comme nous le verrons plus tard (« Discussion »).

Il propose même un système de « vouchers » (bons de vaccination donnant droit à son remboursement) [96]. Ceux-ci seraient envoyés par l'Assurance Maladie à chaque femme susceptible d'être vaccinée, accompagnés d'une lettre d'information l'invitant à consulter son médecin (même système que pour le vaccin anti-grippal, en France). Cette méthode permettrait : de contrôler l'atteinte des objectifs (relevé des remboursements réalisés, possibilité de relances), de contrôler les volumes de remboursement ainsi que son prix.

2) Age et rattrapage

Il apparaît évident pour tout le monde que la vaccination, pour être optimale, doit être débutée avant le début de l'activité sexuelle (voir la physiopathologie). Il est, en outre, connu de longue date concernant d'autres vaccins, que l'immunité persiste au moins dix ans après une vaccination administrée dans l'adolescence [47]. Nous avons également vu que les jeunes filles âgées de 20 ans ont une meilleure réponse sérologique que plus tard.

Adams et al. [47] indiquent que si l'on vaccine une cohorte d'adolescentes de 12 ans, l'impact majeur sur l'incidence des CIN 2/3 ne serait observé que 15 ans plus tard, et l'impact sur l'incidence du cancer du col au moins 30 ans après.

L'adjonction d'un rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 26 ans, pour une couverture vaccinale de 80 %, serait à l'origine d'une réduction de la mortalité par CC de 35,0 % au lieu de 32,2 % en l'absence de rattrapage [3]. Ces données sont intéressantes pour la France, où les jeunes filles non vaccinées à 14 ans peuvent se voir proposer un tel rattrapage jusqu'à 23 ans (pour un bénéfice cependant limité, comme nous venons de le montrer ...).

Ault et al. [71] ont, eux, démontré qu'une vaccination destinée à la tranche d'âges 11 - 12 ans suivie d'un programme de rattrapage pour les 12 - 24 ans assurerait un meilleur rapport coût - efficacité et contrôlerait mieux les taux de CC qu'une vaccination limitée aux 11 - 12 ans.

C] IMPACT DE L'ORGANISATION DU DEPISTAGE ASSOCIEE A L'INTRODUCTION DE LA VACCINATION

La mise en œuvre simultanée du dépistage organisé ET de la vaccination anti-HPV permettrait, en France [3], de :

- limiter ou prévenir l'augmentation du nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (- 13,4 % pour une couverture de 80 %) ;
- réduire l'incidence et la mortalité liée au CC (- 34,3 % et - 32,2 %). Alors que le dépistage par FCU protège du décès par CC dans 70 % des cas, l'association vaccination + dépistage réduirait la mortalité par cancer du col de l'ordre de 90 % [5]. L'adjonction de la vaccination avec une couverture de 80 % permettrait une réduction supplémentaire, par rapport à celle obtenue par la seule organisation du dépistage, de 21,7 % et 15,8 % respectivement pour l'incidence et la mortalité du CC [3].

Les stratégies associant vaccination et dépistage cytologique ont un rapport coût - bénéfice supérieur à celui des stratégies fondées uniquement sur le dépistage par FCU [5]. Par rapport à la situation française actuelle, sur la base des ratios coûts - efficacité, il semble cependant qu'il vaille mieux, dans un premier temps, organiser le dépistage que vacciner [3]. Il s'agit donc là d'une priorité, dont sont d'ailleurs conscientes les autorités [23, 55].

Du point de vue de l'Assurance Maladie, l'estimation du rapport coût / efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé (au coût actuel du vaccin) se situe entre 17500 et 35400 € par année de vie gagnée, sans tenir compte de l'impact du vaccin sur les condylomes [58].

D] EFFETS DE LA VACCINATION SUR LE DEPISTAGE

Kulasingam et al. [95] révèlent les deux principales inquiétudes liées à la vaccination anti-HPV :

- Certaines femmes vaccinées pourraient se sentir totalement protégées, donc ne plus adhérer au dépistage (sous quelle que forme que ce soit), d'autant que ne pas participer au dépistage présenterait un bénéfice potentiel pour elles (la vaccination leur éviterait les procédures diagnostiques inutiles, coûteuses et anxiogènes des résultats faux positifs du FCU).

Une diminution de l'adhésion au programme de dépistage serait à l'origine d'une certaine proportion de CIN 2 et 3 échappant au diagnostic donc au traitement. Une certaine proportion d'entre elles progresserait vers le stade du cancer. Il apparaît donc indispensable de renforcer l'éducation du public et de le sensibiliser à la nécessité absolue de poursuivre le dépistage après vaccination. Ceci est d'autant plus important que le vaccin n'a pas une efficacité totale, et qu'il ne couvre pas 25 à 30 % des infections [47].

- La baisse de la prévalence de la maladie, effet recherché par la vaccination, serait à l'origine d'une altération des performances de la cytologie : baisse de la sensibilité et de la spécificité, baisse de la valeur prédictive négative [47].

Le test HPV pourrait là, avec sa meilleure sensibilité, mais sa spécificité moins bonne, devenir le test de dépistage de première ligne, avec réalisation du FCU en seconde ligne, si test HPV positif [47].

Il apparaît ainsi plus qu'indispensable de repenser le dépistage du cancer du col de l'utérus, à l'ère de la vaccination anti-HPV.

E] AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES STRATEGIES

Monsonogo et al. [5] listent les forces et limites du dépistage isolé, de la vaccination isolée, et de l'association des deux :

	Dépistage seul	Vaccination seule	Dépistage + Vaccination
Forces	* Efficace * Répandu (pays développés)	* Pallie aux écueils du dépistage * Tolérance, immunogénicité, efficacité bonnes * Bon rapport coût - bénéfice	* Protection à 100 % * Bon rapport coût - bénéfice * Espacement du rythme de dépistage ? * Dépistage basé sur le risque biologique (HPV) ?
Limites	<u>Pays développés</u> : • couverture : toujours pas de dépistage organisé • performances : faux négatifs, faux positifs • observance : dépistage encore individuel • coût important, surtout que non organisé <u>Pays en voie de développement</u> : pas de dépistage	• Protection incomplète • Couverture vaccinale imparfaite • Durée de l'immunisation ? • Nécessité d'éduquer et de former • Pays en voie de développement (problème de coûts et d'accès)	• Pays en voie de développement (problème de coûts et d'accès) • Réflexions à mener sur les détails pratiques de mise en œuvre

Tableau XXVII : Forces et limites des différentes stratégies (adapté selon Monsonogo et al. [5])

L'IMPACT DE L'INTRODUCTION DU VACCIN ANTI-HPV >> EN BREF <<

La couverture vaccinale cible est de 80 % minimum. Il semble que des efforts soient encore nécessaires pour atteindre cet objectif.

Le dépistage cytologique doit être organisé, à l'image de sa mise en œuvre en Alsace.

La vaccination doit intervenir, logiquement, avant le début des rapports sexuels. Un rattrapage semble intéressant, mais aucune stratégie n'a été précisée en la matière.

Alors que le dépistage par FCU protège du décès par CC dans 70 % des cas, l'association vaccination ET dépistage réduirait la mortalité par cancer du col de l'ordre de 90 %.

Le dépistage reste nécessaire, même après l'immunoprophylaxie. Il y a donc lieu d'informer la population, afin d'éviter toute rupture de suivi post-vaccinal.

RESULTATS

I] ANALYSE DES QUESTIONNAIRES MEDECINS

Nous avons constitué un listing des médecins meurthe-et-mosellans des spécialités concernées par la prescription du GARDASIL® (médecins généralistes, gynécologues médicaux et obstétriciens, pédiatres). Quelques praticiens disposaient de deux lieux d'exercice (par exemple : hôpital et cabinet). Cinq gynécologues et sept pédiatres étaient dans cette situation. Pour maximiser les chances de réponses, nous avons choisi de leur envoyer notre questionnaire à leurs deux adresses. Ainsi, au total, nous avons envoyé 1102 courriers (contenant, chacun, un questionnaire médecin, une fiche explicative destinée au médecin, cinq questionnaires patientes accompagnés de leurs fiches explicatives), par voie postale, à 1090 praticiens. Les effectifs par spécialité se répartissaient de la façon suivante : 844 envois destinés à 844 généralistes (soit 77,4 %), 116 envois à 111 gynécologues (soit 10,2 %), et 142 envois pour 135 pédiatres (soit 12,4 %). Nous avons cherché à approcher le sexe ratio pour chaque spécialité, en ne nous fiant qu'aux prénoms, voire aux noms composés pour les prénoms mixtes (il s'agit donc là d'une pure approximation).

Le tableau suivant peut donc être construit :

SPECIALITES	EFFECTIFS (Proportion en %)	PROPORTIONS APPROXIMATIVES (%)	
		DE FEMMES	D'HOMMES
Médecins généralistes	844 (77,4)	30,3	69,7
Gynécologues	111 (10,2)	64,9	35,1
Pédiatres	135 (12,4)	68,9	31,1
TOTAL	1090	54,7	45,3

Tableau XXVIII : Population médicale cible (envois)

Les envois postaux se sont échelonnés sur la première semaine de Janvier 2008. Les premières réponses nous sont parvenues dès le début de la semaine suivante. Nous n'avons eu que six retours pour coordonnées non conformes (soit 0,44 % de l'ensemble de nos envois) : trois destinés à des médecins généralistes (soit 0,36 % des envois destinés aux généralistes), deux destinés à des gynécologues (soit 1,72 % des courriers envoyés à ces spécialistes), et un destiné à une pédiatre (soit 0,70 % des envois aux pédiatres).

Le mail créé pour l'occasion a été rapidement utilisé par les médecins et leurs patientes pour communiquer avec nous. Nous avons eu plusieurs demandes de questionnaires sous forme de fichiers informatiques, et quelques remarques et demandes de précisions (principalement sur

les critères d'inclusion). Ainsi, seize patientes et quatre praticiens ont demandé leur questionnaire sur internet. En outre, un médecin a demandé le questionnaire « patientes » au format informatique.

Précisons que nous avons écarté de l'analyse les questions où le taux de non répondants dépassait 20 % (soit, les questions 21 – sur le nombre de patientes s'intéressant au vaccin, 34 et 35 – sur l'âge au premier FCU et sur le délai entre deux FCU).

A] TAUX DE PARTICIPATION

121 questionnaires nous ont été retournés par les médecins (appelés « répondants »), globalement dûment complétés (94,2 % par voie postale et 5,8 % par mail). Nous pouvons donc évaluer le taux de participation des praticiens à 11,1 % seulement. Les taux de participation par spécialité se répartissent comme suit (un médecin n'a pas renseigné sa spécialité) :

Spécialités	Nombre de réponses	Proportion (%)	Taux de participation (%)
<i>Gynécologues médicaux</i>	9	7,4	18,9
<i>Gynécologues obstétriciens</i>	12	9,9	
<i>Pédiatres</i>	19	15,8	14,1
<i>Médecins généralistes</i>	80	66,1	9,5
<i>Non renseignée</i>	1	0,8	-
GLOBAL	121		11,1

Tableau XXIX : Taux de participation des médecins

Les gynécologues semblent ainsi avoir participé deux fois plus activement que les médecins généralistes.

B] POPULATION MEDICALE CONCERNEE

1) Type de pratique

117 praticiens ont indiqué leur type de pratique. Nous avons noté une nette prédominance d'activité libérale parmi les répondants. Supposant que quelques sujets ont une pratique mixte (plusieurs réponses autorisées), on a ainsi observé :

Type d'activité	Effectifs
Hôpital public	16
Hôpital privé	3
Cabinet privé	100
Autre	8

Tableau XXX : Type de pratiques parmi les médecins répondants

Les activités regroupées sous l'item « Autre » correspondent à une pratique en Protection Maternelle et Infantile, en centre médical, en médecine préventive universitaire ...

Les répondants se répartissent, par spécialité, dans les différents modes de pratiques comme suit :

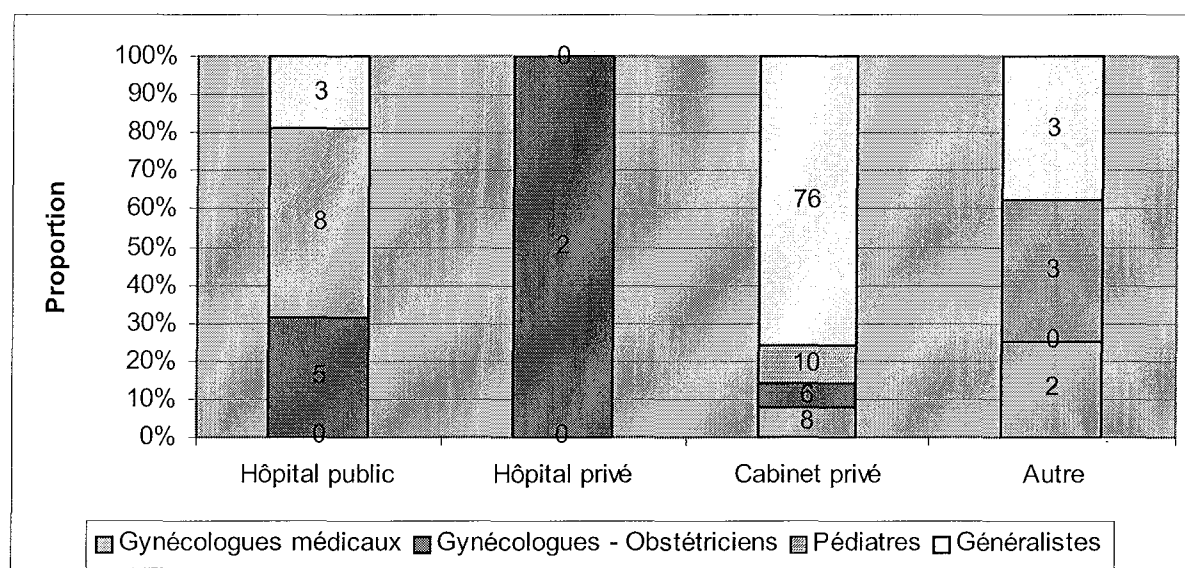


Figure 13 : Répartition des spécialités par types d'exercice

(Notons qu'un des 3 praticiens exerçant en hôpital privé n'a pas précisé sa spécialité ; il n'apparaît donc pas sur la Figure 13.)

On note que l'activité des gynécologues médicaux se concentre en cabinet. Il en est de même pour la grande majorité des généralistes. Pédiatres et gynécologues – obstétriciens se répartissent entre le milieu public et le libéral.

2) Sexe ratio

Parmi les praticiens ayant participé à l'étude, l'on a pu noter une majorité de femmes, avec 52,1 % de sujets féminins et 47,9 % d'hommes ($p = 0,001$). Rappelons le caractère extrêmement approximatif de ces données.

D'après l'ADELI (Automatisation Des Listes), au 22/10/08, la population médicale meurthe-et-mosellane de gynécologues, pédiatres et généralistes comporte 44,6 % de femmes contre 55,4 % d'hommes (Tableau XXXI). Les tendances semblent donc inversées par rapport à la population de répondants à notre enquête.

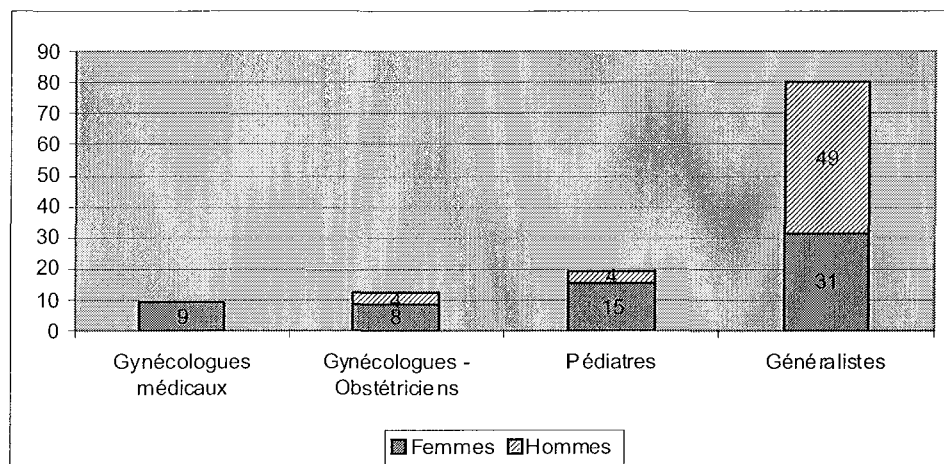


Figure 14 : Sexe ratios par spécialité

On observe ainsi que tous les gynécologues médicaux qui nous ont répondu, deux tiers des gynécologues - obstétriciens et trois quart des pédiatres sont des femmes (Tableau XXXI). Par contre, la population féminine est minoritaire parmi les généralistes ayant participé à l'étude, avec 38,8 %. Un peu moins du quart des gynécologues et pédiatres répondants sont des hommes, alors qu'ils sont plus de 60 % parmi les généralistes ($p = 4,7.10^{-5}$).

Spécialités	Proportion de répondantes début 2008 (%)	Proportion de femmes au 22/10/08 (%)*	Proportion de répondants début 2008 (%)	Proportion d'hommes au 22/10/08 (%)*
GM	100,0	94,3	0,0	5,7
GO	66,7	34,2	33,3	65,9
Pédiatres	79	68,4	21,1	31,6
Généralistes	38,8	41,5	61,3	58,5
TOTAL	52,1	44,6	47,9	55,4

GM : Gynécologues Médicaux ; GO : Gynécologues – Obstétriciens

Tableau XXXI : Sexe ratios des médecins répondants, et comparaison aux données ADELI au 22/10/08 (*)

3) Age et durée d'exercice

a) Age

L'âge médian des répondants est de 52 ans (extrêmes : 30 à 64 ans). Deux questionnaires ne renseignent pas sur l'âge. La répartition par âges est représentée sur la Figure 15.

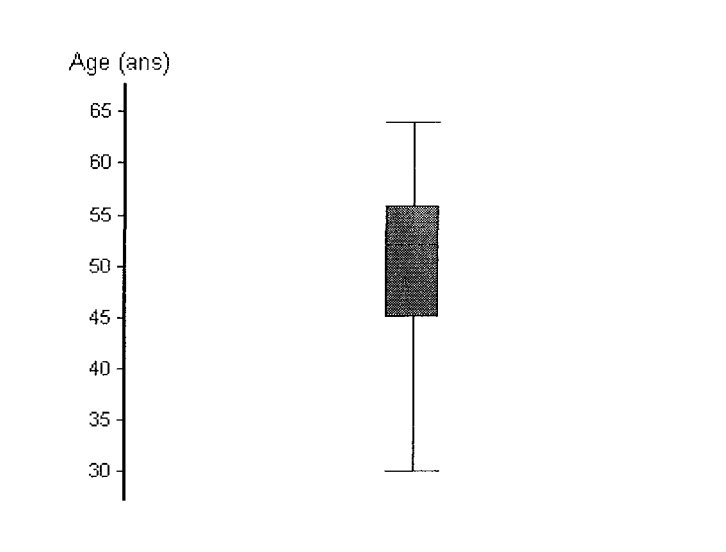


Figure 15 : Répartition de l'âge médian de la population médicale répondante (écart interquartile et extrêmes)

Si, dans un souci de simplification, nous regroupons les sujets par tranches d'âges, nous avons 12 praticiens (soit 10,1 %) appartenant au groupe des moins de 40 ans, 37 (31,1 %) âgés de 40 à 49 ans, et 70 de plus de 50 ans (58,8 %) (Figure 16).

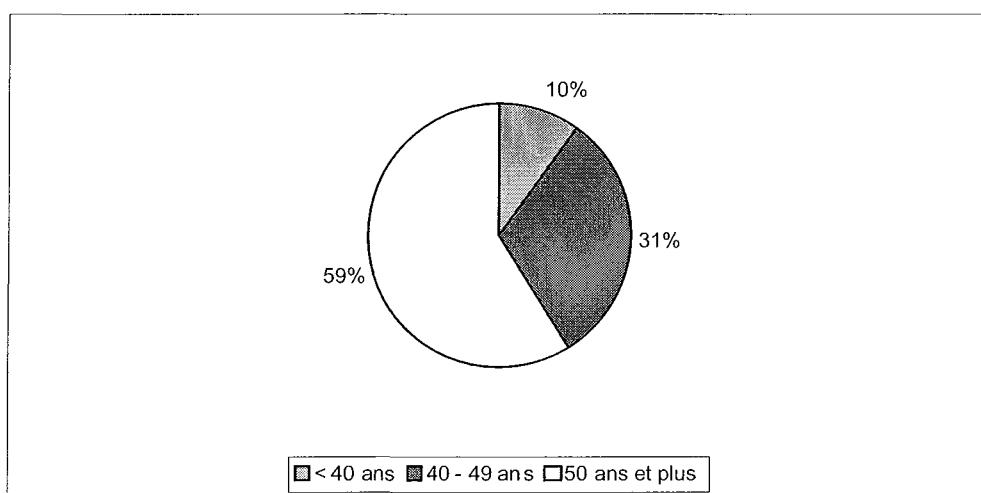


Figure 16 : Répartition par tranches d'âges de la population médicale répondante

Si l'on s'intéresse au détail de la répartition par âges au sein de chaque spécialité, nous notons une prédominance, parmi les gynécologues (médicaux et obstétriciens), de sujets âgés d'une cinquantaine d'années. Les pédiatres sont globalement âgés de 50 - 60 ans. Les médecins généralistes se répartissent sur l'ensemble des générations, avec quelques pics toutefois. L'ensemble de ces informations apparaissent sur la Figure 17 ($p = 0,03$). La population des gynécologues et pédiatres âgés de plus de 50 ans correspond au triple des moins de 50 ans (29 versus 11), alors que les généralistes sont quasiment autant de répondants avant et après cet âge (39 et 41, respectivement) ($p = 0,04$).

L'âge médian par spécialité apparaît dans le Tableau XXXII.

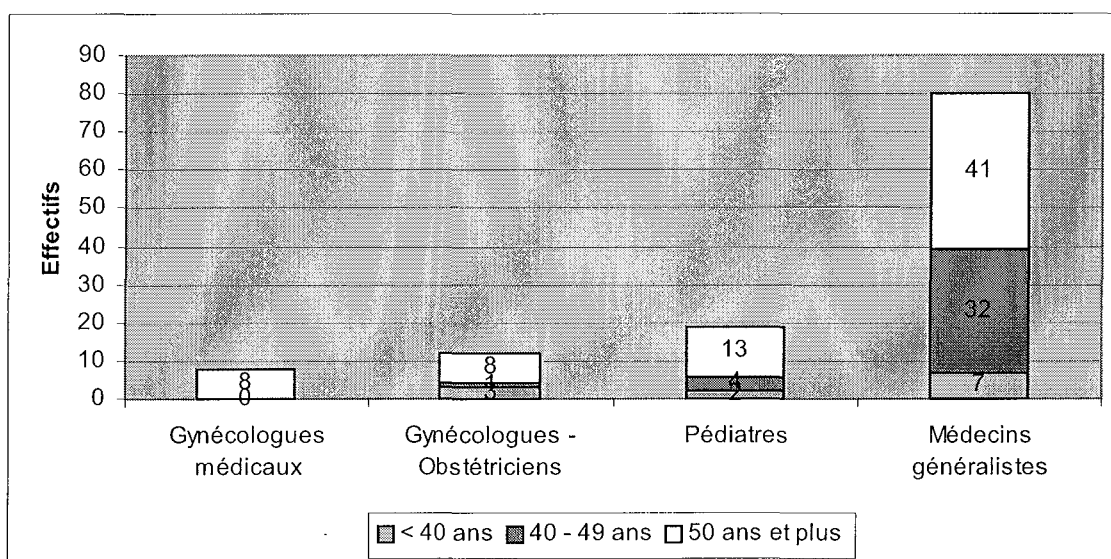


Figure 17 : Répartition par tranches d'âges et par spécialités de la population médicale répondante

Spécialité	Age médian (ans)	Ecart interquartile (ans)	Extrêmes (ans)
<i>Gynécologues médicaux</i>	52	50 – 54	50 – 62
<i>Gynécologues - Obstétriciens</i>	52	39,75 – 56	30 – 58
<i>Pédiatres</i>	54	48 – 60	30 – 60
<i>Médecins généralistes</i>	50	43 - 55	30 - 64

Tableau XXXII : Ages médians par spécialité

L'on peut ensuite représenter la population concernée par sexes et par âge (Figure 18). L'on remarque alors un léger décalage des effectifs maximums, avec plus de femmes de 52 ans et plus d'hommes de 55 ans ayant participé à l'étude. Les différences observées ne sont toutefois pas statistiquement significatives ($p = 0,24$).

L'âge médian pour les femmes est de 50,5 ans (30 - 62 ans). Il est de 53 ans pour les hommes (30 - 64 ans).

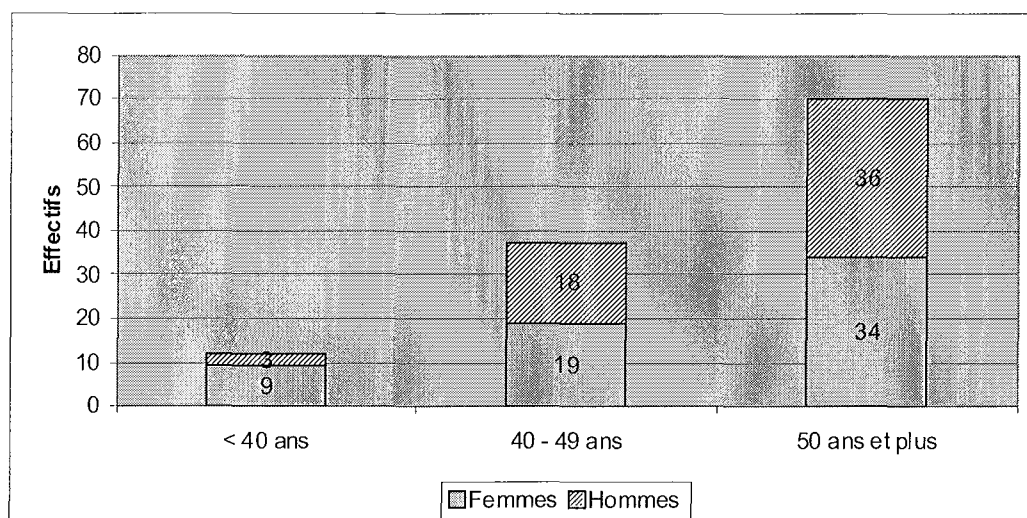


Figure 18 : Répartition par tranches d'âge et par sexe de la population médicale répondante

b) Durée d'exercice

La durée médiane d'exercice est de 21 années, avec une répartition non gaussienne de la population des médecins répondants. La moyenne reste cependant quasiment superposable à la médiane, à 20,7 ans. Les extrêmes vont de une à 36 années.

De manière logique, la répartition des durées d'exercice semble plus ou moins superposable à la pyramide des âges de la population de médecins répondants, avec un décalage d'une trentaine d'années, correspondant à l'âge approximatif de début d'exercice de tout médecin.

Cette corrélation entre âge et durée d'exercice est bien représentée par la Figure 19.

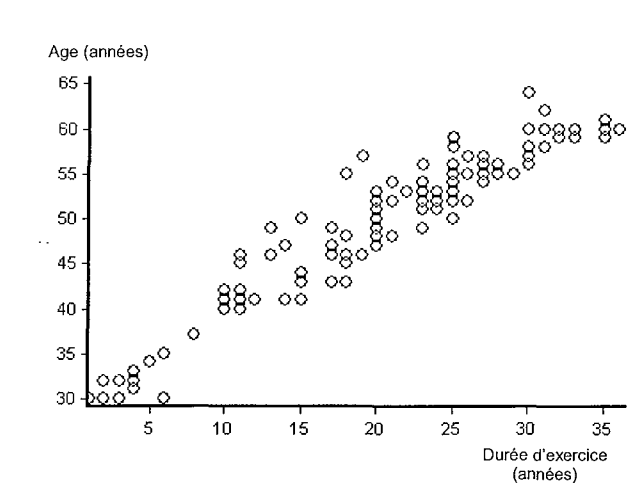


Figure 19 : Age fonction de la durée d'exercice

Les différentes spécialités étudiées apparaissent sur la Figure 20 en fonction de l'ancienneté d'exercice (nous avons regroupé les durées d'exercices en : durée de moins d'une dizaine d'années ; 10 à 19 ans d'activité ; plus de 20 ans d'exercice). Une fois encore, le groupe représenté par les répondants gynécologues et pédiatres exerçant depuis moins de 20 ans est trois fois moins important que celui en exercice depuis plus de 20 ans, alors qu'un équilibre relatif est noté pour les généralistes ($p = 0,02$) (décalage d'environ 30 ans par rapport aux constatations générationnelles précédemment rapportées).

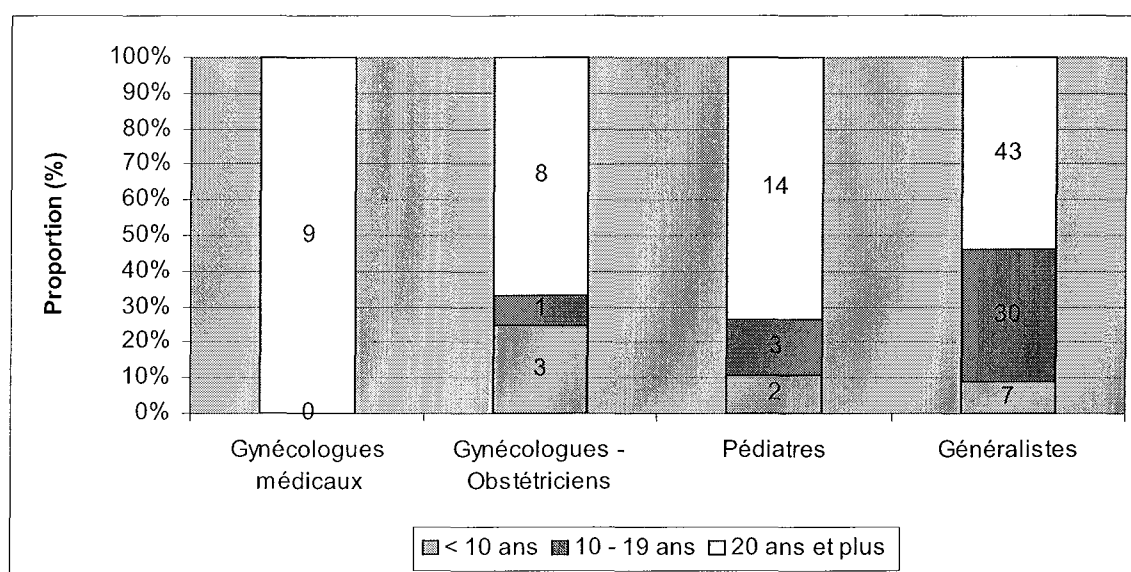


Figure 20 : Répartition par tranches de durées d'exercice et par spécialités de la population médicale répondante

Comme lors de l'étude de la répartition par âges et par sexe de la population médicale concernée (Figure 18), celle portant sur la durée d'exercice en fonction du sexe (Figure 21) affiche un décalage de quelques années entre les effectifs maximums masculins (25 ans d'exercice) et féminins (20 ans) ; avec, cependant, un second pic à 30 ans, pour les deux sexes cette fois. Là, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,22$).

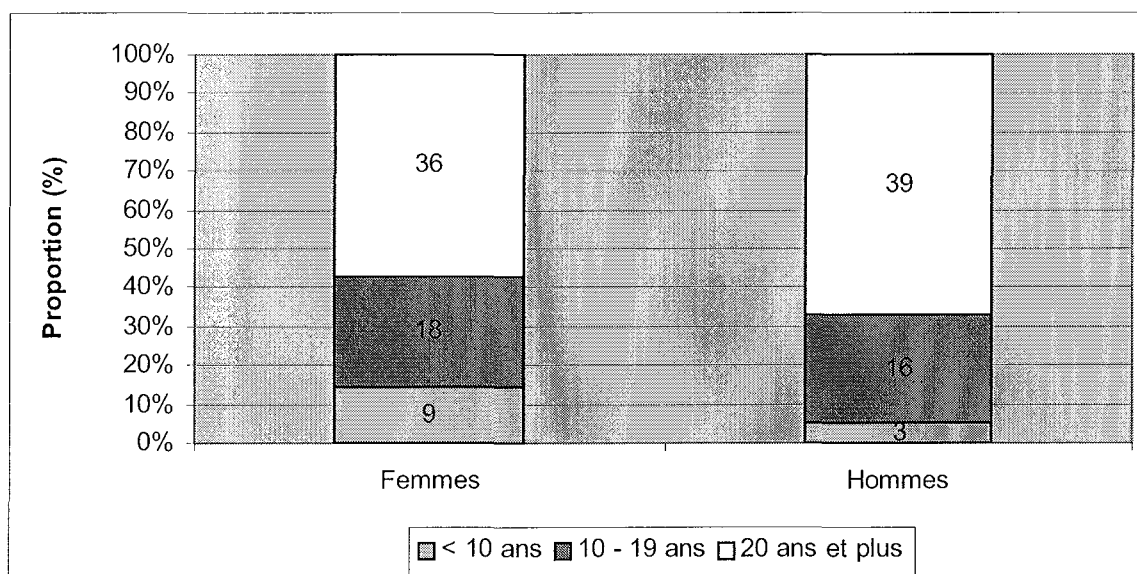


Figure 21 : Répartition par tranches de durées d'exercice et par sexe de la population médicale répondante

4) Dépistage du cancer du col de l'utérus

a) Frottis cervico-utérin

Sur les 116 praticiens ayant renseigné l'item sur la pratique des FCU, 60 affirment effectuer des frottis (soit 51,7 %), alors que 56 n'en font pas (48,3 %), toutes spécialités confondues.

Lorsque l'on distingue chaque spécialité (Figure 22), les différences sont statistiquement significatives ($p = 4,8.10^{-7}$) :

- 100 % des gynécologues médicaux affirment effectuer des FCU à leurs patientes,
- un peu plus de 90 % des gynécologues - obstétriciens en ont la pratique, également (on peut ici s'interroger sur les motifs de non réalisation des frottis par des obstétriciens ; à noter cependant que dans notre population, seul un gynécologue - obstétricien n'en a pas la pratique),
- aucun pédiatre n'a l'habitude de réaliser des frottis,
- environ la moitié des médecins généralistes dépistent le cancer du col à l'aide du frottis, soit 34,5 % des médecins répondants.

Quasiment tous les gynécologues répondants pratiquent des FCU, alors que 57,4 % des pédiatres et généralistes de notre population n'en réalisent aucun ($p = 3,7.10^{-5}$) !

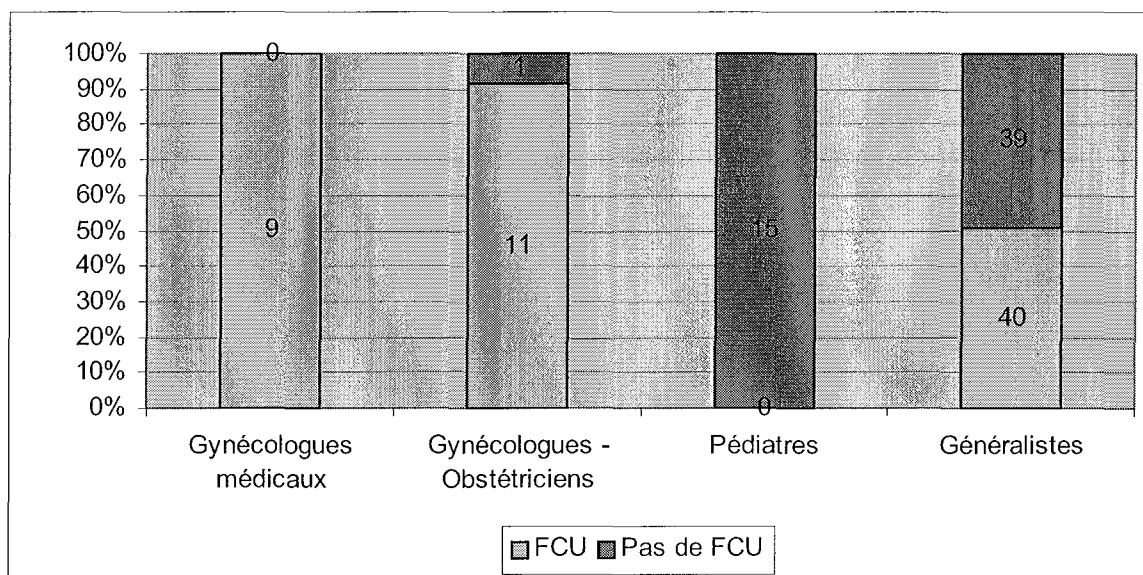


Figure 22 : Pratique du frottis cervico-utérin selon la spécialité

Seuls 68 et 70 médecins ont répondu aux questions sur l'âge au premier frottis et sur l'intervalle entre deux FCU, respectivement. Les données n'ont donc pas été analysées.

b) Colposcopie

Concernant l'activité de colposcopie, sur les 104 réponses obtenues, 87 attestent de l'absence de pratique dans cette discipline (soit 83,6 %). Les colposcopistes sont peu nombreux (17 réponses positives, soit 16,4 %).

Les colposcopistes ayant répondu à l'enquête sont tous gynécologues. Un peu moins de 80 % des gynécologues médicaux et près de 90 % des obstétriciens (donc chirurgiens) en ont la pratique (Figure 23). Parmi les gynécologues qui y sont accoutumés (au nombre de 17), 58,8 % sont obstétriciens et 41,2 % médicaux. Toutes ces différences sont hautement significatives ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$).

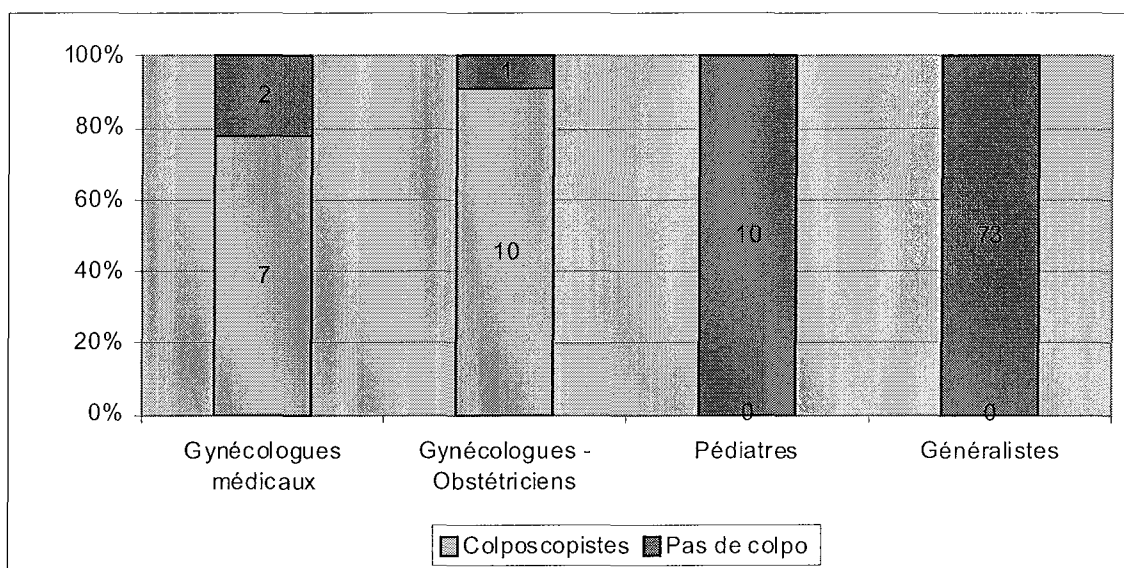


Figure 23 : Pratique de la colposcopie selon la spécialité

Les praticiens âgés de moins de 40 ans et de plus de 50 ans sont plus nombreux (Figure 24), sans que ces différences ne soient significatives ($p = 0,06$).

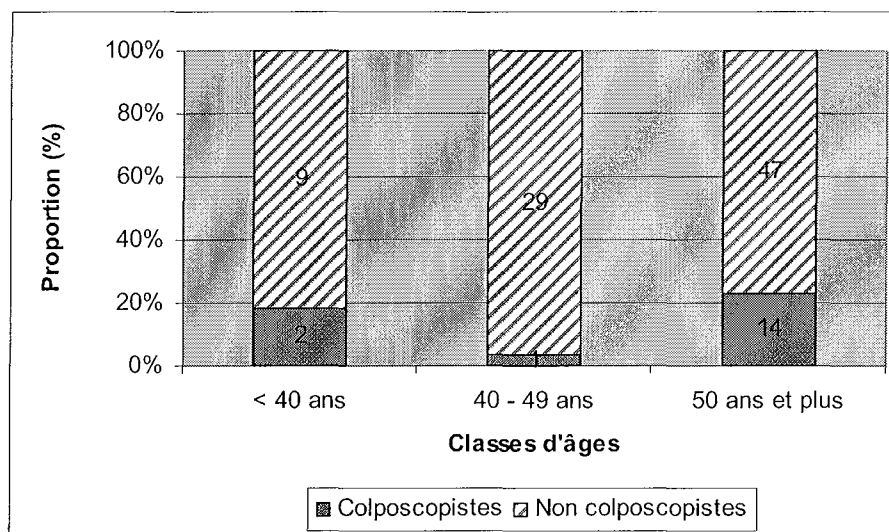


Figure 24 : Pratique de la colposcopie selon la tranche d'âges

5) Patientèle

a) « Rendement » de consultations

114 praticiens ont précisé le nombre approximatif (plus ou moins 10 unités) de consultations mensuelles qu'ils assurent. La médiane se situe à 350 consultations par mois, avec des extrêmes allant de 10 à 1000 (Tableau XXXIII). 62 médecins (54,4 % des répondants) pratiquent plus de 350 consultations mensuelles. Les différences observées, et représentées sur la Figure 25, sont statistiquement significatives ($p = 0,01$). Les gynécologues

et pédiatres effectuant moins de 300 consultations mensuelles sont à peine plus nombreux que ceux en effectuant plus de 300, alors que les généralistes ayant un rendement supérieur à 300 sont plus de deux fois plus nombreux que ceux au rendement inférieur à 300 ($p = 0,006$).

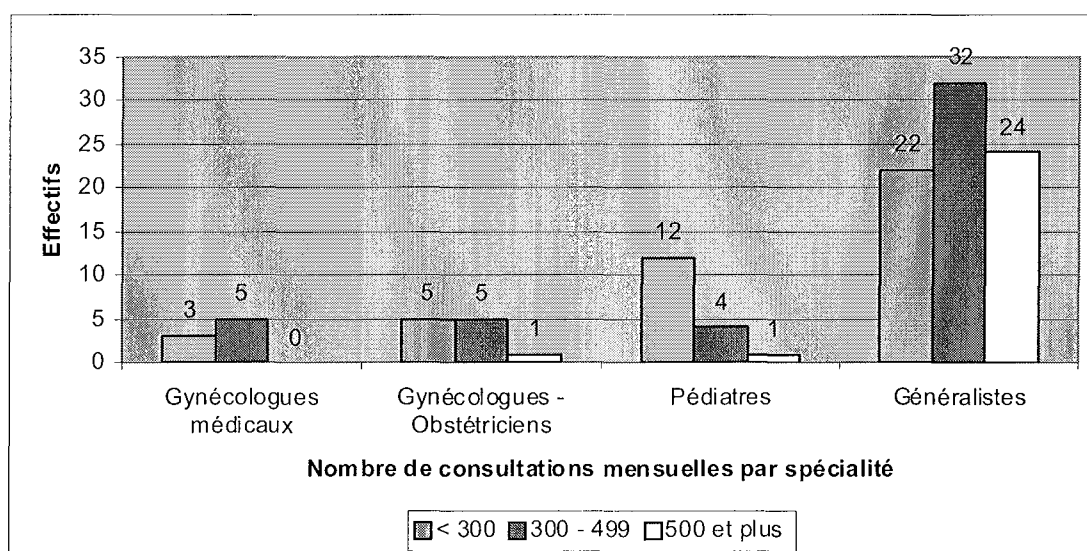


Figure 25 : Nombre de consultations mensuelles par spécialité

	Nombre médian de consultations mensuelles	Extrêmes
Gynécologues médicaux	220	60 – 420
Gynéco – Obstétriciens	350	30 – 700
Pédiatres	60	10 – 500
Généralistes	410	100 – 1000
TOTAL	350	10 – 1000

Tableau XXXIII : Médianes du nombre mensuel de consultations par spécialité

Lorsque l'on s'intéresse au détail des consultations par spécialité (données non représentées ici), il est intéressant de noter :

- gynécologues médicaux : aucune tendance ne semble se dessiner ;
- gynécologues - obstétriciens : deux populations se distinguent : l'une, majoritaire, voyant moins de 200 patients par mois, l'autre en voyant de 330 à 400 ;
- pédiatres : deux populations se distinguent : l'une, majoritaire, voyant moins de 100 ou une centaine de patients par mois, l'autre en voyant de 300 à 500 ;
- généralistes : le plus grand nombre de consultants voient 450 patients par mois.

Les mêmes données, visualisées sous l'angle du type d'exercice (Figure 26), objectivent une prédominance des plus importants rendements mensuels pour le privé ($p = 0,002$). Les praticiens libéraux effectuant plus de 300 consultations mensuelles sont plus du double que

ceux en réalisant moins de 300, alors que les médecins du milieu public au rendement mensuel inférieur à 300 sont deux fois plus nombreux que ceux au rendement supérieur à 300 ($p = 0,01$).

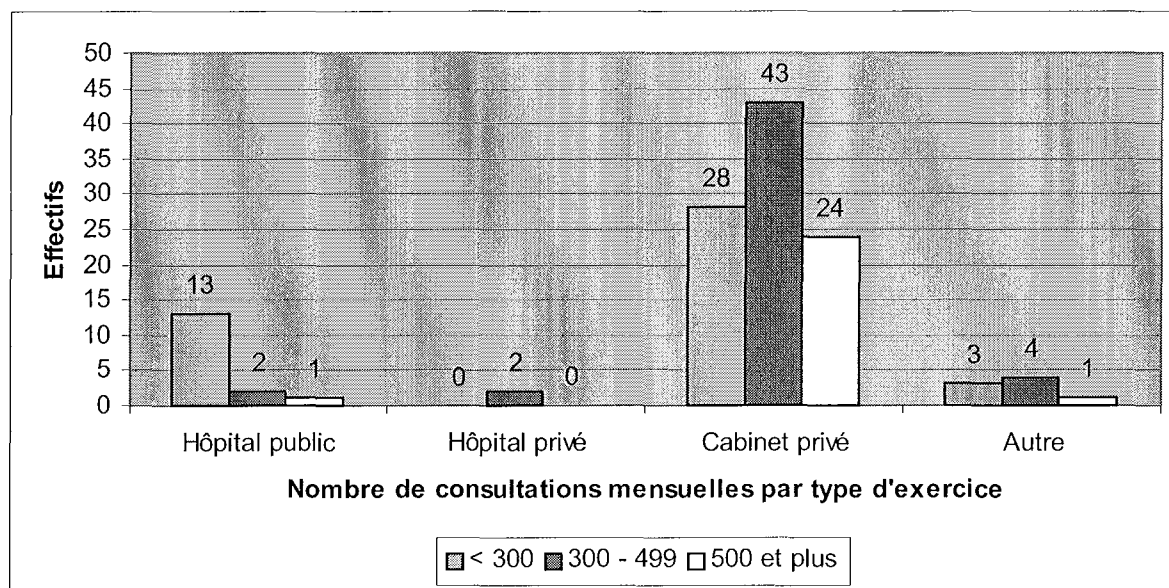


Figure 26 : Nombre de consultations mensuelles par type d'exercice

b) Patientèle féminine

Sur les 109 réponses à la question portant sur la proportion de femmes dans leur patientèle, 30 médecins voient 50 % de femmes et 31 en voient 60 % (67 praticiens – soit 61,5 % des répondants - prennent en charge de 50 à 60 % de femmes parmi leurs patients). 100 médecins (91,7 %) ont plus de la moitié de leur patientèle constituée de sujets de sexe féminin. La médiane est d'ailleurs à 60 %. Rappelons ici que les sujets féminins représentent 51,6 % de la population française métropolitaine.

Il est plus intéressant de se concentrer sur les spécialités à patientèle mixte (pédiatres et médecins généralistes) (Figure 27). Il apparaît que la grande majorité des médecins généralistes ont plus de la moitié de leur patientèle constituée de sujets féminins. Cette affirmation reste valable pour les pédiatres, à moins grande échelle dans notre échantillon. Les différences observées ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,18$).

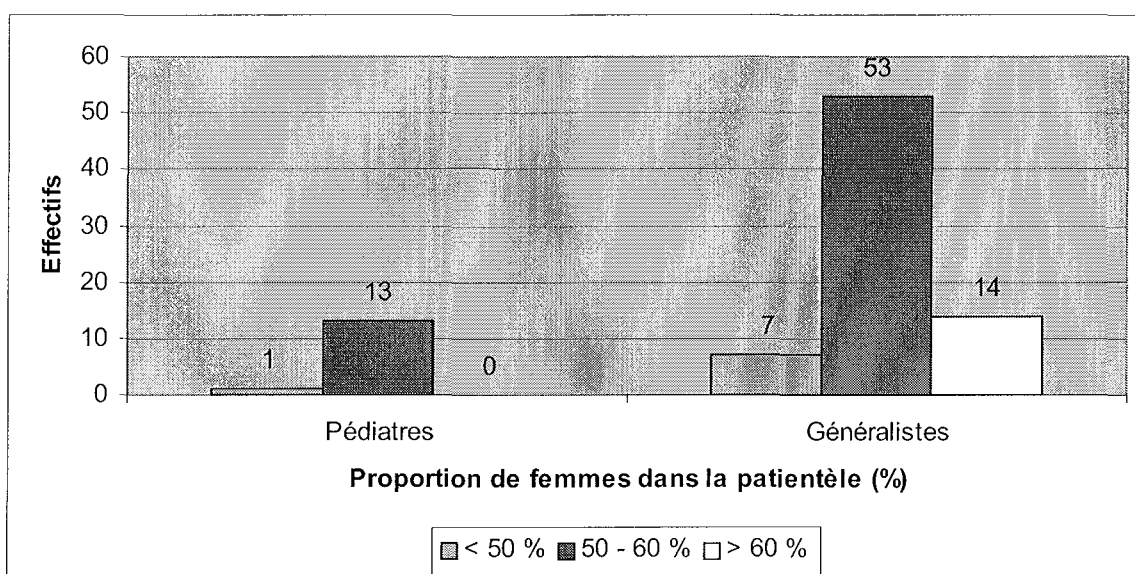


Figure 27 : Proportion de femmes dans les patientèles mixtes

Concernant la population désignée par les recommandations vaccinales du GARDASIL[®] (grossièrement, jeunes filles de 14 à 23 ans), 34 des 112 praticiens ayant renseigné cet item (soit 30,4 %) ont 20 à 30 % de leur patientèle féminine concernée par la vaccination. 9 médecins ont 5 % de patientes de 14 - 23 ans, 14 en voient 10 % et 19 en voient 15 %. La médiane est à 15 % de la patientèle féminine concernée, avec des extrêmes allant de 0 à 80 %.

Lorsque l'on se penche sur la population féminine concernée par ces recommandations en fonction du spécialiste consulté, les gynécologues et les généralistes semblent être les plus concernés par l'accueil de jeunes filles de 14 - 23 ans (Figure 28 et Tableau XXXIV). Deux pédiatres ayant répondu au questionnaire n'en voient pas du tout. Les gynécologues voient globalement moins de 40 % de patientes de cette tranche d'âge. Ces différences sont statistiquement significatives ($p = 0,007$). Les généralistes et gynécologues sont deux fois plus nombreux à avoir plus de 15 % de leur patientèle féminine constituée de jeunes filles de 14 à 23 ans que ceux qui en voient moins de 15 %, alors que la population de pédiatres est, de manière logique, massivement constituée de praticiens dont la patientèle compte moins de 15 % de sujets féminins de 14 - 23 ans ($p = 0,0009$).

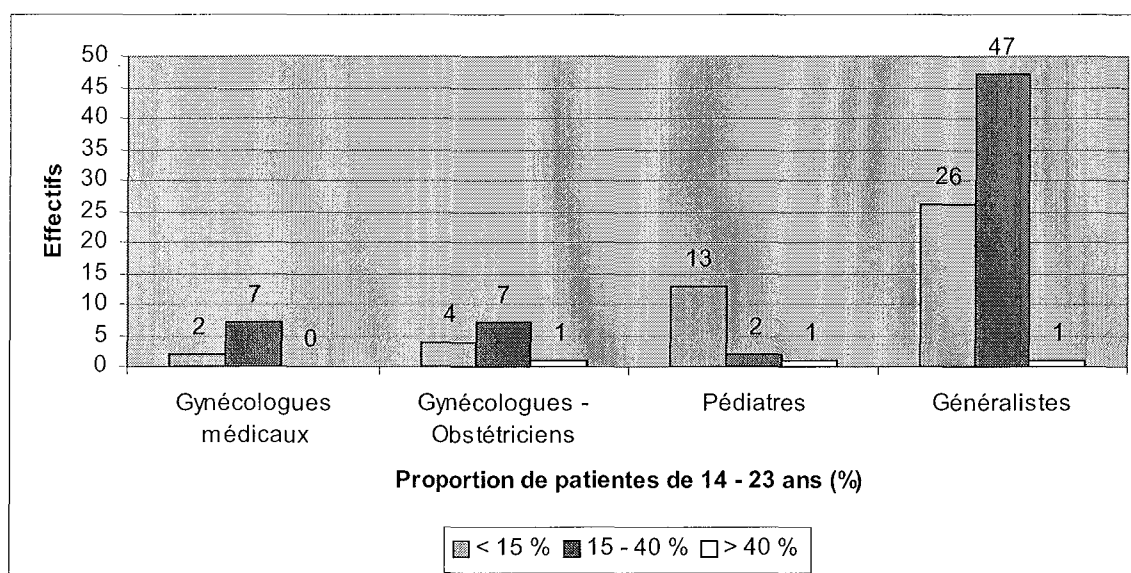


Figure 28 : Proportion mensuelle de patientes concernées par les recommandations vaccinales de GARDASIL* selon la spécialité des médecins répondants

Spécialités	Médianes des proportions de patientes de 14 – 23 ans (%)	Extrêmes (%)
Gynécologues médicaux	15	2 – 40
Gynéco – Obstétriciens	20	10 – 75
Pédiatres	1,5	0 – 80
Généralistes	15	3 – 50
TOTAL	15	0 – 80

Tableau XXXIV : Médianes des proportions de patientes de 14 – 23 ans pour les spécialités étudiées

Globalement, la majorité des motifs de consultation des patientes ne concerne pas ou peu le col utérin. Ainsi, parmi les 110 réponses obtenues, 48 praticiens affirment ne voir aucune femme pour ce motif (soit 43,6 %), et 95 en voient moins de 10 ou 10 par mois tout au plus (soit 86,4 %).

Chaque spécialité étant étudiée séparément, trois populations semblent se distinguer. Les pédiatres et médecins généralistes qui ne voient aucune patiente pour ce problème (et un gynécologue médical !), les généralistes qui en voient globalement moins de 10 par mois (quelques gynécologues sont également dans ce cas), et les gynécologues et généralistes qui voient plus de 10 patientes par mois pour pathologie cervicale (Figure 29) ($p = 2,5.10^{-13}$). Trois quarts des gynécologues voient plus de dix patientes par mois pour pathologie cervicale, alors que quasiment tous les généralistes et pédiatres en voient moins de dix au mois ($p = 6,4.10^{-12}$).

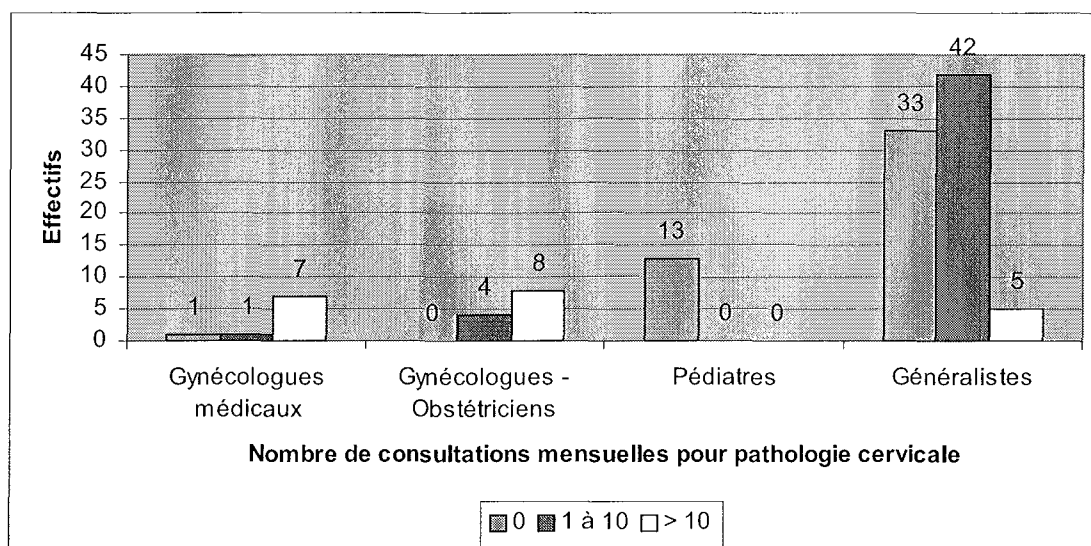


Figure 29 : Nombre de consultations mensuelles pour pathologie cervicale selon la spécialité

Sous l'angle du volume de consultations mensuelles (Figure 30), les différences observées, non significatives cependant ($p = 0,39$), sont les suivantes :

- pour les praticiens voyant moins de 300 patients par mois : 54,1 % ne voient aucune pathologie cervicale, et 13,5 % en voient plus de dix par mois ;
- pour les médecins effectuant 300 à 499 consultations mensuelles : 37,2 % ne voient aucune pathologie cervicale, et 18,6 % en voient plus de dix par mois ;
- concernant les répondants dont l'activité dépasse 500 consultations mensuelles : 40 % ne voient aucune pathologie cervicale, et 8 % en voient plus de dix.

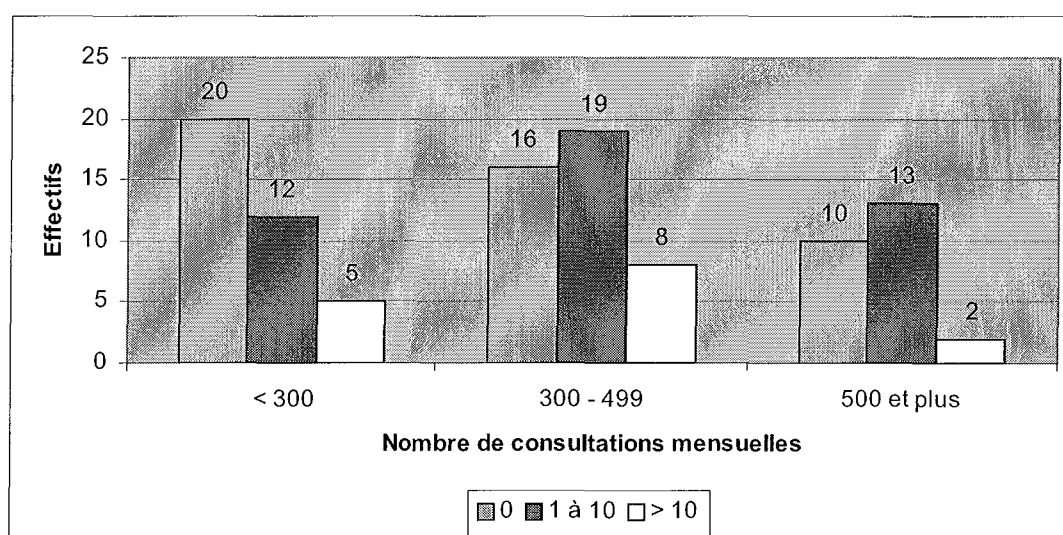


Figure 30 : Nombre de consultations mensuelles pour pathologie cervicale selon le volume de consultations mensuelles, toutes spécialités confondues

82,9 % des praticiens constatent que les filles de leurs patientes viennent les consulter. Parallèlement, 87,8 % se voient sollicités par les mères au sujet de leurs filles.

Comme le montre la Figure 31 ($p = 1,1.10^{-9}$) :

- la totalité des gynécologues médicaux répondants voit les filles de leurs patientes,
- 90,9 % des gynécologues - obstétriciens voient également les filles de leurs patientes,
- de façon surprenante, 2 des 12 pédiatres ayant répondu à la question (16,7 %) affirment voir les filles de leurs patientes (auraient-ils mal compris la question ?!),
- 91 % des médecins traitants répondants se voient adresser les filles de leurs patientes.

Ainsi, plus de 90 % des généralistes et gynécologues voient les filles de leurs patientes, alors que c'est fort logiquement le cas de moins de 20 % des pédiatres ($p = 4,7.10^{-10}$).

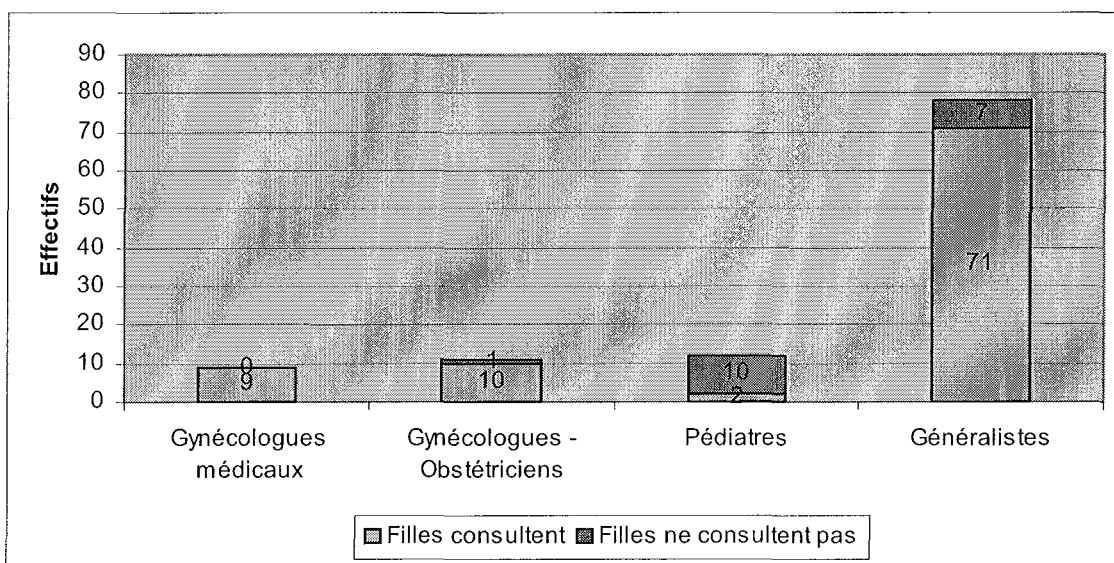


Figure 31 : Praticiens consultés par les filles de leurs patientes, par spécialité

Lorsque l'on demande aux praticiens de nous renseigner sur les mères qu'ils voient en consultation, 87,7 % de celles-ci font part de leurs questions au sujet de leurs filles à leur médecin. Chez les praticiens en question, 97 % des patientes (tous âges confondus) ont déjà abordé la question de la vaccination anti-HPV comme le montre la Figure 32 ($p = 0,02$), alors que 78,6 % des femmes n'interrogeant pas leur médecin au sujet de leur fille sont également intéressées par le vaccin.

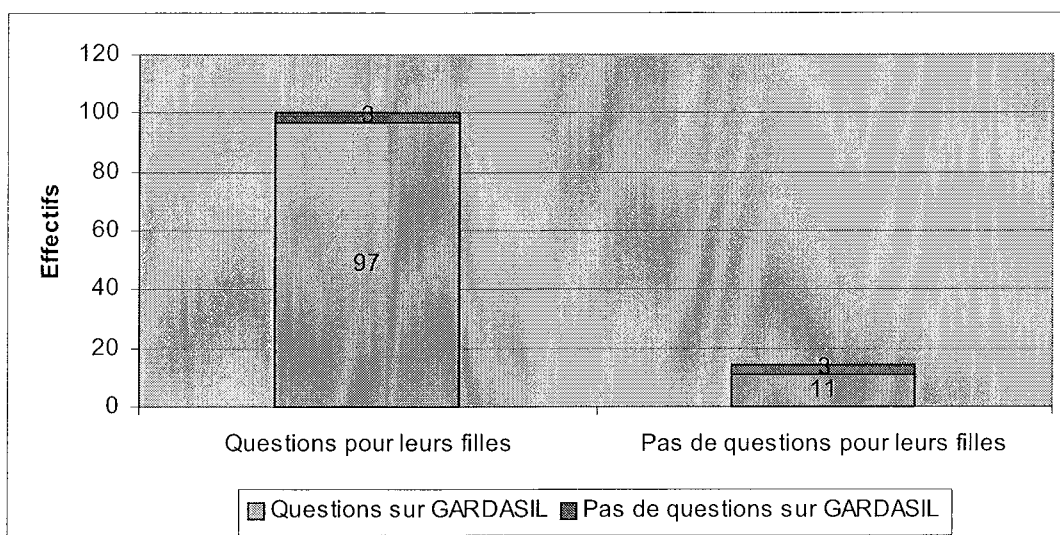


Figure 32 : Représentation, parmi les patientes, de la population maternelle intéressée par la santé des filles et de la population de patientes intéressée par le vaccin quadrivalent anti-HPV

LA POPULATION MEDICALE REpondANTE

>> EN BREF <<

La population médicale répondante compte plus de femmes. Les médecins généralistes ayant participé à l'étude sont cependant majoritairement des hommes.

Les praticiens libéraux sont plus nombreux.

L'âge médian est de 52 ans. Presque 60 % des répondants sont âgés de plus de 50 ans. Les gynécologues et pédiatres sont plus nombreux à répondre après cet âge, alors que les généralistes sont répartis de manière équilibrée autour de 50 ans.

L'on met en évidence un décalage logique de 30 ans entre la pyramide des âges des praticiens et celles de leurs durées d'exercice.

Environ 52 % des répondants pratiquent des FCU. C'est le cas de pratiquement tous les gynécologues, alors que près de 57 % des pédiatres et généralistes n'en réalisent pas.

Les gynécologues sont les seuls colposcopistes. Ils se répartissent grossièrement en 60 % d'obstétriciens et 40 % de gynécologues médicaux.

La médiane du rendement mensuel de consultations est de 350. Les médecins généralistes réalisent majoritairement plus de 300 consultations mensuelles alors que gynécologues et pédiatres sont autant à en effectuer plus ou moins de 300.

Le rendement du milieu libéral est plus important.

La médiane de la proportion féminine dans la patientèle des répondants est de 60 %.

Elle est de 15 % lorsque l'on se concentre sur la sous-population des 14 – 23 ans au sein de la patientèle féminine, les généralistes et gynécologues voyant majoritairement plus de cette proportion. Ces deux spécialités sont donc en première ligne pour accueillir les patientes ciblées par les recommandations vaccinales du vaccin quadrivalent anti-HPV.

La pathologie cervicale concerne principalement les gynécologues.

Environ 83 % des patientes questionnent leur médecin au sujet de leurs filles. Là encore, ce sont les généralistes et gynécologues qui sont en première ligne.

97 % des patientes des médecins répondants questionnant sur leurs filles semblent s'être intéressées au GARDASIL®. Elles étaient encore près de 80 % à s'y intéresser sans pour autant avoir questionné leur médecin au sujet de leurs filles.

C] LE VACCIN QUADRIVALENT

1) Degré de connaissance

Nous avons évalué le degré de connaissance des praticiens en pourcentages de réponses positives aux questions de type « le saviez-vous ? ». Ainsi, si tous les répondants ont coché « oui », le degré de connaissance est de 100 %.

Les 121 questionnaires renvoyés comportent tous les réponses à toutes les questions portant sur les connaissances relatives au vaccin anti-HPV, sauf un exemplaire où la réponse à la question N° 14 (schéma vaccinal) ne figure pas.

Le degré de connaissance des médecins a donc été calculé pour chaque question (N° 12 à 18), et estimé globalement en réalisant une simple moyenne des 7 questions concernées. L'ensemble de ces données ont été rassemblées sur la Figure 33.

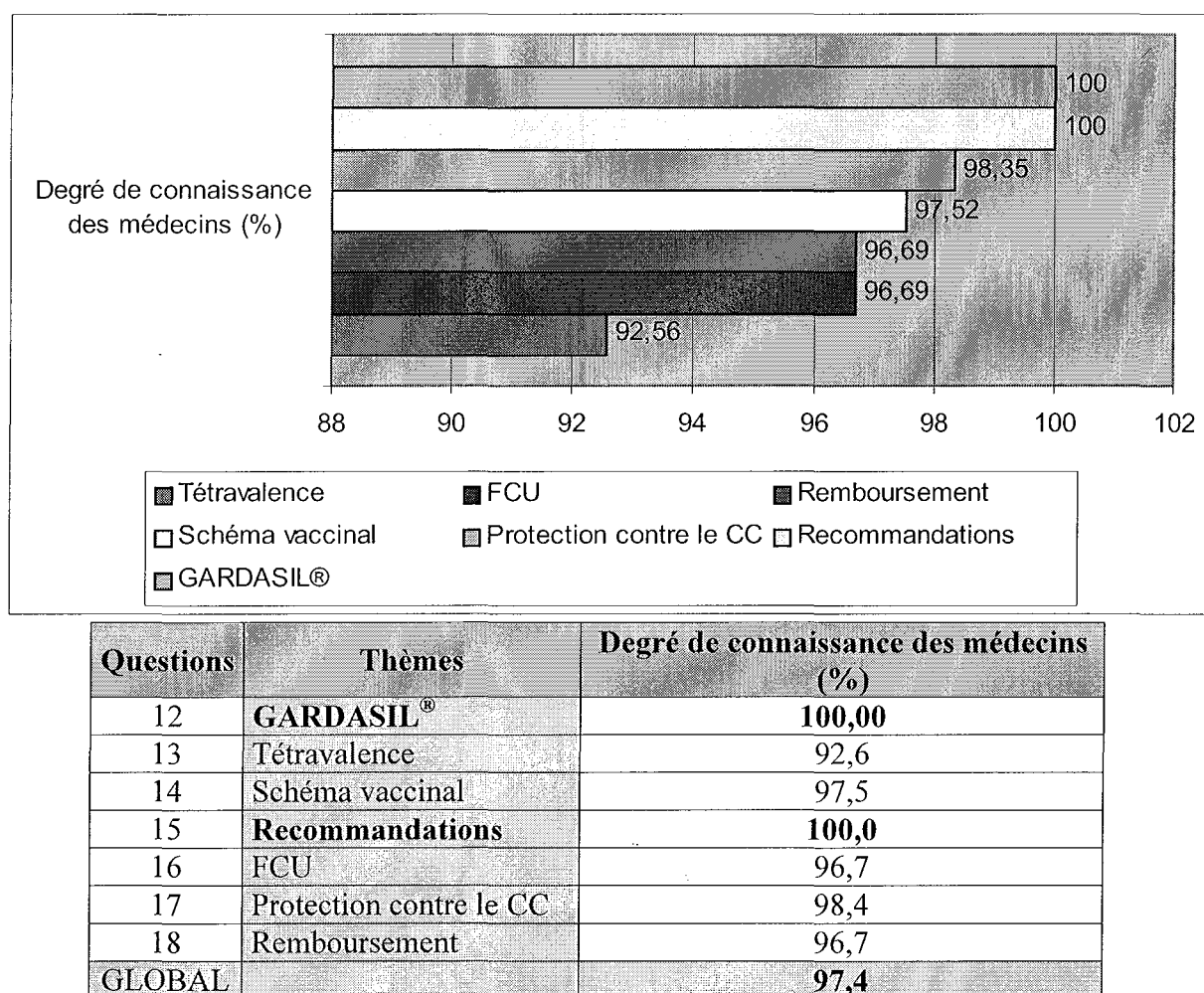


Figure 33 : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL®

Mises à part les questions sur le vaccin lui-même et sur ses recommandations, lorsque l'on distingue les différentes spécialités (Tableau XXXV), l'on note :

- que les gynécologues médicaux expriment un degré de connaissance de 100 % sur tous les thèmes, hormis celui du schéma vaccinal (88,9 %),
- que les gynécologues - obstétriciens expriment un degré de connaissance de 100 % sur tous les thèmes, hormis ceux du FCU restant nécessaire après la vaccination (91,67 %) et d'une protection non totale du CC après vaccination (91,7 %),
- que les pédiatres ont une connaissance globale (moyenne des degrés de connaissance pour les questions 13, 14 et 16 à 18, après exclusion des questions 12 et 15 où les degrés de connaissance sont de 100 %) de 90,5 %, leurs connaissances étant plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence de GARDASIL[®],
- que les médecins généralistes ont une connaissance globale de 98,3 %, leurs connaissances étant également plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence de GARDASIL[®], même si celles-ci restent supérieures à celles des pédiatres.

Thèmes	Gynécologues médicaux	Gynéco - Obstétriciens	Pédiatres	Généralistes
GARDASIL [®]	100,0	100,0	100,0	100,0
Tétravalence	100,0	100,0	84,2	93,8
Schéma vaccinal	88,9	100,0	94,7	100,0
Recommandations	100,0	100,0	100,0	100,0
FCU	100,0	91,7	89,5	98,8
Protection contre le CC	100,0	91,7	94,7	100,0
Remboursement	100,0	100,0	89,5	98,8
GLOBAL	98,4	97,6	93,2	98,8

Tableau XXXV : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL[®] par spécialités

Sans revenir sur les questions portant sur le vaccin et ses recommandations, l'analyse des degrés de connaissance par type d'activité (Tableau XXXVI) permet d'observer :

- pour les praticiens exerçant en établissement public : un degré de connaissance global (moyenne des degrés de connaissance pour les questions 13, 14 et 16 à 18) de 86,2 %, leurs connaissances étant plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence et la nécessité de poursuivre le dépistage par FCU après vaccination,
- pour les praticiens exerçant en hôpital privé : un degré de connaissance global de 86,7 %, leurs seules connaissances estimées défaillantes portant sur la tétravalence et la notion de remboursement du vaccin quadrivalent,

- pour les praticiens exerçant en cabinet privé : un degré de connaissance global de 98,4 %, leurs connaissances étant légèrement défaillantes en ce qui concerne la tétravalence,
- pour les praticiens déclarant un autre type d'exercice : toutes les informations testées sont connues de ces médecins.

Thèmes	Hôpital public	Hôpital privé	Cabinet privé	Autre
GARDASIL [®]	100,0	100,0	100,0	100,0
Tétravalence	81,3	66,7	95,0	100,0
Schéma vaccinal	93,3	100,0	99,0	100,0
Recommandations	100,0	100,0	100,0	100,0
FCU	81,3	100,0	99,0	100,0
Protection contre le CC	87,5	100,0	100,0	100,0
Remboursement	87,5	66,7	99,0	100,0
GLOBAL	90,1	90,5	98,9	100,0

Tableau XXXVI : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL[®] par types d'exercice

Si l'on regroupe les générations de praticiens répondants par tranches de décennies (dans un souci de simplification, nous concentrerons notre analyse générationnelle des degrés de connaissance sur l'âge des praticiens en occultant leur durée d'exercice, supposée, comme nous l'avons déjà illustré, corrélée à leur âge), l'on obtient les données suivantes (Tableau XXXVII) :

- pour les trentenaires : un degré de connaissance global de 88,6 %, leurs connaissances étant plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence,
- pour les quarantenaires : un degré de connaissance global de 98,6 %, leurs connaissances étant légèrement plus défaillantes en ce qui concerne la nécessité de poursuivre le dépistage cytologique après vaccination,
- pour les quinquagénaires : un degré de connaissance global de 98,3 %, leurs connaissances étant plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence,
- pour les sexagénaires et plus âgés : un degré de connaissance global de 97,9 %, leurs connaissances étant plus défaillantes en ce qui concerne l'importance du FCU même après vaccination, la protection incomplète contre le CC, et le remboursement du vaccin.

Thèmes	30 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	Plus de 60 ans
GARDASIL [®]	100,0	100,0	100,0	100,0
Tétravalence	82,1	98,0	93,3	100,0
Schéma vaccinal	85,7	100,0	100,0	100,0
Recommandations	100,0	100,0	100,0	100,0
FCU	92,9	95,0	100,0	96,4
Protection contre le CC	96,4	100,0	100,0	96,4
Remboursement	85,7	100,0	98,3	96,4
GLOBAL	91,8	99,0	98,8	98,5

Tableau XXXVII : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL[®] par âges

Enfin, les degrés de connaissance par sexes des médecins montrent (Tableau XXXVIII) :

- pour les praticiennes : un degré de connaissance global de 97,5 %, leurs connaissances étant légèrement plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence,
- pour les praticiens : un degré de connaissance global de 95,5 %, leurs connaissances étant légèrement plus défaillantes en ce qui concerne la tétravalence.

Thèmes	Femmes	Hommes
GARDASIL [®]	100,0	100,0
Tétravalence	95,2	89,7
Schéma vaccinal	96,8	100,0
Recommandations	100,0	100,0
FCU	96,8	96,6
Protection contre le CC	100,0	96,6
Remboursement	98,4	94,8
GLOBAL	98,2	96,8

Tableau XXXVIII : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL[®] par sexes

Lorsque nous nous sommes intéressés au sentiment de sécurité des praticiens quant à l'information des patientes et quant à la prescription de GARDASIL[®] (ont-ils le sentiment de disposer d'assez d'informations ?), nous avons obtenu des réponses relativement rassurantes :

- 95,7 % s'estiment assez informés pour informer leurs patientes,
- 97,4 % pensent être suffisamment informés pour prescrire le vaccin.

2) Sources d'information

Quand les médecins sont renseignés, ils peuvent l'être par le biais de la délégation médicale, de la formation médicale (médias médicaux, Formation Médicale Continue FMC,

Enseignements Post-Universitaires EPU), des médias (internet, médias grand public), des instances légales, ou d'autres moyens (principalement lors de congrès).

La question portant sur les sources d'information des praticiens (N° 19), pour laquelle tous les formulaires ont été complétés, a permis de construire la Figure 34 objectivant l'importance de la délégation médicale et de la formation médicale continue dans la formation des médecins au sujet du vaccin anti-HPV. Les instances légales et internet ne jouent qu'un faible rôle dans ce domaine.

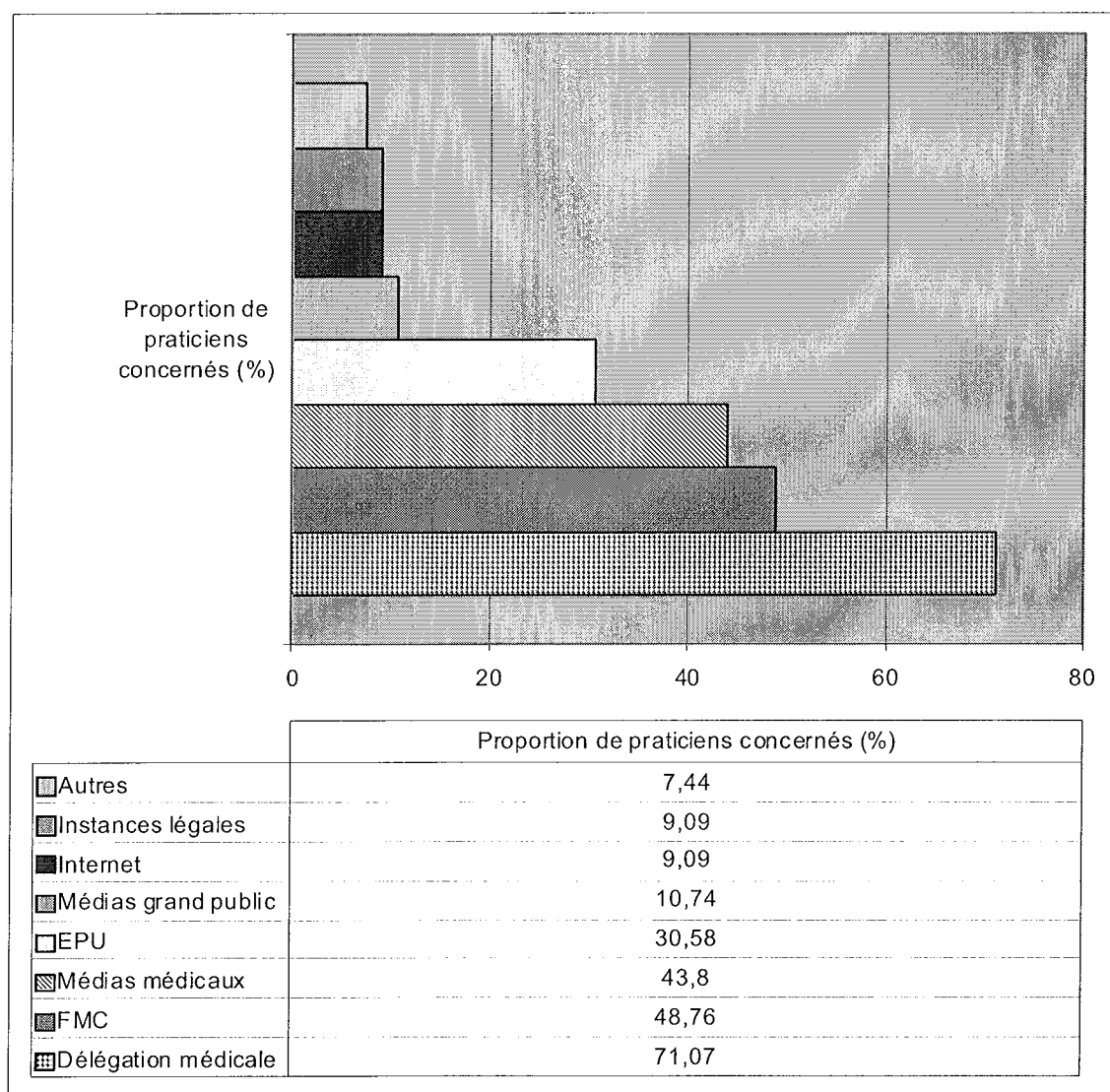


Figure 34 : Proportions des sources d'information des médecins sur la vaccination anti-HPV

Chaque spécialité étant étudiée à part (Tableau XXXIX), on note toujours la nette supériorité de la délégation médicale et de la FMC dans la délivrance de l'information. Les gynécologues ne semblent pas du tout informés via les médias grand public, ni par les

instances légales ! Internet tient également une place médiocre dans la diffusion des informations !

Sources	Gynécologues médicaux	Gynéco - Obstétriciens	Pédiatres	Généralistes
Délégué médical	66,7	83,3	63,2	72,5
Médias médicaux	44,4	33,3	47,4	43,8
FMC	66,7	58,3	68,4	41,3
EPU	44,4	25,0	26,3	31,3
Internet	0,0	8,3	10,5	10,0
Médias grand public	0,0	0,0	31,6	8,8
Instances légales	0,0	0,0	10,5	11,3
Autres	11,1	0,0	15,8	6,3

Tableau XXXIX : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par spécialité

Les sources d'information étudiées sous l'angle de l'âge des praticiens (Tableau XXXX) montrent une participation plus importante, pour les médecins sexagénaires, de la délégation médicale, de la FMC et de l'Enseignement Post-Universitaire. Notons, en outre, l'importance décroissante d'internet avec l'âge.

Sources	30 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	Plus de 60 ans
Délégué médical	64,3	66,5	72,3	96,4
Médias médicaux	26,2	36,8	48,3	35,7
FMC	36,9	56,7	39,6	71,4
EPU	14,3	33,7	31,8	53,6
Internet	19,1	12,3	6,7	3,6
Médias grand public	17,9	4,0	13,3	3,6
Instances légales	4,8	9,0	10,7	0,0
Autres	3,6	10,8	2,7	28,6

Tableau XXXX : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par tranches d'âges

Après distinction des différents types d'activité (Tableau XXXXI), l'analyse des sources d'information révèle la place importante des médias médicaux dans les établissements privés, l'importance de la délégation médicale en milieu privé (hôpital et cabinet), la faible place des séances de FMC et d'EPU pour les praticiens exerçant en établissement privé, et enfin le rôle joué par la délégation médicale et la FMC en hôpital public.

Sources	Hôpital public	Hôpital privé	Cabinet privé	Autre
Délégué médical	50,0	66,7	75,0	62,5
Médias médicaux	37,5	100,0	42,0	50,0
FMC	62,5	33,3	48,0	62,5
EPU	31,3	0,0	31,0	62,5
Internet	25,0	0,0	8,0	0,0
Médias grand public	12,5	0,0	8,0	37,5
Instances légales	6,3	0,0	9,0	25,0
Autres	6,3	0,0	6,0	37,5

Tableau XXXXI : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par type d'exercice

Enfin, le sexe des praticiens (Tableau XXXXII) semble n'intervenir que faiblement dans l'importance donnée à chaque source d'information étudiée. On observe une faible prédominance de la délégation médicale, de la FMC, des EPU et des instances légales pour les sujets de sexe féminin. Les médias médicaux et internet interviennent légèrement plus chez les sujets masculins.

Sources	Femmes	Hommes
Délégué médical	77,8	63,8
Médias médicaux	41,3	46,6
FMC	54,0	43,1
EPU	33,3	27,6
Internet	6,4	12,1
Médias grand public	11,1	10,3
Instances légales	11,1	6,9
Autres	7,9	6,9

Tableau XXXXII : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par sexes

3) Accueil du vaccin

La question de l'acceptation de cette nouvelle vaccination anti-HPV a déjà été abordée en première partie au travers d'une revue de la littérature (voir chapitre « Acceptation »). Nous présentons ici nos résultats concernant l'accueil réservé au vaccin quadrivalent, après sa commercialisation (et non avant toute diffusion, comme c'est le cas dans la plupart des études rapportées plus haut) par les médecins, et l'appréciation de ceux-ci concernant l'accueil que semble lui réserver leurs patientes.

a) Accueil par les praticiens

Lorsque nous avons interrogé les médecins sur leurs convictions personnelles concernant la vaccination anti-HPV, aucun n'a exprimé d'opposition franche. 12 des 119 répondants (soit 10,1 %) étaient réservés, alors que 89,9 % étaient pour.

Les raisons avancées par les praticiens réservés s'approchent de celles que nous retrouverons dans le discours des patientes (rapporté par les médecins, et avancé par les patientes ayant refusé le vaccin) :

- manque de recul suffisant,
- risque de croire à une protection absolue à l'encontre du cancer du col utérin et des infections sexuellement transmissibles,
- efficacité sur seulement 70 % des cancers du col,
- nécessité de poursuivre le dépistage cytologique.

L'étude des convictions des prescripteurs potentiels interrogés selon leur spécialité (Figure 35), leur âge (Figure 36), leur type d'activité (Figure 37) et leur sexe (Figure 38) montre que :

- 66,7 % des gynécologues médicaux sont pour et 33,33 % sont réservés ; 83,3 % des gynécologues - obstétriciens et pédiatres sont pour et 16,7 % réservés ; 94,9 % des médecins généralistes sont pour et 5,1 % sont réservés. Un tiers des gynécologues médicaux sont donc réservés, alors que les autres spécialités sont majoritairement favorables à la vaccination anti-HPV ($p = 0,03$).
- 91,7 % des trentenaires sont pour et 8,3 % sont réservés ; 90 % des quarantenaires et quinquagénaires sont pour et 10 % sont réservés ; 100 % des sexagénaires sont pour ($p = 0,75$).
- 87,5 % des praticiens exerçant en établissement public sont pour et 12,5 % sont réservés ; 100 % de ceux travaillant en hôpital privé sont pour ; 90,9 % des médecins exerçant en cabinet privé sont pour et 9,09 % sont réservés ; 71,4 % de ceux ayant un autre type d'exercice sont pour et 28,6 % sont réservés ($p = 0,38$).
- 83,6 % des médecins de sexe féminin sont pour et 16,4 % sont réservées, contre 96,6 % de médecins de sexe masculin pour et 3,5 % réservés ($p = 0,04$).

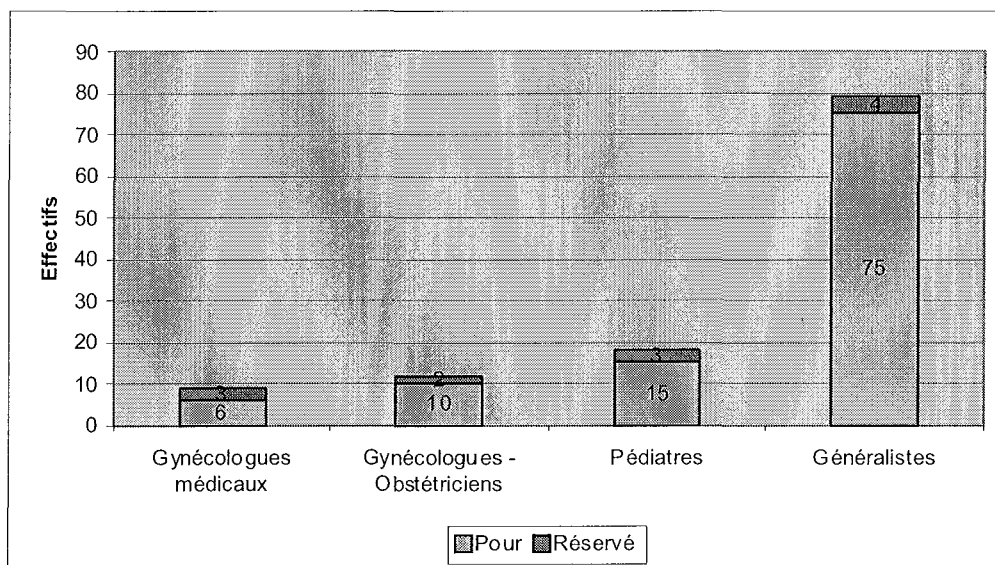


Figure 35 : Convictions des praticiens selon la spécialité

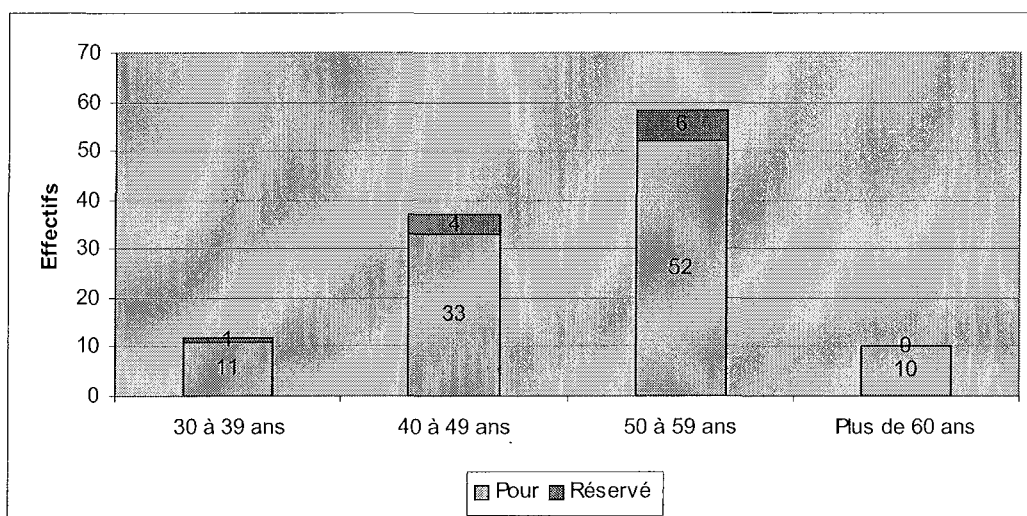


Figure 36 : Convictions des praticiens selon l'âge

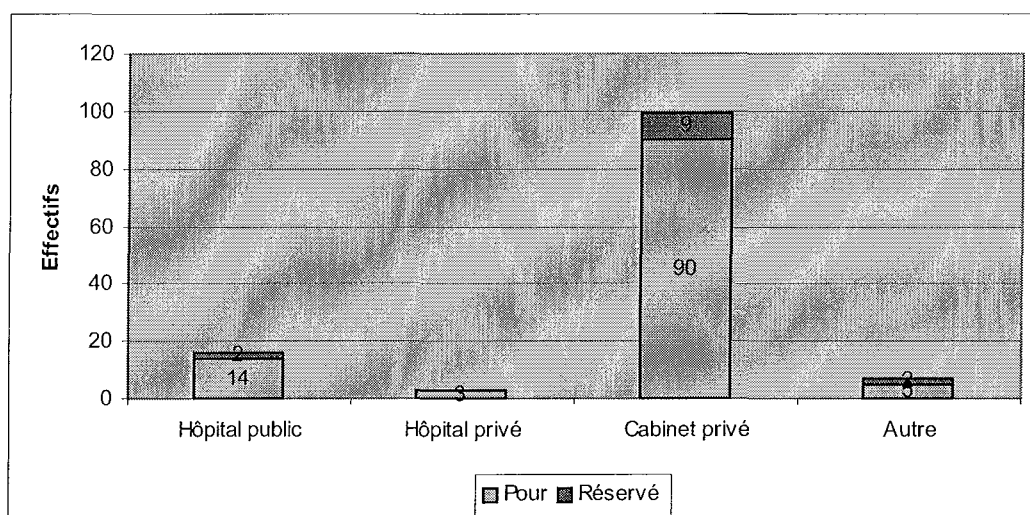


Figure 37 : Convictions des praticiens selon le type de pratique

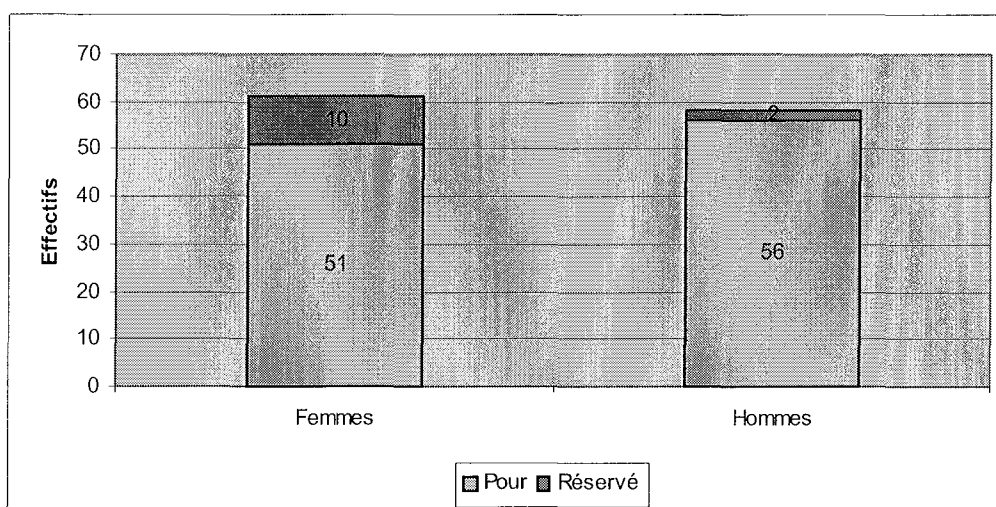


Figure 38 : Convictions des praticiens selon le sexe

112 praticiens (sur 116, soit 96,6 %) sont disposés à aborder le sujet de la vaccination prophylactique en question en cas de consultation pour autre motif.

87,5 % des gynécologues médicaux, 91,7 % des gynécologues - obstétriciens, 100 % des pédiatres et 97,5 % des généralistes y sont disposés (Figure 39) ($p = 0,30$).

83,3 % des praticiens trentenaires, 96,6 % des quinquagénaires et 100 % des quarantenaires et sexagénaires y sont également favorables (Figure 40) (à la limite de la significativité : $p = 0,047$).

93,3 % des médecins exerçant en hôpital public, 96,9 % de ceux ayant une activité libérale en cabinet, et 100 % des praticiens travaillant en hôpital privé ou ayant un autre type d'activité abordent facilement le sujet même en cas d'autre motif de recours (Figure 41) ($p = 0,83$).

Enfin, 96,7 % des praticiennes et 96,4 % des praticiens n'ont aucune réticence à parler vaccination anti-HPV (Figure 42) ($p = 0,66$).

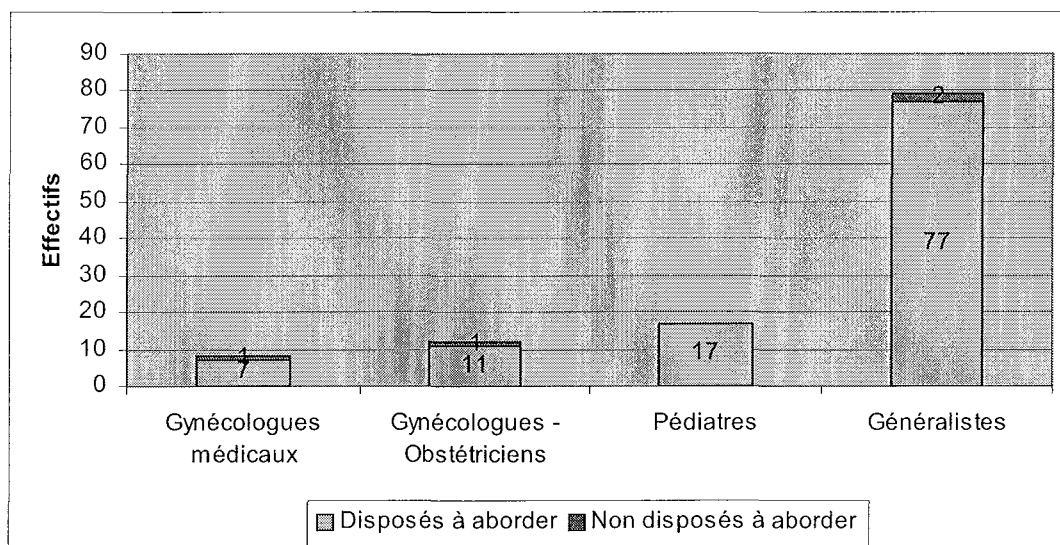


Figure 39 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon la spécialité

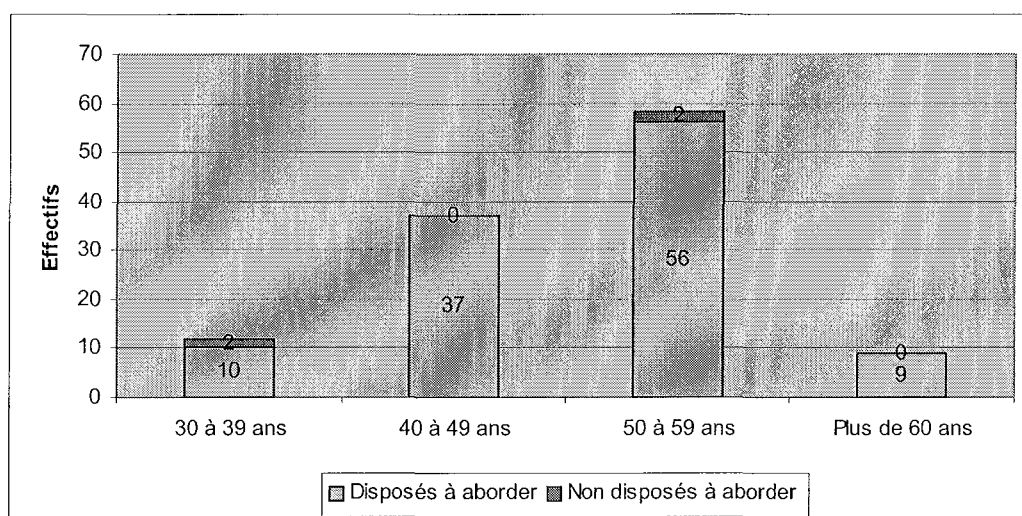


Figure 40 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon la leur âge

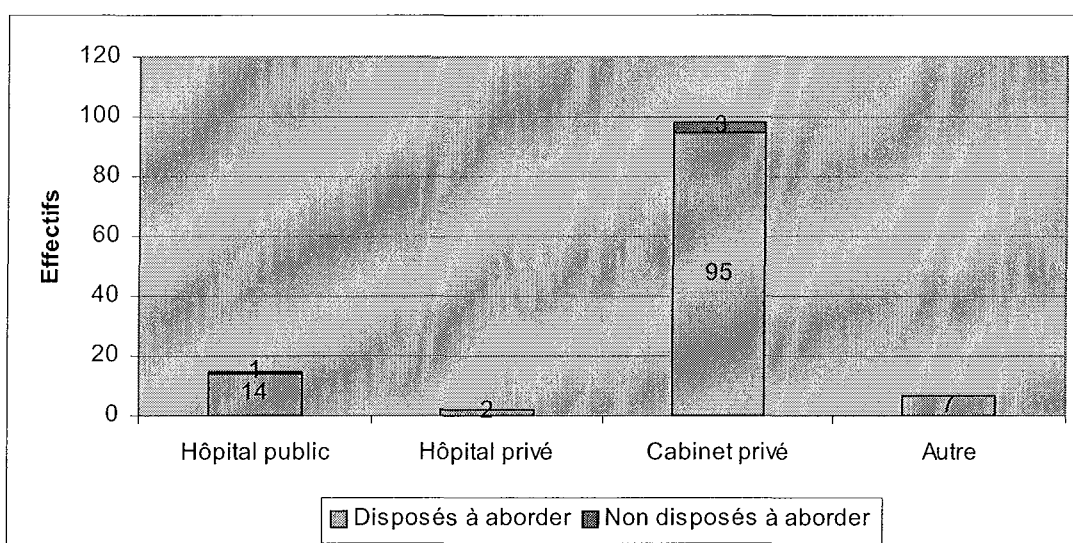


Figure 41 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon le type d'exercice

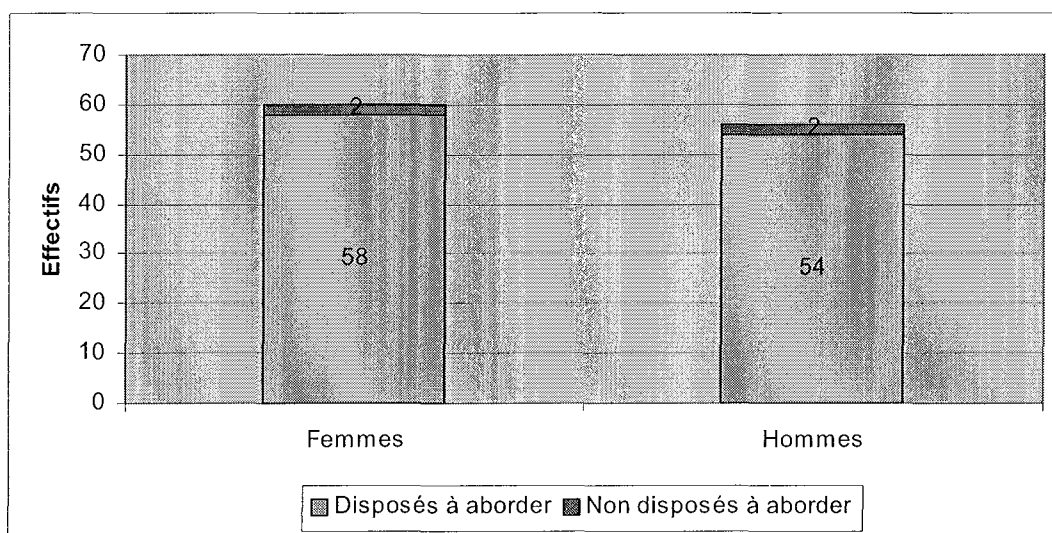


Figure 42 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon leur sexe

En pratique, en terme de nombre de prescriptions des praticiens ayant répondu au questionnaire, nous avons noté que :

- 90,8 % des répondants (108/119) ont déjà prescrit le vaccin, au moment de l'enquête,
- le remboursement semble avoir eu une influence positive sur la démarche thérapeutique puisque 80,7 % des praticiens n'avaient pas proposé le vaccin à leurs patientes avant la date du remboursement, alors qu'ils n'étaient plus que 9,7 % après. A titre purement indicatif, nous avons totalisé le nombre de prescriptions avant et après remboursement pour notre échantillon ; nous avons illustré les résultats ci-dessous :

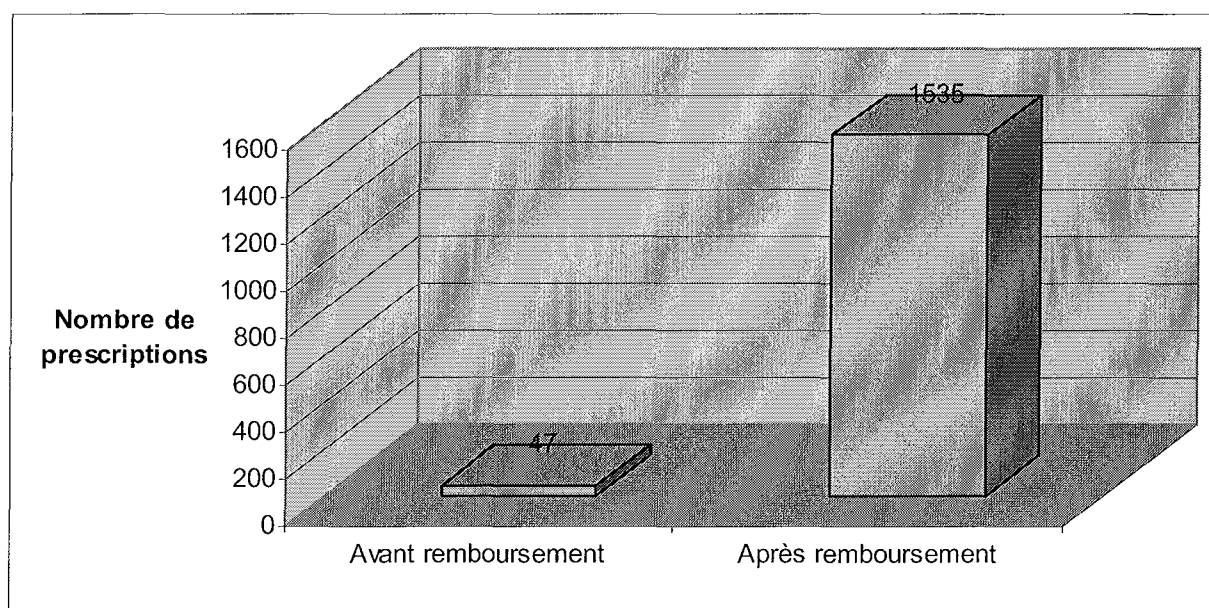


Figure 43 : Nombre de prescriptions de GARDASIL[®] avant et après remboursement estimé d'après les déclarations des praticiens ayant répondu à l'enquête

Nous avons représenté le nombre de ces prescriptions avant et après la date du remboursement selon les spécialités concernées, sur la base des déclarations des praticiens ayant renseigné la question du formulaire (Figure 44 : dans un souci de lisibilité, nous avons opté pour une échelle logarithmique) :

- gynécologues médicaux : 95,1 % des prescriptions ont eu lieu après remboursement,
- gynécologues - obstétriciens : 97,1 % des prescriptions ont été faites après remboursement,
- pédiatres : 89,4 % des prescriptions se sont faites après remboursement,
- médecins généralistes : 98,7 % des prescriptions ont eu lieu après remboursement.

Le nombre de prescriptions effectuées par les généralistes a été multiplié par 73 entre avant et après le remboursement, par 15,5 pour les gynécologues et pédiatres ($p = 3,7.10^{-7}$).

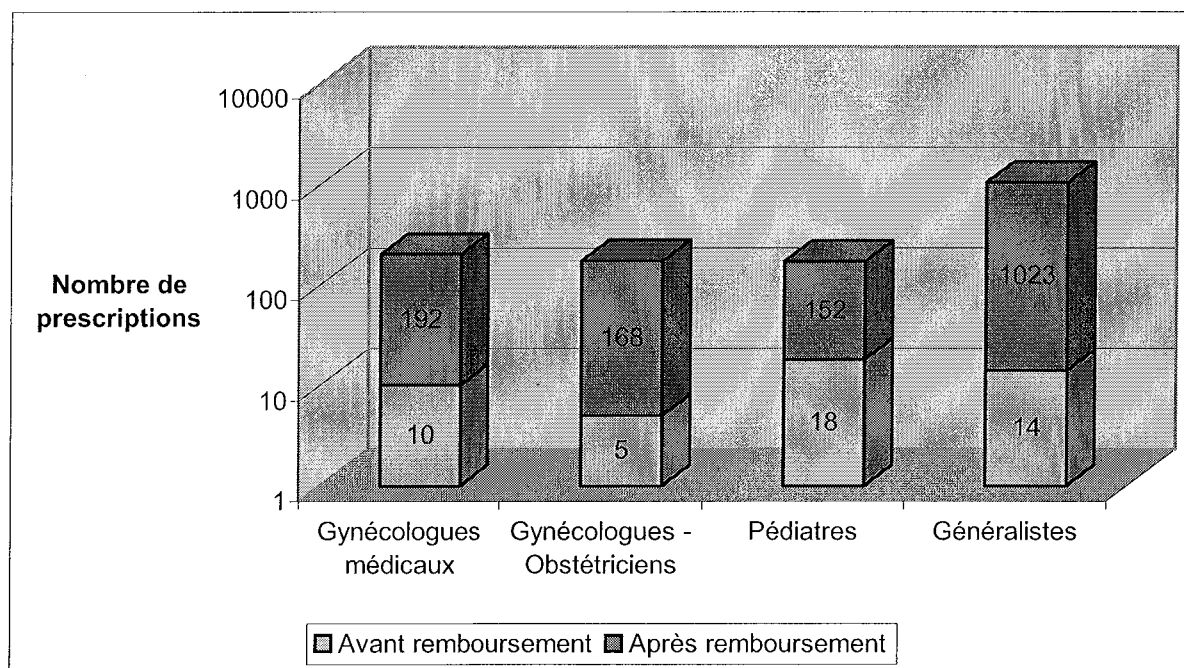


Figure 44 : Nombre de prescriptions de GARDASIL® avant et après remboursement estimé d'après les déclarations des praticiens ayant répondu à l'enquête, selon leur spécialité (échelle logarithmique)

Enfin, parmi les 119 médecins ayant répondu à la question portant sur la spécialité la plus concernée par la vaccination anti-HPV (N° 27), 70,6 % pensent que le médecin traitant, le gynécologue, et le pédiatre sont indifféremment impliqués. Les autres sont majoritairement en faveur d'une vaccination administrée par le médecin traitant (Figure 45).

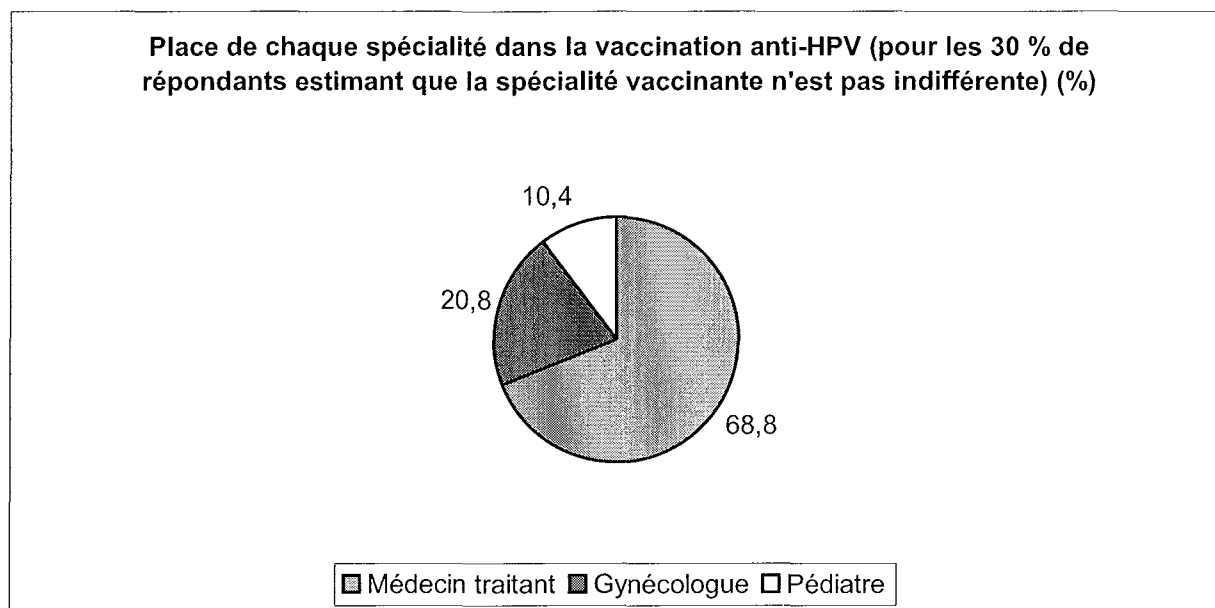


Figure 45 : Représentation de la place de chaque spécialité dans la mise en œuvre de la vaccination anti-HPV pour les 30 % de praticiens estimant que la spécialité qui doit vacciner n'est pas indifférente

Lorsque l'on s'intéresse à l'avis des praticiens sur la spécialité la mieux placée pour administrer aux jeunes filles le vaccin anti-HPV, en fonction de leur spécialité (Figure 46) :

- la part donnée au médecin traitant est variable d'un spécialiste à l'autre et semble à peine plus importante pour les généralistes eux-mêmes,
- la part donnée aux gynécologues semble quasiment similaire pour tous les spécialistes interrogés, hormis les pédiatres qui semblent écarter les gynécologues de cette campagne vaccinale,
- les gynécologues médicaux occultent totalement les pédiatres de cette activité de prévention.

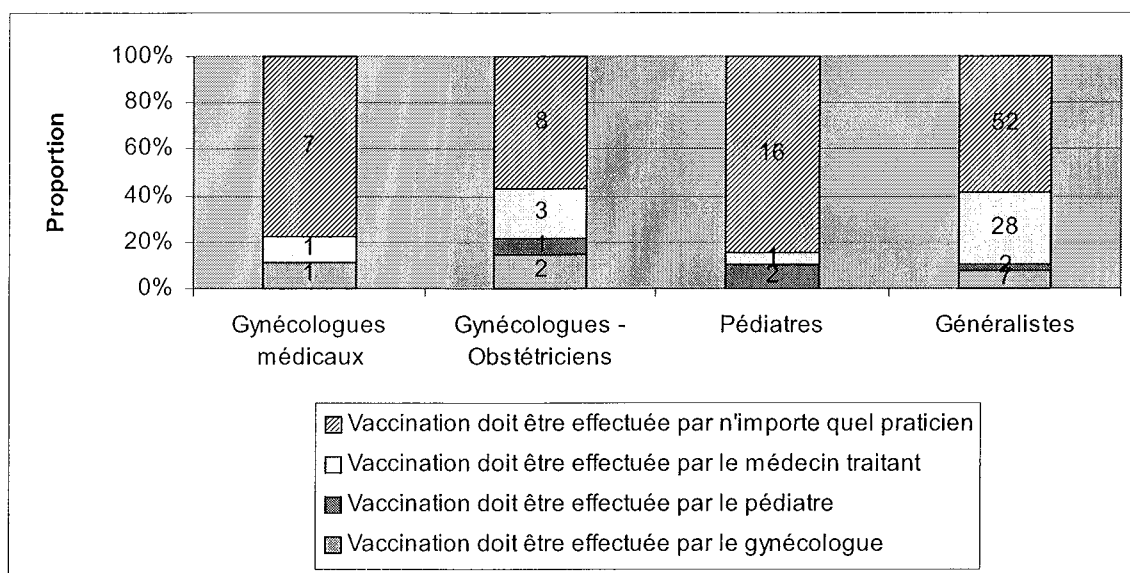


Figure 46 : Part donnée à chaque spécialité dans la campagne de vaccination anti-HPV par spécialité des praticiens répondants

b) Accueil par leurs patientes

Sur les 119 praticiens ayant répondu à la question portant sur l'intérêt des patientes pour GARDASIL® (N° 20), 111 (soit 93,3 %) ont déjà été questionnés par leurs patientes au sujet du vaccin. Nous n'analyserons pas les résultats de la question suivante portant sur le nombre de sujets ayant interrogé leurs médecins puisqu'il manque plus de 20 % des réponses.

Tous les gynécologues et 96,2 % des médecins généralistes ayant renseigné cette question ont déclaré avoir été sollicités par leurs patientes sur ce thème, soit 97 %, alors que c'est le cas de seulement 77,8 % des pédiatres (Figure 47) ($p = 0,008$).

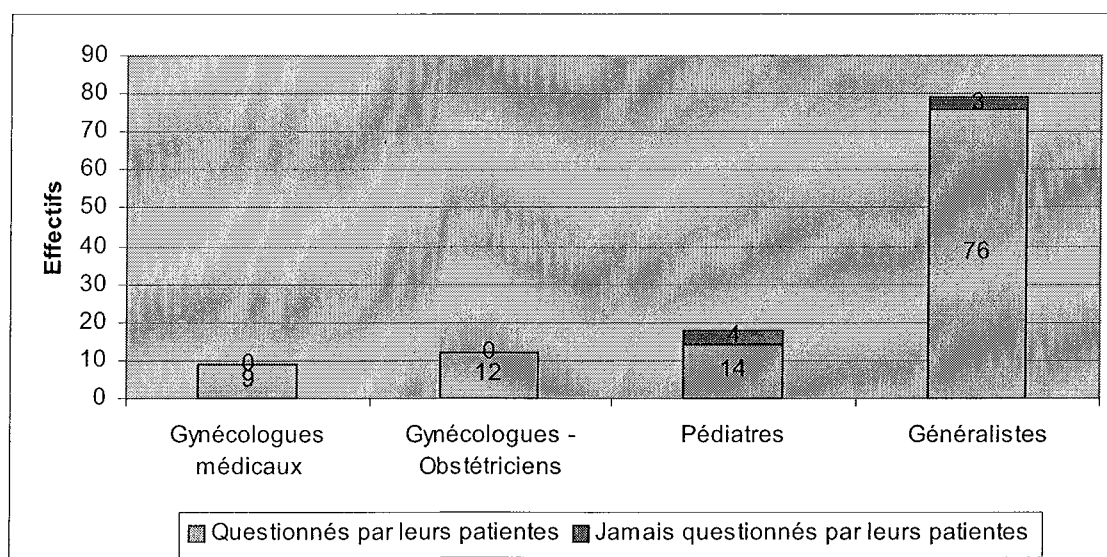


Figure 47 : Nombre de médecins questionnés par leurs patientes au sujet de GARDASIL®, par spécialité

Par contre, 31 % des médecins ayant répondu à la question N° 29 de notre questionnaire (refus de patientes concernées par les recommandations vaccinales) (soit 36 / 116) ont été confrontés à un refus de l'immunoprophylaxie.

Ce sont les gynécologues médicaux qui semblent avoir été le plus souvent confrontés à un tel refus (44,4 %). Les trois autres spécialités sont à un niveau à peu près équivalent de refus (Figure 48). Ces différences ne sont toutefois pas significatives ($p = 0,82$).

Les raisons les plus souvent avancées lors des refus sont les suivantes :

- les convictions des parents,
- la crainte des vaccins, du manque de recul (sécurité ?). Le vaccin contre l'hépatite B est dans toutes les bouches ... malheureusement.
- l'absence d'activité génitale,
- le fossé qui existe entre l'âge de la vaccination et l'âge de survenue du cancer du col,
- le coût du vaccin, avant remboursement.

Pour les praticiens répondants, les obstacles à la diffusion de la vaccination anti-HPV sont principalement liés aux effets de la mauvaise presse de la vaccination en général après le drame du vaccin anti-hépatite B, et aux recommandations vaccinales. En effet, la fourchette d'âges leur semble inadaptée (14 ans est l'âge charnière : les patientes ne vont plus chez le pédiatre, mais ne vont pas encore chez le gynécologue ; les adolescents posent de fréquents problèmes d'observance, compliquant la mise en œuvre d'un schéma en trois injections).

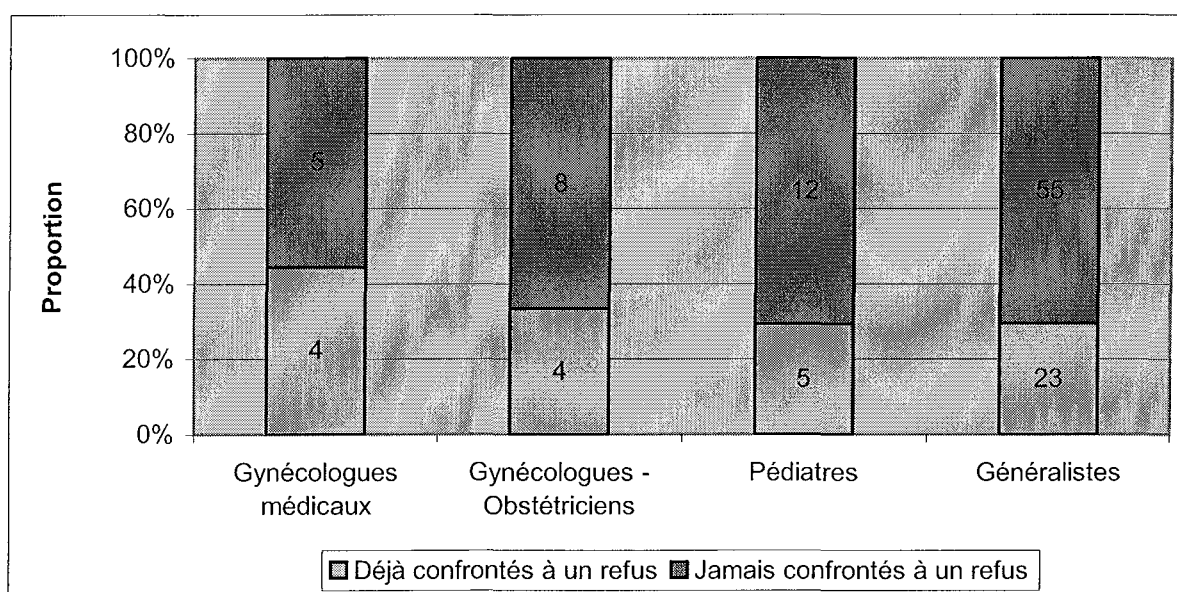


Figure 48 : Proportion des spécialistes répondants ayant été confrontés à un refus de la vaccination anti-HPV

LE VACCIN QUADRIVALENT CHEZ LES MEDECINS REpondANTS

>> EN BREF <<

Le degré global de connaissance des médecins répondants portant sur le vaccin anti-HPV a été évalué à 97,4 %. Ils semblent particulièrement bien maîtriser la connaissance de l'existence du GARDASIL[®], et les recommandations vaccinales.

Les pédiatres, les praticiens exerçant en milieu hospitalier (tant public que privé) et les sujets de moins de 40 ans sont moins performants en matière de connaissances dans le domaine étudié. Les hommes sont également légèrement moins bons que les sujets féminins.

Les informations proviennent principalement de la délégation médicale et de la FMC. Le rôle joué par internet et les instances légales est nettement insuffisant.

L'accueil réservé au vaccin par les praticiens est favorable, avec environ 90 % de sujets pour et 10 % de sujets réservés.

Les gynécologues médicaux apparaissent les plus mitigés (un tiers). De même pour les praticiens de sexe féminin.

Près de 97 % des médecins sont disposés à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV lorsque la patiente consulte pour un autre motif. On ne note aucune différence significative quelle que soit la caractéristique étudiée pour ce sujet.

Le remboursement semble avoir eu un effet positif majeur sur la prescription du vaccin puisque le taux de non prescription déclaré est passé de 80 à 10 %. Cet effet est plus marqué pour les généralistes.

Près de 70 % des médecins sont indifférents à la spécialité la mieux placée pour vacciner. Pour les autres, le médecin traitant est le plus concerné.

93 % des répondants déclarent avoir déjà été interrogés par leurs patientes sur le vaccin quadrivalent. C'est le cas de quasiment tous les généralistes et gynécologues, qui sont donc bien placés, comme nous l'avons déjà vu, pour participer activement à la prévention du cancer du col utérin.

Un tiers des praticiens déclarent avoir déjà été confrontés à un refus du vaccin anti-HPV. On souffre encore aujourd'hui des effets de mauvaise presse du vaccin contre l'hépatite B ... De plus, l'effet de nouveauté semble desservir le vaccin anti-HPV (peur de l'inconnu, manque de recul).

II] ANALYSE DES QUESTIONNAIRES PATIENTES

Les patientes ayant reçu le questionnaire se le sont vues remettre par leur médecin. Nous avons ainsi compté sur la motivation des praticiens non seulement à répondre à notre enquête, mais également à transmettre les formulaires à leurs patientes concernées par l' étude. Il leur était demandé de les remettre aux femmes âgées de plus de 14 ans.

Nous n'avons malheureusement aucun moyen d'évaluer le nombre exact de questionnaires remis en mains propres. Nous avons, pour notre part, joint cinq questionnaires à chaque pli postal, soit 5510 questionnaires patientes (4220 via les généralistes, 580 via les gynécologues, et 710 via les pédiatres). Un médecin (gynécologue) nous a demandé un supplément de questionnaires ; nous lui en avons renvoyés quinze (soit un total de 5525).

Par ailleurs, seize patientes ont reçu, à leur demande, un questionnaire par mail (et un médecin nous a demandé le fichier « questionnaire patiente » par voie électronique).

Au total, $5525 + 16 = 5541$ questionnaires ont été *théoriquement* distribués.

A] TAUX DE PARTICIPATION

228 formulaires nous ont été renvoyés par les patientes (dont 30 par voie électronique, soit 13,2 %). Le taux réel de participation nous semble extrêmement difficile à évaluer compte-tenu de l'inconnue que représente le nombre d'enquêtes réellement remises aux patientes. Si l'on considère les 5541 documents mis à leur disposition, le taux de participation *théorique* est de 4,1 % seulement.

Considérons, un instant, sans que cela n'ait, non plus, une valeur statistique fiable, que les médecins ayant répondu à l'étude (au nombre de 121) ont distribué tous leurs documents patientes (soit 605 exemplaires). Ajoutons à ce nombre les 16 documents mailés directement aux patientes (soit 621 questionnaires). Le taux de participation alors *calculé* serait de 36,7 %.

Bien évidemment, aucun de ces deux taux de participation ne correspond à la réalité, et nous nous trouvons complètement démunis pour en avoir une idée, ne serait-ce qu'approximative.

Avant de présenter l'analyse des données recueillies auprès des patientes, nous tenons à en relativiser la validité. En effet, il nous a semblé, au fur et à mesure de leur dépouillement, que les questions posées n'ont pas toutes été bien comprises, et que les réponses s'en trouvent altérées.

Comme pour les questionnaires destinés aux médecins, nous écarterons les données recueillies chez moins de 80 % des patientes.

B] POPULATION CONCERNEE

1) Profil démographique

a) Age

L'âge médian de la population des patientes ayant participé à l'étude est de 17,5 ans (14 - 49 ans). Les adolescentes et jeunes femmes s'y trouvent surreprésentées (Figure 49).

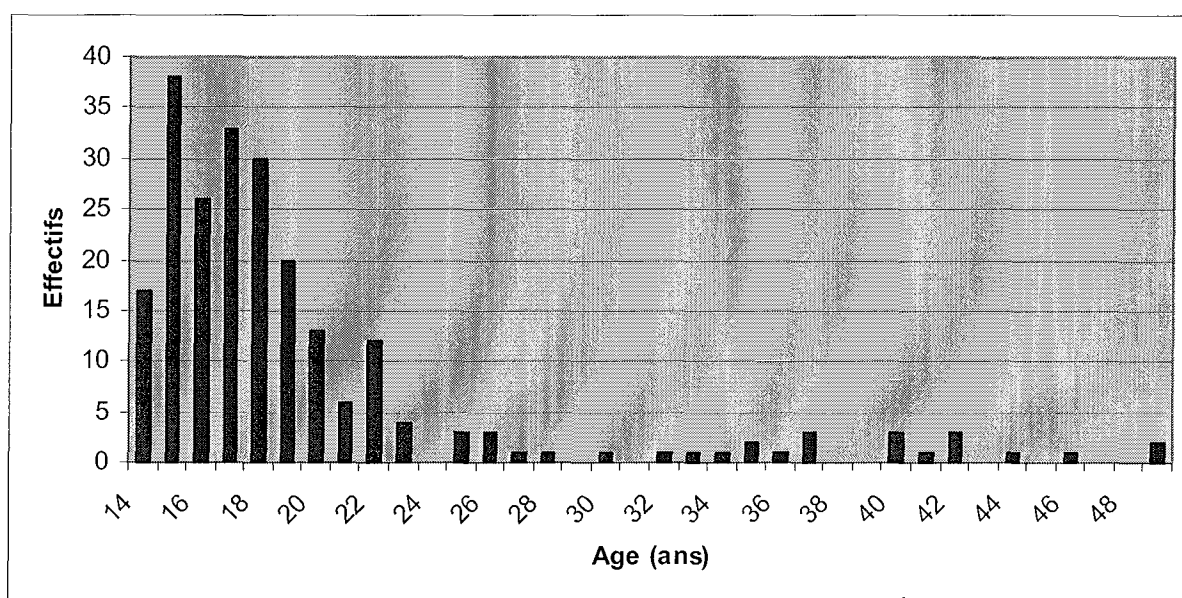


Figure 49 : Répartition par âges de la population de patientes répondantes

Nous reviendrons sur le biais induit par ce déséquilibre en faveur de la tranche d'âge 14 - 20 ans (177 des répondantes appartiennent à cette classe d'âges, soit 77,6 %).

b) Activité professionnelle

La surreprésentation des jeunes filles perturbe sans doute l'équilibre de la population en ce qui concerne les catégories socio-professionnelles. Ainsi, 152 répondantes, sur les 222 ayant renseigné cette question (N° 2), (soit 68,47 %) sont collégiennes, lycéennes ou étudiantes (données extraites de la catégorie « Autre », le plus souvent). 29 sont employées et 29 autres sont sans profession (à savoir que cet intitulé a peut-être été, parfois, choisi par des écolières ou des étudiantes) (Tableau XXXXIII).

Catégorie socio-professionnelle	Effectifs	Proportion (%)
Agricultrice	0	0,0
Artisane, commerçante	0	0,0
Cadre ou profession intellectuelle	5	2,2
Employée	29	12,7
Ouvrière	1	0,4
Sans profession	29	12,7
Ecolière ou étudiante	152	66,7
Autre	6	2,6
Non renseignée	6	2,6
TOTAL	228	100,0

Tableau XXXXIII : Activités professionnelles des patientes répondantes

La catégorie « Autre » comprend 6 patientes (après extraction des étudiantes : collégiennes, lycéennes, étudiantes), dont deux n'ont pas précisé leur activité, et dont la moitié œuvre dans le milieu socio-médical (interne de médecine générale, visiteuse médicale, assistante maternelle).

On note (Tableau XXXXIV) que la totalité des patientes se décrivant comme « étudiantes au sens large du terme » (collégiennes, lycéennes, étudiantes) ont moins de 24 ans. La quasi-totalité (91,7 %) des 25 - 34 ans sont employées. Seules deux patientes sur les 17 âgées de plus de 25 ans, soit 11,8 %, déclarent être sans emploi. La grande majorité des femmes sans emploi (27/29, soit 93,1 %) a entre 14 et 24 ans, ce qui confirme probablement l'hypothèse d'une possible incompréhension des adolescents quant au choix « sans profession ».

Classes d'âges (années)	Cadre ou profession intellectuelle	Employée	Ouvrière	Sans profession	Etudiante (sens large)	Autre	TOTAL
14 - 24 ans	2	10	0	27	152	3	194
25 - 34 ans	0	11	0	0	0	1	12
35 - 44 ans	2	7	0	2	0	2	13
45 ans et plus	1	1	1	0	0	0	3
TOTAL	5	29	1	29	152	6	222

Tableau XXXXIV : Activités professionnelles des patientes selon la tranche d'âges

2) Vie sexuelle

a) Patientes vierges

Parmi les 227 réponses obtenues à la question « Avez-vous déjà eu / Avez-vous des rapports sexuels ? », 47,14 % des patientes sont encore vierges (107/227).

La proportion de vierges diminue progressivement pour devenir nulle après 23 ans (Figure 50). Globalement, environ 10 % de jeunes femmes débutent leur activité génitale de 14 à 15 ans et de 15 à 16 ans, dans notre population ; environ 15 % de 16 à 17 et de 17 à 18 ans. Puis, l'écart semble se creuser dès la majorité, puisque près de 25 % des répondantes perdent leur virginité entre 18 et 19 ans.

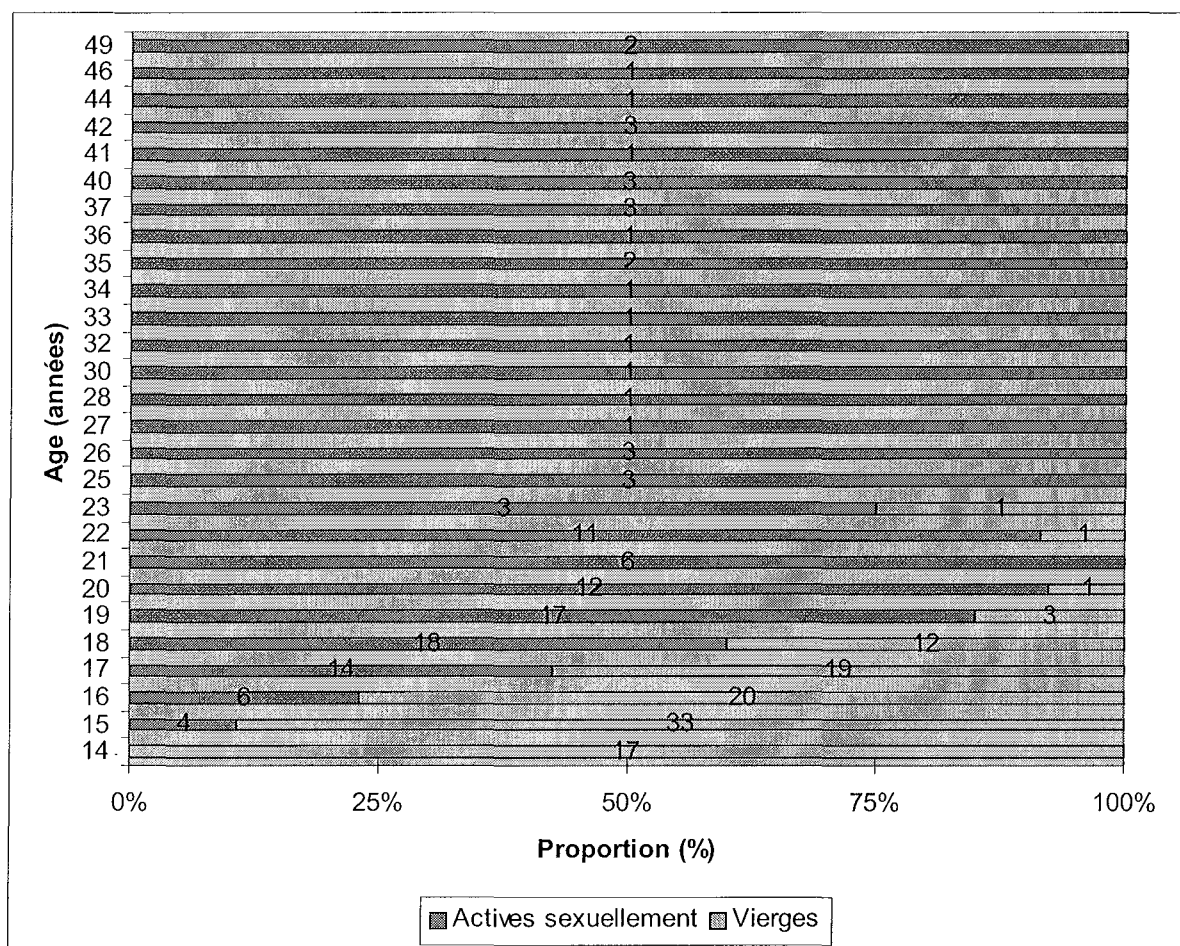


Figure 50 : Proportion de vierges parmi les répondantes en fonction de l'âge

b) Age du premier rapport sexuel

118 des 120 patientes actives sexuellement ont renseigné la question sur leur âge au premier rapport, soit 98,33 %. L'âge médian du premier rapport sexuel est de 17 ans (13 - 25 ans) (Figure 51).

Nous aurions peut-être dû distinguer, dans un souci de précision, premier contact sexuel (sans pénétration) et premier rapport pénétrant vaginal, buccal et/ou anal. Nous n'avons pas souhaité le faire pour éviter d'alourdir le questionnaire, et persuadés qu'une entrée en matière intrusive, via de telles questions, aurait affecté le taux et la qualité des réponses suivantes.

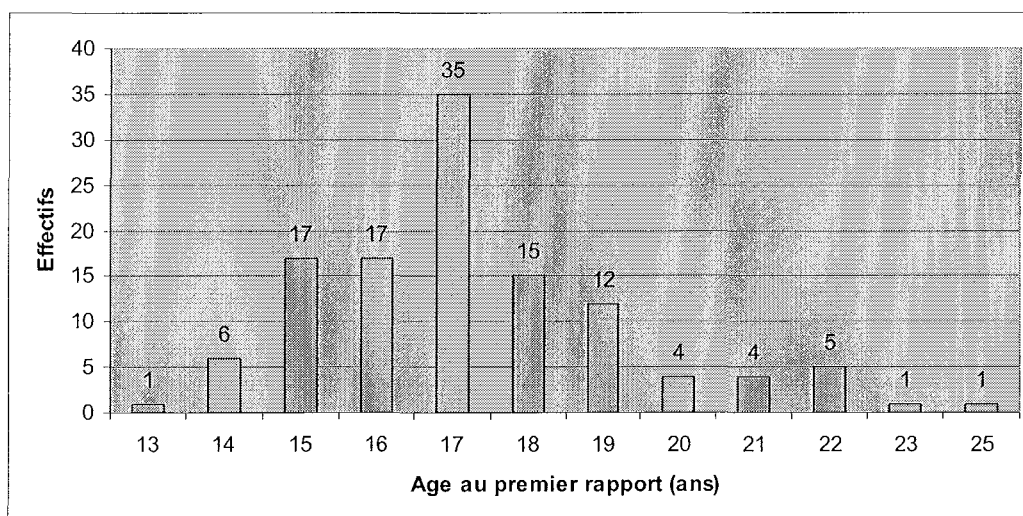


Figure 51 : Représentation de la population sexuellement active parmi les répondantes en fonction de l'âge au premier rapport

Lorsque l'on étudie l'âge déclaré du premier rapport sexuel en fonction de la génération (Figure 52), l'on observe que :

- alors que les âges médians du premier rapport sont de 17 ans pour toutes les catégories d'âges jusqu'à 44 ans, l'âge médian est de 19 ans à partir de 45 ans, dans notre échantillon peu représentatif (Tableau XXXXV) ;
- de manière intéressante, les sujets âgés de plus de 45 ans (nés avant 1963) déclarent avoir débuté leur activité sexuelle après la majorité, mais cette information est purement indicative puisque seules trois patientes ayant renseigné cette question ont plus de 45 ans ...

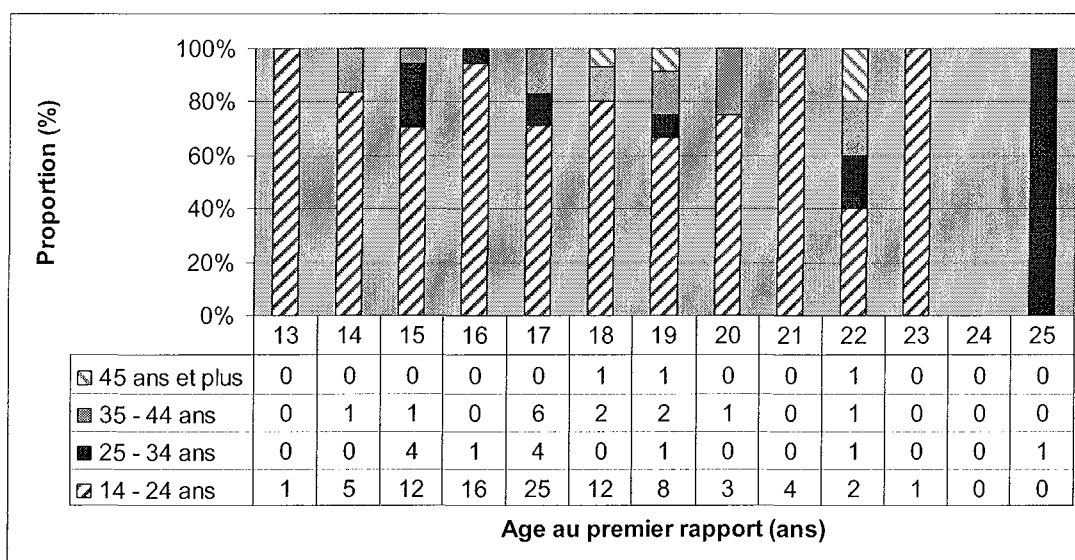


Figure 52 : Proportion des différentes classes d'âges pour chaque âge de début de vie génitale

Tranches d'âges	Age médian au premier rapport (ans)	Extrêmes (ans)
14 – 24 ans	17,0	13 – 23
25 – 34 ans	17,0	15 – 25
35 – 44 ans	17,0	14 – 22
> 44 ans	19,0	18 – 22

Tableau XXXXV : Ages médians au premier rapport par tranche d'âges

Vu sous l'angle de l'activité professionnelle (Tableau XXXXVI), l'âge médian du premier rapport semble plus précoce chez les femmes se déclarant sans profession.

Activité professionnelle	Age médian au premier rapport (ans)	Extrêmes (ans)
Cadre ou profession intellectuelle	17,0	16 – 22
Employée	17,0	14 – 25
Ouvrière	17,0	18 – 18
Sans profession	14,0	14 – 20
Etudiante (sens large)	17,0	13 - 23
Autre	17,0	17 – 22

Tableau XXXXVI : Ages médians au premier rapport par type d'activité professionnelle

c) Contraception

Lorsque l'on s'intéresse à la contraception, 63,8 % des 221 répondantes (soit 141 patientes) affirment en disposer d'une, quelle qu'en soit l'indication, et quelle que soit leur statut génital. Sur cet échantillon de 141 femmes, 116 (82,3 %) prennent la pilule, 10 (7,1 %) n'utilise que le préservatif, 6 (4,7 %) ont un système intra-utérin à la progestérone et 5 (3,6 %) un stérilet au cuivre (Figure 53).

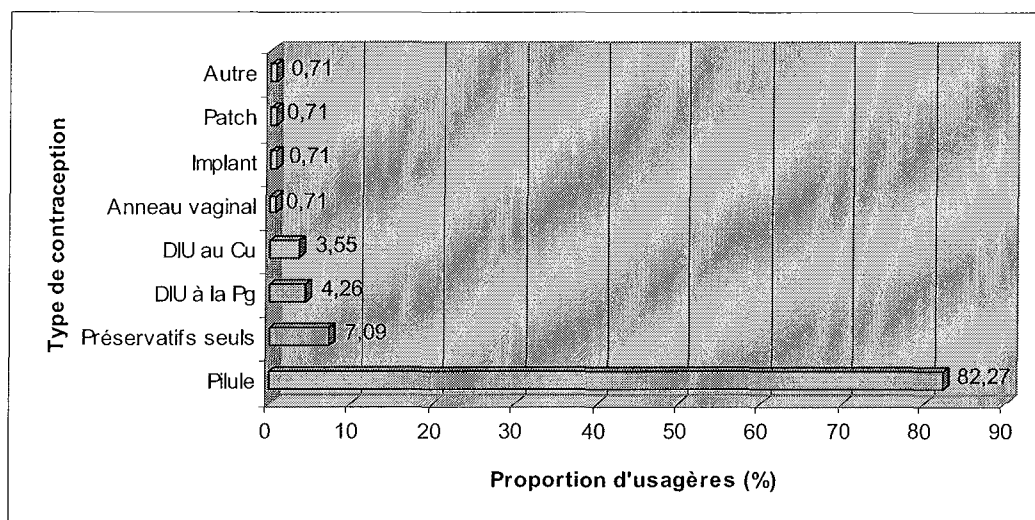


Figure 53 : Représentation des proportions d'usage des différents modes de contraception

116 (soit 96,7 %) patientes parmi les 120 actives sexuellement déclarent disposer d'une contraception. 79 % d'entre elles prennent la pilule, 9% sont porteuses d'un stérilet (4 % au cuivre, 5 % hormonal) et 8 % fondent leur contraception sur le seul usage des préservatifs (Tableau XXXXVII).

Type de contraception	Effectifs l'utilisant	Proportion parmi les patientes sexuellement actives (%)
Pilule	92	79,3
Préservatifs seuls	9	7,8
Stérilet à le progestérone	6	5,2
Stérilet au cuivre	5	4,3
Implant	1	0,9
Patch	1	0,9
Anneau vaginal	1	0,9
Autre	1	0,9

Tableau XXXXVII : Proportion des différents modes de contraception employé parmi la population de répondantes sexuellement actives

L'étude de l'accès à la contraception selon l'âge des patientes (Tableau XXXXVIII et Figure 54) montre que la proportion de patientes sans contraception diminue progressivement avec l'âge (la Figure 54 se concentre sur la catégorie des jeunes femmes de 14 à 25 ans).

Classes d'âges	Proportion de patientes ne disposant pas d'une contraception (%)
14 - 24 ans	40,6
25 - 34 ans	8,3
35 - 44 ans	7,1
45 ans et plus	0,0

Tableau XXXXVIII : Accès à la contraception selon la classe d'âges

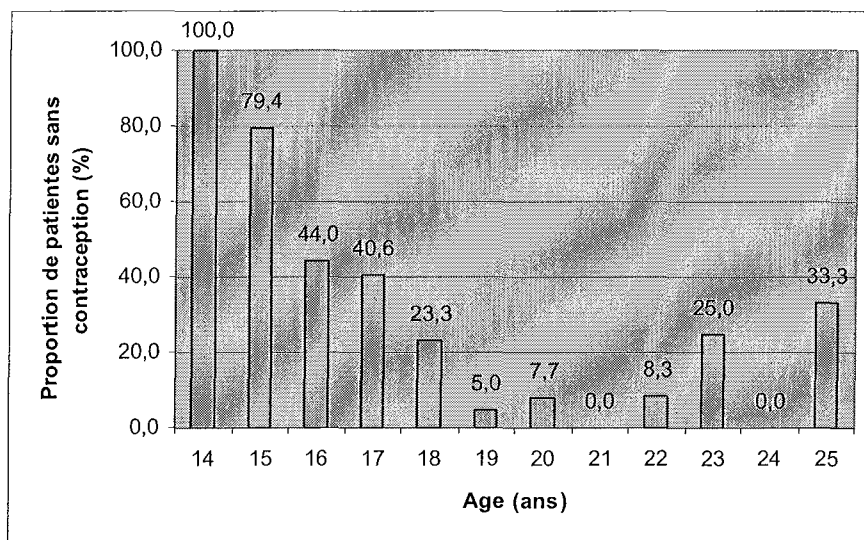


Figure 54 : Proportion des patientes sans contraception selon l'âge, chez nos patientes de 14 à 25 ans

La moyenne d'âge, pour chaque mode de contraception étudié (Tableau XXXXIX), semble augmenter avec l'invasivité du moyen contraceptif.

Type de contraception	Age moyen (ans)	IC 95 %
Préservatifs seuls	18,0	16,0 - 20,0
Pilule	20,4	19,3 – 21,5
Implant	22,0	-
Stérilet au cuivre	38,6	34,3 – 43,0
Stérilet à le progestérone	37,5	30,1 – 44,9
Patch	22,0	-
Anneau vaginal	20,0	-
Autre	42,0	-

Tableau XXXXIX : Age moyen par type de contraception

3) Immunodépression

Nous avons interrogé les patientes sur d'éventuels antécédents à l'origine d'une immunodépression (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée SIDA, traitement immunosuppresseur, cancer), facteur de risque de pathologie cervicale. Précisons ici qu'il semble difficile de questionner des patients sur un diagnostic médical, puisque, souvent, ceux-ci mettent de mauvais mots sur leurs propres maux.

Cette dernière remarque mise à part, 226 questionnaires sont exploitables pour cet item. Aucune patiente ne souffre de cancer. Par contre, une patiente rapporte un SIDA (et un traitement immunosuppresseur), et onze autres (4,9 % !) déclarent bénéficier d'un traitement immunosuppresseur. Douze femmes se considèrent donc comme immunodéprimées (soit 5,3 %).

Nous avons regroupé les cas d'immunosuppression déclarés en fonction de leur âge dans le Tableau L. 12 des 13 patientes concernées (soit 92,3 %) ont entre 14 et 18 ans. Une seule (7,7 %) a 40 ans. Notons également qu'un seul cas de SIDA est signalé, contre 12 traitements immunosuppresseurs et aucun cas de néoplasie.

Age (ans)	SIDA	Traitement immunosuppresseur	Cancer	TOTAL
14	0	3	0	3
15	0	1	0	1
17	1	4	0	5
18	0	3	0	3
40	0	1	0	1
TOTAL	1	12	0	13

Tableau L : Détail des cas signalés comme immunodéprimés

4) Echanges avec l'entourage

209 patientes ont accepté de préciser les membres de leur entourage avec lesquels elles abordent leurs « problèmes féminins ».

61,7 % se confient à leur mère, 60,3 % à des amies, et seulement un tiers à leur conjoint (31,6 %) et à leur médecin (29,2 %) quelle qu'en soit la spécialité.

5) Contacts médicaux

a) « Spécialiste de prédilection »

Parmi les 201 réponses obtenues à la question portant sur les spécialistes régulièrement consultés, 46,8 % voient régulièrement un gynécologue, 7,5 % seulement voient régulièrement un pédiatre, et 83,1 % voient un médecin généraliste de façon régulière.

Selon l'âge des consultantes (Tableau LI), l'on note une réelle inversion des tendances entre le gynécologue et le médecin généraliste, surtout pour les patientes jeunes (avant 35 ans). L'implication de ces deux spécialistes est plutôt équilibrée après 35 ans.

Classes d'âges	Proportion consultant régulièrement (%)		
	Un gynécologue	Un pédiatre	Un généraliste
14 - 24 ans	29,8	5,7	64,5
25 - 34 ans	64,7	0,0	35,3
35 - 44 ans	48,0	8,0	44,0
45 ans et plus	50,0	0,0	50,0

Tableau LI : Spécialités de prédilection selon la classe d'âge

De l'âge de 16 à 22 ans, l'implication du gynécologue dans la prise en charge médicale des patientes augmente progressivement jusqu'à atteindre un niveau stable d'environ 50 % (Figure 55, se concentrant sur les jeunes femmes de 14 à 25 ans). Cette tendance est inversement proportionnelle à la place du médecin généraliste dans la prise en charge

médicale régulière puisque, de 14 à 22 ans, celui-ci est consulté régulièrement de 80 à environ 50 % des fois. L'intervention régulière du pédiatre se concentre sur la tranche d'âge 14 - 19 ans, mais reste inférieure à 20 %. Bizarrement, une patiente de 35 ans et une patiente de 37 ans déclarent consulter régulièrement, entre autre, un pédiatre. Nous interprétons ces deux réponses en supposant que ces répondantes n'ont pas considéré la question uniquement pour elles-mêmes, mais également pour leurs filles.

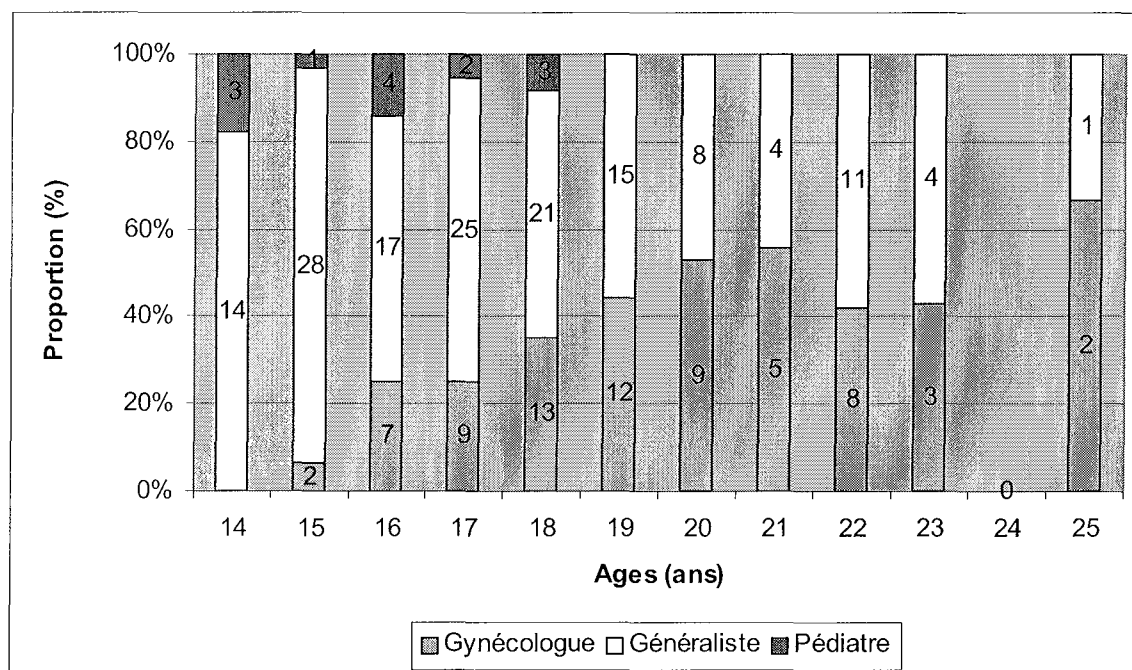


Figure 55 : Proportion des différentes spécialités régulièrement consultées en fonction de l'âge des patientes âgées de 14 à 25 ans

b) L'examen gynécologique

a) Médecin concerné

L'examen gynécologique régulier apparaît pratiqué dans seulement 43,3 % des cas chez les 224 répondantes. Celui-ci semble majoritairement pratiqué par le gynécologue (97 %) (seulement 2 % par le médecin généraliste, et 1 % par le pédiatre). Nous aurions pu interroger les médecins destinataires du questionnaire sur leur pratique clinique gynécologique de routine. Toutefois, les données extraites concernant la pratique du frottis peut nous renseigner indirectement, et semble concorder avec l'information donnée ici.

β) Fréquence

La fréquence de cet examen gynécologique régulier nous semble convenable, avec 87,3 % de répondantes bénéficiant d'un tel examen à un rythme au minimum annuel (Tableau LII).

Rythme de l'examen gynécologique	Proportion (%)
Un par an	43,2
Deux par an	36,0
Plus souvent	8,1
Plus rarement	12,6

Tableau LII : Proportion des différents rythmes de suivi gynécologique

Etudié sous l'angle de l'âge des répondantes (Tableau LIII et Figure 56), plus de 90 % des femmes âgées de plus de 25 ans bénéficieraient d'un examen gynécologique régulier. Entre 15 et 25 ans, leur proportion semble augmenter progressivement jusqu'à l'âge de 21 ans (où 83,3 % affirment en bénéficier), puis la tendance semble à la baisse jusqu'à l'âge de 25 ans (où 66,7 % déclarent être régulièrement examinées sur le plan gynécologique). Globalement, après la majorité, plus de la moitié des répondantes bénéficient d'un examen.

Classes d'âges	Proportion bénéficiant d'un examen gynécologique régulier (%)
14 - 24 ans	35,7
25 - 34 ans	91,7
35 - 44 ans	85,7
45 ans et plus	100,0

Tableau LIII : Proportion de patientes bénéficiant régulièrement d'un examen gynécologique selon la classe d'âges

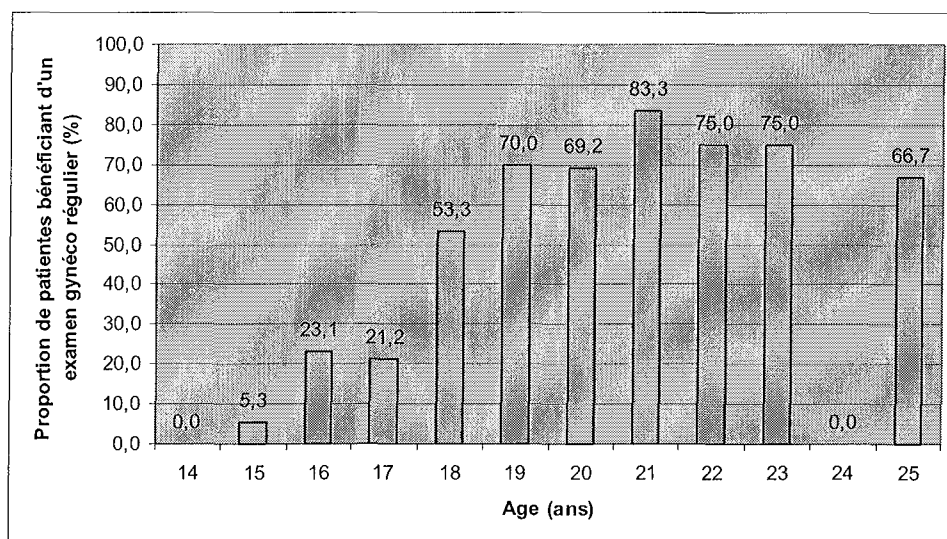


Figure 56 : Proportion de patientes bénéficiant régulièrement d'un examen gynécologique en fonction de l'âge, de 14 à 25 ans

71,7 % des femmes sexuellement actives ayant répondu à l'enquête déclarent bénéficier d'un tel examen régulier (86/120), contre 10,3 % des vierges (11/107) ($p < 2,2.10^{-16}$).

γ) Premier examen gynécologique

Nous nous autorisons à traiter les informations obtenues pour la question portant sur le premier examen gynécologique, même si les répondantes ne sont qu'au nombre de 129. En effet, si l'on met cet effectif en parallèle avec celui des patientes ayant une activité génitale (120 femmes), le taux de réponses nous paraît satisfaisant, donc les réponses exploitables.

Le premier examen gynécologique semble avoir été encouragé par la mère dans 62,8 % des cas, le médecin traitant dans 10,9 % des cas, une amie dans 4,7 % des cas, le conjoint dans 3,9 % des cas. La patiente a consulté pour son premier examen gynécologique de son propre chef dans 39,5 % des cas.

Lorsque l'on distingue les différentes tranches d'âges (Figure 57), l'ensemble des classes d'âges semblent avoir été majoritairement encouragées par leurs mères ou elles-mêmes.

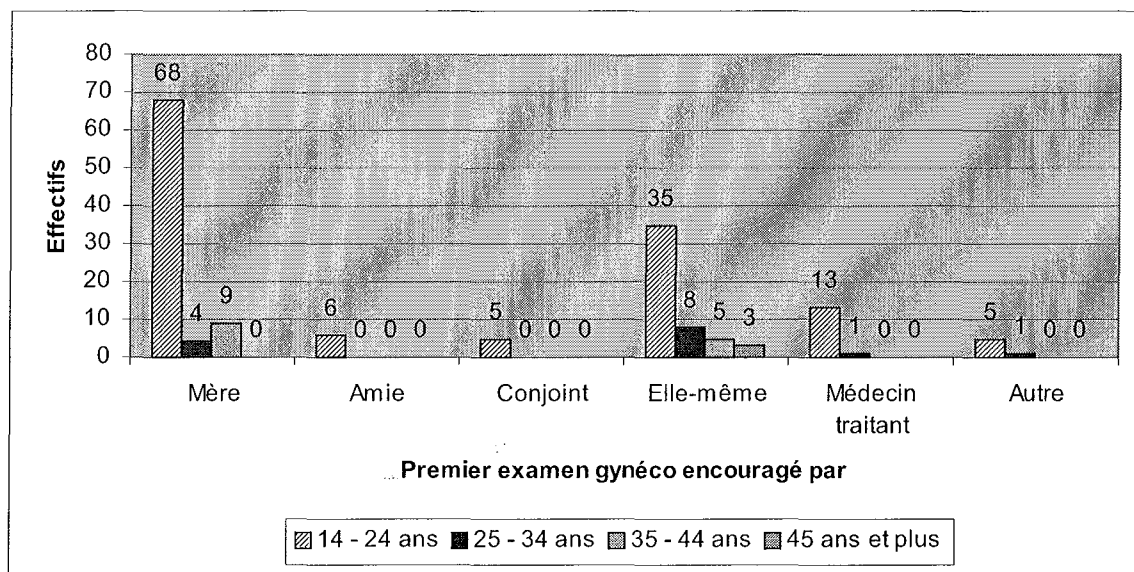


Figure 57 : Représentation de l'implication de différents intervenants dans l'encouragement à subir le premier examen gynécologique, selon la tranche d'âge

La catégorie « Autre » a été cochée par 6 patientes. L'une n'a pas été précisée, mais les 5 autres désignaient la sœur de la répondante à deux reprises, et un médecin trois fois (gynécologue, dermatologue).

LA POPULATION DE PATIENTES REPONDANTES >> EN BREF <<

L'âge médian de notre échantillon de patientes est de 17,5 ans. La tranche d'âges 14 – 20 ans y est sur-représentée (environ 78 %). Ainsi, les étudiantes y sont majoritaires.

47 % d'entre elles sont encore vierges au moment de l'enquête. Cette proportion diminue avec l'âge.

L'âge médian du premier rapport est ici de 17 ans (il passe à 19 ans pour les adultes de plus de 44 ans, mais est de 14 ans pour les répondantes sans profession).

64 % de l'échantillon dispose d'une contraception, majoritairement sous la forme d'une pilule. Elles sont 97 % à disposer d'une méthode contraceptive parmi les répondantes sexuellement actives. L'accès à la contraception augmente avec l'âge.

Les contacts médicaux sont réguliers pour une bonne partie de notre population. Le médecin généraliste est plus souvent consulté. En fait, c'est surtout le cas avant 24 ans. Entre 24 et 35 ans, le gynécologue prend plus d'importance. Après 35 ans, ces deux spécialistes semblent jouer un rôle similaire.

L'examen gynécologique est principalement réalisé par le spécialiste gynécologue, mais ne concerne que 43 % de nos patientes. 87 % de celles qui en bénéficient sont vues à un rythme satisfaisant, au minimum annuel. L'accès à cet examen semble augmenter avec l'âge.

Le premier examen gynécologique a principalement été encouragé par la mère des patientes et les jeunes filles elles-mêmes.

C] LE VACCIN QUADRIVALENT

1) Degré de connaissance

Le degré de connaissance des patientes concernant le GARDASIL[®] a été évalué de la même manière que pour les médecins.

Là encore, le taux de réponse aux quatre questions (N° 14 à 17) portant sur le vaccin est de 100 %, probablement expliqué par la rapidité et la simplicité des questions (à choix double). Par contre, la question N° 19 précisant l'absence de protection totale contre le cancer du col de l'utérus affiche un taux de réponse de 96,5 %, ce qui reste convenable.

Le degré de connaissance des femmes interrogées peut donc être représenté comme suit :

Questions	Thèmes	Degré de connaissance des patientes (%)
14	GARDASIL[®]	95,2
15	Remboursement	65,4
16	Schéma vaccinal	76,8
17	Frottis reste nécessaire	81,6
19	Pas de protection à 100 % contre le CC	75,0
GLOBAL		78,8

Tableau LIV : Degré de connaissance des patientes répondantes selon les thèmes

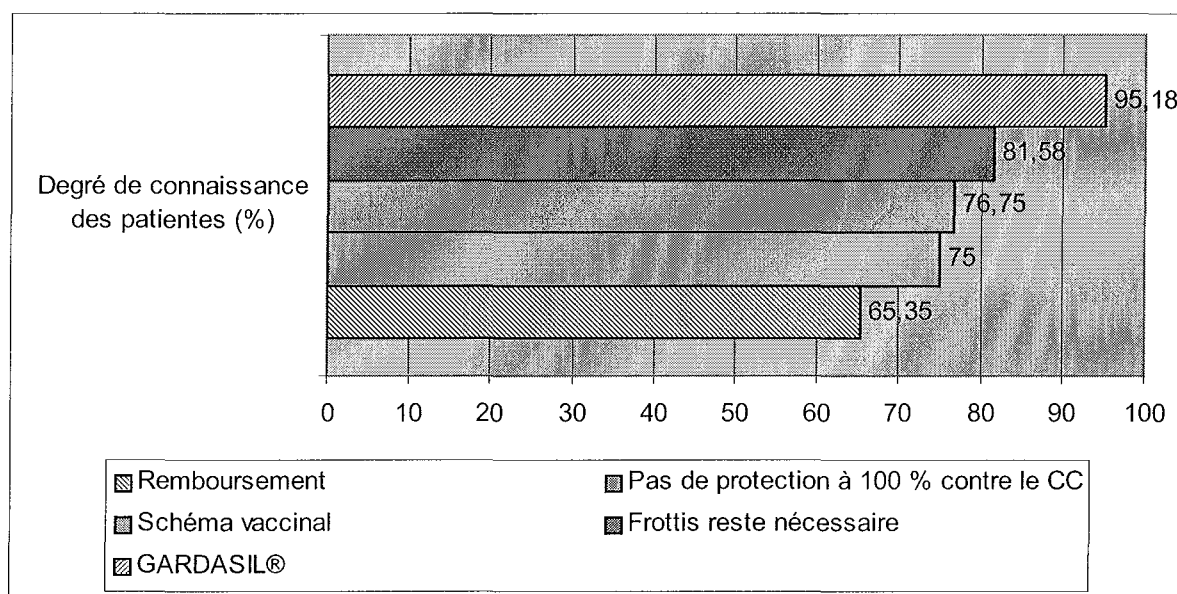


Figure 58 : Représentation du degré de connaissance par thème

Il nous a paru intéressant de nous attarder sur le degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur âge (Tableau LV), de leur catégorie socio-professionnelle (Tableau LVI), de leur activité sexuelle (Tableau LVII) et de leur accès à la contraception (Tableau LVIII).

On note ainsi :

- une meilleure maîtrise de leurs connaissances des jeunes filles de 14 – 24 ans, puis des sujets âgés de plus de 45 ans,
- une meilleure information des ouvrières, des étudiantes et cadres ou professions intellectuelles, les employées étant les moins informées,
- un degré de connaissance quasi-similaire quel que soit le statut génital des femmes,
- de même pour l'accès à la contraception.

	14 - 24 ans	25 - 34 ans	35 - 44 ans	45 ans et plus
GARDASIL	96,8	75,0	100,0	75,0
Remboursement	71,9	45,8	50,0	50,0
Schéma vaccinal	81,1	54,2	50,0	50,0
FCU reste nécessaire	85,8	91,7	76,2	75,0
Pas de protection à 100 % contre le CC	78,0	45,8	54,8	100,0
GLOBAL	82,7	62,5	66,2	70,0

Tableau LV : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur âge

	Cadre ou profession intellectuelle	Employée	Ouvrière	Sans profession	Etudiante (sens large)	Autre
GARDASIL	100,0	82,8	100,0	96,6	96,7	100,0
Remboursement	60,0	48,3	100,0	65,5	68,4	66,7
Schéma vaccinal	60,0	41,4	100,0	82,8	82,2	83,3
FCU reste nécessaire	80,0	86,2	100,0	69,0	82,9	83,3
Pas de protection à 100 % contre le CC	100,0	63,0	100,0	60,7	80,4	50,0
GLOBAL	80,0	64,3	100,0	74,9	82,1	76,7

Tableau LVI : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur catégorie socio-professionnelle

	Sexuellement active	Vierge
GARDASIL	95,0	96,3
Remboursement	64,2	67,3
Schéma vaccinal	72,5	82,2
FCU reste nécessaire	86,7	76,6
Pas de protection à 100 % contre le CC	72,8	78,1
GLOBAL	78,2	80,1

Tableau LVII : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur activité sexuelle

	Contraception	Pas de contraception
GARDASIL	95,7	93,8
Remboursement	65,3	65,0
Schéma vaccinal	73,8	81,3
FCU reste nécessaire	86,5	73,8
Pas de protection à 100 % contre le CC	73,9	78,5
GLOBAL	79,0	78,5

Tableau LVIII : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur accès à la contraception

2) Sources d'information

205 patientes nous ont renseignés quant aux sources des informations dont elles disposent sur le vaccin quadrivalent anti-HPV.

57,1 % des patientes déclarent être informées par les médias, et seulement 37,6 % par leur médecin traitant, 21,5 % par leur gynécologue et à peine 4,9 % par leur pédiatre (derrière les ami(e)s et internet) (Figure 59) !

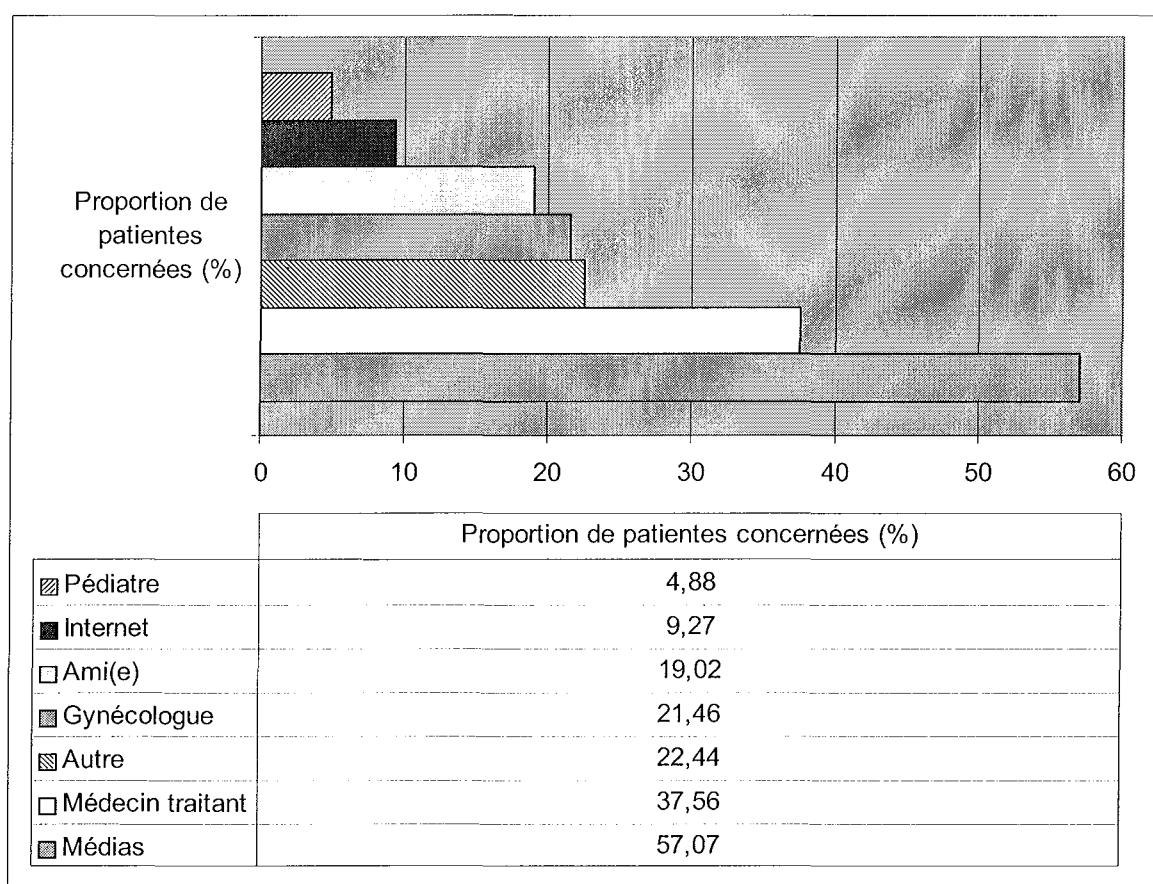


Figure 59 : Sources d'informations des patientes sur GARDASIL®

Parmi les réponses détaillées dans la catégorie « Autre », la mère tient une place importante (nous aurions d'ailleurs, sans doute, dû la proposer comme choix de réponse ...), ainsi que les cours, quel que soit le type d'études.

Lorsque l'on détaille les sources d'informations en fonction de la tranche d'âge des patientes répondantes (Tableau LIX), la tendance est la même pour les jeunes femmes de 14 à 24 ans ayant répondu en masse. Les autres classes d'âges sont sous-représentées. Notons simplement que les 35 - 44 ans déclarent détenir l'information des médias, majoritairement, et, dans des proportions égales, de leur médecin traitant, de leur gynécologue, d'internet et d'autres sources.

Sources	14 – 24 ans	25 – 34 ans	35 – 44 ans	45 ans et plus
Gynécologue	14,0	18,8	10,0	0,0
Pédiatre	2,9	0,0	0,0	0,0
Médecin traitant	22,4	6,3	7,6	0,0
Ami(e)	10,1	0,0	0,0	0,0
Internet	3,6	12,5	11,9	0,0
Médias	32,5	16,7	61,0	100,0
Autres	14,5	20,8	9,5	0,0

Tableau LIX : Proportion des sources d'informations sur GARDASIL® selon l'âge des répondantes

La représentation des différentes sources d'informations en fonction de la catégorie socio-professionnelle (Tableau LX) illustre encore une fois la participation importante des jeunes étudiantes à l'enquête. Les employées et patientes sans profession déclarent détenir l'information des médias en première ligne, puis de leurs gynécologue et médecin traitant, puis d'autres sources. Les femmes sans activité professionnelle disposent d'un accès à l'information via leur pédiatre. Ceci confirme probablement l'hypothèse que nous formulions plus haut, à savoir que certaines étudiantes (au sens large du terme) ont probablement coché la case « sans profession » plutôt que la case « autre ».

Sources	Cadre ou profession intellectuelle	Employée	Ouvrière	Sans profession	Etudiante (au sens large du terme)	Autre
Gynécologue	0,0	24,1	0,0	13,0	11,7	18,2
Pédiatre	0,0	0,0	0,0	6,5	2,8	0,0
Médecin traitant	33,3	13,8	0,0	15,2	25,0	9,1
Ami(e)	11,1	3,4	0,0	6,5	12,5	18,2
Internet	0,0	10,3	0,0	6,5	4,8	9,1
Médias	44,4	37,9	100,0	37,0	31,0	36,4
Autres	11,1	10,3	0,0	15,2	12,1	9,1

Tableau LX : Proportion des sources d'informations sur GARDASIL[®] selon la catégorie socio-professionnelle

23,4 % des réponses des patientes consultant régulièrement leur gynécologue (question N° 9) désignent ce spécialiste comme source d'informations sur le vaccin quadrivalent (Tableau LXI). 26,9 % de celles des femmes consultant régulièrement un pédiatre concerne cette spécialité. Enfin, 24,7 % des réponses données par les patientes consultant régulièrement un médecin généraliste désignent ce dernier comme source d'informations sur GARDASIL[®].

Sources	Spécialiste régulièrement consulté		
	Gynécologue	Pédiatre	Médecin généraliste
Gynécologue	23,4	7,7	12,2
Pédiatre	0,7	26,9	1,5
Médecin traitant	16,6	11,5	24,7
Ami(e)	9,0	7,7	9,5
Internet	4,8	0,0	6,5
Médias	33,1	34,6	33,1
Autres	12,4	11,5	12,5

Tableau LXI : Proportion des sources d'informations sur GARDASIL[®] selon le spécialiste régulièrement consulté

L'étude des sources d'informations sur le vaccin quadrivalent en fonction du spécialiste réalisant l'examen gynécologique régulier (question N° 11) nous semble présenter peu d'intérêt puisque nous avons déjà noté que cet examen était réalisé par le gynécologue dans la grande majorité des cas.

3) Accueil du vaccin

a) Accueil par les patientes

α) Patientes vaccinées

Au sein de l'échantillon des 219 patientes ayant répondu à la question portant sur la vaccination, 121 (55,2 %) affirment avoir déjà été vaccinées au moment de l'enquête.

44,8 % des répondantes ne sont pas vaccinées. Après exclusion des patientes non concernées par les recommandations, il persiste 58 (58/219, soit 26,5 %) femmes de 14 – 23 ans vierges ou ayant débuté leur activité génitale dans l'année précédente non vaccinées dans notre échantillon.

Lorsque l'on s'intéresse à l'âge des répondantes vaccinées, la quasi-totalité a entre 14 et 23 ans (Figure 60). L'âge médian des patientes déjà vaccinées est de 17 ans (14 – 27 ans). Une patiente de 27 ans déclare avoir été vaccinée, au moment de l'enquête. Celle-ci en a donc forcément bénéficié hors recommandation.

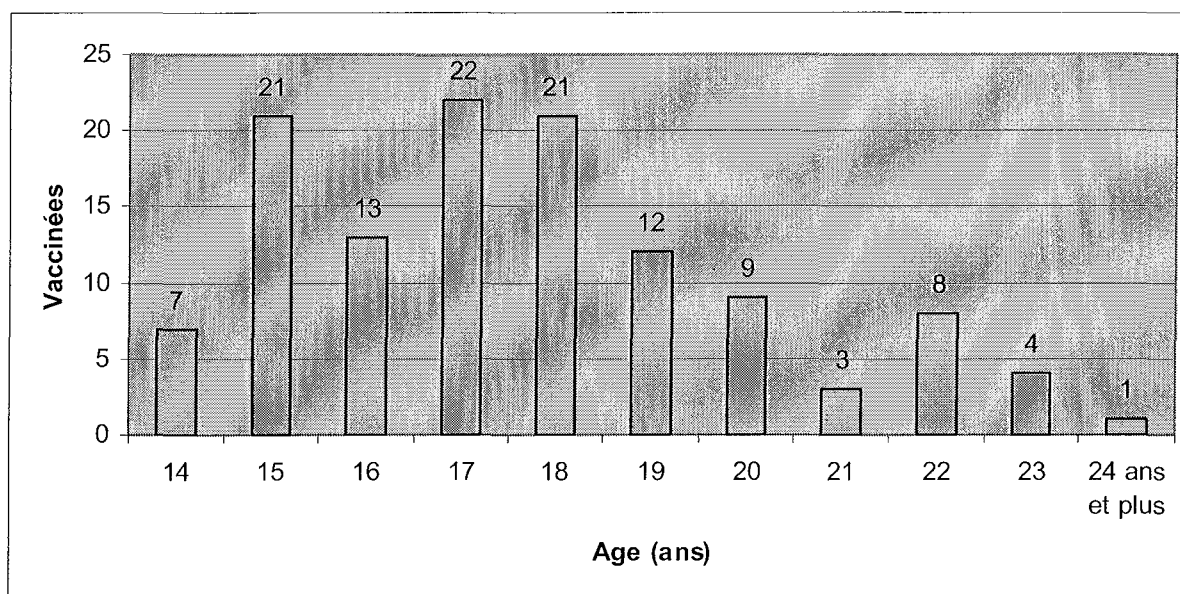


Figure 60 : Représentation de la population vaccinée en fonction de l'âge

Trois quart de la population des répondantes vaccinées est constituée d'étudiantes (Figure 61). 15 % sont sans profession. 6 % sont employées. 2 % sont cadres ou professions intellectuelles. L'ouvrière de notre série n'a pas été vaccinée.

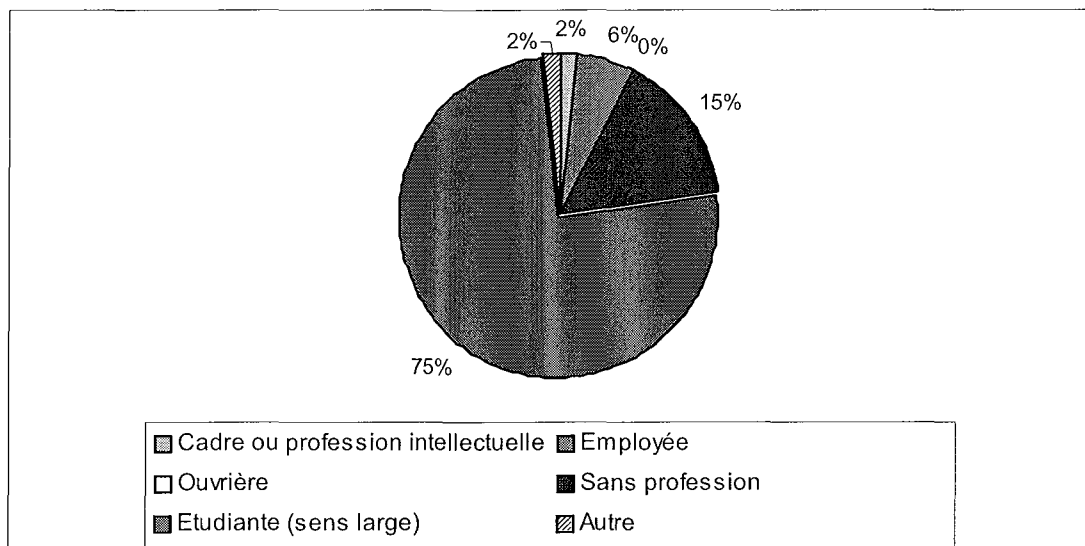


Figure 61 : Représentation de la proportion de chaque catégorie socio-professionnelle dans la population vaccinée

Concernant les patientes actives sur le plan sexuel :

- 49,6 % (60/121) des patientes déjà vaccinées ont une activité sexuelle,
- 50 % (60/120) des patientes ayant une activité génitale sont vaccinées ($p = 0,1$).

Pour ce qui est de l'usage d'une contraception :

- 60,2 % (71/118) des patientes déjà vaccinées ont une contraception,
- 50,4 % (71/141) des patientes ayant une contraception sont vaccinées ($p = 0,2$).

Lorsque l'on s'intéresse à la population des répondantes discutant de leurs « problèmes de femmes » avec leur entourage :

- 73,4 % (80/109) des patientes déjà vaccinées abordent leurs problèmes féminins avec leur entourage,
- 62,0 % (80/129) des patientes abordant leurs problèmes féminins avec leur entourage sont vaccinées ($p = 2,7.10^{-5}$).

On note également que (Tableau LXII) :

- 50 % des patientes déclarant que leur gynécologue est une source d'informations sur GARDASIL[®] ont été vaccinées,
- 80 % des patientes déclarant que leur pédiatre est une source d'informations sur GARDASIL[®] ont été vaccinées,

- 74 % des patientes déclarant que leur médecin traitant est une source d'informations sur GARDASIL® ont été vaccinées,
- 61,5 % des patientes déclarant que leurs ami(e)s constituent une source d'informations sur GARDASIL® ont été vaccinées,
- 57,9 % des patientes déclarant qu'internet est une source d'informations sur GARDASIL® ont été vaccinées,
- 53 % des patientes déclarant que les médias sont une source d'informations sur GARDASIL® ont été vaccinées.

Sources	Proportion vaccinée (%)
Gynécologue	50,0
Pédiatre	80,0
Médecin traitant	74,0
Ami(e)	61,5
Internet	57,9
Médias	53,0
Autre	58,7

Tableau LXII : Proportion de patientes vaccinées selon la source d'informations déclarée

β) Effet du remboursement

111 femmes nous ont renseignés sur la chronologie de leur immunoprophylaxie par rapport à la date du remboursement. Ainsi, seulement 10 d'entre elles (9 %) en ont bénéficié avant remboursement, contre 101 (91 %) après.

Si l'on se concentre sur la population vaccinée des 14 – 23 ans (patiente vaccinée à 27 ans exclue), environ 10 % des 16 – 20 ans et un peu plus de 30 % des patientes de 22 ans ont bénéficié de l'immunoprophylaxie avant remboursement (Figure 62). Le reste a été vacciné après cette date.

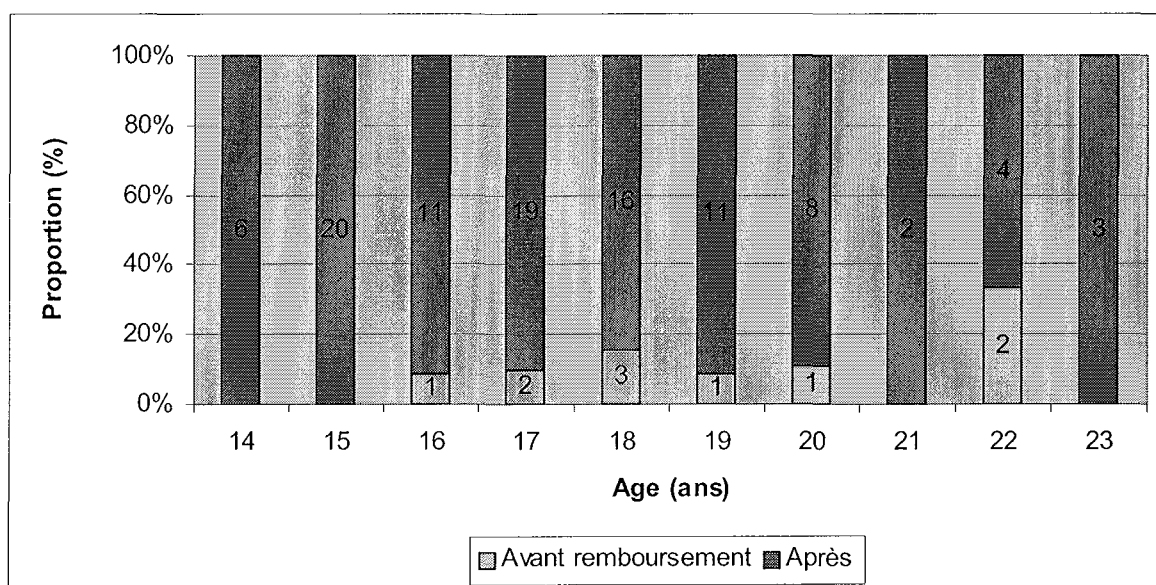


Figure 62 : Représentation des vaccinations avant et après remboursement selon l'âge des répondantes

Environ 10 % des patientes sans profession et étudiantes ont bénéficié de la vaccination anti-HPV avant la date de son remboursement (Figure 63).

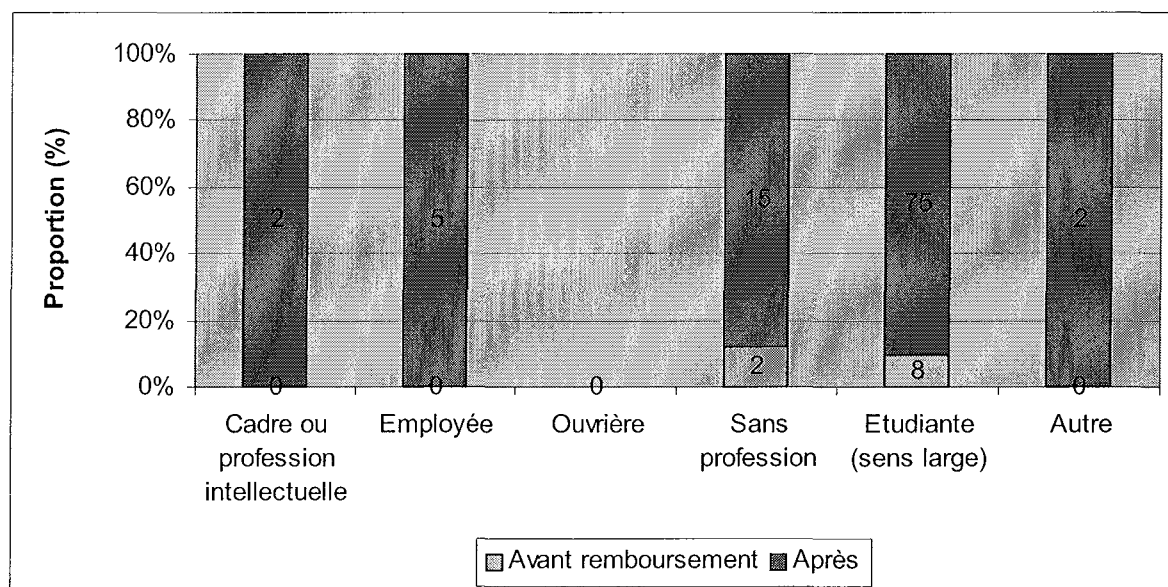


Figure 63 : Représentation des vaccinations avant et après remboursement selon la catégorie socio-professionnelle

γ) Spécialité vaccinante

Les patientes répondantes vaccinées l'ont été par leur médecin traitant dans 87,7 % des cas, leur pédiatre dans 9,0 % des cas et leur gynécologue dans 3,3 % des cas.

De manière surprenante, 39,3 % (42/107) des patientes bénéficiant d'un examen gynécologique régulier par leur médecin généraliste déclarent avoir été finalement vaccinées par leur gynécologue. Cette information est purement indicative dans la mesure où il nous manque plus de 20 % des données pour analyser la spécialité vaccinante au regard de celle effectuant l'examen gynécologique régulier (question N° 11).

δ) Motivation dans la population vaccinée

Ces patientes vaccinées ont été encouragées par leur mère dans 49,6 % des cas, une amie dans 11,4 % des cas, leur conjoint dans 1,6 % des cas, leur médecin traitant dans 35,8 % des cas, leur gynécologue dans 16,3 % des cas, leur pédiatre dans 5,7 % des cas. Elles se sont elles-mêmes motivées à le faire dans 37,4 % des cas.

Concentrons-nous sur la population des 14 – 23 ans vaccinées et ayant répondu au questionnaire. Pour information, la patiente de 27 ans vaccinée aurait été encouragée et vaccinée par son médecin traitant.

Au regard de l'âge des répondantes (Tableau LXIII), le rôle joué par la mère dans l'encouragement à la vaccination diminue, l'âge augmentant ; après 20 ans, les ami(e)s ne semblent plus intervenir ; le pédiatre joue un rôle avant 17 ans, plus après ; le gynécologue semble avoir une part croissante avec l'âge de la patiente, du moins jusqu'à 20 ans.

Age (ans)	Mère	Amie	Conjoint	Elle-même	Médecin traitant	Gynécologue	Pédiatre	Autre
14	54,5	9,1	0,0	18,2	18,2	0,0	0,0	0,0
15	45,9	5,4	0,0	18,9	21,6	2,7	2,7	2,7
16	28,0	12,0	0,0	16,0	20,0	4,0	16,0	4,0
17	35,7	9,5	2,4	14,3	23,8	7,1	4,8	2,4
18	21,6	8,1	2,7	35,1	13,5	16,2	0,0	2,7
19	25,0	0,0	0,0	18,8	18,8	18,8	0,0	18,8
20	15,4	7,7	0,0	30,8	23,1	23,1	0,0	0,0
21	0,0	0,0	0,0	50,0	33,3	16,7	0,0	0,0
22	20,0	0,0	0,0	30,0	30,0	20,0	0,0	0,0
23	0,0	0,0	0,0	25,0	50,0	0,0	0,0	25,0

Tableau LXIII : Part (en %) de chaque intervenant dans l'encouragement à la vaccination anti-HPV en fonction de l'âge

Parmi les 61 patientes encouragées par leur mère à bénéficier d'un premier examen gynécologique, 19 (31,2 %) déclarent avoir également été encouragées par leur mère à se faire vacciner par GARDASIL®. Parmi les 29 répondantes encouragées par leur mère à la

vaccination anti-HPV, 19 (soit 65,5 %) avaient également été motivées au premier examen gynécologique par leur mère (Tableau LXIV).

Dans le même esprit, notons que parmi les 31 patientes spontanément motivées à bénéficier d'un premier examen gynécologique, 12 (38,7 %) déclarent avoir été motivées, d'elles-mêmes, à se faire vacciner par GARDASIL®. Parmi les 29 répondantes spontanément motivées par la vaccination anti-HPV, 12 (soit 41,4 %) avaient également été spontanément motivées pour leur premier examen gynécologique (Tableau LXIV).

1 ^{er} examen gynéco encouragé par	Encouragée à la vaccination anti-HPV par (n)							
	Mère	Amie	Conjoint	Elle-même	Méd. traitant	Gynéco	Pédiatre	Autre
Mère	19	3	1	11	9	14	2	2
Amie	2	2	0	2	1	1	0	0
Conjoint	0	1	0	2	0	0	0	1
Elle-même	4	1	0	12	6	7	0	1
Médecin traitant	3	0	0	1	4	2	0	0
Autre	1	0	0	1	2	0	0	0

Tableau LXIV : Intervenants ayant encouragé à la vaccination anti-HPV, en fonction de ceux ayant encouragé au premier examen gynécologique

On note également que la moitié des patientes vaccinées par leur gynécologue (population minime, puisque ne concernant que 4 patientes de notre population !) a été encouragée à le faire par ce même spécialiste (Tableau LXV). Pour les patientes vaccinées par leur pédiatre (seulement 11 patientes de notre population !), 55,6 % y ont été encouragées par leur mère, et seulement 22,2 % par le pédiatre (Tableau LXV). Enfin, les répondantes vaccinées par leur médecin traitant (87,7 % de notre échantillon) ont été motivées par leur mère dans 27,4 % des cas, par elles-mêmes dans 24,6 % des cas, par leur médecin traitant dans 23,4 % des cas, et par leur gynécologue dans 10,3 % des cas (Tableau LXV).

Vaccinée par	Proportion de patientes encouragée à la vaccination par (%)							
	Mère	Amie	Conjoint	Elle-même	Méd. traitant	Gynéco	Pédiatre	Autre
Gynécologue	25,0	0,0	0,0	0,0	25,0	50,0	0,0	0,0
Pédiatre	55,6	5,6	0,0	11,1	5,6	0,0	22,2	0,0
Médecin traitant	27,4	6,9	1,1	24,6	23,4	10,3	1,7	4,6

Tableau LXV : Proportion des différents intervenants ayant encouragé à la vaccination anti-HPV en fonction de la « spécialité vaccinante »

Précisons enfin que 52,2 % (24/46) des patientes s'étant motivées elles-mêmes à la vaccination sont actives sexuellement, et que 20 % des patientes ayant une activité génitale se sont elles-mêmes motivées à la vaccination.

Parmi les acteurs de l'encouragement à la vaccination anti-HPV détaillés dans la catégorie « Autre », nous avons eu le plaisir de trouver, enfin, le père ! Sœur, professeur et infirmière semblent également avoir motivé certaines répondantes.

ε) Refus de vaccination

3,5 % des répondantes n'ayant pas été vaccinées ont refusé l'administration du vaccin anti-HPV (4 patientes). Les raisons avancées n'ont été précisées que dans deux réponses : manque de recul, efficacité à confirmer, conséquences inconnues. L'on retrouve donc ici une bonne partie des raisons rapportées par les médecins ayant répondu à notre enquête.

A titre purement indicatif, et sans extrapolation possible du fait de l'effectif extrêmement réduit de cette population de patientes ayant refusé la vaccination anti-HPV, voici quelques informations concernant ce sous-groupe :

- elles sont âgées de 15, 16, 40 et 46 ans : la moitié de ces patientes n'est donc pas concernée par les recommandations ! Soit les répondantes ont mal compris la question, soit elles l'ont comprise pour leurs filles, soit leurs médecins ne maîtrisent pas les recommandations vaccinales ou les refusent ;
- elles se répartissent comme suit : une ouvrière, une inactive (sans profession), et deux étudiantes ;
- deux sont vierges ;
- deux ne disposent pas de contraception.

ζ) Motivation dans la population non vaccinée

Parmi les 98 répondantes non vaccinées par GARDASIL® au moment de l'étude, 83 ont indiqué avoir prévu ou non d'en bénéficier. 72,2 % déclarent désirer se faire vacciner, finalement. Pour ce faire, 76,2 % pensent qu'elles feront alors appel à leur médecin traitant, 20,6 % à leur gynécologue et 3,2 % à leur pédiatre. Le rôle prévisible joué par le gynécologue dans la vaccination anti-HPV semble ainsi progresser (il passe d'environ 10 à 20 % selon nos estimations).

Ces patientes déclarent avoir finalement été convaincues par leur mère pour 36,5 % d'entre elles, une amie pour 5,8 %, leur médecin traitant pour 15,4 %, leur gynécologue pour 19,2 %

et leur pédiatre pour 3,0 %. Aucune n'a finalement été poussée par son conjoint ..., et 51,9 % étaient convaincues d'elles-mêmes.

Précisons enfin, ici, que certaines patientes déclarent vouloir se faire vacciner dans l'avenir, alors qu'elles ne font pas partie des groupes concernés par les recommandations. Ceci pourrait s'expliquer par une mauvaise connaissance des recommandations par les femmes (notons que les instances légales communiquaient peu sur ce thème à l'échelle du grand public, au moment de notre étude).

b) Accueil par leurs médecins

Considérant les données que nous rapportons dans le chapitre précédant, nous pouvons résumer les informations dans le Tableau LXVI (où « vaccinées en devenir » désigne les répondantes non encore vaccinées, mais qui envisagent d'en faire la demande) :

	Déjà vaccinées		« Vaccinées en devenir »	
	<i>Vaccinées par (%)</i>	<i>Encouragées par (%)</i>	<i>Seront vaccinées par (%)</i>	<i>Finale- ment encouragées par (%)</i>
MEDECIN TRAITANT	87,7	35,8	76,2	15,4
<i>Gynécologue</i>	3,3	16,3	20,6	19,2
<i>Pédiatre</i>	9,0	5,7	3,2	3,9

Tableau LXVI : Proportion des sous-populations vaccinées et vaccinées à venir en fonction des « spécialités vaccinantes » et « encourageantes »

On note ainsi que le rôle du gynécologue dans la vaccination anti-HPV pourrait s'améliorer (multiplié par 6), dépassant celui du pédiatre (réduit de deux tiers).

LE VACCIN QUADRIVALENT CHEZ LES PATIENTES REpondANTES >> EN BREF <<

Le degré de connaissance global de notre échantillon de patientes est de 79 %. L'existence du GARDASIL® ainsi que la nécessité de poursuivre le dépistage cytologique après vaccination semblent être les deux informations les mieux maîtrisées.

Les 14 – 24 ans et les plus de 45 ans semblent être les mieux informées. De même pour les ouvrières, puis les étudiantes et enfin les cadres et professions intellectuelles. Par contre, le statut de virginité ainsi que l'accès à la contraception ne semble pas avoir d'influence sur le degré de connaissance.

Les sources d'informations sont représentées, avant tout, par les médias, puis par les médecins traitants.

55 % de notre population a été vaccinée au moment de l'enquête (26,5 % en plus devraient l'être). L'âge médian de ce sous-groupe est de 17 ans. Les étudiantes y sont majoritaires.

Le remboursement du produit a permis de décupler le nombre de répondantes vaccinées.

Les médecins traitants sont les premiers à administrer le vaccin, suivis des pédiatres et des gynécologues, loin derrière. Il semblerait que ceci soit amené à changer, puisque le rôle des gynécologues pourrait se majorer.

Les acteurs de l'encouragement à la vaccination anti-HPV sont avant tout les mères des patientes, mais leur rôle diminue avec l'âge des répondantes. Viennent ensuite les médecins traitants, puis les gynécologues dont le rôle augmente avec l'âge.

1,75 % de notre population a refusé le vaccin pour cause de manque de recul principalement.

D] LE FROTTIS DE DEPISTAGE

1) Connaissance et mise en pratique du dépistage cytologique du cancer du col utérin par les patientes

L'analyse de nos données révèle que 67,4 % des répondantes connaissent l'existence et le but du dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus, alors qu'elles ne sont que la moitié d'entre elles (34,5 %) à déclarer avoir déjà eu un FCU (attention, notons ici la fréquente confusion faite par les consultantes entre prélèvement vaginal à visée bactériologique – PV - et frottis cervical à visée cytologique, qui, ici, réduirait encore la population ayant déjà bénéficié d'un FCU).

Etudié sous l'angle de l'âge des répondantes (Figure 64), ce décalage entre connaissance et mise en œuvre du frottis est plus marqué chez les moins de 24 ans ($p = 0,02$). Toutes les patientes de plus de 25 ans ayant participé à notre enquête avaient bénéficié du dépistage cytologique du CC.

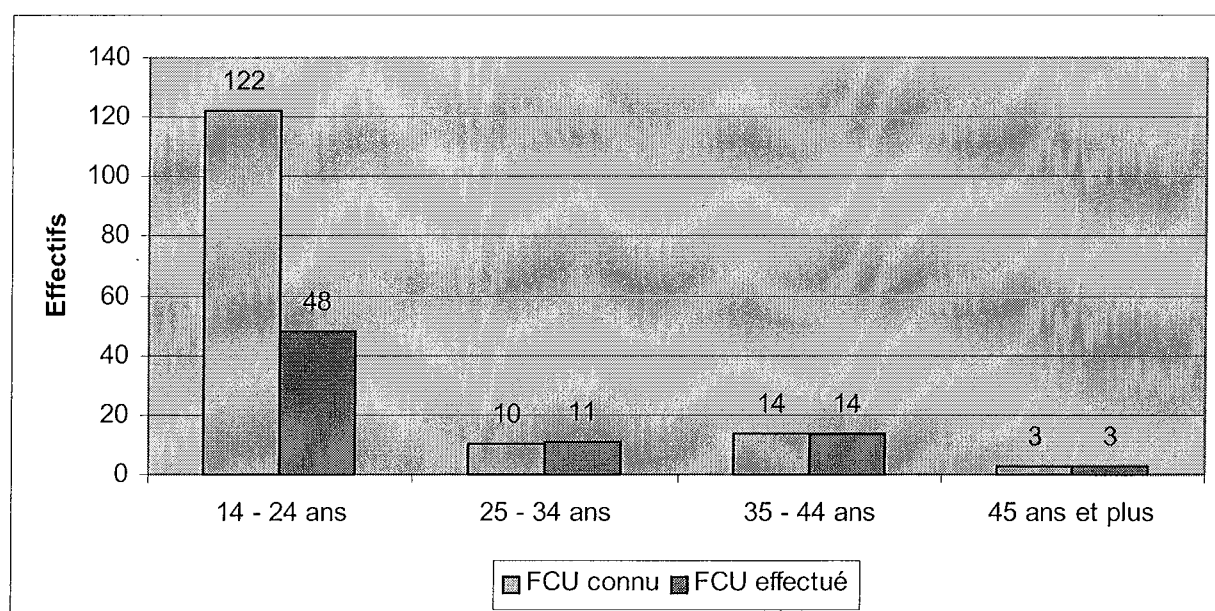


Figure 64 : Représentation des patientes connaissant le dépistage cytologique du CC et de celles en ayant bénéficié, selon leur âge

Les catégories socio-professionnelles les mieux informées quant à ce dépistage (Tableau LXVII) semblent être les étudiantes, les employées et les inactives (parmi lesquelles, comme nous l'avons déjà fait remarquer, il faut probablement compter une part d'étudiantes).

Catégories socio-professionnelles	Proportion connaissant le FCU (%)
Cadre ou profession intellectuelle	80,0
Employée	86,2
Ouvrière	100,0
Sans profession	62,1
Etudiante	61,2
Autre	83,3

Tableau LXVII : Proportions de patientes connaissant le dépistage cytologique du cancer du col utérin selon la catégorie socio-professionnelle

On note également que 81,0 % (94/116) des patientes sexuellement actives connaissent le FCU, et que 63,1 % (94/149) des patientes connaissant le FCU sont actives sexuellement ($p = 1,1.10^{-5}$).

En outre, 77,2 % (105/136) des répondantes disposant d'une contraception ont connaissance du FCU, et 70,5 % (105/149) des répondantes connaissant le FCU ont une contraception ($p = 1,6.10^{-4}$). Environ 20 % de patientes mal informées pourraient donc l'être au moment de la prescription d'une contraception.

2) Age au premier frottis

L'âge médian du premier frottis réalisé chez les répondantes en ayant déjà bénéficié est de 17 ans (13 - 25 ans).

On observe une certaine corrélation entre l'âge au premier frottis et l'âge au premier rapport (Figure 65), même si les données manquantes dépassent 20 %.

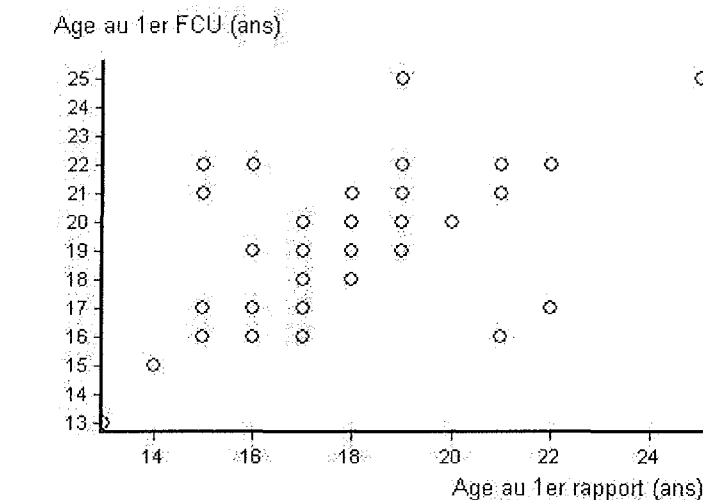


Figure 65 : Représentation de l'âge des répondantes au premier FC en fonction de leur âge au premier rapport sexuel

3) Cadence des frottis

Parmi les répondantes profitant du dépistage cytologique du CC, si l'on analyse les rythmes de surveillance rapportés, nous avons :

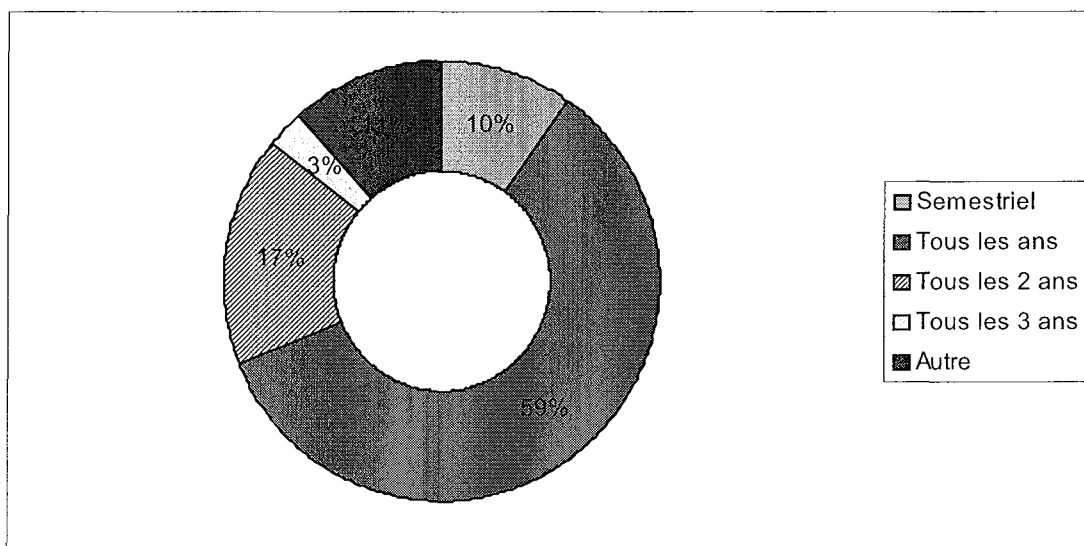


Figure 66 : Représentation de la cadence des frottis dans notre population

Ainsi, près de 60 % de notre échantillon dépisté se voit proposer un frottis tous les ans. Si l'on se fonde sur ces déclarations de patientes, seuls 3 % des médecins respectent les recommandations françaises préconisant un FCU tous les 3 ans (après deux frottis normaux à un an d'intervalle).

Les 8 patientes ayant déclaré bénéficier d'un FCU à un « autre » rythme ont en fait majoritairement réalisé leur unique et premier frottis au moment de l'étude.

4) Résultats anormaux

7,7 % de nos patientes déclarent avoir déjà eu un frottis anormal (attention, à nouveau, aux confusions FCU - PV).

5) Colposcopie

Nous ne traiterons pas la question portant sur la colposcopie du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

**LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN
CHEZ LES PATIENTES REpondantes
>> EN BREF <<**

67 % de notre échantillon connaissent l'existence et l'intérêt du dépistage par FCU, alors que seulement 34,5 % en ont bénéficié. Ce décalage noté entre connaissance et mise en œuvre du frottis est surtout marqué avant l'âge de 24 ans.

Les étudiantes, employées et inactives semblent être mieux renseignées dans ce domaine.

L'âge médian du premier FCU est de 17 ans.

Le rythme annuel représente 60 % de nos répondantes. Près de 80 % bénéficient d'un frottis au minimum tous les 3 ans (recommandations).

DISCUSSION

I] BIAIS

Notre étude nous a permis d'étudier l'état des connaissances de médecins meurthe-et-mosellans et de leurs patientes en matière de prévention du cancer du col utérin, de son dépistage à la vaccination anti-HPV. Elle présente l'intérêt d'avoir été mise en œuvre après la commercialisation du vaccin étudié, contrairement à la plupart des études similaires qui avaient alors été publiées au moment de notre démarche.

Cependant, elle laisse apparaître de multiples biais, et manque de puissance statistique du fait des faibles effectifs de nos populations.

Nous avons ainsi noté un biais de recrutement non négligeable, tant parmi les médecins que parmi les femmes. En effet, les praticiens libéraux sont sur-représentés. Dans la mesure où le remplissage de notre formulaire a été considéré comme un peu fastidieux par nombre de médecins (interrogés verbalement lors des visites des délégués médicaux du laboratoire Sanofi Pasteur - MSD), nous avons un peu de mal à expliquer que l'exercice privé tienne une place importante parmi nos répondants. Concernant les patientes ayant participé à l'étude, on note une sur-représentation des adolescentes. Lors du dépouillement des questionnaires (avant anonymisation), nous avons pu remarquer une participation importante du service de Pédiatre de l'Hôpital d'Enfants de Brabois (CHU, Vandœuvre les Nancy). Cette information explique probablement en partie ce déséquilibre en faveur des jeunes filles. Cette structure générationnelle déséquilibrée transparaît également au travers des activités professionnelles déclarées, avec une majorité d'étudiantes et d'inactives (nous avons déjà rapporté notre opinion concernant l'item « sans profession »).

Ce biais de recrutement survient également du fait d'une participation très probablement plus dynamique des sujets maîtrisant, même moyennement, le thème abordé. Ainsi, praticiens et patientes connaissant peu le vaccin anti-HPV ont sûrement eu plus de difficultés à répondre à nos questions, et ont possiblement été dissuadés de participer à l'enquête, par manque de temps ou simple défaut de volonté. Ce travers induit un biais considérable, sur-estimant le degré de connaissance de la population théorique. Asch et al. [97] décrivent également ce biais en indiquant que les sujets non répondants peuvent différer des répondants dans leur manière de penser. Le fait que près de 91 % de nos praticiens aient déjà prescrit le vaccin

quadrivalent au moment de l'enquête et que leur degré de connaissance soit excellent illustre peut-être ce biais.

Dans le même ordre d'idée, les patientes difficiles à atteindre dans le cadre du dépistage cytologique n'ont probablement pas été touchées par notre étude. Effectivement, pourquoi n'aurions-nous pas eu les mêmes difficultés que celles éprouvées pour voir ces patientes consulter ?

L'efficacité de nos questionnaires aurait dû être évaluée au travers de questionnaires-tests. Nous aurions dû proposer notre trame de questions à une population-test de patientes et de médecins pour évaluer la pertinence et la compréhension de nos questions, ainsi que la forme idéale à donner à notre enquête (notamment en terme de longueur).

Comme nous l'avons précisé plus haut, nous avons eu quelques retours d'opinions sur le formulaire proposé. Ceux-ci ne concernent que la population médicale, et n'ont été possibles que via les délégués médicaux du laboratoire. Aucune patiente ne s'est exprimée, et aucun retour n'a été effectué par courriel (sur l'adresse créée pour l'occasion et qui pouvait servir à cela, comme nous l'avons suggéré aux destinataires du questionnaire). La critique la plus fréquente a finalement concerné la longueur du formulaire, donc l'excès de temps à y consacrer (pour une population généralement bien occupée).

Ceci explique peut-être, même pour les patientes, en plus de l'incompréhension probable de certains items, que quelques questions affichent un taux de non réponse supérieur à 20 %.

Malgré ces défauts, nous avons choisi de présenter notre travail puisqu'il apporte des éclairages intéressants sur les lacunes et attentes des praticiens et de leurs patientes. Il pourrait permettre d'optimiser la diffusion de l'information relative à la prise en charge prophylactique de la néoplasie cervicale en Meurthe-et-Moselle, département où le vaccin semble être le plus prescrit à ce jour (donc censé représenter une population médicale informée et disciplinée). Ce pourrait donc être un outil précieux dans l'amélioration de la prévention de ce cancer gynécologique dans notre département.

II] ANALYSE DES ECHANTILLONS DE REpondANTS

A] LA POPULATION MEDICALE

1) Taux de participation

Nous avons estimé le taux de réponses des médecins à 11,1 %. Cette participation semble bien faible. Cette impression est confirmée par la littérature mondiale, où les taux de réponses s'échelonnent entre 15,5 % et 54 % [76, 93, 94, 97, 98]. Kellerman et al. [98] ont fait un travail intéressant sur les réponses des médecins aux différents types d'enquêtes. Ils rapportent un taux de participation moyen de 54 %. Il leur apparaît que la population médicale, lettrée, est plus homogène en ce qui concerne les connaissances, les habitudes et comportements de réponses, et que les biais de non réponses n'y seraient pas aussi cruciaux que dans les études concernant la population générale. Les auteurs semblent privilégier les enquêtes postales plutôt que les enquêtes téléphoniques ou les entretiens individuels. Aucune différence significative n'est notée, en terme de participation, entre les enquêtes postales et téléphoniques, et les disparités sont faibles entre les interviews individuelles et les études postales (avec des taux de réponses plus importants en entretien, et des coûts moindres lors d'envois postaux). Les éléments qui semblent optimiser l'investissement des interrogés sont les suivants : les caractéristiques de l'envoi (courrier posté en « première classe » plutôt que des envois en masse, utilisation d'un timbre plutôt qu'un affranchissement professionnel, emploi d'enveloppes de retour, packaging personnalisé des envois groupés, mesures incitatives économiques - prépaiement plutôt que post-paiement), la brièveté des formulaires (études courtes, d'une ou deux pages). Certaines de ces données restent controversées. En effet, Asch et al. [97] ont montré que les études les plus longues (en nombre de pages, nombre de questions ou nombre de minutes requises pour répondre) semblent avoir un taux de réponses plus important, même si aucune différence significative n'est mise en évidence après ajustement sur les autres critères. De plus, ils ne notent aucune association significative entre la participation et les éventuelles mesures financières incitatives, l'existence d'un courrier de retour, l'âge moyen des sujets répondants, le sexe ratio, contrairement à Kellerman et al. [98]. Pour Asch et al. [97], les participations les plus basses sont notées lors d'études anonymes, les meilleures lorsque les sujets interrogés bénéficient de relances par courrier ou par téléphone.

Notre étude, par voie postale, comportait un questionnaire - type anonyme, un affranchissement par timbre, un étiquetage pour renseignement des coordonnées du destinataire. Le questionnaire comptait deux pages (encore trop long d'après les retours que nous avons eus). Par contre, aucune mesure incitative ni enveloppe pré-affranchie de retour ni

relance n'ont été proposées pour des raisons budgétaires. Il semble que les enquêtes postales soient adaptées à une population médicale [98], dont les sujets doivent pouvoir maîtriser leur emploi du temps et répondre rapidement aux questions posées. C'est d'ailleurs l'information que nous avons eue en retour, via les délégués médicaux qui ont rencontré les praticiens après envoi des formulaires.

Le bénéfice de la création d'une adresse électronique pour faciliter les échanges et optimiser le nombre de réponses semble difficile à évaluer puisque peu d'éléments nous permettent d'identifier les réponses données sur un questionnaire imprimé à partir du fichier informatique mailé (parvenues par voie postale). Nous avons mis en évidence, de manière certaine (réponses envoyées par mail), 7 réponses de médecins par mail (soit 5,8 %), et 30 réponses de patientes par voie électronique (soit 13,2 %). Il serait intéressant d'étudier l'impact de l'usage d'internet sur les taux de participation aux études, pour compléter et actualiser les données rapportées ci-dessus.

Précisons également le faible taux de retours pour mauvaises coordonnées, dans notre étude. Effectivement, nous n'avons eu que six retours pour coordonnées non conformes (soit 0,44 % de l'ensemble de nos envois) : trois destinés à des médecins généralistes (soit 0,36 % des envois destinés aux généralistes), deux destinés à des gynécologues (soit 1,72 % des courriers envoyés à ces spécialistes), et un destiné à une pédiatre (soit 0,70 % des envois aux pédiatres). Asch et al. [97] souligne le problème posé par ces non réponses, quand elles sont conséquentes.

Enfin, les disparités de participation entre les différentes spécialités concernées par notre étude (9,5 % pour les généralistes, 14,1 % pour les pédiatres et 18,9 % pour les gynécologues ; $p = 0,006$) occasionne probablement des différences de tendances dans les réponses obtenues.

2) Structure de la population médicale répondante

Nous avons obtenu 121 réponses sur les 1090 questionnaires envoyés. Les études que nous avons trouvées dans la littérature, et portant sur l'HPV, le cancer du col utérin et le vaccin anti-HPV, rapportent de 155 [94] à 280 [87] réponses de praticiens. Le nombre de questionnaires envoyés dans ces travaux va généralement de 800 à 1200, soit à peu près

autant que dans notre étude. Le moindre nombre de réponses dans notre enquête reflète le faible taux de participation.

Rappelons ici que, selon Kellerman et al. [98], les caractéristiques démographiques (type de pratique, sexe, âge ...) semblent peu influencer ce taux. Par contre, Asch et al. [97] observent un lien entre la participation et l'âge moyen des sujets répondants ainsi que le sexe ratio.

a) Proportion des différentes spécialités
a) Population cible (Meurthe-et-Moselle, 2008)

Les effectifs et la proportion de chaque spécialité impliquée peuvent être résumés dans le Tableau LXVIII.

Spécialités	Population théorique de notre étude (01-03/2008)		Effectifs CNOM (2004-05)		DREES, DRASS, ADELI (01/01/07)		ADELI (28/10/08)	
	Effectifs	Proportion (%)	Effectifs	Proportion (%)	Effectifs	Proportion (%)	Effectifs	Proportion (%)
MG	844	77,4	1231	89,2	1315	86,2	1264	85,8
Gynécoss	111	10,2	42	3,0	92	6,0	95	6,5
Péd	135	12,4	107	9,8	119	7,8	114	7,7
TOTAL	1090	100,0	1380	100,0	1526	100,0	1473	100,0

Légende : MG = Médecins Généralistes ; Gynécoss = Gynécologues ; Péd = Pédiatres ; CNOM = Conseil National de l'Ordre des Médecins ; DRESS = Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques ; DRASS = Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales ; ADELI = Automatisation Des Listes

Tableau LXVIII : Effectifs et proportions des différentes spécialités dans notre étude et dans la population de référence (CNOM 2004-05, DRESS – DRASS – ADELI 2007, ADELI 2008)

La proportion des gynécologues et pédiatres semble donc équilibrée dans notre population et dans la population de référence la plus récente (ADELI 2008). Il semble cependant que, du fait d'une part moins importante représentée par les généralistes dans notre population, la place occupée par ces deux spécialités soit un peu plus importante que pour l'ADELI (10 - 12 % au lieu de 6 - 7 %).

Les données de l'INSEE au 01/01/06, selon la DRASS (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales), la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques), l'ADELI (Association pour la maîtrise des systèmes d'information) et le FINESS (Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux), indiquent que le groupe des spécialités ici intéressées représentent, pour le département 54, 1,34 % de la population médicale nationale de ces spécialistes. Le détail apparaît dans le Tableau LXIX.

SPECIALITES	FRANCE (effectifs)	LORRAINE (effectifs) (% national)		MEURTHE-ET-MOSELLE (effectifs) (% national) (% régional)		
Toutes spécialités confondues	207277	7042	3,40	2864	1,38	40,67
Médecins généralistes (effectifs / % de toutes les spécialités)	101266 48,86	3600 51,12	3,55	1308 45,67	1,29	36,33
LIBERAUX						
Gynécologues médicaux	1930	86	4,46	33	1,71	38,37
Gynécologues obstétriciens	3082	80	2,60	29	0,94	36,25
Pédiatres	2885	96	3,33	41	1,42	42,71
SALARIES EXCLUSIFS						
Gynécologues médicaux	192	6	3,13	5	2,60	83,33
Gynécologues obstétriciens	1993	88	4,41	35	1,76	39,77
Pédiatres	3058	150	4,91	78	2,55	52,00
TOTAL (libéraux + salariés)						
Gynécologues médicaux (effectifs / % de toutes les spécialités)	2122 1,02	92 1,31	4,34	38 1,33	1,80	41,30
Gynécologues obstétriciens (effectifs / % de toutes les spécialités)	5075 2,45	168 2,39	3,31	64 2,23	1,26	38,10
Pédiatres (effectifs / % de toutes les spécialités)	5943 21,79	246 3,49	4,14	119 4,16	2,00	48,37
TOTAL MG+GM+GO+Péd						
Effectifs % de toutes les spécialités	114406 55,19	4106 58,31	3,59	1529 53,39	1,34	37,24

Légende : MG = Médecins Généralistes ; GM = Gynécologues Médicaux ; GO = Gynécologues – Obstétriciens ; Péd = Pédiatres

Tableau LXIX : Démographie médicale française, lorraine et meurthe-et-mosellane (INSEE, au 01/01/06)

SPECIALITES	FRANCE (effectifs)	LORRAINE (effectifs) (% national)		MEURTHE-ET-MOSELLE (effectifs) (% national) (% régional)		
Médecins généralistes	93896	3412	3,63	1231	1,31	36,08
Gynécologues	2892	112	3,87	42	1,45	37,50
Pédiatres	6151	226	3,67	107	1,74	47,35
TOTAL Généralistes + Gynécologues + Pédiatres						
Effectifs	102939	3750	3,64	1380	1,34	36,80

Tableau LXX : Démographie médicale française, lorraine et meurthe-et-mosellane : effectifs ayant une activité régulière entre 2004 et 2005 (Source CNOM au 01/01/06)

On observe des disparités entre les différentes populations de référence (Tableaux LXIX et LXX). Ainsi, les effectifs de la population inscrite à l'Ordre National des Médecins sont différents des recensements des organismes épidémiologiques publiques. Il nous semble que moins de praticiens sont inscrits au Tableau de l'Ordre. Ceci explique probablement les différences déjà observées lors de la présentation de nos données, et lors de la compilation que nous avons réalisée à partir du fichier du CNOM et de celui du laboratoire Sanofi Pasteur – MSD. De même, la compilation de nos deux sources pour constituer notre listing de médecins est à l'origine d'un échantillon s'écartant de la population de référence (ADELI 2008), avec, notamment, des spécialités paraissant plus représentées dans notre population (Tableau LXXI).

Spécialités de notre population théorique	Proportion de la population ADELI 2008 (%)
Médecins généralistes	66,8
Gynécologues	116,8
Pédiatres	118,4
TOTAL	74,0

Tableau LXXI : Proportion des différentes spécialités dans notre étude par rapport à la population de référence (ADELI 2008)

β) Population répondante

Lorsque l'on se concentre sur la population des médecins répondants, le Tableau LXXII peut être construit.

Spécialités	Notre population		ADELI (28/10/08)
	Nombre de réponses	Proportion (%)	
<i>Gynécologues médicaux</i>	9	17,4	6,5
<i>Gynécologues obstétriciens</i>	12		
<i>Pédiatres</i>	19	15,7	7,7
<i>Médecins généralistes</i>	80	66,1	85,8
<i>Non renseignée</i>	1	0,8	-
GLOBAL	121	100,0	100,0

Tableau LXXII : Proportion des différentes spécialités dans notre population de répondants

La comparaison des proportions des différentes spécialités étudiées dans notre population de répondants avec celles d'une population de référence (ADELI 2008) révèle des différences majeures. Ainsi, Les gynécologues et pédiatres ayant répondu sont surreprésentés par rapport à la population de référence en question.

Ceci s'explique probablement, du moins pour les gynécologues, du fait d'une préoccupation prononcée pour le vaccin anti-HPV et la prévention du cancer cervical utérin. Pour les pédiatres, nous sommes heureux de constater cet engouement et l'expliquons par l'intérêt qu'ils semblent porter à la question de la vaccination. L'investissement moindre des médecins généralistes pourrait s'expliquer par la charge de travail de ces spécialistes, n'ayant peut-être pas eu le temps de s'intéresser au questionnaire.

b) Type d'exercice

La comparaison des proportions des différents types d'activité dans notre population de répondants par rapport à une population de référence (DRESS – DRASS – ADELI 2007) (Tableau LXXIII) indique une surreprésentation significative ($p = 1,22.10^{-7}$) des praticiens libéraux ayant participé à notre étude (81,1 % versus 63,7 %). Nous nous étions plutôt attendus à une majorité de répondants salariés du public, compte-tenu des contraintes temporelles imposées par l'activité libérale et de l'investissement du public dans la recherche. Finalement, ce sont plutôt les praticiens exerçant en cabinet privé qui ont adhérer massivement à notre travail.

Type d'activité	Population répondante		Population de référence (DRESS – DRASS – ADELI au 01/01/07)	
	Effectifs	Proportion (%)	Effectifs	Proportion (%)
Hôpital public	16	12,6	557	36,3
Hôpital privé	3	2,4	979	63,7
Cabinet privé	100	78,7		
Autre	8	6,3	-	-
TOTAL	127	100,0	1536	100,0

Tableau LXXIII : Effectifs et proportions des différents types d'exercice dans notre population de répondants et dans la population de référence (DRESS – DRASS – ADELI 2007)

Notons simplement que nous n'avons pas eu la possibilité de déterminer précisément les effectifs théoriques, par types d'activité dans la mesure où notre listing ne nous renseignait pas sur le type d'exercice des praticiens. Précisons également que certains médecins cumulent plusieurs modes de pratiques, expliquant ainsi que le total des réponses dépasse le nombre de questionnaires renvoyés (127 réponses pour 121 formulaires renvoyés).

c) Sexe ratio

Une majorité de femmes a participé à l'étude, de manière significative (Tableau LXXIV). La participation féminine avait également été majoritaire dans les études de Kahn et al. [76] (56,7 %, dans une population de pédiatres) et de Mays et al. [77] (96 %, dans une population d'infirmières, où, cependant, les femmes sont certainement bien plus nombreuses). Cependant, le sexe des médecins avait semblé ne jouer qu'un faible rôle, voire n'avoir aucune influence sur le taux de réponses, pour Asch et al. [97] et Kellerman et al. [98].

Cette notion peut s'expliquer, dans notre contexte, par une motivation plus importante des femmes quand il s'agit d'une pathologie gynécologique.

L'étude de la population théorique (à laquelle les questionnaires ont été envoyés) indique que les praticiennes auraient pu participer encore plus activement puisqu'elles sont 54,7 % à avoir reçu un formulaire, alors qu'elle ne sont que 52,1 % à y avoir répondu.

Spécialités	Population théorique				Population de répondants (début 2008)		Population de référence (ADELI au 22/10/08)	
	Effectifs	Proportion (%)	Femmes (%)	Hommes (%)	Femmes (%)	Hommes (%)	Femmes (%)	Hommes (%)
GM	111	10,2	64,9	35,1	100,0	0,0	94,3	5,7
GO					66,7	33,3	34,2	65,9
Pédiatres	135	12,4	68,9	31,1	79,0	21,1	68,4	31,6
Généralistes	844	77,4	30,3	69,7	38,8	61,3	41,5	58,5
TOTAL	1090	100,0	54,7	45,3	52,1	47,9	44,6	55,4

Tableau LXXIV : Sexe ratios des populations théoriques, répondante et de référence (ADELI au 22/10/08)

L'on peut noter que la population masculine est, elle, majoritaire dans le groupe de référence (Tableau LXXIV). Précisons toutefois que la différence de proportion de sujets masculins entre les populations répondante et de référence n'est pas significative ($p = 0,2$), alors que celle portant sur les sujets féminins entre ces deux populations l'est ($p = 1,7.10^{-12}$).

Nous n'avons malheureusement pas d'explication à cette différence, si ce n'est que le listing établi à l'aide des données du CNOM et du laboratoire Sanofi Pasteur – MSD (fin 2007) ne concordent pas avec les données ADELI, comme nous l'avons déjà mis en évidence.

d) Structure générationnelle

Lorsque l'on compare notre population à celle de l'ADELI au 22/10/08 (Tableau LXXV), l'on note une sous-représentation de la tranche d'âges inférieurs à 40 ans et une

surreprésentation des plus de 50 ans du même ordre dans ces deux populations ($p = 0,03$). Ceci pourrait être expliqué par une disponibilité moindre des jeunes médecins, d'autant que la majorité de nos répondants a une activité libérale (voir plus haut). Kahn et al. [76] retrouvaient une participation plus importante des sujets jeunes.

Classes d'âges	Population répondante		Population de référence (ADELI au 22/10/08)	
	Effectifs	Proportion (%)	Effectifs	Proportion (%)
< 40 ans	12	10,1	324	22,0
40 – 49 ans	37	31,1	439	29,9
50 ans et plus	70	58,8	708	48,1
TOTAL	119	100,0	1471	100,0

Tableau LXXV : Effectifs et proportions des différentes classes d'âges dans notre population de répondants et dans la population de référence (ADELI 2008)

De même, si l'on se penche sur les sexe ratios par classes d'âges pour nos sujets répondants (Tableau LXXVI), les différences observées entre populations répondante et de référence sont statistiquement significatives avant 40 ans ($p = 0,01$ pour les femmes, $0,03$ pour les hommes), les femmes jeunes participant plus activement à l'étude que leurs confrères masculins. Les différences sont toujours statistiquement significatives pour les femmes de plus de 50 ans ($p = 0,002$), alors qu'elles ne le sont plus pour la population masculine de cette génération-ci ($p = 0,47$).

Classes d'âges	Population répondante				Population de référence (ADELI au 22/10/08)			
	Effectifs		Proportion (%)		Effectifs		Proportion (%)	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
< 40 ans	9	3	14,5	5,3	191	133	28,9	16,4
40 – 49 ans	19	18	30,7	31,6	230	209	34,8	25,8
> 49 ans	34	36	54,8	63,1	240	468	36,3	57,8
TOTAL	62	57	100,0	100,0	661	810	100,0	100,0

Tableau LXXVI : Sexe ratios des différentes classes d'âges dans notre population répondante et dans la population de référence (ADELI 2008)

e) Patientèle

Pour la question portant sur le rendement de consultations mensuelles, nous nous attendions aux résultats que nous avons obtenus, à savoir que les praticiens libéraux voient plus de patientes.

Par spécialité, les généralistes et les gynécologues semblent avoir un volume d'activité plus important.

Les sujets féminins apparaissent majoritaires dans les patientèles des médecins répondants, avec plus de 90 % de praticiens dont la patientèle déclarée compte plus de femmes que d'hommes. On ne note aucune différence entre médecins généralistes et pédiatres dans ce domaine. Cette prédominance féminine s'explique probablement, d'une part du fait d'un sexe ratio légèrement en faveur des femmes dans la population nationale métropolitaine (51,6 %, selon les données INSEE 1999 - 2005), d'autre part du fait de la physiologie féminine impliquant une médicalisation plus fréquente que la physiologie masculine (contraception, métrorragies, dysménorrhées ...).

Concernant la population ciblée par les recommandations vaccinales, l'on a estimé à 1 570 000 le nombre de jeunes femmes concernées en 2007 (selon les données de l'INSEE et de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, INPES [58]). Cet effectif représente environ 2,5 % de la population française à la même époque, et 4,9 % de la population féminine. Rappelons ici que nos praticiens répondants ont évalué qu'en moyenne 15 % de leur patientèle féminine appartenaient à la classe d'âge 14 – 23 ans (estimation grossière de la population cible du GARDASIL®).

Gynécologues et généralistes semblent voir le plus de patientes de cette classe d'âges. Ceci semble logique, les adolescentes ayant probablement plutôt tendance à délaisser leur pédiatre une fois pubères, et à contacter leur médecin traitant ou un gynécologue pour leurs problèmes féminins. Nous mettons là encore en évidence la problématique du vaccin anti-HPV : la vaccination, généralement activement mise en œuvre par les pédiatres (et les généralistes), pourrait être plus facilement prescrite et administrée par des spécialistes qui y sont moins souvent confrontés (les gynécologues) ... Serfaty et al. [80] ont également mis en évidence la place capitale occupée par le gynécologue.

Ces mêmes spécialistes, semblent d'autant plus en bonne place pour proposer la vaccination anti-HPV qu'ils sont plus de 90 % (des répondants) à voir les filles de leurs patientes (concept du « médecin de famille », apparemment applicable également aux gynécologues).

Au vu du profil des patientes approché sur les réponses données par les praticiens, il nous semble donc évident que médecin généraliste et gynécologue sont des acteurs majeurs potentiels de l'activité de prévention du cancer du col de l'utérus.

B] LA POPULATION DE PATIENTES

1) Taux de participation

Rappelons que nous ne pouvons préciser le taux de participation effectif des patientes ayant renvoyé notre questionnaire. Il semble compris entre 4,1 et 36,7 % (voir « Résultats »). Les chiffres retrouvés dans la littérature compulsée portant sur l'évaluation des connaissances sur l'HPV, le cancer du col utérin et le vaccin anti-HPV en population générale s'étendent de 22,2 à 80 % [79, 86, 87, 89, 92, 99]. Le taux de réponses des sujets non médecins évalué par Kellerman et al. [98] est de 68 % ; celui approché par Asch et al. [97] est de 60 % pour les patients et parents des patients. Le taux de participation de nos patientes semble donc, malheureusement, même si absolument impossible à déterminer, bien en-dessous des chiffres relevés dans la littérature.

SPECIALITES	EFFECTIFS POTENTIELS ETUDE (> OU = 14 ans ; 2008)	ESTIMATIONS INSEE (> 15 ans ; 01/01/06)	PROPORTION POPULATION ETUDE VERSUS INSEE (%)
Total potentiel	5541	311 168	1,78
Total prévisionnel*	621		0,20
Réponses obtenues	228		0,07

* compte-tenu de la participation des médecins

Tableau LXXVII : Comparaison de la population de patientes de notre étude avec les estimations de l'INSEE

L'impact de la création d'une adresse électronique pour optimiser le nombre de réponses reste difficile à évaluer, comme nous l'avons déjà précisé, puisque les réponses données sur formulaire imprimé par les médecins ou les patientes sont difficiles à identifier.

2) Structure de la population de patientes répondantes

a) Profil démographique

a) Structure générationnelle

Environ 79 % de notre population de patientes répondantes a entre 14 et 20 ans. Cette sur-représentation des adolescentes biaise nos résultats, et il faut garder à l'esprit ce déséquilibre lors de l'analyse des données obtenues.

Nous expliquons cette répartition de plusieurs manières. Tout d'abord, lors du dépouillage des réponses, nous avons noté une participation active des patientes vues au service de Pédiatre du CHU de Nancy (Brabois). Les formulaires, à peine sortis de leur enveloppe, ont été anonymisés. Nous n'avons donc aucune idée précise de la proportion exacte de réponses émanant de ce service de soins, mais l'impression subjective est en faveur d'un dynamisme

notable. Nous pensons également pouvoir expliquer ce décalage de la pyramide des âges vers l'adolescence (âge médian de 17,5 ans) par l'intérêt que peuvent porter les adolescentes à la problématique sexuelle (l'âge médian du premier rapport en France était de 17,6 ans pour les jeunes filles, dans les années 2000, selon l'Institut National d'Etudes Démographiques, INED [100]), et par la disponibilité de cette classe d'âges pour répondre à une enquête, par opposition à la population active plus âgée, prise dans le tourbillon de la vie active.

β) Activité professionnelle

Près de 67 % de notre population est étudiante, 13 % sont des employées et 13 % déclarent être sans profession. Rappelons ici qu'il nous a semblé, au fil de l'analyse de nos données (voir Tableau XXXXIV : Activités professionnelles des patientes selon la tranche d'âges), que nombre de jeunes étudiantes (écolières, universitaires) avaient probablement coché la case « sans profession », rendant l'interprétation de nos données plus difficile. Nous sommes complètement responsables de ce biais, puisque le choix ne leur était pas offert de cocher une case « Etudiante ». Nous avons distingué les différentes catégories socio-professionnelles telles qu'elles sont regroupées et listées par l'INSEE en fonction du statut, de la taille de l'entreprise, du secteur d'activité et du niveau de qualification nécessaire pour l'emploi exercé. Malheureusement, aucune catégorie étudiante n'est individualisée. Ce biais aurait probablement pu être écarté en testant notre questionnaire, au préalable, sur une population de patientes.

b) Eteillage familial et motivation

α) « Problèmes de femmes »

Deux tiers des répondantes se confient à leur mère et à leurs amies. Seulement un tiers d'entre elles échangent avec leur conjoint ou leur médecin dans le domaine de leur vie de femme. Notons ici le rôle capital de la mère et du bouche-à-oreille dans l'information et la sensibilisation des jeunes filles. Ainsi, outre l'information des professionnels de santé dans le domaine de la prévention du cancer du col de l'utérus (par exemple), il faudrait mettre un point d'honneur à optimiser l'information des femmes de tous âges.

β) Premier examen gynécologique

Le premier examen gynécologique semble avoir été encouragé par la mère dans plus de 60 % des cas, par les patientes elles-mêmes dans près de 40 % des cas. Là encore, on note la place occupée par la mère dans la prise en charge médicale optimale.

Dans l'étude SAUVEGARD' [80], l'âge à la première consultation était de 16 ans. Nous ne disposons pas de cette information pour notre population.

γ) Motivation à la vaccination anti-HPV

Comme nous l'avons constaté pour la dynamique ayant mené au premier examen gynécologique, les patientes sont encouragées à la vaccination anti-HPV principalement par leurs mères et par elles-mêmes. Leur médecin traitant tient également une place non négligeable.

L'âge augmentant, le rôle maternel diminue, logiquement. Le rôle du gynécologue, par contre, augmente. Au-delà de l'âge de 20 ans, les répondantes ne semblent pas avoir été encouragées par une amie. Devons-nous déduire de cela que la vie adolescente grégaire est un facteur favorisant la vaccination ? Enfin, l'intervention du pédiatre dans l'encouragement à la prophylaxie vaccinale devient inexistante après l'âge de 17 ans, logiquement.

Les femmes vaccinées par leur gynécologue avaient principalement été motivées par ce même spécialiste, puis leur mère et leur médecin traitant. Celles vaccinées par leur pédiatre y avaient été poussées par leur mère puis par ce spécialiste. Enfin, quand le médecin traitant a administré GARDASIL[®], le moteur avait été la mère des patientes, elles-mêmes puis leur médecin de famille. La spécialité vaccinante intervient donc logiquement toujours en amont de la mise en œuvre de l'immunoprophylaxie. Les mères et les généralistes, comme nous l'avons déjà montré, sont des intervenants majeurs.

Comme pour l'information portant sur le cancer du col et l'HPV, les médecins traitants, puis les gynécologues et enfin les pédiatres jouent un rôle d'importance décroissante pour l'encouragement à la vaccination.

On note ainsi un décalage entre la conviction des différents spécialistes concernés (qui sont massivement favorables à cette vaccination), l'encouragement à la vaccination (il faudra probablement un temps avant que proposer le vaccin soit un réflexe) et sa mise en œuvre.

Parmi les répondantes non encore vaccinées, environ 70 % déclarent qu'elles ont prévu de l'être finalement. Cette proportion est proche de la couverture vaccinale dans notre échantillon (environ 73 %), et reste satisfaisant quand on connaît l'objectif fixé à 80 % par les autorités.

La part prise par les gynécologues dans l'encouragement à la vaccination paraît, d'après l'analyse de nos données, en évolution puisqu'elle semble doubler entre le sous-groupe des « vaccinées » et celui des « vaccinées en devenir ».

Il apparaît que les femmes ne connaissent pas parfaitement les recommandations vaccinales, puisque certaines déclarent vouloir avoir accès à l'immunoprophylaxie alors qu'elles ne sont plus concernées par les recommandations. Cette mauvaise maîtrise, voire cette incompréhension, s'explique probablement par les défauts de communication des instances légales. L'accent a été mis sur la place de l'industrie dans l'information, mais les autorités semblent s'être reposées sur les firmes pharmaceutiques pour ce qui concerne la diffusion grand public (comme pour la formation des médecins, d'ailleurs ...). L'information relative aux recommandations vaccinales semblent mieux diffusées depuis notre étude (télévision, radio, presse grand public), ce qui devrait remédier à la méconnaissance que nous avons objectivée début 2008 en Meurthe-et-Moselle.

c) Profil médical

α) Vie génitale

47 % de nos patientes seraient encore vierges. Nous supposons l'intervention d'un biais de réponse à la question portant sur l'activité génitale lié à la pudeur, même si nos questionnaires étaient anonymes.

Au-delà de l'âge de 23 ans, plus aucune de nos patientes n'est vierge. 25 % entament leur vie génitale aux alentours de la majorité.

L'âge médian du premier rapport est de 17 ans pour nos patientes. Cette donnée est proche de l'estimation nationale (17,6 ans pour les jeunes filles, dans les années 2000 [100]).

Les patientes sans profession (avec toutes les réserves émises plus haut quant à cette catégorie) semblent débiter leur vie sexuelle bien plus tôt puisque l'âge médian calculé du premier rapport est de 14 ans. Doit-on analyser cette information au travers d'une éventuelle précarité à laquelle serait exposée cette sous-population de jeunes filles sans emploi ? Probablement pas, du fait du biais sus-décrit.

L'âge médian du premier rapport est de 19 ans pour la génération des femmes de 45 ans et plus. Cette donnée est à rapprocher d'une information livrée par l'INED [100]. En effet, il y a cinquante ans, l'âge médian des femmes au premier rapport sexuel, âge auquel la moitié d'entre elles avaient vécu ce passage, était de 20,6 ans, soit deux ans de plus que les hommes. Dans les années 1960 et 1970, l'âge des femmes au premier rapport a baissé fortement et s'est rapproché de celui des hommes. L'âge au premier rapport s'est ensuite stabilisé dans les années 1980 et 1990. Dans les années 2000, une nouvelle baisse s'est amorcée. L'écart entre femmes et hommes n'est plus que de quelques mois, 17,6 ans pour elles et 17,2 pour eux.

Près de 64 % de nos patientes déclarent disposer d'une contraception. 82 % prennent la pilule, 7 % font appel au préservatif uniquement, 4,5 % disposent d'un système intra-utérin à la progestérone et 3,5 % d'une stérilet au cuivre. Cette répartition des moyens de contraception en faveur des méthodes non invasives (pilule et préservatifs) nous semble compréhensible compte-tenu de la proportion importante d'adolescentes dans notre échantillon. De même, l'âge moyen déterminé pour chaque mode de contraception semble augmenter avec le caractère invasif des moyens décrits (Tableau XXXXIX).

Lorsque l'on se concentre sur la population sexuellement active, presque 97 % de nos répondantes disposent d'une contraception. La répartition des différents moyens contraceptifs est alors quasiment similaire à celle décrite pour l'ensemble de notre échantillon.

Ces proportions de patientes sous contraception nous paraissent satisfaisants. De plus, la quasi-totalité de nos patientes actives sur le plan sexuel ont recours à une contraception. Cet élément illustre probablement également le caractère non représentatif de notre échantillon (patientes correctement prises en charge - donc informées, notamment sur GARDASIL® ! – par leurs médecins). Rappelons ici que, dans le monde, 61 % des couples (données INED [101]), et 62 % des femmes mariées, ou vivant en union libre, en âge de procréer (données Organisation des Nations Unies, ONU [102]), disposent d'une contraception. Dans les régions les plus développées, 70 % des femmes mariées utilisent un moyen contraceptif, tandis que dans les régions les moins développées, 60 % y ont recours.

Les différents moyens se répartissent comme suit (Figure 67) [101] : stérilisation : 39 %, stérilet : 23 %, pilule : 12 %, préservatif : 8 %, retrait : 4 %. Cette répartition n'est absolument pas superposable à celle de notre échantillon, illustrant d'une part le caractère non représentatif de celui-ci, d'autre part les différences relevées entre une population de femmes « tout venant » et une population de couples mariés (comme présentée sur cette figure).

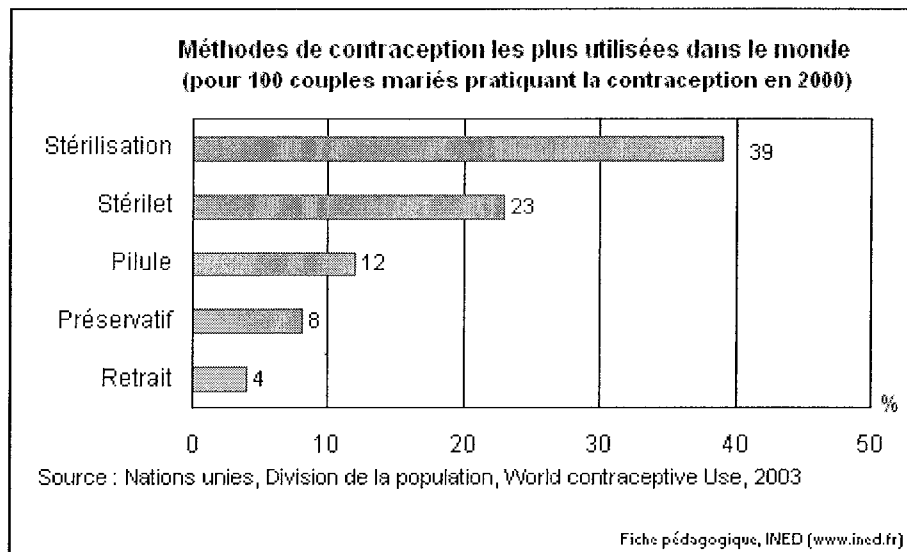


Figure 67 : Répartition des différentes méthodes contraceptives dans le monde

La proportion de patientes ne disposant pas d'une contraception diminue l'âge augmentant (Tableau XXXXVIII). Cette information semble plutôt logique, et rassurante. Dans la population ciblée par les recommandations vaccinales du GARDASIL[®] (Figure 54), la tranche des 19 – 22 ans apparaît plutôt bien couverte en matière de contraception. Dans cette même sous-population, le recours à la contraception semble augmenter entre 14 et 19 ans. Enfin, entre 22 et 25 ans, on observe une tendance inverse que nous nous expliquons difficilement. Peut-être faudrait-il envisager une information plus adaptée à la tranche d'âge 20 – 25 ans en matière de santé sexuelle. En effet, les politiques de sensibilisation dans ce domaine sont souvent destinées aux jeunes adolescentes, et sont parfois inadaptées aux jeunes femmes à peine plus âgées.

β) Immunodépression

Il aurait été sûrement plus informatif de s'intéresser au tabagisme des femmes interrogées, ainsi qu'à leurs antécédents infectieux génitaux.

Il nous semble que le seul réel apport de l'analyse des données extraites des réponses à cette question consiste en la mise en évidence, voire en la confirmation du biais de recrutement déjà décrit (nombre de réponses issues de patientes suivies en Pédiatre, au CHU de Nancy). En effet, près de 5 % de nos répondantes seraient immunodéprimées !

γ) Contacts médicaux

Un peu plus de 83 % de nos patientes voient régulièrement leur médecin traitant. Elles sont près de 47 % à consulter régulièrement leur gynécologue. Avant l'âge de 35 ans, le recours régulier au généraliste semble avoir tendance à diminuer avec l'âge, alors que le recours au gynécologue affiche une évolution inverse. Après 35 ans, les deux spécialités sont à peu près en équilibre. Tout ceci confirme ce que nous avons déjà noté : gynécologues, et surtout médecins généralistes sont en première ligne en matière de prise en charge féminine, et de prévention du cancer du col utérin.

Les résultats concernant le médecin traitant nous semblaient prévisibles. Ceux concernant le gynécologue pouvaient être facilement imaginés. Le très faible nombre de rendez-vous réguliers auprès d'un pédiatre (seulement 7,5 % de nos patientes) s'explique : les critères d'inclusion concernent les jeunes filles et femmes de plus de 14 ans, soit des sujets moins concernés par un suivi spécifiquement pédiatrique.

Lorsque l'on s'intéresse plus précisément à l'examen gynécologique, 43 % de notre échantillon y ont régulièrement accès, et celui-ci est alors réalisé par leur gynécologue dans 97 % des cas (données à mettre en parallèle avec les informations à venir concernant la réalisation des frottis cervico-utérins). 87 % des patientes ont un examen au minimum annuel. Après l'âge de 25 ans, elles sont plus de 85 % à en bénéficier régulièrement. Ces chiffres nous paraissent satisfaisants, et illustrent probablement, une fois encore, le caractère non représentatif de notre population : patientes régulièrement suivies (motivées par leurs médecins à répondre à l'enquête).

72 % des femmes sexuellement actives de notre étude sont régulièrement examinées sur le plan génital. Il faudrait pouvoir toucher le tiers non ou mal suivi. Cette dernière proportion apparaît encore trop importante, dans une telle population plutôt bien prise en charge.

10 % des patientes vierges sont régulièrement examinées, ce qui paraît logique, même si peu important.

III] DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN

A] DONNEES ISSUES DE LA POPULATION MEDICALE

1) Consultations pour pathologie cervicale

Hors dépistage, la pathologie cervicale semble représenter peu de motifs de consultations spontanées. Les pédiatres ne prennent en charge aucune patiente pour ce motif. Là encore, ce sont les généralistes et les gynécologues qui interviennent préférentiellement.

2) Frottis cervico-utérin

La proportion de praticiens effectuant des frottis de dépistage nous semble peu importante : 51,7 %. Ce faible taux est probablement expliqué par le déséquilibre de notre population médicale en termes de spécialités représentées. En effet, seule la moitié des généralistes, qui constituent la grande majorité de notre échantillon, effectue des FCU. Les gynécologues sont les principaux acteurs dans le domaine, puisque plus de 90 % d'entre eux les réalisent, mais ils sont quatre fois moins nombreux que les médecins généralistes. Précisons cependant que les deux tiers des frottis réalisés par nos répondants le sont par les généralistes, le dernier tiers l'étant par les gynécologues.

Ces éléments sont à mettre en parallèle avec les données rapportées dans la littérature où 90 [50] à 96 % [49] des FCU seraient réalisés par les gynécologues, en France ; le reste étant du ressort des généralistes. Notre échantillon apparaît, une fois encore, peu représentatif.

Il nous semble que d'énormes progrès pourraient être réalisés dans ce domaine, du fait de l'extrême simplicité de l'examen en question, et du bénéfice qui en découlerait en terme de couverture donc d'efficacité du dépistage (d'un dépistage collectif organisé).

Malheureusement, nous n'avons pas pu analyser les connaissances des praticiens quant aux recommandations pour la réalisation des FCU. Nous pouvons, par contre, déduire cette information de l'analyse des réponses données par les patientes ayant répondu à notre enquête. Nous émettrons toutefois une réserve du fait du défaut possible de compréhension des femmes (confusion entre prélèvement vaginal bactériologique et FCU, par exemple).

Concernant l'âge au premier frottis, il a été recommandé de débuter le dépistage à 25 ans [48]. Dans notre échantillon de patientes, cette date n'a pas été respectée de manière évidente. L'âge médian déclaré est de 17 ans, et semble globalement correspondre à l'âge du premier rapport. Les patientes déclarant avoir bénéficié d'un FCU avant l'âge qu'elles nous ont donné pour leur premier rapport confondent probablement le frottis avec un autre examen.

Nous préférons écarter, dans cette situation, l'hypothèse d'une cytologie réalisée chez une patiente vierge ...

Quant à la cadence des FCU, rappelons qu'il est conseillé de les espacer de 3 ans une fois avoir obtenu deux examens annuels normaux [48]. Près de 60 % de nos patientes bénéficient d'une FCU annuel. Seulement 3 % en ont un tous les 3 ans. Ce déséquilibre peut s'expliquer par le jeune âge de nos répondantes (alors encore concernées par un examen annuel), mais également par le non respect des recommandations par les praticiens. En effet, nous savons que les médecins réalisant une cytologie au minimum annuelle sont nombreux.

Il apparaît que la population de répondantes semble plutôt bien soumise au FCU, sans pour autant que les recommandations dans le domaine ne soient forcément scrupuleusement respectées. Il faut sans doute noter ici le probable biais de recrutement : les répondantes ont forcément consulté un médecin leur ayant remis le questionnaire et les ayant motivées à y répondre. Il ne s'agit donc là pas de patientes oubliées par le dépistage cytologique du cancer du col utérin.

3) Colposcopie

La colposcopie apparaît peu pratiquée par les répondants. Les gynécologues sont logiquement les seuls à déclarer en avoir la pratique. Parmi eux, les obstétriciens (pratiquant la chirurgie) représentent presque 60 % des colposcopistes.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence générationnelle majeure entre les colposcopistes et les non colposcopistes.

Ainsi, cet examen semble peu pratiqué par la population répondante, mais les gynécologues sont plus de 80 % à la mettre en œuvre, et ce, semblerait-il, quel que soit leur âge.

Il sera intéressant d'étudier l'évolution de la pratique colposcopique avec l'émergence et la diffusion du vaccin (place des différents outils dans la campagne de dépistage : test HPV, FCU, colposcopie ...).

B] DONNEES ISSUES DE LA POPULATION DE PATIENTES

1) Dépistage cytologique et grand public

Chez les patientes de notre échantillon âgées de moins de 24 ans (globalement, patientes concernées par les recommandations vaccinales anti-HPV, activité génitale mise à part), plus

de la moitié des jeunes filles connaissant l'existence du dépistage cytologique par FCU déclare ne jamais en avoir bénéficié. Nous avons du mal à nous expliquer cette donnée, si ce n'est par la possible « peur du gynécologue ». Le problème pourrait aussi venir des praticiens, puisque l'information est connue des patientes ... Cette proportion nous semble trop importante, et il faudrait bien évidemment y remédier.

Les étudiantes et inactives semblent être les moins bien informées dans ce domaine. Les employées et ouvrières sont, elles, les mieux renseignées. Nous avons donc des progrès à faire pour toucher la population estudiantine.

20 % des patientes sexuellement actives ne connaissent pas l'existence du FCU, ce qui nous semble encore trop important. Un tiers des jeunes filles vierges sont également concernées par cette ignorance, qui nous semble alors moins gênante du fait de l'absence d'exposition à l'HPV. Un raccourci rapide montre ainsi qu'environ seulement 10 % de jeunes filles débutant leur activité génitale vont apprendre l'existence et l'intérêt du frottis.

Dans le même ordre d'idées, approximativement un quart des patientes disposant d'une contraception et un tiers de celles n'en disposant pas souffrent d'ignorance dans le domaine en question. Une fois encore, l'on note que moins de 10 % des jeunes femmes se voyant prescrire un contraceptif vont finalement apprendre à connaître le dépistage cytologique.

Ces données nous semblent d'autant plus importantes que l'information à délivrer pourrait tout à fait trouver sa place lors d'un premier contact pour prise en charge gynécologique, ou d'une prescription de contraception. Nous avons donc des progrès à faire là aussi.

Tous ces éléments sont en faveur de lacunes encore trop importantes concernant le dépistage cytologique du cancer du col utérin. Pour permettre le développement d'une campagne de dépistage organisée, comme cela semble être indispensable (voir plus haut), il nous paraît capital d'insister, avant tout, sur l'information des patientes, et, probablement, également de leurs médecins.

67 % de nos patientes déclarent connaître le frottis et son but, alors que le degré de connaissance global concernant la vaccination anti-HPV approche les 80 %. Plus précisément, il atteint même 95 % lorsqu'on interroge les femmes sur l'existence et la nature du GARDASIL®. Ce fossé noté entre FCU et vaccin anti-HPV en population générale est intéressant. Il nous amène à penser qu'une campagne de communication grand public pourrait

être menée au sujet du dépistage cytologique, à l'image de celle en cours, et débutée il y a plus d'un an, portant sur la vaccination prophylactique en question.

2) Le dépistage cytologique au quotidien

L'âge médian du premier frottis est, dans notre population de répondantes, de 17 ans, donc superposable à celui du premier rapport dans notre échantillon, comme nous l'avons vu. Cet élément est en faveur d'un premier FCU probablement réalisé un peu trop tôt. Il nous semble en effet préférable de ne pas réaliser de frottis trop précocement suite à l'instauration d'une activité génitale. L'infection à HPV est très fréquente, comme nous l'avons vu, dans l'année qui suit les premiers rapports, sans que cela n'ait un sens, ni un caractère de gravité particuliers. De plus, les lésions HPV-induites ne sont pas immédiates. Il est donc logique de ménager un certain laps de temps, de 6 mois à un an minimum, entre l'instauration d'une activité génitale et la réalisation de la première cytologie.

La cadence de réalisation des frottis de nos patientes apparaît conforme aux recommandations pour 3 à 62 % d'entre elles (nous n'avons pas pu distinguer les patientes se situant encore dans la période des premiers frottis annuels de celles devant en bénéficier selon un rythme triennal). 60 % sont prises en charge selon une attitude que nous qualifierons de « sécuritaire » : un frottis annuel. 10 % sont dépistées bien trop fréquemment : un frottis semestriel. Le manque de précisions de nos données nous empêche de conclure. Malheureusement, nous disposons de trop peu de réponses des praticiens pour évaluer leurs connaissances dans ce domaine, et pour les confronter à la pratique quotidienne rapportée par leurs patientes.

Nous n'analyserons pas les réponses de nos patientes concernant les résultats anormaux de frottis et l'accès à la colposcopie, les données étant inutilisables.

IV] VACCIN QUADRIVALENT ANTI-HPV

Le taux de réponses que nous avons obtenues pour les questions portant sur la vaccination anti-HPV oscille entre 98,3 et 100,0 % des médecins, et entre 96,5 et 100,0 % des patientes. Il s'agit pour partie de questions binaires, où la réponse était soit « oui », soit « non ». Il est donc facile d'y répondre rapidement à toutes ces questions qui s'enchaînent. Pour le reste des

questions sur ce thème, l'engouement pour la nouveauté, et le fait qu'il s'agisse là du sujet principal étudié expliquent peut-être cette participation active.

Rappelons que les répondants ont sûrement une certaine connaissance du sujet. Un individu sera plus motivé à participer à une telle enquête s'il a des facilités à répondre, et sera plus réticent en cas de mauvaise maîtrise du domaine abordé. Nous avons ainsi probablement surestimé le degré de connaissance des médecins et patientes meurthe-et-mosellans, en matière de vaccin prophylactique anti-HPV.

En outre, nous pouvons souligner un autre biais : la probable suggestion liée à la formulation de nos questions. Effectivement, nous avons choisi d'interroger les participants sous la forme de questions à choix double, pour optimiser le taux de réponses (ce qui semble avoir été efficace, par ailleurs). Nous avons malheureusement sans doute altéré la qualité des réponses obtenues en procédant de la sorte, les réponses se trouvant dans les questions.

A] CONNAISSANCE

1) Des médecins

Le degré de connaissance global moyen des médecins nous semble excellent : 97,4 %, les taux allant de 92,6 à 100,0 %. Le domaine le moins maîtrisé concerne la tétravalence du vaccin. Les praticiens sont le plus à l'aise avec la caractérisation du GARDASIL[®] et les recommandations.

Les pédiatres semblent être les moins informés (93,2 %, ce qui reste satisfaisant), alors que les gynécologues et généralistes ont un degré de connaissance estimé aux alentours de 98 %. Le schéma vaccinal semble moins bien intégré par les gynécologues médicaux, alors qu'ils sont au point dans tous les autres domaines. De manière un peu gênante, notons que les obstétriciens ont moins bien saisi l'importance capitale de la nécessité du suivi post-vaccinal (FCU à poursuivre, protection non totale contre le CC).

Les praticiens exerçant en cabinet privé ont une maîtrise presque parfaite du sujet (près de 99 % de degré de connaissance). Les hospitaliers, dans les domaines public comme privé, ont une connaissance moindre (environ 90 %). Une fois encore, nous sommes un peu inquiets de noter une moins bonne information en matière de surveillance post-vaccinale parmi les praticiens exerçant en hôpital public.

Etudié sous l'angle de l'âge des répondants, le degré de connaissance semble excellent pour les plus de 40 ans (près de 99 %), et légèrement moindre pour les plus jeunes (environ 92 %).

Pour ces derniers, le caractère tétravalent du vaccin, son schéma vaccinal et son remboursement sont les informations les moins bien intégrées.

Les connaissances semblent faiblement liées au sexe des praticiens répondants. Les hommes paraissent légèrement moins efficaces que leurs consœurs.

Caractéristiques des répondants	Meilleure connaissance
<i>Spécialité</i>	Généraliste (+ gynéco)
<i>Type d'exercice</i>	Cabinet privé
<i>Tranche d'âge</i>	Plus de 40 ans
<i>Sexe</i>	Femmes

Tableau LXXVIII : Récapitulatif des caractéristiques des répondants associées à un bon degré de connaissance du vaccin quadrivalent

Une fois encore, nous avons mis en évidence des données satisfaisantes concernant le GARDASIL[®], puisque presque 96 % des praticiens déclarent être assez formés pour délivrer une information à leurs patientes, et plus de 97 % le seraient suffisamment pour prescrire le produit. Il s'agit là bien sûr d'une information totalement subjective, mais elle reflète le degré de confiance et d'aisance des praticiens face à cette nouveauté thérapeutique.

Nous n'avons pas retrouvé de données littéraires relatives au degré de connaissance des médecins en matière de vaccination anti-HPV.

Les sources d'information sur le GARDASIL[®] sont majoritairement représentées par la délégation médicale. La formation médicale théorique (Formation Médicale Continue FMC, et médias médicaux) tient également une place importante. Par contre, notons le faible rôle joué par internet (ce qui est surprenant à l'heure actuelle), et par les instances légales. Cette dernière information nous permet d'insister sur les progrès à mettre en œuvre, en matière d'information médicale, par les autorités sanitaires. Comme nous l'avons déjà vu [23, 55], les instances légales semblent se décharger sur les firmes commerciales, en les contraignant à délivrer une information complète, à former les professionnels de santé et à toucher l'ensemble de la population. Nous retrouvons ainsi, dans notre enquête, une illustration de ce fossé existant entre le rôle joué par l'industrie et celui joué par ces instances.

Nous avons, par ailleurs, noté une maîtrise des recommandations vaccinales par les praticiens répondants (degré de connaissance de 100 %). Nous considérerons donc que leur formation dans ce domaine a principalement été menée par les délégués médicaux. Cette

information nous semble lourde de sens, et constitue une illustration intéressante de la formation des médecins dans notre département, et probablement sur le reste du territoire national.

Les gynécologues ne nous ont signalé aucune information issue des instances légales ! Cela nous semble surprenant, et rejoint l'idée que nous venons de développer. Le mode de diffusion des textes que nous avons ici rapportés [23, 55, 58, 60, 63] semble peu efficace. En outre, internet et les médias grand public ne paraissent pas intervenir dans la formation des gynécologues. Ces données sont un peu gênantes dans ce contexte de sous-information par les instances légales, puisque ces deux sources pourraient théoriquement combler les déficits de l'Administration (même si la formation des médecins devrait passer par d'autres voies, plus scientifiques et professionnelles). Heureusement, en plus de la délégation médicale, les médias médicaux, les Enseignements Post-Universitaires (EPU) et la FMC tiennent une place dans l'accès à la connaissance du vaccin en question.

Il est intéressant de noter une part croissante de l'industrie, dans la délivrance de l'information concernant GARDASIL[®], l'âge des praticiens augmentant. La tendance est quasiment similaire pour les EPU. L'accès à la FMC semble plus fluctuante au fil des années d'expérience des praticiens. Elle paraît occuper une place plus importante pour les sexagénaires. Enfin, l'importance d'internet diminue avec le vieillissement des médecins. Ceci nous semble compréhensible, voire, même, prévisible.

Pour les praticiens exerçant en milieu libéral, l'information concernant le vaccin anti-HPV semble principalement provenir de la délégation médicale, des médias médicaux (surtout en hôpital privé), et de la FMC. Les médecins du public donnent plus d'importance à la FMC qu'à l'industrie pharmaceutique. Ils utilisent, semblerait-il, un peu plus internet que leurs confrères du privé.

Les répondants de sexe féminin indiquent un recours plus marqué à la formation médicale (FMC et EPU) que leurs collègues masculins. Ceux-ci se portent à peine plus sur les médias médicaux. De manière intéressante, internet est deux fois plus utilisé par les hommes que par les femmes. Les délégués médicaux interviendraient plus fréquemment auprès des femmes ayant répondu à l'enquête.

Au total, nous avons mis en évidence (rappelons le caractère purement informatif de nos données, totalement subjectives et probablement biaisées) une bonne connaissance du vaccin quadrivalent anti-HPV par la population des médecins ayant participé à notre travail.

Gynécologues et généralistes seraient les mieux informés. Cette situation nous semble préférable. Effectivement, rappelons le rôle stratégique de ces deux spécialités dans la prise en charge des patientes ciblées par les recommandations en matière de prévention du cancer du col de l'utérus.

Il faudrait cependant idéalement insister sur :

- la formation des praticiens du public,
- la formation des praticiens les plus jeunes (< 40 ans),
- l'importance du suivi post-vaccinal, l'implication des instances légales et la diffusion des informations dont elles sont à l'origine ; poursuivre le travail de formation exercé par l'industrie (à condition de délivrer une information loyale et objective) ; poursuivre les séances de FMC et les EPU ; favoriser la diffusion de l'information dans les médias électroniques et médicaux,

et réfléchir à l'optimisation de l'implication des pédiatres dans cette campagne de prévention.

2) Des patientes

Le degré de connaissance global des patientes est de 78,8 %, allant de 65,4 à 95,2 %. Les meilleures performances sont obtenues pour la connaissance du vaccin quadrivalent et pour la perception de l'importance capitale de poursuivre le dépistage cytologique après la vaccination. Le remboursement est la notion la moins connue des répondantes.

Waller et al. [99] ont montré, au sein d'une population de patientes interrogées en salle d'attente d'une consultation de gynécologie, que seulement 30 % avaient entendu parler du Papillomavirus. Cependant, les connaissances restent limitées même dans cette sous-population. Il en est de même pour l'échantillon de patientes de Lazcano-Ponce et al. [91]. Dans notre étude, nous ne nous sommes pas intéressés à la connaissance du rôle étiologique de l'HPV dans le cancer du col utérin. Nous avons concentré notre attention sur le vaccin prophylactique.

On note que, même si les données sont difficilement comparables, les médecins semblent avoir un meilleur degré de connaissance que leurs patientes. Ceci est rassurant, puisqu'une partie de l'information des femmes se fait via leurs médecins. Nous avons effectivement noté que le médecin traitant était une source d'information à hauteur de 37,6 %, et que les médecins jouaient un rôle dans la motivation à la vaccination anti-HPV (généraliste : 35,8 % ; gynécologue : 16,3 % ; pédiatre : 5,7 %).

L'existence et les caractéristiques globales du GARDASIL[®] sont les informations les mieux connues, à la fois des médecins et des femmes.

Les jeunes filles de 14 à 24 ans maîtrisent mieux les connaissances testées, ce qui nous semble logique et rassurant. En effet, il s'agit là de la population cible de la vaccination. En outre, les échanges sont fréquents entre les sujets féminins de cette génération (les amies comptent pour près de 20 % de nos patientes, en ce qui concerne les sources d'information).

Les catégories socio-professionnelles les mieux informées dans le domaine de la vaccination anti-HPV sont presque superposables à celles bien renseignées en matière de dépistage cytologique (voir plus haut). En effet, les ouvrières et les cadres et professions intellectuelles ont bien répondu. Notons que les étudiantes apparaissent ici bien informées, alors qu'elles semblaient manquer de connaissances en matière de FCU. Là encore, cela nous semble logique, la population estudiantine, cible de la vaccination, s'y intéressant probablement plus facilement.

Nous n'avons par ailleurs pas noté de différence majeure entre l'état de connaissances des patientes sexuellement actives et celui des vierges, ni entre celui des patientes sous contraception et de celles n'en bénéficiant pas. Là encore, l'on note une différence avec les connaissances relatives au FCU. Nous pensons pouvoir facilement l'expliquer puisque le FCU ne concerne que les patientes ayant perdu leur virginité, alors que le vaccin anti-HPV concerne les vierges avant tout, voire les jeunes filles dans leur première année de vie génitale, qu'elles prennent ou non un contraceptif. Les patientes de Waller et al. [99] les mieux informées sont plus âgées, ont des antécédents de candidose ou de condylomes, ont une connaissance affectée par l'HPV, sont non fumeuses.

Les sources d'informations des patientes répondantes concernant la vaccination prophylactique anti-HPV se déclinent comme suit, par ordre décroissant d'importance : les médias, le médecin traitant, d'autres sources (les mères, l'enseignement ...), le gynécologue, un(e) ami(e), internet, le pédiatre. Ceci confirme, une fois encore, la place capitale occupée par le généraliste dans la prévention du cancer cervical. En outre, l'importance des médias, audiovisuels, publicitaires, est démontrée, ce qui objective ici l'efficacité des campagnes menées par l'industrie, dans la presse écrite et télévisuelle. Waller et al. [99] répertorient les mêmes sources d'informations (médias, médecin généraliste principalement ; brochures, cours d'éducation sexuelle). Serfaty [80] a retrouvé une participation plus importante du gynécologue (pour 50 %) et des médias (pour 30 %) que dans notre étude.

Les jeunes femmes de 14 – 24 ans affichent une hiérarchisation de ces sources d'informations quasiment similaire. Les patientes âgées de plus de 45 ans sont strictement informées par les médias.

Ces mêmes médias ont joué un rôle pour toutes les catégories socio-professionnelles. Ils ont même constitué la seule source pour les ouvrières. Les médecins, quelle que soit leur spécialité, ont contribué à environ 30 – 40 % de l'information, toute catégorie confondue.

Environ un quart de chaque population de patientes consultant régulièrement un spécialiste (gynécologue, pédiatre ou généraliste) était informée par ce même spécialiste. Les médias tiennent toujours une place plus importante que le corps médical.

Rappelons la place capitale de la mère dans la motivation de leurs filles à une prise de contact médicale dans le domaine gynécologique, et à la vaccination anti-HPV. Leur degré de connaissance est donc important, lui aussi. Nos questionnaires ne nous permettent pas de l'estimer. L'étude SAUVEGARD' [80] indique que 70 % des mères savent qu'un virus est à l'origine du cancer du col utérin.

Au total, les médias ont occupé une place capitale dans la diffusion de l'information du grand public concernant la vaccination prévenant le cancer du col de l'utérus. Les médecins, notamment traitants, ont également joué un rôle, mais pas le plus important, contrairement à ce que l'on aurait pu penser.

B] ACCUEIL

1) Des médecins

Près de 90 % de médecins répondants se déclarent favorables à la vaccination anti-HPV. Les 10 % restants sont réservés. Ces derniers semblent frileux principalement du fait du manque de recul. Comme pour leurs patientes, l'effet de nouveauté pourrait plutôt desservir le vaccin. Les « imperfections » du produit les gêneraient (efficace sur « seulement » 70 % des cancers du col utérin, nécessité de poursuivre le dépistage cytologique).

Les gynécologues sont les plus réservés (presque un quart !). Les généralistes sont très motivés par cette vaccination, avec presque 95 % de praticiens pour. Les pédiatres y sont favorables pour 83 % d'entre eux.

Les médecins semblent encore plus favorables après l'âge de 60 ans (données non statistiquement significatives).

Les individus se déclarant motivés par cette vaccination sont une part un peu moins importante en hôpital public ; les médecins des hôpitaux privés sont encore plus favorables que ceux installés en cabinet privé (non significatif).

Les sujets masculins apparaissent plus en faveur de cette prophylaxie que les sujets féminins, de façon surprenante.

On note ainsi, globalement, une motivation moindre, ou, du moins, un sentiment plus mitigé pour les praticiens sensés être parmi les plus concernés (gynécologues, femmes).

Les praticiens les plus disposés à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV avec leurs patientes sont les pédiatres. Viennent ensuite les généralistes puis les gynécologues. Cette tendance, cependant non significative, s'explique probablement par la facilité à adopter un comportement de prophylaxie vaccinale pour les pédiatres et les médecins traitants.

Cette facilité à informer leurs patientes sur ce sujet semble croissante avec l'âge du praticien.

Elle paraît plus marquée pour les médecins du privé (non significatif).

On ne note par contre aucune différence majeure entre les hommes et les femmes quant à cette disposition à aborder la question en consultation.

Environ 70 % des répondants sont indifférents quant à la spécialité la plus concernée par la vaccination anti-HPV. Les 30 % restant sont plutôt en faveur de l'implication exclusive des médecins traitants. Cette dernière donnée va dans le sens de la place capitale du généraliste que nous avons déjà mise en évidence. Cette opinion favorable à l'investissement de la médecine générale dans la campagne vaccinale de prévention du cancer cervical utérin semble plutôt unanime, puisque toutes les spécialités interrogées sont représentées dans la population des 30 % en faveur d'une vaccination par le médecin de famille. Les pédiatres semblent exclure les gynécologues de cette campagne, et inversement ...

Nous aurions peut-être dû distinguer, dans les questions que nous posions, la prescription et l'administration du vaccin quand nous interrogeons les praticiens sur la spécialité la mieux placée. Nous aurions alors peut-être pu constater des différences, avec, par exemple, un avis en faveur d'une prescription du GARDASIL® par les gynécologues et une administration par les généralistes (comme cela semble être le cas, après discussion avec plusieurs praticiens installés).

Les obstacles listés par les praticiens quant à la diffusion du produit sont les suivants :

- le manque de recul,
- le suivi chaotique des patients cibles (lié à la tranche d'âges concernée),
- les restrictions liées à l'AMM,
- la multiplicité des doses.

Leurs suggestions pour en optimiser la couverture sont les suivantes :

- favoriser l'implication des pédiatres,
- vacciner les garçons,
- rembourser (donc vacciner) plus tôt.

Au total, nous avons noté une opinion encore malheureusement un peu mitigée des gynécologues à l'encontre de la vaccination anti-HPV. Nous sommes rassurés de constater que les médecins traitants, en première ligne, apparaissent massivement motivés.

Les données issues de l'analyse des questionnaires « patientes » sont sources d'espoir, puisque l'on note que le rôle du gynécologue dans la vaccination anti-HPV pourrait s'améliorer (multiplié par 6), dépassant celui du pédiatre (réduit de deux tiers).

Il serait probablement bénéfique de motiver les praticiens moins âgés (avant 60 ans) à la démarche en question. Notons que la tranche d'âge 40 – 60 ans apparaît bien informée sur le sujet, mais reste réservée à hauteur de 10 %.

2) Des patientes

En ce qui concerne l'accueil réservé au GARDASIL[®] par les patientes de nos répondants, 93 % des praticiens ont déjà été questionnés par celles-ci à ce sujet. Les gynécologues semblent avoir été les plus confrontés à ce questionnement, puis les généralistes et enfin les pédiatres. Nous retrouvons ici une information dans la logique déjà énoncée d'une plus grande habitude des gynécologues de la question génitale.

Plus de 85 % des mères déclarent questionner leur médecin au sujet de leurs filles. Dans 97 % des cas, elles ont déjà abordé la question de la vaccination anti-HPV. De plus, presque 80 % des patientes qui déclarent ne pas interroger leur médecin sur la santé de leurs filles sont malgré tout également intéressées. Brabin et al. [86] ont mis en évidence un élément intéressant : les parents ayant parlé de l'enquête (menée par cette équipe) à leurs enfants sont

globalement plus favorables à la vaccination. L'ouverture d'esprit des parents et un élément important de l'éducation sexuelle des enfants, donc de l'acceptation d'une vaccination anti-IST.

Ces données illustrant l'accueil a priori favorable des patientes à l'encontre du GARDASIL[®] tranchent avec les refus notés par les praticiens. Plus d'un tiers des répondants ont déjà été confrontés à un refus de la vaccination anti-HPV ! Cette proportion paraît importante. Aucune différence significative n'est notée quant à la spécialité la plus exposée à ce refus.

Les patientes interrogées vont, semblerait-il, donner une part croissante aux gynécologues dans leur vaccination (multipliée par six !), délaissant leurs pédiatres (réduction au tiers) (Tableau LXVI). De même, leur motivation semble de plus en plus favorisée par l'information délivrée par leur gynécologue. Ce mouvement serait-il expliqué par une démarche active des sociétés savantes (type Collège National des Gynécologues - Obstétriciens Français, CNGOF) en faveur du vaccin anti-HPV ?

Au moment où nous réalisons notre étude, plus de la moitié de l'ensemble de notre échantillon était vaccinée par GARDASIL[®]. Lorsque l'on se concentre sur la population cible estimée sur les réponses données dans notre enquête, la couverture vaccinale de nos patientes répondantes est estimée à 73,5 %. Cela signifie que plus du quart n'est pas vacciné. Cette dernière proportion pourrait sembler encore trop importante, à un peu plus d'un an de la commercialisation du vaccin et à six mois de son remboursement. Cependant, objectivement, ces chiffres sont plutôt satisfaisants. En effet, rappelons que la couverture ciblée par les autorités sanitaires est de 80 % [3] ; la couverture du dépistage cytologique n'est actuellement que de 55 % [1]. En outre, la couverture vaccinale annoncée, à l'heure actuelle, par Sanofi Pasteur – MSD et les Centers for Disease Control atteint, au maximum, 35 % (pour les jeunes filles âgées de 16 ans). Nos constatations sont à nouveau en faveur du défaut de représentativité de notre population.

L'âge médian de la sous-population des répondantes déjà vaccinées est superposable à celui du premier rapport sexuel.

Parmi les femmes déclarant avoir été vaccinées, trois quart sont étudiantes et 15 % signalent l'absence d'activité professionnelle. Comme pour l'âge médian de ce sous-groupe vacciné, cette proportion des différentes catégories socio-professionnelles en question est globalement identique à la structure de notre population.

Le groupe vacciné est constitué, pour moitié, de patientes vierges et de patientes sous contraception (aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence dans le domaine de l'activité génitale et de la contraception entre les populations vaccinée et non vaccinée).

La proportion de patientes vaccinées est plus importante lorsqu'elles ont été informées par leur pédiatre. Elle décroît ensuite progressivement lorsque c'est leur médecin traitant qui les a informées, un(e) ami(e), internet, les médias, leur gynécologue. Nous aurions plutôt imaginer retrouver les médecins traitants en première place, mais cette répartition peut à nouveau s'expliquer par l'aisance des pédiatres et généralistes à vacciner.

Les médecins traitants semblent avoir été les principaux acteurs de l'immunoprophylaxie ici étudiée puisqu'ils ont administré GARDASIL[®] dans près de 88 % des cas, alors que le poids des pédiatres (9 %) et gynécologues (3 % !) est bien moindre. Les généralistes sont bien en première ligne.

Par contre, même si les praticiens semblent plutôt attacher peu d'importance à la spécialité devant mettre en œuvre la campagne vaccinale anti-HPV, les patientes de notre population se sont tournées massivement vers leur médecin de famille.

La littérature fait état de chiffres différents, avec un tiers des vaccinations réalisé par les gynécologues traitants, et deux tiers par les médecins de famille [80].

Nous n'avons relevé que 3,5 % de refus. En fait, ce chiffre est surestimé puisque la moitié de nos répondantes déclarant avoir refusé le vaccin ne sont en fait pas concernées par les recommandations ... C'est principalement le manque de recul (donc l'effet de nouveauté, indirectement) qui semble effrayer les patientes. Le tragique épisode du vaccin contre l'hépatite B est fréquemment rappelé par les praticiens et les patientes.

Notre taux de refus est nettement inférieur aux 15 % estimés par Brabin et al. [86].

Au total, le taux d'acceptation de la vaccination anti-HPV, en Meurthe-et-Moselle, au début de l'année 2008, semble estimé à 77 % pour les patientes, 67 à 88 % pour leur parents, et plus de 90 % pour les professionnels de santé.

Ces proportions sont du même ordre que celles retrouvées dans la littérature mondiale. En effet, les taux d'acceptation des mères pour leurs filles sont compris entre 67 et 84 % [85]. Celui des gynécologues, pour Raley et al. [93], est de 79,0 %.

C] EFFET DU REMBOURSEMENT

Environ 90 % des praticiens répondants ont déjà prescrit le vaccin GARDASIL[®] au moment de l'enquête. Rappelons qu'ils sont également près de 90 % à y être favorables.

Nous avons mis en évidence un effet (prévisible) positif du remboursement sur le comportement des médecins en matière de prescription : gain de 70 % des répondants qui ont finalement proposé la vaccination à leurs patientes après la date du remboursement. Il est possible que cet engouement ne soit pas uniquement expliqué par le remboursement, mais par une information accessible depuis plus longtemps, mieux diffusées au moment du remboursement, ... Cependant, compte-tenu du court intervalle entre commercialisation et prise en charge CPAM, nous pensons pouvoir considérer l'effet du remboursement comme tenant une part importante dans la motivation des prescripteurs.

Cet effet est difficile à distinguer pour chaque spécialité ici étudiée.

Du point de vue des patientes, 9 % étaient vaccinées avant la date du remboursement. Elles étaient dix fois plus nombreuses après. Ces données sont cohérentes et sont à mettre en parallèle avec l'information suivante : 9,7 % des médecins ne proposaient toujours pas la vaccination après remboursement, donc 90,3 % y étaient favorables. Ce dernier chiffre concorde avec les 91 % de patientes vaccinées après le 12 Juillet 2007.

La structure générationnelle de la population vaccinée concernée par les recommandations révèle que les âges extrêmes (14 – 15 ans et 21 – 23 ans) ont massivement été vaccinés après le remboursement du produit. Ce comportement pourrait s'expliquer par un avis mitigé des jeunes femmes avant l'aide financière, basculant après mise en place de ce soutien financier.

Le remboursement a donc été globalement salubre pour la campagne de vaccination. Or, il s'agit là de l'information la moins bien connue des patientes lorsque nous les avons interrogées. Il serait ainsi bénéfique d'informer la population féminine française de l'existence d'une prise en charge CPAM pour que l'effet bénéfique de cette aide financière soit maximal.

CONCLUSION

Notre travail nous a ainsi permis de mettre en évidence un niveau de connaissance relativement satisfaisant en ce qui concerne la vaccination anti-HPV, ainsi qu'une adhésion importante des patientes, de leurs mères et de leurs médecins.

Ce qui semble le plus effrayer à la fois la population générale et le corps médical est représenté par le recul encore insuffisant et les incertitudes qui en découlent (efficacité, effets secondaires à moyen et long terme).

Médecin traitant et gynécologue semblent être en première ligne en matière de participation à cette campagne de prévention du cancer du col de l'utérus. En effet, ils sont souvent amenés à voir les filles de leurs patientes, notamment les jeunes filles de 14 – 23 ans ciblées par les recommandations vaccinales. Leur implication dans l'actuel dépistage cytologique est également un gage d'investissement. Le médecin traitant est déclaré comme étant la principale source d'information médicale des patientes (après les médias), en ce qui concerne GARDASIL®.

Le rôle joué par les gynécologues semble pouvoir s'amplifier. Celui des pédiatres est à optimiser. Une réflexion est à mener à ce sujet. Nous regrettons le défaut d'investissement des pédiatres ici mis en évidence. En effet, il serait sans doute profitable que ceux-ci fassent bénéficier les gynécologues – habitués aux IST – et les médecins généralistes – drainant une proportion importante de patientes concernées - de leur expertise en vaccinologie.

Il nous semble, de plus, capital de ne pas négliger les mères et leur influence quant à l'adhésion au programme vaccinal. Elles interviennent massivement dans la motivation de leurs filles (pour leur premier examen gynécologique, pour la vaccination anti-HPV).

La place du père reste à déterminer, mais a probablement un raison d'être [85].

Les patientes elles-mêmes, indépendamment de l'influence de leurs mères, font souvent preuve d'une motivation importante.

L'essentiel de l'information accessible, dans le domaine de la prophylaxie de la néoplasie cervicale, est délivrée, de nos jours, par l'Industrie pharmaceutique. Ceci est valable pour les professionnels médicaux (délégation médicale, médias ...) et pour leurs patientes (médias

grand public et campagne de publicité ...). Les instances légales semblent se reposer sur les firmes.

Malheureusement, les connaissances en matière de dépistage cytologique semblent moindres que celles portant sur la vaccin anti-HPV (l'effet de nouveauté peut, là, jouer un rôle positif, cette fois ; la campagne d'information est vigoureuse, grâce aux laboratoires).

Il apparaît donc fondamental de parfaire, toujours et encore, la formation du corps médical et paramédical, ainsi que celle de la population générale (en Meurthe-et-Moselle, comme partout en France), dans le domaine en question (Slomovitz et al. et Lenselink et al. [78, 84] ont d'ailleurs objectivé l'effet bénéfique de toute intervention éducative sur l'acceptation du vaccin). Les instances légales pourraient s'impliquer plus activement.

Il ne faudrait surtout pas négliger l'information portant sur le dépistage cytologique du cancer du col, moins bien maîtrisé par les patientes, mais restant indispensable même après vaccination. Une campagne d'information pourrait être menée à ce sujet, mimant celle, apparemment efficace, entreprise pour le vaccin.

Les craintes exprimées par les patientes, leurs mères et leurs médecins à l'encontre du vaccin vont probablement progressivement pouvoir être levées, avec le « vieillissement » du produit, donc la démonstration de son efficacité et de son innocuité à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Exbrayat C., *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Col de l'Utérus.*, I.N.d.V. Sanitaire, Editor. 2003. p. 107-112.
2. Sasco A.J., *Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.* Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie, 2002. **605-A-10**.
3. Peigue-Lafeuille H. And Coll., *Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus*, C.T.d. Vaccinations, Editor. 23 Mars 2007, Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.
4. De Sanjose S., Diaz M., Castellsague X., et al., *Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.* Lancet Infect Dis, 2007. **7**(7): p. 453-9.
5. Monsonego J., *[Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination]*. Gynecol Obstet Fertil, 2006. **34**(3): p. 189-201.
6. Cutts F. T., Franceschi S., Goldie S., et al., *Human papillomavirus and HPV vaccines: a review.* Bull World Health Organ, 2007. **85**(9): p. 719-26.
7. Duport N., *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus / état des connaissances*, I.N.d.V. Sanitaire, Editor. 2006.
8. Remontet L., Esteve J., Bouvier A. M., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.* Rev Epidemiol Sante Publique, 2003. **51**(1 Pt 1): p. 3-30.
9. Lopes P., Dachez R., Gay B., et al., *Place de la médecine générale dans la prévention du cancer du col de l'utérus.* La revue du praticien - Médecine Générale, Numéro spécial Mars 2007.
10. Franco E. L. and Harper D. M., *Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control.* Vaccine, 2005. **23**(17-18): p. 2388-94.
11. Villa L. L., Ault K. A., Giuliano A. R., et al., *Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18.* Vaccine, 2006. **24**(27-28): p. 5571-83.
12. *L'état de la population en France - Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique - Rapport 2007.* Institut national de Veille Sanitaire, 2007. **Objectif 48**.
13. Walboomers J. M., Jacobs M. V., Manos M. M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.* J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-9.
14. Bosch F. X., Lorincz A., Munoz N., et al., *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer.* J Clin Pathol, 2002. **55**(4): p. 244-65.
15. Munoz N., *Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence.* J Clin Virol, 2000. **19**(1-2): p. 1-5.
16. Munoz N., Castellsague X., De Gonzalez A. B., et al., *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.* Vaccine, 2006. **24S3**: p. S1-S10.
17. Calleja-Macias I. E., Villa L. L., Prado J. C., et al., *Worldwide genomic diversity of the high-risk human papillomavirus types 31, 35, 52, and 58, four close relatives of human papillomavirus type 16.* J Virol, 2005. **79**(21): p. 13630-40.
18. Munoz N., Bosch F. X., De Sanjose S., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.* N Engl J Med, 2003. **348**(6): p. 518-27.

19. Winer R. L., Lee S. K., Hughes J. P., et al., *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(3): p. 218-26.
20. Simon P. and Poppe W., *[Should the antipapillomavirus vaccination after the age of 25 be advised?]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008. **37**(8): p. 748-52.
21. Melkert P. W., Hopman E., Van Den Brule A. J., et al., *Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent*. Int J Cancer, 1993. **53**(6): p. 919-23.
22. Bosch F. X., Munoz N., and De Sanjose S., *Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer*. Biomed Pharmacother, 1997. **51**(6-7): p. 268-75.
23. *Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section des maladies transmissibles) relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18. Séance extraordinaire du 5 Décembre 2006*, Institut de Veille Sanitaire, Editor. 24 Juillet 2007, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.
24. Ho G. Y., Bierman R., Beardsley L., et al., *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med, 1998. **338**(7): p. 423-8.
25. Villa L. L., Costa R. L., Petta C. A., et al., *High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up*. Br J Cancer, 2006. **95**(11): p. 1459-66.
26. Saslow D., Castle P. E., Cox J. T., et al., *American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(1): p. 7-28.
27. Jolly S., Pinon P., Ottmann M., et al. *Présentation générale de la famille des Papillomaviridae*. [cited; Available from: http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_2C1_Papilloma_Introd_Viro.b.xml].
28. Roden R. B., Ling M., and Wu T. C., *Vaccination to prevent and treat cervical cancer*. Hum Pathol, 2004. **35**(8): p. 971-82.
29. Baldauf J.J. Hamid D., Ritter J., Walter P., *Néoplasies intraépithéliales du col*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2003. **597-A-10**.
30. Bosch F. X. and Munoz N., *The viral etiology of cervical cancer*. Virus Res, 2002. **89**(2): p. 183-90.
31. Clifford G., Franceschi S., Diaz M., et al., *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*. Vaccine, 2006. **24 Suppl 3**: p. S26-34.
32. Monsonego J., Bosch F. X., Coursaget P., et al., *Cervical cancer control, priorities and new directions*. Int J Cancer, 2004. **108**(3): p. 329-33.
33. Pretet J. L., Jacquard A. C., Carcopino X., et al., *Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study*. Int J Cancer, 2008. **122**(2): p. 424-7.
34. Pretet J. L., Jacquard A. C., Carcopino X., et al., *Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study*. Int J Cancer, 2008. **122**(2): p. 428-32.
35. Castellsague X., Diaz M., De Sanjose S., et al., *Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(5): p. 303-15.
36. Smith J. S., Lindsay L., Hoots B., et al., *Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update*. Int J Cancer, 2007. **121**(3): p. 621-32.

37. Moreno V., Bosch F. X., Munoz N., et al., *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*. Lancet, 2002. **359**(9312): p. 1085-92.
38. Munoz N., Franceschi S., Bosetti C., et al., *Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study*. Lancet, 2002. **359**(9312): p. 1093-101.
39. Fender M., Schott J., Baldauf J. J., et al., *[EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives]*. Presse Med, 2003. **32**(33): p. 1545-51.
40. Noström A. and Radberg T., *Problèmes de dépistage des cancers du col utérin*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie, 2002. **605-A-20**.
41. Wilson J. M. and Jungner Y. G., *[Principles and practice of mass screening for disease]*. Bol Oficina Sanit Panam, 1968. **65**(4): p. 281-393.
42. Saslow D., Runowicz C. D., Solomon D., et al., *American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**(6): p. 342-62.
43. Solomon D., Davey D., Kurman R., et al., *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology*. Jama, 2002. **287**(16): p. 2114-9.
44. Riethmuller D., *Conduite à tenir devant un test HPV positif*. Réalités en Gynécologie-Obstétrique. Février 2007.
45. Leveque J., Classe J. M., Marret H., et al., *[Contribution of viral typing in cytological anomalies of the cervix]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2005. **34**(5): p. 427-39.
46. A.N.A.E.S., *Recommandations pour la pratique clinique : Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus*, A.N.d.A.e.d.E.e. Santé, Editor. 1998. p. 1-207.
47. Adams M., Jasani B., and Fiander A., *Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening*. Vaccine, 2007. **25**(16): p. 3007-13.
48. Agence Nationale D'accréditation Et D'évaluation En Santé, *Recommandations pour la pratique clinique - Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal*, A.N.A.E.S., Editor. Actualisation 2002.
49. Bergeron C., Cartier I., Guldner L., Lassalle M., Savignon A., Asselain B., *Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical en Île-de-France, Enquête CRISAP, 2002*. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2005(2): p. 5-6.
50. Duport N., Haguenoer K., Ancelle-Park R., et al., *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus _ Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes"*, in *Maladies chroniques et traumatismes*, M.c.e. traumatismes, Editor. Juin 2007, Institut de Ville Sanitaire.
51. Weidmann C., Schaffer P., Hedelin G., et al., *L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France*, B.E. Hebdomadaire, Editor. 3 Février 1998. p. 17-19.
52. *Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer*. Plan Cancer 2003 -> 2007.
53. Boulanger J. C. and Sevestre H., *[ASCUS: an update]*. Gynecol Obstet Fertil, 2006. **34**(1): p. 44-8.
54. Monsonego J., Breugelmans J. G., Bouee S., et al., *[Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France]*. Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(2): p. 107-13.

55. *Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section des maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6,11, 16 et 18. Séance du 9 Mars 2007*, Institut de Veille Sanitaire, Editor. 24 Juillet 2007, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.
56. Garland S. M., Hernandez-Avila M., Wheeler C. M., et al., *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1928-43.
57. Schiller J. T. and Lowy D. R., *Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development*. Semin Cancer Biol, 1996. **7**(6): p. 373-82.
58. *Avis _ GARDASIL*. 18 Avril 2007, Haute Autorité de Santé. Commission de Transparence.
59. *Arrêté du 17 juin 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux*. 8 Juillet 2008, Journal Officiel de la République Française.
60. *Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humain type 16 et 18 par le vaccin bivalent*, Haut Conseil de la santé publique, Editor. 14 Décembre 2007.
61. Sanofi Pasteur-Msd, *Résumé des Caractéristiques du Produit _ GARDASIL*. 02/09/2008.
62. Bergeron C., Boulanger J.C., Levêque J., et al., *Recommandations pour la prévention du cancer du col de l'utérus*, C.N.G.O.F., Editor. 2007.
63. *Calendrier vaccinal 2007. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique. Séance du 5 Juillet 2007*, Institut de Veille Sanitaire, Editor. 24 Juillet 2007, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.
64. Agence Française De Sécurité Sanitaire Des Produits De Santé, *Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique GARDASIL® - Sanofi Pasteur MSD*. Juillet 2008.
65. Munoz N., *Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine against cervical intraepithelial neoplasia grades 1-3 and adenocarcinoma in situ. A combined analysis*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2006.
66. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1915-27.
67. Paavonen J., Jenkins D., Bosch F. X., et al., *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **369**(9580): p. 2161-70.
68. Joura E. A., Leodolter S., Hernandez-Avila M., et al., *Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials*. Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1693-702.
69. Rambout L., Hopkins L., Hutton B., et al., *Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials*. Cmaj, 2007. **177**(5): p. 469-79.
70. Villa L. L., Costa R. L., Petta C. A., et al., *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*. Lancet Oncol, 2005. **6**(5): p. 271-8.

71. Ault K. A., *Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials*. Lancet, 2007. **369**(9576): p. 1861-8.
72. Giannini S. L., Hanon E., Moris P., et al., *Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only*. Vaccine, 2006. **24**(33-34): p. 5937-49.
73. Harper D. M., Franco E. L., Wheeler C. M., et al., *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. Lancet, 2006. **367**(9518): p. 1247-55.
74. Ault K.A., *Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types*. Gynecology Oncology, 2007. **107**: p. S31-S33.
75. Sanofi-Pasteur Msd, *Résumé des Caractéristiques du Produit*. GARDASIL®.
76. Kahn J. A., Zimet G. D., Bernstein D. I., et al., *Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: the role of practice characteristics, knowledge, and attitudes*. J Adolesc Health, 2005. **37**(6): p. 502-10.
77. Mays R. M. and Zimet G. D., *Recommending STI vaccination to parents of adolescents: the attitudes of nurse practitioners*. Sex Transm Dis, 2004. **31**(7): p. 428-32.
78. Slomovitz B. M., Sun C. C., Frumovitz M., et al., *Are women ready for the HPV vaccine?* Gynecol Oncol, 2006. **103**(1): p. 151-4.
79. Waller J., McCaffery K., and Wardle J., *Beliefs about the risk factors for cervical cancer in a British population sample*. Prev Med, 2004. **38**(6): p. 745-53.
80. Serfaty D., *Acceptabilité parentale de la vaccination anti-HPV : Etude SAUVEGARD'*. La Revue du praticien. Gynécologie et obstétrique, 2007. **116**(SUP): p. 13-14.
81. Zimet G. D., Perkins S. M., Sturm L. A., et al., *Predictors of STI vaccine acceptability among parents and their adolescent children*. J Adolesc Health, 2005. **37**(3): p. 179-86.
82. Olshen E., Woods E. R., Austin S. B., et al., *Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine*. J Adolesc Health, 2005. **37**(3): p. 248-51.
83. Allaert F.A. and Dahlab A., *Etude ReGARDe. Acceptation de la vaccination papillomavirus en France. Protocole d'étude observationnelle avec recueil de données complètement anonymisées*. 2008.
84. Lenselink C. H., Gerrits M. M., Melchers W. J., et al., *Parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **137**(1): p. 103-7.
85. Dinh T. A., Rosenthal S. L., Doan E. D., et al., *Attitudes of mothers in Da Nang, Vietnam toward a human papillomavirus vaccine*. J Adolesc Health, 2007. **40**(6): p. 559-63.
86. Brabin L., Roberts S. A., Farzaneh F., et al., *Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes*. Vaccine, 2006. **24**(16): p. 3087-94.
87. Hak E., Schonbeck Y., De Melker H., et al., *Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program*. Vaccine, 2005. **23**(24): p. 3103-7.
88. Poland G. A. and Jacobson R. M., *Understanding those who do not understand: a brief review of the anti-vaccine movement*. Vaccine, 2001. **19**(17-19): p. 2440-5.
89. Dempsey A. F., Zimet G. D., Davis R. L., et al., *Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. 1486-93.

90. Davis K., Dickman E. D., Ferris D., et al., *Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents*. J Low Genit Tract Dis, 2004. **8**(3): p. 188-94.
91. Lazcano-Ponce E., Rivera L., Arillo-Santillan E., et al., *Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca, Mexico*. Arch Med Res, 2001. **32**(3): p. 243-7.
92. Monk B. J. and Wiley D. J., *Will widespread human papillomavirus prophylactic vaccination change sexual practices of adolescent and young adult women in America?* Obstet Gynecol, 2006. **108**(2): p. 420-4.
93. Raley J. C., Followwill K. A., Zimet G. D., et al., *Gynecologists' attitudes regarding human papilloma virus vaccination: a survey of Fellows of the American College of Obstetricians and Gynecologists*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2004. **12**(3-4): p. 127-33.
94. Riedesel J. M., Rosenthal S. L., Zimet G. D., et al., *Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2005. **18**(6): p. 391-8.
95. Kulasingam S. L., Pagliusi S., and Myers E., *Potential effects of decreased cervical cancer screening participation after HPV vaccination: an example from the U.S.* Vaccine, 2007. **25**(48): p. 8110-3.
96. Sanofi Pasteur-Msd. *Réponses aux questions suite au rapport d'évaluation Jour 60 pour la spécialité GARDASIL®*. Juin 2007 [cited; Available from: http://www.riziv.fgov.be/drug/all/drugs/reglementation/decisions_report/report_crm_cgt/pdf/GARDASIL/GARDASILR6011042008.pdf].
97. Asch D. A., Jedrzejewski M. K., and Christakis N. A., *Response rates to mail surveys published in medical journals*. J Clin Epidemiol, 1997. **50**(10): p. 1129-36.
98. Kellerman S. E. and Herold J., *Physician response to surveys. A review of the literature*. Am J Prev Med, 2001. **20**(1): p. 61-7.
99. Waller J., Mccaffery K., Forrest S., et al., *Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic*. Sex Transm Infect, 2003. **79**(4): p. 320-2.
100. Institut National D'etudes Démographiques, *Population de la France > L'âge au premier rapport sexuel en France*. Tout savoir sur la population > Fiches pédagogiques, 2008.
101. Institut National D'etudes Démographiques, *Naissances / Natalité > La contraception dans le monde*. Tout savoir sur la population > Fiches pédagogiques, 2008.
102. O.N.U., *L'utilisation de contraceptifs dans le monde en 2001*. Chronique ONU, 2002. **XXXIX**(3).

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

(Classées par ordre alphabétique)

ACOG	Collège américain des Gynécologues-Obstétriciens (American College of Obstetricians and Gynecologists)
ADC	Adénocarcinome
ADELI	Automatisation Des Listes
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIS	Adénocarcinome In Situ
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
AGC	Atypies des cellules glandulaires (Atypical Glandular Cells)
ASC-H	Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (Atypical Squamous Cells cannot exclude HGSIL)
ASC-US	Atypies cellulaires squameuses de signification indéterminée (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)
ASO4	
BR	Bas Risque
CC	Cancer du col de l'utérus
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIN	Néoplasie intra-épithéliale cervicale (Cervical Intraepithelial Neoplasia)
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
EPU	Enseignement Post-Universitaire
FCU	Frottis Cervico-Utérin

FDA	American Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens
FMC	Formation Médicale Continue
FINESS	Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Hybrid Capture
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Papillomavirus humain (Human PapillomaVirus)
HR	Haut Risque
HSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (High grade Squamous Intraepithelial Lesion)
IARC	Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (International Agency for Research and Cancer)
INED	Institut National d'Etudes Démographiques
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
LSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)
NS	Non Significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
OR	Odds Ratios
PCR	Polymerase Chain Reaction
PV	Prélèvement Vaginal à visée bactériologique
RR	Risque Relatif
SCC	Carcinome épidermoïde (Squamous Cell Carcinoma)
SIDA	Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
TNM	Tumor Nodes Metastasis
VaIN	Néoplasie intraépithéliale vaginale (Vaginal Intraepithelial Neoplasia)
VIH	Virus de l'Immuno-déficience Humaine
VIN	Néoplasie intraépithéliale vulvaire (Vulvar Intraepithelial Neoplasia)
VLP	Pseudo-particules virales (Virus Like Particles)
VPN	Valeur Prédictive Négative

FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du CC en France, selon la période de diagnostic [1].....	23
Figure 2 : Incidence et mortalité estimées par âge pour l'année 2000, en France, pour le CC [1]	24
Figure 3: Représentation schématique du génome de l'HPV 16, indiquant les fonctions protéiques [27].....	25
Figure 4 : Estimations mondiales de la prévalence de l'HPV en fonction de l'âge (représentée en fonction du statut de développement des pays) [4]	27
Figure 5 : Koïlocytes dans un frottis cervico-utérin [3]	28
Figure 6 : Représentation schématique des Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN)...	29
Figure 7 : Carcinogenèse cervicale (données issues de [5, 10]).....	30
Figure 8 : Incidences de l'infection à HPV et du CC et mortalité du CC en Europe (données issues de [5, 10]).....	30
Figure 9 : Proportion de cancer du col utérin à travers le monde supposés attribuables aux différents types HPV (selon [10])	32
Figure 10 : Classifications TNM et FIGO du cancer du col de l'utérus	41
Figure 11 : Aspect de la réponse immune après vaccination anti-HPV	69
Figure 12 : Etude phylogénétique du gène L1 des papillomavirus et définition des 16 genres et des espèces viraux [27].....	72
Figure 13 : Répartition des spécialités par types d'exercice	99
Figure 14 : Sexe ratios par spécialité.....	100
Figure 15 : Répartition de l'âge médian de la population médicale répondante (écart interquartile et extrêmes).....	101
Figure 16 : Répartition par tranches d'âges de la population médicale répondante.....	101
Figure 17 : Répartition par tranches d'âges et par spécialités de la population médicale répondante	102
Figure 18 : Répartition par tranches d'âges et par sexe de la population médicale répondante	103
Figure 19 : Age fonction de la durée d'exercice	103
Figure 20 : Répartition par tranches de durées d'exercice et par spécialités de la population médicale répondante.....	104
Figure 21 : Répartition par tranches de durées d'exercice et par sexe de la population médicale répondante	105
Figure 22 : Pratique du frottis cervico-utérin selon la spécialité.....	106
Figure 23 : Pratique de la colposcopie selon la spécialité.....	107
Figure 24 : Pratique de la colposcopie selon la tranche d'âges.....	107
Figure 25 : Nombre de consultations mensuelles par spécialité	108
Figure 26 : Nombre de consultations mensuelles par type d'exercice	109
Figure 27 : Proportion de femmes dans les patientèles mixtes	110
Figure 28 : Proportion mensuelle de patientes concernées par les recommandations vaccinales de GARDASIL [®] selon la spécialité des médecins répondants	111
Figure 29 : Nombre de consultations mensuelles pour pathologie cervicale selon la spécialité	112

Figure 30 : Nombre de consultations mensuelles pour pathologie cervicale selon le volume de consultations mensuelles, toutes spécialités confondues	112
Figure 31 : Praticiens consultés par les filles de leurs patientes, par spécialité	113
Figure 32 : Représentation, parmi les patientes, de la population maternelle intéressée par la santé des filles et de la population de patientes intéressée par le vaccin quadrivalent anti-HPV	114
Figure 33 : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL®	116
Figure 34 : Proportions des sources d'information des médecins sur la vaccination anti-HPV	120
Figure 35 : Convictions des praticiens selon la spécialité.....	124
Figure 36 : Convictions des praticiens selon l'âge.....	124
Figure 37 : Convictions des praticiens selon le type de pratique	124
Figure 38 : Convictions des praticiens selon le sexe.....	125
Figure 39 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon la spécialité.....	126
Figure 40 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon la leur âge	126
Figure 41 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon le type d'exercice	126
Figure 42 : Disposition des praticiens à aborder le sujet de la vaccination anti-HPV selon leur sexe.....	127
Figure 43 : Nombre de prescriptions de GARDASIL® avant et après remboursement estimé d'après les déclarations des praticiens ayant répondu à l'enquête	127
Figure 44 : Nombre de prescriptions de GARDASIL® avant et après remboursement estimé d'après les déclarations des praticiens ayant répondu à l'enquête, selon leur spécialité (échelle logarithmique)	128
Figure 45 : Représentation de la place de chaque spécialité dans la mise en œuvre de la vaccination anti-HPV pour les 30 % de praticiens estimant que la spécialité qui doit vacciner n'est pas indifférente.....	129
Figure 46 : Part donnée à chaque spécialité dans la campagne de vaccination anti-HPV par spécialité des praticiens répondants	130
Figure 47 : Nombre de médecins questionnés par leurs patientes au sujet de GARDASIL®, par spécialité.....	130
Figure 48 : Proportion des spécialistes répondants ayant été confrontés à un refus de la vaccination anti-HPV	131
Figure 49 : Répartition par âges de la population de patientes répondantes	134
Figure 50 : Proportion de vierges parmi les répondantes en fonction de l'âge.....	136
Figure 51 : Représentation de la population sexuellement active parmi les répondantes en fonction de l'âge au premier rapport	137
Figure 52 : Proportion des différentes classes d'âges pour chaque âge de début de vie génitale	137
Figure 53 : Représentation des proportions d'usage des différents modes de contraception.	138
Figure 54 : Proportion des patientes sans contraception selon l'âge, chez nos patientes de 14 à 25 ans.....	139
Figure 55 : Proportion des différentes spécialités régulièrement consultées en fonction de l'âge des patientes âgées de 14 à 25 ans.....	142
Figure 56 : Proportion de patientes bénéficiant régulièrement d'un examen gynécologique en fonction de l'âge, de 14 à 25 ans.....	143
Figure 57 : Représentation de l'implication de différents intervenants dans l'encouragement à subir le premier examen gynécologique, selon la tranche d'âge.....	144

Figure 58 : Représentation du degré de connaissance par thème.....	146
Figure 59 : Sources d'informations des patientes sur GARDASIL®	148
Figure 60 : Représentation de la population vaccinée en fonction de l'âge.....	151
Figure 61 : Représentation de la proportion de chaque catégorie socio-professionnelle dans la population vaccinée.....	152
Figure 62 : Représentation des vaccinations avant et après remboursement selon l'âge des répondantes.....	154
Figure 63 : Représentation des vaccinations avant et après remboursement selon la catégorie socio-professionnelle.....	154
Figure 64 : Représentation des patientes connaissant le dépistage cytologique du CC et de celles en ayant bénéficié, selon leur âge.....	160
Figure 65 : Représentation de l'âge des répondantes au premier FC en fonction de leur âge au premier rapport sexuel.....	161
Figure 66 : Représentation de la cadence des frottis dans notre population	162
Figure 67 : Répartition des différentes méthodes contraceptives dans le monde	180

TABLEAUX

Tableau I : Prévalences et OR de CC par types viraux [31, 32].....	32
Tableau II : Prévalences et OR de carcinome épidermoïde par types viraux [30].....	32
Tableau III : Prévalences et OR d'adénocarcinome par types viraux [35]	33
Tableau IV : Prévalences des différents types viraux, pour les CIN2/3 et CC invasif, en France, en 2008	34
Tableau V : Cancers attribuables à une infection HPV en 2002 (pays développés et en voie de développement) (selon [6])	35
Tableau VI : Evolution des lésions cervicales pré-néoplasiques	40
Tableau VII : Répartition des type HPV 16 et 18 selon l'histologie selon [36]	42
Tableau VIII : Concordances des systèmes de description des lésions cervicales.....	46
Tableau IX : Performances du FCU selon Papanicolaou, selon [29, 46].....	46
Tableau X : Performances des différentes techniques de détection d'ADN HPV [29, 44]	50
Tableau XI: Caractéristiques des deux vaccins anti-HPV prophylactiques.....	57
Tableau XII : Les différentes populations des essais cliniques.....	61
Tableau XIII : Odds Ratio des affections liées à HPV après vaccination prophylactique (données issues des études [66, 67, 69, 70])	62
Tableau XIV : Efficacité du vaccin quadrivalent sur les infection à HPV.....	63
Tableau XV : Efficacité du vaccin quadrivalent sur les lésions HPV-induites.....	63
Tableau XVI : Taux de réduction des lésions HPV-induites	63
Tableau XVII : Efficacité sur les CIN, en population per-protocole	64
Tableau XVIII : Efficacité du vaccin quadrivalent sur les HSIL liés à HPV 16 ou 18.....	64
Tableau XIX : Efficacité sur les lésions vulvaires et vaginales de haut grade.....	65
Tableau XX : Efficacité du vaccin bivalent	66
Tableau XXI : Efficacité du vaccin quadrivalent en fonction des types viraux.....	67
Tableau XXII : Efficacité du vaccin quadrivalent.....	67
Tableau XXIII : Efficacité du vaccin quadrivalent par zones géographiques.....	67
Tableau XXIV : Efficacité du vaccin quadrivalent à 5 ans.....	70
Tableau XXV : Efficacité du vaccin bivalent à 4,5 ans	71
Tableau XXVI : Efficacité du vaccin quadrivalent (analyse combinée après 3 ans de suivi, sur plus de 20000 patientes incluses, population en intention de traiter modifiée).....	74

Tableau XXVII : Forces et limites des différentes stratégies (adapté selon Monsonogo et al. [5]).....	95
Tableau XXVIII : Population médicale cible (envois).....	97
Tableau XXIX : Taux de participation des médecins	98
Tableau XXX : Type de pratiques parmi les médecins répondants	99
Tableau XXXI : Sexe ratios des médecins répondants, et comparaison aux données ADELI au 22/10/08 (*).....	100
Tableau XXXII : Ages médians par spécialité.....	102
Tableau XXXIII : Médianes du nombre mensuel de consultations par spécialité	108
Tableau XXXIV : Médianes des proportions de patientes de 14 – 23 ans pour les spécialités étudiées.....	111
Tableau XXXV : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL [®] par spécialités ...	117
Tableau XXXVI : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL [®] par types d'exercice	118
Tableau XXXVII : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL [®] par âges	119
Tableau XXXVIII : Degré de connaissance des médecins sur GARDASIL [®] par sexes	119
Tableau XXXIX : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par spécialité.....	121
Tableau XXXX : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par tranches d'âges	121
Tableau XXXXI : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par type d'exercice	122
Tableau XXXXII : Proportion des sources d'information sur la vaccination anti-HPV par sexes	122
Tableau XXXXIII : Activités professionnelles des patientes répondantes	135
Tableau XXXXIV : Activités professionnelles des patientes selon la tranche d'âges.....	135
Tableau XXXXV : Ages médians au premier rapport par tranche d'âges	138
Tableau XXXXVI : Ages médians au premier rapport par type d'activité professionnelle ..	138
Tableau XXXXVII : Proportion des différents modes de contraception employé parmi la population de répondantes sexuellement actives.....	139
Tableau XXXXVIII : Accès à la contraception selon la classe d'âges	139
Tableau XXXXIX : Age moyen par type de contraception	140
Tableau L : Détail des cas signalés comme immunodéprimés.....	141
Tableau LI : Spécialités de prédilection selon la classe d'âge	141
Tableau LII : Proportion des différents rythmes de suivi gynécologique	143
Tableau LIII : Proportion de patientes bénéficiant régulièrement d'un examen gynécologique selon la classe d'âges.....	143
Tableau LIV : Degré de connaissance des patientes répondantes selon les thèmes.....	146
Tableau LV : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur âge.....	147
Tableau LVI : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur catégorie socio-professionnelle.....	147
Tableau LVII : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur activité sexuelle.....	147
Tableau LVIII : Degré de connaissance des patientes par thème, en fonction de leur accès à la contraception	148
Tableau LIX : Proportion des sources d'informations sur GARDASIL [®] selon l'âge des répondantes.....	149
Tableau LX : Proportion des sources d'informations sur GARDASIL [®] selon la catégorie socio-professionnelle.....	150

Tableau LXI : Proportion des sources d'informations sur GARDASIL® selon le spécialiste régulièrement consulté	150
Tableau LXII : Proportion de patientes vaccinées selon la source d'informations déclarée .	153
Tableau LXIII : Part (en %) de chaque intervenant dans l'encouragement à la vaccination anti-HPV en fonction de l'âge.....	155
Tableau LXIV : Intervenants ayant encouragé à la vaccination anti-HPV, en fonction de ceux ayant encouragé au premier examen gynécologique.....	156
Tableau LXV : Proportion des différents intervenants ayant encouragé à la vaccination anti-HPV en fonction de la « spécialité vaccinante »	156
Tableau LXVI : Proportion des sous-populations vaccinées et vaccinées à venir en fonction des « spécialités vaccinales » et « encourageantes ».....	158
Tableau LXVII : Proportions de patientes connaissant le dépistage cytologique du cancer du col utérin selon la catégorie socio-professionnelle.....	161
Tableau LXVIII : Effectifs et proportions des différentes spécialités dans notre étude et dans la population de référence (CNOM 2004-05, DRESS – DRASS – ADELI 2007, ADELI 2008).....	168
Tableau LXIX : Démographie médicale française, lorraine et meurthe-et-mosellane (INSEE, au 01/01/06).....	169
Tableau LXX : Démographie médicale française, lorraine et meurthe-et-mosellane : effectifs ayant une activité régulière entre 2004 et 2005 (Source CNOM au 01/01/06).....	169
Tableau LXXI : Proportion des différentes spécialités dans notre étude par rapport à la population de référence (ADELI 2008).....	170
Tableau LXXII : Proportion des différentes spécialités dans notre population de répondants	170
Tableau LXXIII : Effectifs et proportions des différents types d'exercice dans notre population de répondants et dans la population de référence (DRESS – DRASS – ADELI 2007).....	171
Tableau LXXIV : Sexe ratios des populations théoriques, répondante et de référence (ADELI au 22/10/08).....	172
Tableau LXXV : Effectifs et proportions des différentes classes d'âges dans notre population de répondants et dans la population de référence (ADELI 2008)	173
Tableau LXXVI : Sexe ratios des différentes classes d'âges dans notre population répondante et dans la population de référence (ADELI 2008)	173
Tableau LXXVII : Comparaison de la population de patientes de notre étude avec les estimations de l'INSEE	175
Tableau LXXVIII : Récapitulatif des caractéristiques des répondants associées à un bon degré de connaissance du vaccin quadrivalent.....	187

ANNEXES

ANNEXE 1 : Système Bethesda 2001 (<http://screening.iarc.fr/atlasclassifbethesda.php?lang=2>)



Système de Bethesda 2001

Type de prélèvement

- Frottis conventionnel avec nombre de lames réalisées
- Frottis par recueil des cellules en milieu liquide (préciser la nature du liquide ou le nom de la technique)

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation des anomalies épithéliales. Indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales et/ou de cellules de la zone de transformation/jonction
- Non satisfaisant pour l'évaluation

Catégorie globale

1. Négatif pour une lésion intra épithéliale ou maligne (ou absence de cellules anormales en faveur d'une lésion pré néoplasique ou d'une lésion maligne)
2. Autre
3. Anomalies des cellules épithéliales

Interprétation des résultats

1. Absence de lésion intra épithéliale ou maligne

Quand il n'existe aucune altération cellulaire évidente de néoplasie, le mentionner dans le chapitre catégorie globale ci-dessus et/ou dans le paragraphe « Interprétation/Résultats » du compte rendu. Si présence de micro-organismes ou de modifications cellulaires non néoplasiques, utiliser la terminologie suivante :

	Libellé
Micro-organismes	Trichomonas vaginalis Eléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec <i>Candida albicans</i> Modification de la flore suggérant une vaginose bactérienne Bactéries dont la morphologie est compatible avec <i>Actinomyces</i> Modifications cellulaires compatibles avec le virus <i>Herpes simplex</i>
Modifications cellulaires non néoplasiques	Modifications cellulaires réactionnelles associées à une inflammation (incluant la réparation simple), à une irradiation ou à un dispositif contraceptif intra-utérin. Cellules glandulaires après hystérectomie totale Atrophie

2. Autre : cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

3. Anomalies des cellules épithéliales

3.1. Anomalies des cellules malpighiennes

	Libellé
Cellules malpighiennes atypiques	cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée = (ASC-US) cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une LMIEHG = (ASC-H)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG) incluant HPV/dysplasie légère/ CIN1	lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) incluant dysplasies modérée et sévère CIS/CIN2 et CIN3	lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) avec des éléments faisant suspecter une invasion
Carcinome épidermoïde	carcinome épidermoïde

3.2. Anomalies des cellules glandulaires

	Libellé
Cellules glandulaires atypiques SAP	cellules endocervicales atypiques SAP cellules endométriales atypiques SAP cellules glandulaires atypiques SAP
Cellules glandulaires atypiques en faveur d'une néoplasie	cellules endocervicales atypiques en faveur d'une néoplasie, cellules glandulaires atypiques en faveur d'une néoplasie
Adénocarcinome endocervical in situ	adénocarcinome endocervical in situ
Adénocarcinome	adénocarcinome endocervical adénocarcinome endométrial adénocarcinome extra - utérin

Suggestions (optionnel)

Des suggestions concises et conformes aux recommandations concernant le suivi des patientes peuvent être proposées (les références peuvent être mentionnées).

Si contrôle par une technique de lecture automatisée, indiquer laquelle et ses résultats.

Si tests complémentaires, donner une brève description de la méthode et expliciter les résultats en les corrélant au résultat du frottis cervico-utérin de telle sorte qu'ils soient facilement compréhensibles pour le clinicien.

OBJECTIF 48

Tumeurs malignes • Cancer du col de l'utérus

Dépistage du cancer du col de l'utérus

Entre 1980 et 2000, l'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer avec un taux de décroissance annuel de 2,9 %. Cette diminution semble attribuable pour une grande partie au dépistage du cancer du col utérin par le frottis cervico-utérin dont la pratique est largement répandue en France. En effet ce dépistage permet la découverte et le traitement de nombreuses lésions pré-cancéreuses avec un retentissement direct sur l'incidence de ce cancer. L'augmentation de la couverture des frottis devrait permettre de maintenir la diminution de l'incidence de ce cancer. Le dépistage ciblera plus particulièrement les femmes de 25 à 65 ans. La loi de santé publique se donne pour objectif de poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5 % par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 65 ans et l'utilisation du test HPV (Human papilloma virus). Le test HPV est recommandé en France pour la conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin présentant des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, classification de Bethesda 2001). Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données permettant de suivre le taux de prescription de ce test.

■ INDICATEURS PRINCIPAUX

Incidence du cancer du col de l'utérus

En 2000, l'incidence brute du cancer du col utérin était de 11,2 cas pour 100 000 femmes (incidence standardisée sur la population européenne: 10,1 cas pour 100 000 femmes). Il existait de grandes variations de l'incidence en fonction de l'âge. De 1,3 cas pour 100 000 femmes à 20 ans, l'incidence augmentait réellement à partir de 25 ans (5,1 cas pour 100 000 femmes) pour atteindre un pic chez les femmes de 40 ans (19,8 cas pour 100 000 femmes). Elle diminuait ensuite jusqu'à 50 ans où elle se stabilisait avec un taux de 17 cas pour 100 000 femmes (graphique 1). L'incidence du cancer du col, entre 1980 et 2000, a constamment diminué avec un taux de décroissance annuel moyen de 2,9 %. Les données internationales situent la France dans les régions à faible incidence du cancer du col utérin.

Taux de couverture du dépistage par frottis cervico-utérin entre 25 et 65 ans

L'estimation du taux de couverture par frottis cervico-utérin (FCU) est fondée sur l'échantillon permanent Inter-régime des bénéficiaires de la CHAMTS (Epi). Elle est effectuée sur la période 2003-2005 et porte sur les femmes de 25 à 65 ans. Le taux de couverture global estimé est de 59,7 %. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 60 % avec, chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 66,5 %. En revanche, la couverture chute en dessous de 50 % après 55 ans (graphique 2).

À titre de comparaison, en 2000, des analyses sur l'échantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) de la CHAMTS montraient une couverture globale de 51,5 % pour la période 1985-1997 et de 53,8 % pour la période 1998-2000 chez les 20 à 69 ans. Sur ces deux périodes la chute de couverture débutait dès 50 ans et chutait en

dessous de 50 %. À noter que ces données ne comprennent pas les frottis réalisés à l'hôpital ni les régimes spéciaux mutualistes.

Une évaluation épidémiologique des programmes « pilotes » de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère et Martinique) a été réalisée par l'INVS sur leur activité des années 2003 à 2005. Les programmes semblent contribuer à une nette augmentation de la couverture de dépistage dans les départements métropolitains: la couverture était de 71 % dans le Bas-Rhin (25 à 65 ans), de 68,5 % dans le Haut-Rhin (25 à 65 ans) et de 58,4 % en Isère (50 à 74 ans). L'évaluation montrait également que la couverture se maintenait à des niveaux élevés après 50 ans: 62,7 % dans le Bas-Rhin, 59,7 % dans le Haut-Rhin et 66,4 % en Isère.

■ INDICATEURS COMPLÉMENTAIRES

Nombre annuel de frottis réalisés en médecine libérale chez les femmes de 25 à 65 ans

Le nombre annuel de FCU réalisés en médecine libérale est donné par la liquidation des actes de l'assurance maladie correspondants¹. Il est important de noter que ce volume de frottis remboursés ne correspond pas au volume de frottis de dépistage effectués puisqu'il n'est pas possible de distinguer les frottis de dépistage des frottis de contrôle. Les nombres de frottis présentés ci-dessous proviennent des données de la CHAMTS. En 2003, 2004 et 2005 respectivement 45 46 824, 45 34 271 et 4 683 902 frottis ont été remboursés. Ces nombres de frottis, rapportés à la population féminine des assurés sociaux de la CHAMTS âgées de 25 à 65 ans, permettent de calculer des taux d'activité moyens annuels. Ces taux d'activité sont de 30,4 frottis pour 100 femmes en 2003, 29,7 en 2004 et 30,1 en 2005. Ces volumes correspondraient à une couverture de

60,2 % si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les trois ans.

Proportion de femmes de 25 à 65 ans ayant déclaré avoir eu un frottis cervico-utérin dans les trois années précédentes

Parmi les femmes de 25 à 65 ans interrogées dans le baromètre Cancer (INVS 2005), 81,0 % ont déclaré avoir eu un frottis cervico-utérin (FCU) au cours des trois dernières années. La proportion de femmes de cette tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un frottis est de 5,8 %.

Le recours déclaré au FCU au cours des trois dernières années varie avec l'âge: il dépasse 80,0 % entre 30 et 54 ans et est inférieur à 60 % dans les autres tranches d'âge (graphique 3).

Les disparités sociales sont sensibles. Dans le baromètre Cancer 2005, les femmes en activité professionnelle et dont l'âge est inférieur à 60 ans déclarent avoir eu un FCU significativement plus souvent que les inactives (83,8 % versus 73,1 %). Celles dont le ménage a un revenu mensuel par unité de consommation supérieur à 1500 euros déclarent effectuer plus souvent un FCU que les autres (85,8 % versus 70,2 %), de même que celles ayant un diplôme supérieur au baccalauréat (82,9 % versus 73,8 %). Celles sans couverture médicale complémentaire déclarent moins fréquemment avoir pratiqué un FCU dans les trois ans (56,1 % versus 81,5 %). Il est à noter que les disparités sociales dans la pratique du FCU semblent moins marquées pour celles de plus de 50 ans.

L'enquête déconna sur la santé et les soins médicaux (INSEE 2002-2003) ne permettait pas de répondre directement à l'objectif, puisqu'elle portait sur les frottis réalisés au cours des deux dernières années. Les disparités sociales y sont retrouvées: 84,1 % des cadres de 35 à 64 ans ont eu un frottis dans les deux ans, contre 57,0 % pour les exploitantes agricoles, et 60,6 % pour les femmes qui n'ont pas déclaré de profession. Il existe un gradient croissant entre ces deux extrêmes pour les ouvrières, les artisans-commerçantes ou chefs d'entreprise, les employés et enfin les professions intermédiaires, pour lesquelles la proportion est presque aussi élevée que pour les cadres.

Enfin, les frottis réalisés moins de 2 ans dans l'étude sont moins fréquents chez les femmes bénéficiant de la couverture maladie universelle (CMU) complémentaire, ainsi que pour celles sans couverture médicale complémentaire respectivement 59,2 % et 61,5 %.

1. Les données sont issues de la base de données de l'INVS.

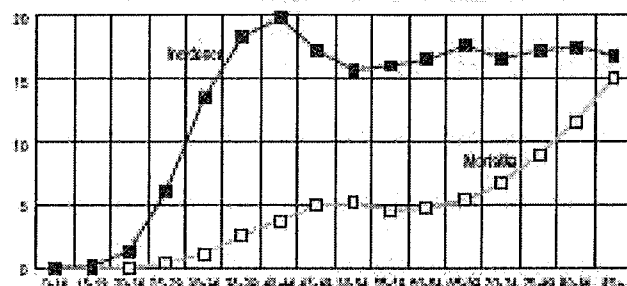
Mise à jour de la Note d'information.

T. LUCAS PPS ET DR DODD.

synthèse

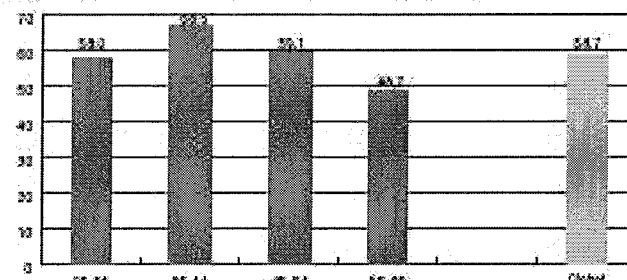
La France est le pays où l'incidence du cancer du col de l'utérus est relativement faible (14,3 cas pour 100 000 femmes en 2000). Néanmoins, une meilleure couverture de dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) pourrait permettre de diminuer encore cette incidence. En effet, on constate des disparités dans la pratique du dépistage selon l'âge et la catégorie socio-professionnelle des femmes. Pour la période de 3 ans 2003-2005, le taux de couverture était globalement de 58,7% pour les femmes de 25 à 65 ans avec une chute après 55 ans (inférieur à 50%). Par ailleurs, de très nettes disparités sociales demeurent dans la pratique du dépistage, les exploitantes agricoles et les ouvrières le réalisant le moins souvent.

Graphique 1 • Taux d'incidence et de mortalité au cancer du col utérin par âge en 2000



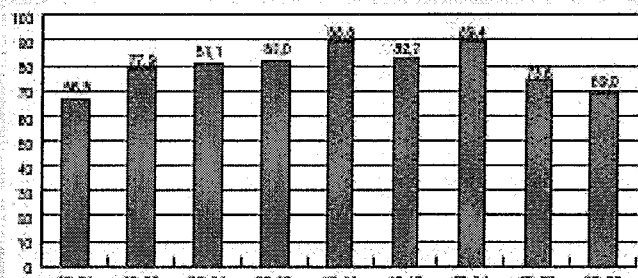
Champs : France métropolitaine, femmes tous âges.
Sources : France - ICL - Insee D490 - ICF.

Graphique 2 • Taux de couverture des femmes de 25 à 65 ans pour la période 2003-2005



Champs : France métropolitaine, femmes âgées de 25 à 65 ans résidant en France.
Sources : Spé - CNAVTS.

Graphique 3 • Pourcentage de déclaration de réalisation d'un frottis cervico-utérin au cours des trois dernières années



Champs : France métropolitaine, femmes âgées de 25 à 65 ans.
Sources : Recensement cancer 2005, INSEE.

CHAMP : France métropolitaine, femmes tous âges.

SOURCES : France - ICL - INSEE D490 - ICF. Rapport : « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1979 à 2003 ».

LIMITES SOURCES : Les chiffres relatifs à l'incidence sont dus uniquement à partir des diagnostics confirmés par un examen du cancer.

RÉFÉRENCES :

• Estève J., 2003, « Cancer du col de l'utérus », in Barcaccia L., Blumet A., Valleron M., Jouan E., Esch A. (éd.), Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1979 à 2003, INSEE, Boulogne, France, ICL, INSEE, IAFS, 100 - 10.

INDICATEUR RESPONSABLE DE LA PRODUCTION DE L'INDICATEUR : ICF.

CHAMP : France métropolitaine, femmes âgées de 25 à 65 ans résidant en France. Les données sont issues de la base de données nationale de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005.

SOURCES : CNAVTS.

CONSTITUTION DE L'INDICATEUR : L'indicateur a été construit à partir de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005. Les données sont issues de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005. Les données sont issues de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005.

LIMITES SOURCES : L'absence de données sur les femmes résidentes en France métropolitaine de 1999 à 2005. Les données sont issues de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005.

INDICATEUR RESPONSABLE DE LA PRODUCTION DE L'INDICATEUR : ICF.

INDICATEUR RESPONSABLE DE LA PRODUCTION DE L'INDICATEUR : ICF.

CHAMP : France métropolitaine, femmes âgées de 25 à 65 ans.
SOURCES : INSEE, Recensement cancer 2005, Insee, France métropolitaine.

CONSTITUTION DE L'INDICATEUR : L'indicateur a été construit à partir des données de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005. Les données sont issues de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005.

LIMITES SOURCES : Les données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005. Les données sont issues de la base de données de l'INSEE sur la population résidente en France métropolitaine de 1999 à 2005.

INDICATEUR RESPONSABLE DE LA PRODUCTION DE L'INDICATEUR : ICF.

RÉFÉRENCES :

• Dupon M., Boek J., 2004, « Cancer du col de l'utérus », in Barcaccia L., Blumet A., Valleron M., Jouan E., Esch A. (éd.), Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1979 à 2003, INSEE, Boulogne, France, ICL, INSEE, IAFS, 100 - 10.

INDICATEUR RESPONSABLE DE LA PRODUCTION DE L'INDICATEUR : ICF.

ANNEXE 3 : Questionnaires patientes et médecins de notre enquête

QUESTIONNAIRE VACCIN ANTI-HPV
PATIENTES 54

Date :

VOUS

- 1) Votre âge : ans
- 2) Quelle profession exercez-vous ?
- ☐ Agricultrice ☐ Artisane, commerçante ☐ Cadre ou profession intellectuelle
- ☐ Employée ☐ Ouvrière ☐ Sans profession ☐ Autre :
- 3) Avez-vous déjà eu / Avez-vous des rapports sexuels ? ☐ Oui ☐ Non
- 4) Si oui, quel âge aviez-vous lors de votre 1^{er} rapport ? ans
- 5) Disposez-vous d'une contraception ? ☐ Oui ☐ Non
- 6) Si oui, quel type ?
- ☐ Préservatifs seuls ☐ Pilule ☐ Implant ☐ Stérilet au cuivre
- ☐ Stérilet à la progestérone ☐ Patch ☐ Anneau vaginal
- ☐ Autre :
- 7) Souffrez-vous de l'une des maladies suivantes ? ☐ SIDA ☐ Maladie nécessitant un traitement immunosuppresseur (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, ...) ☐ Cancer
- 8) Parlez-vous de vos « problèmes de femme » avec : ☐ votre mère ? ☐ votre conjoint ? ☐ des amies ? ☐ votre médecin (quelle que soit sa spécialité) ?

VOTRE MEDECIN

- 9) Consultez-vous régulièrement : ☐ un gynécologue ? ☐ un pédiatre ? ☐ un médecin généraliste ? (plusieurs réponses possibles)
- 10) Bénéficiez-vous régulièrement d'un examen gynécologique ? ☐ Oui ☐ Non
- 11) Si oui, est-il réalisé par : ☐ un gynécologue ? ☐ un pédiatre ? ☐ un médecin généraliste ?
- 12) A quel fréquence ? ☐ une fois par an ☐ deux fois par an ☐ plus souvent ☐ plus rarement
- 13) La première fois que vous avez bénéficié d'un tel examen, qui vous avait encouragé à consulter ? ☐ Votre mère ☐ Une amie ☐ Votre conjoint ☐ Vous-même ☐ Votre médecin traitant ☐ Autre :

VACCIN ANTI-HPV

- 14) Un nouveau vaccin est destiné à protéger les femmes contre le cancer du col de l'utérus et les verrues génitales. Le connaissiez-vous avant de recevoir ce questionnaire ?
☐ Oui ☐ Non
- 15) Saviez-vous que le vaccin commercialisé est remboursé depuis le 12/07/07 ?
☐ Oui ☐ Non
- 16) Le schéma vaccinal consiste en trois injections.
 Le saviez-vous ? ☐ Oui ☐ Non
- 17) Saviez-vous que le fait d'avoir été vaccinée ne dispense pas de la surveillance régulière par frottis du col de l'utérus ? ☐ Oui ☐ Non

18) Si vous avez répondu « oui » à la majorité des questions 14 à 17, par quel biais avez-vous eu connaissance de toutes ces informations ?

- ☐ Votre gynécologue ☐ Votre pédiatre ☐ Votre médecin traitant
☐ Un(e) ami(e) ☐ Internet ☐ Médias (magazines, TV ...)
☐ Autre :

19) Saviez-vous que la protection contre le cancer du col de l'utérus n'est pas totale, même une fois vaccinée ? ☐ Oui ☐ Non

20) Avez-vous déjà été vaccinée avec ce vaccin ? ☐ Oui ☐ Non

21) Si oui, quand par rapport à sa date de remboursement par la sécurité sociale ?

- ☐ Avant ☐ Après

par qui avez-vous été vaccinée ?

- ☐ Votre gynécologue ☐ Votre pédiatre ☐ Votre médecin traitant

qui vous y a encouragé ?

- ☐ Votre mère ☐ Une amie ☐ Votre conjoint ☐ Vous-même
☐ Votre médecin traitant ☐ Votre gynécologue ☐ Votre pédiatre
☐ Autre :

22) Si non, l'avez-vous refusé ? ☐ Oui ☐ Non

23) Si vous l'avez refusé, pour quelle(s) raison(s) ?

24) Pensez-vous vous faire finalement vaccinée ? ☐ Oui ☐ Non

25) Si oui, par qui ? ☐ Votre gynécologue ☐ Votre pédiatre ☐ Votre médecin traitant
et qui vous a finalement convaincue ?

- ☐ Votre mère ☐ Une amie ☐ Votre conjoint ☐ Vous-même
☐ Votre médecin traitant ☐ Votre gynécologue ☐ Votre pédiatre
☐ Autre :

FROTTIS

26) Le frottis cervical permet de dépister le cancer du col de l'utérus. Il s'effectue, lors d'un examen gynécologique, en recueillant quelques cellules à l'aide d'une petite brosette ou spatule frottée sur le col utérin.

Le saviez-vous ? ☐ Oui ☐ Non

27) Avez-vous déjà bénéficié d'un frottis ? ☐ Oui ☐ Non

28) Si oui, à quel âge avez-vous eu votre premier ? ans

29) A quel cadence votre médecin réalise-t-il vos frottis ? ☐ tous les 6 mois

- ☐ tous les ans ☐ tous les 2 ans ☐ tous les 3 ans

☐ autre :

30) Le résultat d'un de vos frottis a-t-il déjà été anormal ? ☐ Oui ☐ Non

31) Avez-vous déjà bénéficié d'une colposcopie avec biopsies du col ? ☐ Oui ☐ Non

☐ Ne sais pas

Merci infiniment de votre participation !

Questionnaire à retourner, avant le 31 Mars 2008, à :

A l'attention de J. MUHLSTEIN
Secrétariat du Pr JUDLIN
Maternité Régionale A. Pinard
10, rue du Dr Heydenreich
54000 NANCY

ou par mail :

enquete.vaccinhpv@gmail.com

QUESTIONNAIRE VACCIN ANTI-HPV MEDECINS 54

Date :

VOUS

- 1) Vous êtes : ☐ gynécologue médical(e) ☐ gynécologue-obstétricien(ne) ☐ pédiatre ☐ généraliste
- 2) Votre activité : ☐ hôpital public ☐ hôpital privé ☐ cabinet privé ☐ autre :
- 3) Vous êtes : ☐ une femme ☐ un homme
- 4) Votre âge : ans
- 5) Depuis combien de temps exercez-vous ? années

VOTRE PATIENTELE

- 6) Combien de patients voyez-vous par mois, en consultation (+/- 10) ? / mois
- 7) Quelle en est, approximativement, la proportion de femmes ? % de vos patients
- 8) Quelle est approximativement la proportion de jeunes femmes âgées de 14 à 23 ans au sein de votre patientèle féminine ? % des femmes que vous voyez
- 9) Combien de patientes voyez-vous pour un problème de pathologie cervicale (ex : frottis cervical à réaliser, ou pathologique, ...), durant un mois ? patientes / mois
- 10) Avez-vous tendance à voir les filles de vos patientes venir vous consulter ? ☐ Oui ☐ Non
- 11) Les mères vous font-elles part de leurs questions au sujet de leurs filles ? ☐ Oui ☐ Non

GARDASIL®

- 12) Le Gardasil® est un nouveau vaccin tétravalent destiné à protéger les femmes contre les dysplasies de haut grade du col de l'utérus et de la vulve, le cancer du col de l'utérus et les verrues génitales externes. Le connaissiez-vous avant de recevoir ce questionnaire ?
☐ Oui ☐ Non
- 13) La tétravalence concerne les Human PapillomaVirus 6, 11, 16 et 18. Le saviez-vous ?
☐ Oui ☐ Non
- 14) Saviez-vous que le schéma vaccinal consiste en trois injections, à 0, 2 et 6 mois ?
☐ Oui ☐ Non
- 15) La vaccination anti-HPV est recommandée chez toutes les jeunes filles de 14 ans et chez les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans, qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels, ou au plus tard durant l'année suivant le début de leur activité sexuelle. Le saviez-vous ?
☐ Oui ☐ Non
- 16) Saviez-vous qu'une surveillance régulière par frottis reste nécessaire après vaccination ?
☐ Oui ☐ Non
- 17) Saviez-vous que la protection contre le cancer du col de l'utérus n'est pas totale après vaccination ?
☐ Oui ☐ Non
- 18) Saviez-vous que ce vaccin est remboursé depuis le 12/07/07 ?
☐ Oui ☐ Non
- 19) Si vous avez répondu « oui » à la majorité des questions 12 à 18, par quel biais avez-vous eu connaissance de toutes ces informations ?
☐ Délégué médical ☐ Médias médicaux ☐ Formation médicale continue (FMC)
☐ Enseignement post-universitaire (EPU) ☐ Internet ☐ Médias grand public

- ☐ Instances légales ☐ Autre :
- 20) Certaines de vos patientes vous ont-elles déjà questionné au sujet de Gardasil® ?
☐ Oui ☐ Non
- 21) Si oui, combien ont abordé le sujet, approximativement ?
- 22) Etes-vous disposé(e) à aborder la question en cas de motif de consultation différent ?
☐ Oui ☐ Non
- 23) Estimez-vous que vous disposez d'assez d'informations :
 Pour informer vos patientes ? ☐ Oui ☐ Non
 Pour prescrire ce vaccin ? ☐ Oui ☐ Non
- 24) L'avez-vous déjà prescrit ? ☐ Oui ☐ Non
- 25) Si oui, combien de fois ?
 Combien de fois avant son remboursement ?
 Combien de fois depuis son remboursement ?
- 26) Quelle est votre conviction personnelle concernant ce vaccin ?
☐ Pour ☐ Réservé ☐ Contre
 Pourquoi ?
- 27) Pensez-vous que la vaccination doit être effectuée par :
☐ le médecin traitant ☐ le gynécologue ☐ le pédiatre ☐ l'un ou l'autre, peu importe
- 28) Si, selon vous, elle ne devait être effectuée que par un seul spécialiste, pourquoi ?

- 29) Avez-vous déjà été concerné(e) par le refus d'une patiente, concernée par ces recommandations, de se voir prescrire ce vaccin ?
☐ Oui ☐ Non
- 30) Si oui, quelle(s) étai(en)t la (les) raison(s) avancée(s) ?

- 31) Quelles seraient vos suggestions pour optimiser la couverture vaccinale ?

- 32) Quels obstacles à la diffusion de ce vaccin mettez-vous en évidence, ou prévoyez-vous ?

FROTTIS

- 33) Effectuez-vous des frottis cervicaux ? ☐ Oui ☐ Non
- 34) A partir de quel âge effectuez-vous le premier frottis ?
☐ Premiers rapports ☐ Majorité ☐ Vingt ans ☐ Autre :
- 35) Lorsque deux frottis de suite sont normaux, quand effectuez-vous le suivant ?
☐ 6 mois ... ☐ 1 an ... ☐ 2 ans ... ☐ 3 ans ... ☐ ... plus tard
- 36) Avez-vous une activité de colposcopie ? ☐ Oui ☐ Non

 Merci infiniment de votre participation !

Questionnaire à retourner, avant le **31 Mars 2008**, à :

A l'attention de J. MUHLSTEIN
 Secrétariat du Pr JUDLIN
 Maternité Régionale A. Pinard
 10, rue du Dr Heydenreich
 54000 NANCY

ou par mail :

enquete.vaccinhpv@gmail.com

VU

NANCY, le 6 février 2009
Le Président de Thèse

Professeur Ph. JUDLIN

NANCY, le 18 février 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 16 février 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME

La vaccin prophylactique anti-HPV quadrivalent est commercialisé, en France, depuis fin 2006 et remboursé depuis milieu 2007.

Après en avoir rappelé les principales caractéristiques et mode d'action, nous étudions l'état des connaissances des médecins et patientes meurthe-et-mosellans concernés (généralistes, gynécologues et pédiatres ; patientes de plus de 14 ans) en matière de prévention du cancer du col de l'utérus.

L'on met ainsi en évidence le rôle majeur joué par les médecins traitants et gynécologues, ainsi que par les mères des patientes et les jeunes filles elles-mêmes, dans l'accession à la vaccination en question. La connaissance portant sur ce vaccin semble relativement satisfaisante. Par contre, les refus observés seraient motivés par des craintes portant sur le manque de recul donc le manque de connaissances quant à l'efficacité réelle et à long terme, et quant aux éventuels effets secondaires à prévoir.

Des progrès semblent encore nécessaires, notamment en ce qui concerne l'investissement des autorités sanitaires dans la campagne d'information. De même, l'organisation d'un dépistage cytologique collectif ainsi que la communication à son sujet semblent indispensables pour optimiser la démarche prophylactique ici étudiée.

ABSTRACT

Prophylactic anti-HPV quadrivalent vaccine is marketed, in France, since the end of 2006, and paid off since middle 2007.

After having reminded its main characteristics and its mode of action, we study the state of the knowledge of concerned "meurthe-et-mosellan" doctors and patients (general practitioners, gynecologists and paediatricians; women more than 14 year-old) in prevention of the cervical cancer.

We so bring to light the major role played by family doctors and gynecologists, as well as by the patients' mothers and by the girls themselves, in the access to the vaccination in question. Knowledge concerning this vaccine seems relatively satisfactory. On the other hand, the observed refusals would be motivated by fears concerning the lack of recession, thus the lack of knowledge as for the real efficiency and for the possible side effects to be foreseen.

Progress seems still necessary, in particular as regards the investment of the sanitary authorities in the information campaign. Also, the organization of a collective cytological screening as well as the communication on it seem indispensable to optimize the here studied preventive initiative.

TITRE EN ANGLAIS : DOCTORS AND PATIENTS IN FRONT OF THE ARRIVAL OF THE PROPHYLACTIC QUADRIVALENT VACCINE FOR THE PREVENTION OF THE CERVICAL CANCER, IN MEURTHE-ET-MOSELLE

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – Année 2009

MOTS CLEFS : Vaccin anti-HPV, quadrivalent, connaissances, médecins, patientes, Meurthe-et-Moselle

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex