

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE

« Philippe-Maupas »

Année 2023/2024

N°98

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Amina ADJROUDI

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 NOVEMBRE 2023

La mise en place de stratégies vaccinales visant à accélérer l'élimination des cancers induits par le HPV en France

JURY

Président : Mme DOUZIECH-EYROLLES Laurence, Maître de conférences, Pharmacien, faculté de pharmacie - TOURS

Membres :

Mme BRUNET-POSSENTI Florence, Maître de conférences, Médecin, Praticien hospitalier, Université de Paris Cité – PARIS

Mme DIMIER-POISSON Isabelle, Professeur, faculté de pharmacie – TOURS

Mme CONTESTIN Fannie, Pharmacien, Merck & Co France - PUTEAUX

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 29/04/2026

L'étudiant Amina ADJROUDI

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

Au Docteur Laurence Douziech-Eyrolles,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de présider mon jury. Votre présence dans mon jury de thèse est un immense honneur pour moi.

À ma directrice de thèse,

Docteur Florence Brunet-Possenti, pour la confiance que tu m'as accordée, en m'encadrant sur un sujet aussi intéressant. Je te remercie pour m'avoir accompagné tout au long de l'année et pour tes conseils avisés.

Au Professeur Isabelle Dimier-Poisson,

Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail et de faire partie de ce jury. C'est pour moi un grand honneur de profiter de votre expertise dans le domaine de la vaccination.

Au Docteur Fannie Contestin,

Merci pour tout le temps passé sur ce travail, ton implication et tes explications.

À tous les pharmaciens et praticiens qui m'ont formé tout au long de mes études. Je remercie particulièrement Anne-Claire Dupont, Marie-Cécile Levant et l'équipe médicale vaccin Sanofi, pour leur accompagnement lors de mes stages.

Merci à MSD pour le partage de données et de m'avoir donné l'occasion de travailler sur un sujet aussi passionnant et prometteur.

Tout au long de mes études, j'ai pu compter sur la chaleur de mes amis et je les en remercie ici. Bien des fois j'ai trouvé en vous la force d'aller au bout. Je ne mentionne aucun prénom de peur d'en oublier un mais j'ai une pensée pour chacun d'entre vous.

A ma famille :

D'abord je voudrais remercier mes parents, pour leur confiance inconditionnelle. Eux qui ont toujours tout fait pour notre réussite.

A ma chère Maman, ma Oummi, merci pour ton accompagnement au quotidien, malgré la distance, et pour la force de caractère que tu m'as transmise. Je pense particulièrement à ces moments après l'école à ton travail, à l'université de Batna, à jouer dans les salles de TP et y faire mes premiers pas en informatique.

A mon cher Papa, mon pilier, merci pour avoir toujours rendu les choses plus simples, merci d'avoir cru en moi, à mon rêve et de m'avoir accompagné et soutenu dans tous mes choix, même les plus compliqués. Depuis Fatima Gidoumi jusqu'à l'université de Tours, j'ai une pensée particulière pour les chemins d'école à tes côtés, à réciter les tables de multiplication.

Merci à vous deux, pour m'avoir inculqué tant de valeurs et de principes, merci pour votre amour qui me comble chaque jour.

A ma sœur Hayette, mon amie de toujours, celle qui répond toujours présent, je pense particulièrement à ces belles soirées d'été où on échangeait nos petits secrets et nos aventures interminables. Sache que dans les moments difficiles ce sont ces souvenirs qui me donnent la force. Je suis tellement fière de toi et de ta petite famille.

A mon frère Khalifa, le plus doux, celui qui m'épaula, qui me raisonne, je suis tellement chanceuse de t'avoir dans ma vie. Une pensée particulière à ce calendrier de 2011 et à ce chemin entre l'Arc de Triomphe et la Défense, des moments forts qui représentent beaucoup pour moi merci d'être le grand frère exemplaire.

A Tarik, mon mari, mon ami, mon confident, toi qui m'as connu dans tous mes états, merci d'avoir cru en moi, d'avoir cru en nous. C'est d'une grande partie grâce à toi si je réalise mes rêves aujourd'hui. Une pensée particulière à nos moments de révision, de rires et de pleurs à la Hotoie, à cette première discussion dans la salle de TP, où venir vers toi était une évidence pour moi. Ton humour, ta bonne humeur et ta joie de vivre qui me donnent le courage d'aller de l'avant, sache que c'est une chance incroyable et une joie renouvelée chaque jour de partager ma vie avec toi.

A Nala et Luna ces petits êtres qui me permettent de relativiser dans la vie.

Enfin j'aimerais dire, à quiconque pourrait en douter, que ces années d'études en France loin de ma famille ont certainement été les plus difficiles jusqu'ici, mais je finis ce chapitre avec la certitude que m'engager dans cette aventure a été la meilleure décision que j'ai prise dans ma vie.

Table des matières

Liste des abréviations.....	8
Liste des figures :	9
Liste des Tableaux :	9
Résumé :	10
1 Introduction générale.....	11
1.1 Papillomavirus humain	11
1.1.1 Généralités	11
1.1.2 Épidémiologie des infections à HPV	14
1.2 Cancers induits par le HPV.....	16
1.2.1 Oncogenèse induite par le HPV	16
1.2.2 Incidence et mortalité des cancers induits par le HPV	18
1.3 Les moyens de prévention.....	22
1.3.1 Prévention primaire : la vaccination.....	22
1.3.2 Prévention secondaire : le dépistage	24
1.4 Pourquoi une stratégie d'élimination des cancers induits par le HPV est-elle nécessaire ?	27
2 État des lieux et objectifs	28
2.1 La stratégie mondiale pour éliminer le cancer du col de l'utérus	28
2.2 La stratégie européenne pour éliminer les cancers induits par le HPV	31
2.3 Etat des lieux en France.....	33
2.3.1 Niveau de la couverture vaccinale et objectifs.....	33
2.3.2 Analyse des freins à la vaccination	34
2.3.2.1 L'hésitation vaccinale.....	34
2.3.2.2 L'impact des problèmes de démographies médicales	37
3 Comment améliorer la couverture vaccinale en France	38
3.1 Solutions actées.....	38
3.1.1 La vaccination dans les établissements scolaires	38
3.1.2 La prescription et l'administration du vaccin en pharmacie	41
3.2 Les perspectives.....	42
3.2.1 Élargissement de la possibilité de rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans révolus pour l'ensemble de la population	42
Conclusion	45
Références.....	47

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ASCUS : Atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée

CCU : Cancer du Col de l'Utérus

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia

COVID 19 : Maladie infectieuse liée au Coronavirus 19

CV : Couverture Vaccinale

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Human Papillomavirus

HPV-BR : Human Papillomavirus de Bas Risque

HPV-HR : Human Papillomavirus de Haut Risque

HSH : Homme ayant des relations sexuelles avec un homme

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

UE : Union Européenne

Liste des figures :

Figure 1. Arbre phylogénétique des HPV	12
Figure 2. Prévalence de l'infection HPV par classe d'âge.....	15
Figure 3. Le génome d'HPV 16.	16
Figure 4. Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde	19
Figure 5. Mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde	20
Figure 6. Représentation du fardeau des maladies induites par le HPV en France chez les hommes et les femmes.....	22
Figure 7. La majorité des lésions et cancers ano-génitaux causés par les HPV sont dus à 9 types	23
Figure 8 Algorithme de dépistage du cancer du col de l'utérus chez la femme de plus de 30 ans.	26
Figure 9. États membres de l'OMS ayant introduit la vaccination HPV dans leur programme national de vaccination, juin 2020.	29
Figure 10. L'évolution des couvertures vaccinales HPV (%), selon un schéma d'une dose, chez les jeunes filles âgées de 15 ans en France.....	34

Liste des Tableaux :

Tableau 1. Classification générale du virus du papillome humain (HPV) par risque oncogénique et maladies associées selon le centre international de recherche sur l'évaluation du cancer	13
Tableau 2. Couverture vaccinale de certains pays en fonction du type de programme vaccinal.....	39

Résumé :

Les cancers induits par le papillomavirus humain (HPV) sont des pathologies graves dont le fardeau est important en termes de morbi-mortalité chez la femme comme chez l'homme. La vaccination est à ce jour le seul moyen efficace pour prévenir ces cancers affectant 6300 personnes chaque année. Pour envisager l'élimination de ces cancers, il est indispensable de mettre en place une stratégie reposant principalement sur la généralisation de la vaccination au plus grand nombre. Afin d'atteindre des niveaux de vaccinations comparables à plusieurs autres pays développés, la France s'est fixée des objectifs ambitieux de couverture vaccinale en misant sur l'activation d'importants leviers. Le pharmacien d'officine, qui a montré jusqu'à son implication positive dans la vaccination à grande échelle, voit aujourd'hui ses compétences être progressivement élargies faisant de lui un acteur privilégié dans la lutte contre les cancers induits par le HPV. Cette démarche répond à une volonté d'accroître le nombre de lieux de vaccination et de simplifier le parcours vaccinal en s'appuyant sur des professionnels de santé de confiance et accessible dans un contexte de démographie médicale tendu. Au-delà d'améliorer l'offre de soin dans l'espace, il est indispensable de répondre à l'urgence de santé publique que représente la maladie, en accélérant la dynamique d'augmentation de couverture vaccinale engagée depuis quelques années. C'est dans ce cadre que les pouvoirs publics ont annoncé un vaste programme de vaccination HPV à l'école, destiné à l'ensemble des élèves de cinquième, qui débutera dès la rentrée 2023. Le collège sera l'environnement idéal pour assurer la diffusion d'informations claires sur la prévention des cancers induits par le HPV et répondre aux problématiques liées à l'hésitation vaccinale. La réussite de ce programme reposera aussi sur la collaboration et la formation de toutes les parties prenantes notamment le pharmacien qui devra faire face à de nombreuses questions sur la vaccination scolaire. Si ce dispositif de vaccination scolaire est le socle pour envisager une élimination rapide des cancers induits par le HPV, il doit être accompagné de campagnes de rattrapage en faveur des personnes adultes qui n'ont pas eu l'opportunité de se faire vacciner et qui restent à risque de contracter une infection par le HPV. Pour répondre à cette problématique, l'élargissement de la vaccination jusqu'à l'âge de 26 ans doit-être au centre des futures politiques de santé publique de lutte contre les cancers induits par le HPV.

Mots clés : vaccination, stratégies vaccinales, Papillomavirus humain (HPV), cancers induit par le HPV, élimination des cancers.

1 Introduction générale

1.1 Papillomavirus humain

1.1.1 Généralités

Le papillomavirus humain (HPV) appartient à la famille des papillomaviridae dont l'étymologie, dérivant du latin, est l'assemblage du terme « papilla » signifiant mamelon et du suffixe « oma » signifiant tumeur.

Les premières descriptions de verrues cutanées et de condylomes remontent à l'époque d'Hippocrate, mais il n'a pas été établi de lien entre ces deux descriptions ni suspecté une étiologie infectieuse. En 1893, le dermatologue français Dr Gémy soupçonne une source et un agent pathogène communs aux deux entités, et c'est en 1907 que le médecin italien Dr Ciuffo établit l'étiologie virale de la pathologie. Les avancées majeures ont par la suite concerné l'identification en 1963 du groupe des papovavirus (qui regroupe les polyomavirus et les papillomavirus), puis en 1976 la mise en évidence du rôle du HPV dans le cancer du col de l'utérus sur la base des travaux du virologue Pr Harald zur Hausen, nobélisé en 2008 [1].

Au niveau de sa structure, le papillomavirus est un virus non enveloppé à ADN double brin composé d'environ 8000 paires de bases. Il mesure environ 55 nanomètres de diamètre et possède une capside icosaédrique composée de 72 capsomères.

Il existe plus que 230 génotypes de HPV regroupés en différents genres : alpha (α), beta (β), nu (ν), mu (μ) et gamma (γ). Ces génotypes sont compilés par le National Institute of Health dans la base Papilloma Virus Epistème (PaVE) qui regroupe toutes les séquences des HPV connues à ce jour et qui est mise à jour régulièrement [2].

Les HPV sont classés selon leur homologie de séquence avec le gène L1, qui code pour les principales protéines de capside [3]. L'intérêt de ce gène pour la classification repose sur le fait qu'il est le gène le plus ancien conservé tout au long de l'évolution virale.

La taxonomie virale des genres d'HPV, dans l'ordre hiérarchique, est la suivante (Figure 1) :

- Regroupement des espèces avec 60 à 70 % d'homologie au sein d'un même genre
- Regroupement des types avec 71 à 89 % d'homologie au sein d'une même espèce, nommés par ordre chronologique de découverte
- Les types peuvent être divisés en sous-types (2 à 10% de différence par rapport au type) et aussi en variants (moins de 2% de différence) [3].

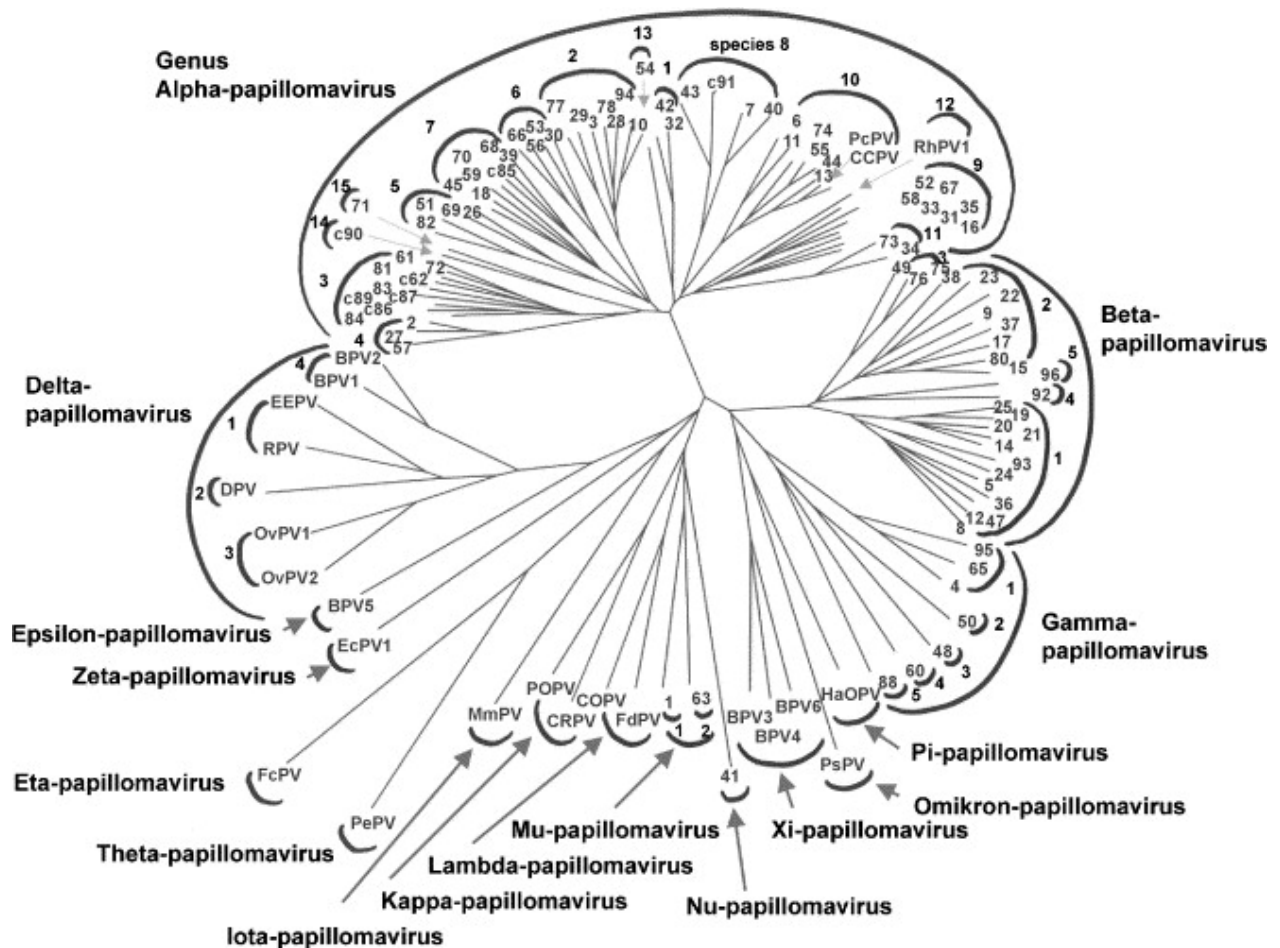


FIGURE 1. ARBRE PHYLOGENETIQUE DES HPV [3]

La classification basée sur l'homologie des séquences génétiques a peu d'intérêt clinique, car ne prend pas en compte les propriétés oncogènes des différents HPV. Il est ainsi plus judicieux d'identifier des génotypes d'HPV carcinogènes que l'on peut regrouper selon

le risque oncogène qu'ils présentent. Une classification des HPV à l'origine de maladies ou de cancers, organisée en 4 groupes, a été mise en place par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC). (Tableau1)

Virus du Papillome humain	Génotypes	Maladies associées
Risque élevé ou oncogène	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cancer du col de l'utérus, de l'anus, du vagin, de la vulve, du pénis, de l'oropharynx et des lésions précurseurs associées
Type à faible risque	HPV 6, 11	Verrues génitales, papillomatose respiratoire récurrente
Cancérogène probable	HPV 68	Cancer cervical
Cancérogène possible	HPV 5, 8	Carcinome épidermoïde de la peau chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme
Cancérogène possible	HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 et 97	Incertain

TABLEAU 1. CLASSIFICATION GENERALE DU VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (HPV) PAR RISQUE ONCOGENIQUE ET MALADIES ASSOCIEES SELON LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR L'EVALUATION DU CANCER

En pratique clinique, on identifie les génotypes oncogènes de la manière suivante : les HPV à haut risque (HR), les HPV à risque intermédiaire (RI) et les HPV à bas risque (BR) [4].

Les HPV classés « à haut risque » sont responsables de 96 % des cancers du col de l'utérus, les HPV 16 et 18 étant à l'origine de 75 % des cas [5]. Au niveau mondial, 5% de l'ensemble des cancers sont attribuables aux HPV-HR [6].

Le virus HPV infecte à la fois l'épithélium cutané et l'épithélium muqueux, avec un tropisme tissulaire différent selon les types viraux. Ce tropisme tissulaire n'est pas un critère de classification en soit, car certains types peuvent être présents à la fois dans la peau et dans les muqueuses. C'est le cas de l' α -HPV, qui comprend le HPV-HR de type 16 responsable du cancer du col de l'utérus, et des HPV-BR de type 6 et 11 responsables des verrues ano-génitales. D'un autre côté, certains des α -HPV se trouvent presque exclusivement dans la peau, c'est le cas des HPV 2, 3, 7, 10, 27, 28, 57 [7].

1.1.2 Épidémiologie des infections à HPV

Le HPV est un virus nu, donc particulièrement résistant à l'environnement extérieur. Il a une excellente résistance au froid, contre les solvants organiques et les détergents, ce qui explique sa grande contagiosité. La contamination se fait le plus souvent par un contact avec des surfaces cutanées ou muqueuses infectées, mais possiblement par des surfaces inorganiques infectées, notamment pour les HPV qui provoquent des verrues plantaires [8]. Le HPV cutané est particulièrement contagieux, car il est souvent transmis par les mains alors que la voie de contamination la plus courante pour le HPV muqueux est la voie sexuelle. Une personne infectée par le HPV peut également inoculer à elle-même le virus d'un site anatomique à un autre. Enfin, une transmission verticale est possible, en générale lors de l'accouchement, pouvant conduire rarement à une papillomatose laryngée juvénile chez les enfants [9].

Il est estimé que près de 80 % des femmes et des hommes contractent une infection par les HPV avant l'âge de 45 ans [10] et par conséquent, l'infection par les HPV est l'une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus courantes dans le monde [11].

Étant donné que l'infection au HPV survient tôt, lors des premiers rapports sexuels avec ou sans pénétration, le pic d'infection se produit avant l'âge de 25 ans chez les femmes (Figure 2) [12]. Le taux d'incidence des transmissions de l'infection HPV des femmes vers les hommes est 60% plus élevé que celui des hommes vers les femmes [13]. Cette donnée s'explique par le fait que l'homme développe rarement des anticorps suite à une infection naturelle par le

HPV, et ces anticorps ne confèrent pas une protection efficace contre les infections ultérieures du même type [14].

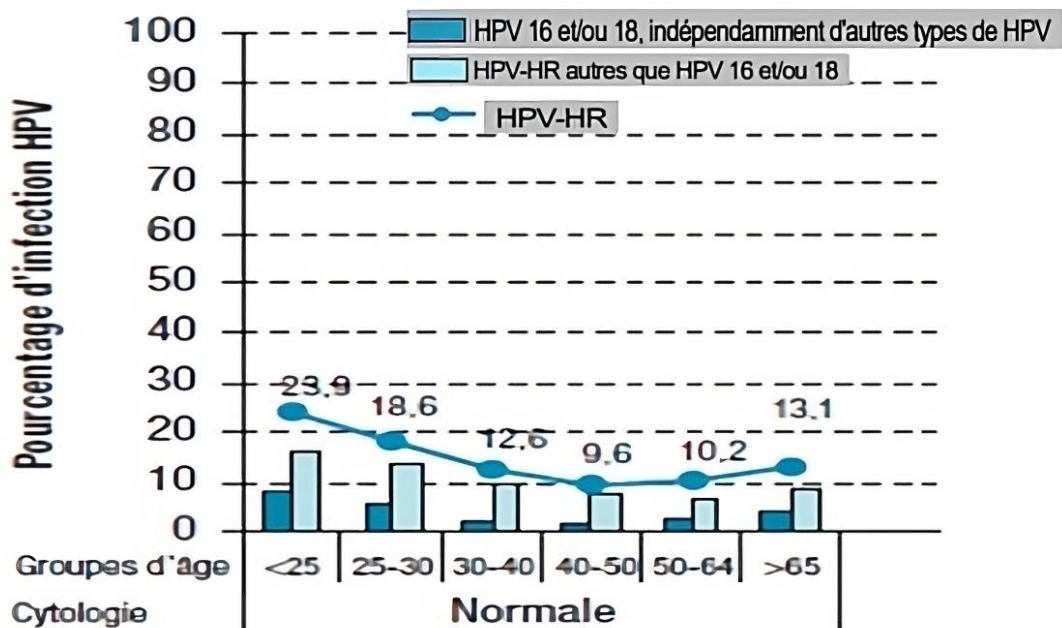


FIGURE 2. PREVALENCE DE L'INFECTION HPV PAR CLASSE D'AGE [12]

La prévalence mondiale des HPV dans des échantillons de frottis du col de l'utérus, a été estimée à 12% [15], avec une grande variation géographique.

La prévalence varie également selon l'âge, avec un pic de l'ordre de 24% chez les jeunes femmes âgées entre 18 et 25 ans et ne dépassant pas 10% chez les plus de 65 ans. Dans certains pays d'Asie et d'Afrique à faible revenu, la prévalence parmi les femmes est plus homogène selon les groupes d'âge [15].

La prévalence de l'infection génitale par le HPV chez les hommes âgés de plus de 18 ans atteint son maximum à un âge légèrement plus avancé par rapport aux femmes, reste similaire ou diminue légèrement avec l'âge. La valeur de prévalence la plus élevée a été trouvée parmi les hommes séropositifs au VIH sexuellement actifs ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [16]. Avoir au moins trois partenaires féminines dans la vie était le facteur de risque le plus courant [17].

La prévalence du HPV pour tous les types combinés est de 18,7 % pour le pénis, 13,1 % pour le scrotum, 7,9 % pour la région périnéale/périanale et 21,0 % pour tous les sites [17].

1.2 Cancers induits par le HPV

1.2.1 Oncogénèse induite par le HPV

Le HPV est une famille de virus qui infecte la peau et les muqueuses, notamment du col de l'utérus, de l'anus, du pénis et des voies aéro-digestives. Certains α -HPV peuvent causer des néoplasies, ce sont les HPV oncogènes ou HPV-HR. Les carcinomes induits par α -HPV sont principalement des carcinomes épidermoïdes [18].

Lorsqu'une personne est infectée par un HPV-HR, le virus peut provoquer au niveau des kératinocytes des modifications oncogénétiques favorisant leur différenciation en cellules cancéreuses.

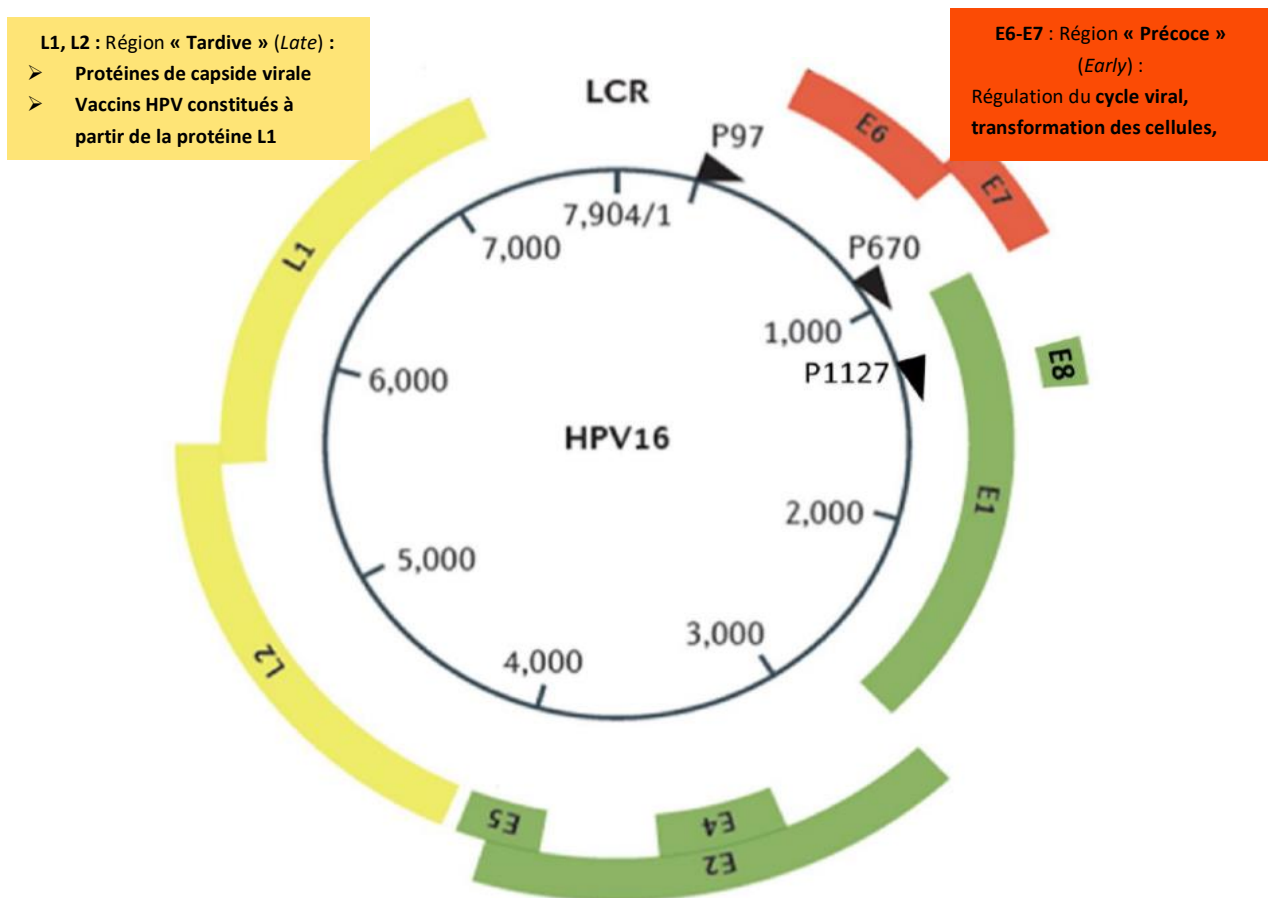


FIGURE 3. LE GÉNOME D'HPV 16 [19].

Le cancer du col de l'utérus est le modèle de carcinogenèse le mieux décrit, car il s'agit du cancer le plus fréquent et 100% induit par le HPV. De manière générale, la production des oncoprotéines E6 et E7 est le facteur favorisant de manière synergique le processus d'oncogenèse conduisant à la formation de tumeurs, et est renforcée par la production de la protéine E5 (Figure 3). Ces oncoprotéines virales agissent en perturbant la régulation normale du cycle cellulaire et en induisant une prolifération cellulaire excessive [18].

- La protéine E6 favorise la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur p53 [20].
- La protéine E7 inhibe la protéine pRB (protéine du rétinoblastome) importante pour la régulation du cycle cellulaire ce qui permet également aux cellules infectées par le HPV de continuer à se diviser et à proliférer [21]. Cette prolifération aberrante, déclenchée par E7, représente un signal qui induit l'apoptose, mais cette dernière est bloquée par l'action de la protéine E6 [22].
- La protéine E5 augmente la prolifération cellulaire [23].

Un autre mécanisme unique à l' α -HPV oncogène est l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte, conduisant à une dérégulation encore plus importante de l'expression des protéines E6 et E7. L'intégration du génome viral se traduit fréquemment par une troncature du gène codant pour la protéine E2, qui joue un rôle régulateur en inhibant la transcription du gène codant pour les protéines E6 et E7. Bien que cette intégration ne soit pas systématique, elle est observée dans 60 à 70 % des cancers du col de l'utérus induits par le HPV 16 [24].

Aussi, la persistance de l'infection par le HPV-HR entraîne l'expression des protéines virales dans les cellules basales perturbant ainsi l'homéostasie cellulaire. Cela s'exprime au niveau histologique par des anomalies cytologiques ainsi que des lésions dysplasiques précancéreuses. Appelées CIN (*Cervical Intra epithelial Neoplasia*), ces dysplasies sont classées par ordre de gravité comme suit : légère (CIN 1), modérée (CIN 2) et sévère (CIN 3) [25]. Ces lésions se traduisent par des modifications épithéliales progressives avec infiltration par prolifération de cellules de moins en moins différenciées. Les lésions précancéreuses et cancéreuses apparaissent des années après la contamination.

Cependant, il est important de noter que l'infection par un HPV à haut risque n'entraîne pas toujours la formation d'un cancer. Au niveau cervical, après infection par le HPV, l'infection se résout spontanément dans 90% des cas en 3 ans[26]. Pour 10% des cas, la clairance virale est ralentie voire inexistante. Les facteurs de risque de persistance virale et de progression ultérieure du cancer comprennent l'immunosuppression et le tabac [26].

Les patients immunodéprimés, en particulier les patients séropositifs et les greffés d'organe, ont un risque majoré de développer à la fois des lésions cutanées et muqueuses, ce risque étant corrélé à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression.

1.2.2 Incidence et mortalité des cancers induits par le HPV

L'infection à HPV est la première maladie sexuellement transmissible, avec 300 millions de femmes dans le monde infectées ou plus spécifiquement positives à l'ADN HPV, dont un tiers a été infecté par le HPV16 ou 18 [27].

Les données épidémiologiques mondiales de GLOBOCAN 2012 (Global Cancer Observatory), indiquent que les HPV à haut risque sont responsables de 100 % des 530 000 CCU. Ils sont également impliqués dans 88 % (35 000) des cancers de l'anus, 40 % (20 000) de cancers du vagin et de la vulve, 50 % (13 000) de cancers du pénis, 30 % (29 000) de cancers de l'oropharynx [28].

Selon le programme des Nations unies pour le développement, l'incidence de ces cancers varie considérablement. Les cancers liés au HPV représentent moins de 3 % des cancers dans les pays développés, alors que dans les pays subsahariens, elle peut représenter jusqu'à 20% des cancers chez la femme. Le sexe est également un critère d'hétérogénéité, puisque le HPV cause près de 9 % des cancers chez les femmes, contre seulement 0,8 % des cancers chez les hommes. Ceci s'explique clairement par son tropisme cervical [29].

Le nombre de cas de cancer du col de l'utérus dans le monde est passé de 570 000 en 2018 à 604 127 en 2020 (figure 4 et 5) [30], [31]. De plus, 341 831 décès par cancer du col de l'utérus ont été enregistrés en 2020, faisant de cette maladie la quatrième cause de décès chez les femmes dans le monde, avec un taux de mortalité de plus de 50 % [30], [31].

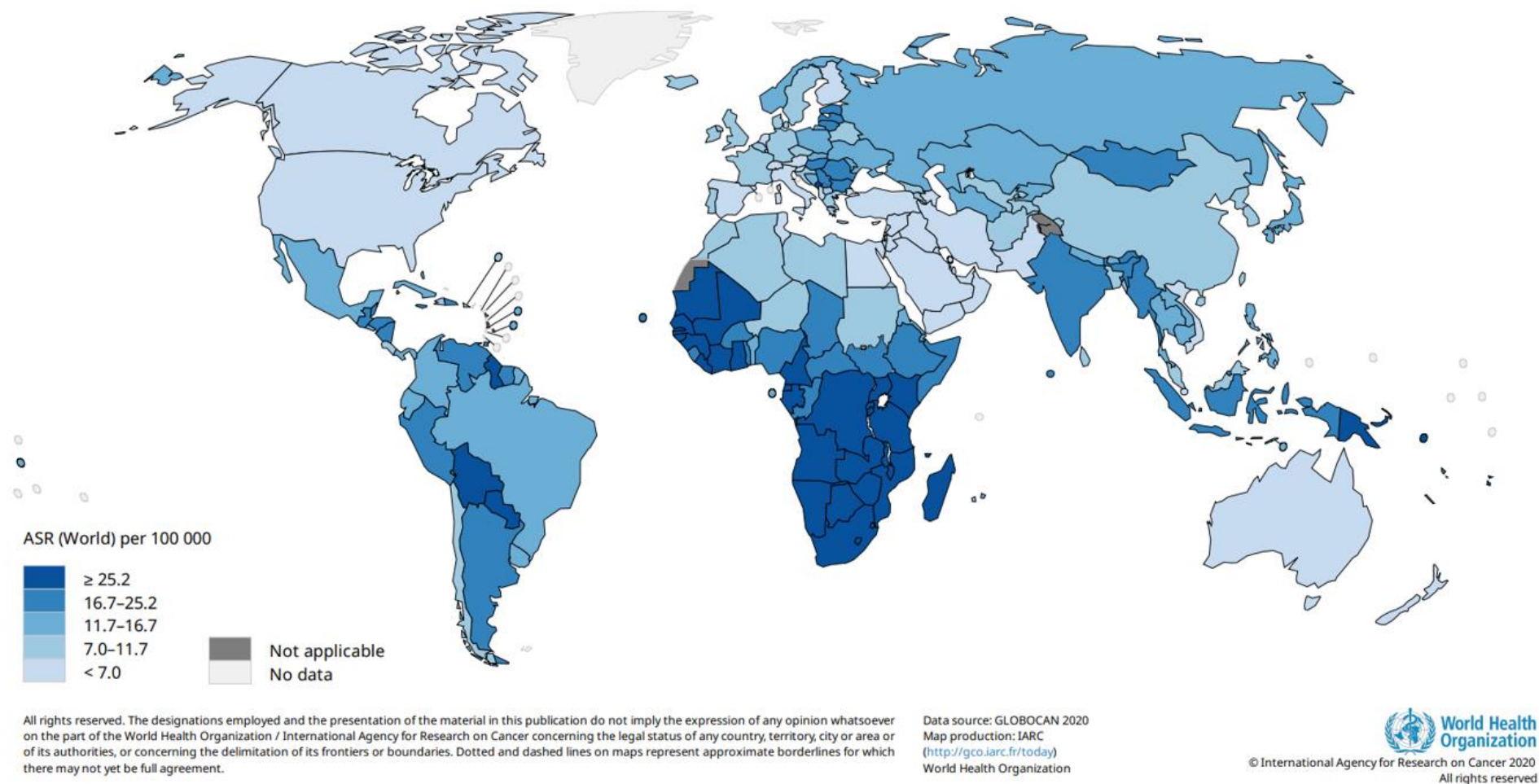
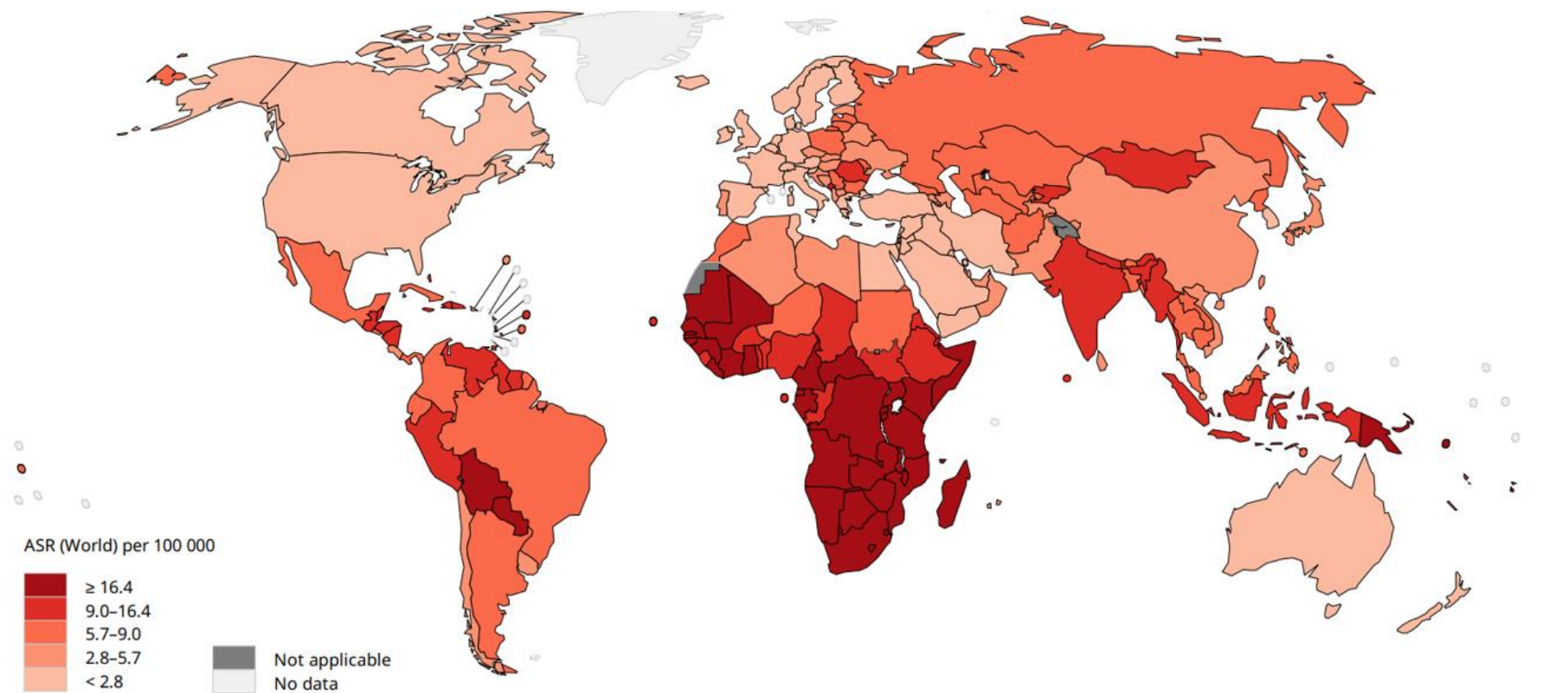


FIGURE 4. INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Map production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

 **World Health Organization**
© International Agency for Research on Cancer 2020
All rights reserved

FIGURE 5. MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE

En France, plus de 6 000 nouveaux cas de cancers sont dus à des papillomavirus chaque année [32]. La Figure 6 représente le fardeau des maladies induites par le HPV en France chez les hommes et les femmes.

La moitié des cas sont des CCU et parmi ceux-là, environ 50% sont dû à une infection par le HPV contractée après l'âge de 20 ans [33]. Le CCU représente la 12^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme en France avec plus de 1100 décès annuels [34].

D'un autre côté, un quart de tous les cancers induits par le HPV surviennent chez les hommes (un peu plus que 1750 nouveaux cas) [32], dont les plus fréquents sont les cancers des voies aéro-digestives supérieures (environ 1300 nouveaux cas), principalement le cancer de l'oropharynx (environ 1000 nouveaux cas), le cancer anal (environ 360 nouveaux cas) et cancer du pénis (environ 90 nouveaux cas). Chez les hommes, l'incidence du cancer anal est plus élevée chez les HSH, en particulier chez les hommes séropositifs pour le VIH, qui ont un risque 100 fois supérieur à celui des hommes de la population générale [35], [36].

Le virus HPV provoque également des verrues anogénitales, très fréquentes chez les femmes comme chez les hommes (touchant environ 100 000 personnes par an), aussi appelées condylomes. Ces condylomes sont bénins, mais particulièrement difficiles à traiter, souvent récidivants et affectent la qualité de vie, notamment sexuelle. Le virus HPV peut aussi provoquer chez l'enfant une papillomatose respiratoire récurrente. Il s'agit d'une maladie rare qui peut causer des problèmes d'élocution et de respiration, volontiers récidivante et parfois mortelle [35], [36].

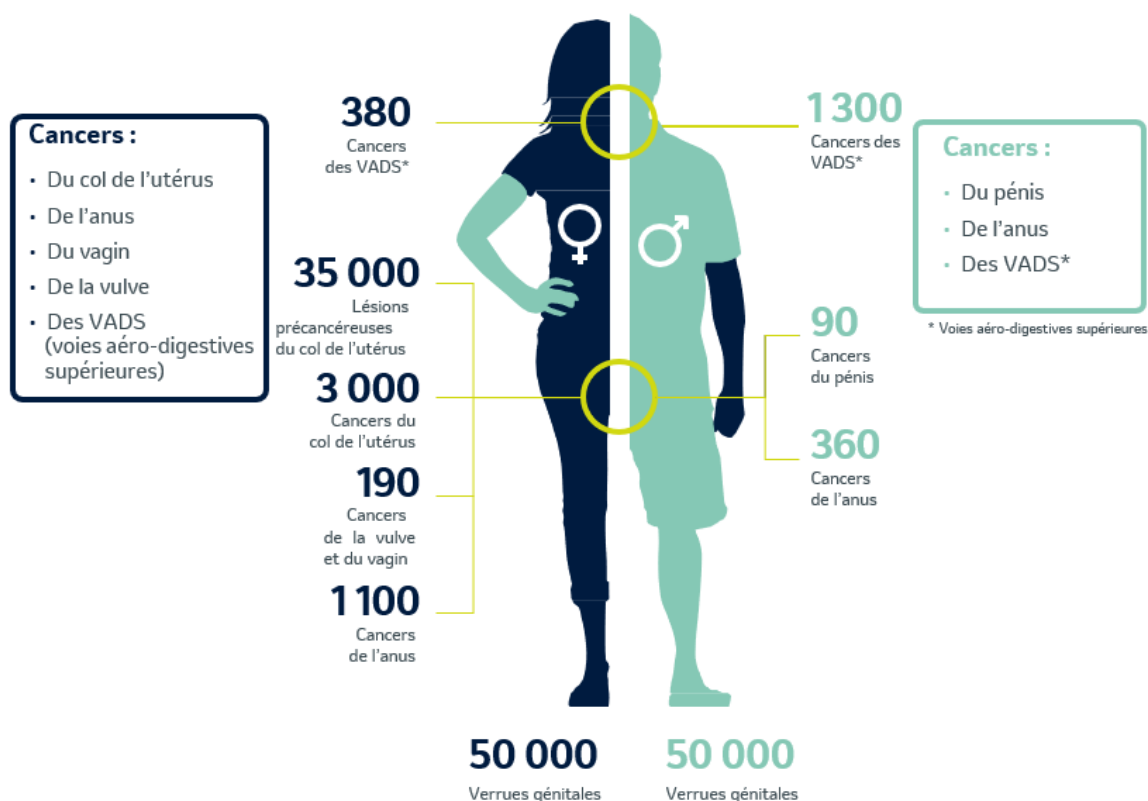


FIGURE 6. REPRESENTATION DU FARDEAU DES MALADIES INDUITES PAR LE HPV EN FRANCE CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES [35], [36]

1.3 Les moyens de prévention

1.3.1 Prévention primaire : la vaccination

La principale stratégie de prévention contre l'infection par le HPV reste la vaccination. La vaccination HPV est le premier vaccin spécifiquement conçu pour prévenir le CCU, de l'anus, de la vulve et du vagin. L'ensemble des vaccins HPV sont des vaccins adjuvés recombinant non-infectieux préparés à partir de pseudo particules virales hautement purifiées et produites sur des cellules de levures. L'adjuvant utilisé est le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe [37], [38].

Disponible depuis 2007 en France, le premier vaccin dirigé contre 4 génotypes (HPV 6, 11, 16 et 18) est commercialisé sous le nom de GARDASIL®. Depuis 2008 un vaccin bivalent le CERVARIX®, est disponible, il protège contre deux types de HPV à haut risque (types 16 et 18).

Depuis 2018, le vaccin quadrivalent a été progressivement remplacé par le vaccin nonavalent, commercialisé sous le nom Gardasil 9®, il procure en plus de la protection contre les HPV-HR, HPV 16, 18, 58, 52, 45, 33 et 31, une protection contre les HPV-BR, les HPV 6 et 11. Ces 9 types de HPV causent la majorité des lésions, verrues génitales et cancers induit par le HPV (Figure 7). De ce fait, toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin Gardasil 9® sauf pour les jeunes filles ayant déjà initié un schéma vaccinal avec un autre vaccin [39].

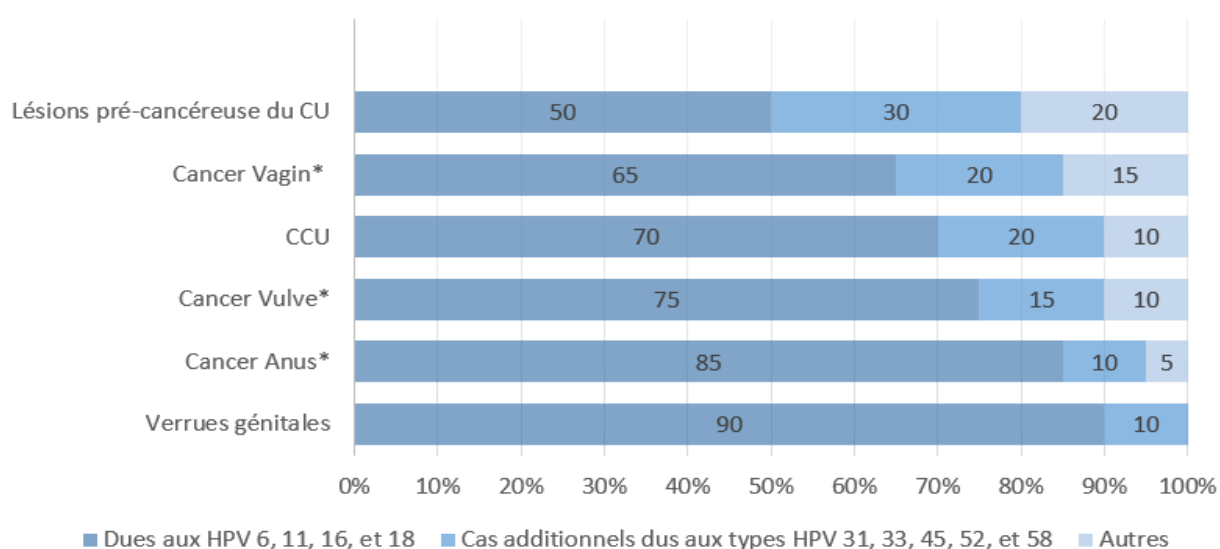


FIGURE 7. LA MAJORITES DES LESIONS ET CANCERS ANO-GENITAUX CAUSES PAR LES HPV SONT DUS A 9 TYPES [40]–[45]

*Contribution relative concernant les cancers HPV-induits. Tous les cancers de la vulve, du vagin et de l'anus ne sont pas liés aux HPV

En France, il est recommandé de se faire vacciner contre les infections HPV entre 11 et 14 ans pour les filles et les garçons. Ce schéma de vaccination comprend deux doses administrées à six mois d'intervalle. Il est également recommandé de se faire vacciner entre 15 et 19 ans, si les individus n'ont pas été vaccinés avant l'âge de 14 ans. Dans ce cas, un schéma à trois doses est nécessaire, à 0, 1 et 6 mois [46].

Il existe d'autres recommandations spécifiques pour la vaccination contre les HPV, selon un schéma de 3 doses [46]:

- La vaccination est recommandée pour les garçons et les filles immunodéprimés âgés de 11 à 19 ans
- Les garçons et les filles candidats à une transplantation d'organe solide peuvent se faire vacciner entre 9 ans et 19 ans
- Les hommes qui ont eu ou qui ont actuellement des relations sexuelles avec d'autres hommes peuvent se faire vacciner jusqu'à l'âge de 26 ans

Le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) est un vaccin qui a démontré son efficacité pour prévenir l'infection par les types de HPV couverts par celui-ci, ainsi que les lésions précancéreuses et le cancer du col de l'utérus associés à ces types de HPV.

L'Australie a introduit un programme de vaccination contre quatre génotypes en 2007, 9 ans après, une réduction de 93% de la prévalence des types HPV 6, 11, 16, et 18 a été observée chez les femmes vaccinées âgées de 18 à 24 ans par rapport aux filles non vaccinées [47]. Il s'est également avéré efficace dans la prévention des lésions avancées, une réduction de 73% des lésions de haut grade a également été observée avec le vaccin quadrivalent chez les filles vaccinées au Danemark [48] et de 75% en Suède [49]. Une étude d'impact menée aux États-Unis a prouvé une réduction significative de la prévalence des infections HPV orales de 88% chez les vaccinés versus les non vaccinés [50].

L'impact de la vaccination au niveau de la population dépend non seulement du type de vaccin utilisé, mais également des stratégies de mise en œuvre de la vaccination et de la couverture vaccinale atteinte [51].

1.3.2 Prévention secondaire : le dépistage

Les vaccins ne protégeant pas contre tous les génotypes du HPV et la couverture vaccinale étant assez faible dans certains pays, le dépistage reste indispensable. Entre autres, la lente progression de la maladie et la prise en charge efficace des lésions précoces rendent le CCU adapté au dépistage. Néanmoins, le dépistage reste limité à ce cadre et ne peut être réalisé pour les autres cancers induits par le HPV.

Le dépistage systématique du cancer de l'anus n'est pas recommandé à l'ensemble de la population, il concerne les groupes à très haut risque [52] :

- Les hommes âgés de plus de 30 ans vivant avec le VIH et ayant des relations sexuelles avec des hommes
- Les femmes ayant des antécédents de lésions précancéreuses ou de cancer de la vulve
- Les femmes ayant subi une transplantation d'organe solide il y a plus de 10 ans.

En France le dépistage du CCU est organisé sur la base de deux types de tests de dépistage. Historiquement, le premier test de dépistage réalisé est l'examen cytologique (ou frottis cervico-utérin). Ce dépistage secondaire est efficace pour détecter les lésions précancéreuses et réduit davantage l'incidence et la mortalité des CCU [53]–[55]. Ce test est très spécifique, à plus de 95%, pour détecter les lésions précancéreuses de haut grade et a une sensibilité supérieur à 50%, ce qui lui confère un réel intérêt au vu d'un diagnostic pouvant possiblement mener à une lourde prise en charge [56].

Dans le cas où une lésion serait suspectée par examen cytologique, une colposcopie est effectuée pour permettre le prélèvement de tissus. Le diagnostic sera établi par l'histologie de ce tissu.

En France, la classification cytologique suit les recommandations de l'OMS depuis 2014. La majorité (80 %) de la cytologie ASCUS (Atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée) correspond à une histologie normale [57]. Les lésions de bas grade évoluent lentement et rarement vers des lésions de haut grade, avec 60 % de résolution spontanée en 3 ans et 90 % de résolution après 10 ans de surveillance. Les lésions de haut grade sont significativement plus susceptibles (20 à 30 %) d'évoluer vers un cancer invasif dans les 10 ans [25].

En France jusqu'en 2019, la recommandation de la HAS concernant le dépistage était restreinte aux femmes asymptomatiques âgées de 25 à 65 ans sans antécédents médicaux particulier, au rythme de 2 examens cytologiques normaux du col de l'utérus à 1 an d'intervalle, suivis d'un examen cytologique tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 65 ans [58]. Cependant, un test de dépistage une fois par an est recommandé pour les femmes à haut

risque de développer un CCU (femmes immunodéprimées). Depuis juillet 2019, le protocole n'a pas évalué pour les personnes âgées de moins de 30 ans, alors que le test HPV de dépistage primaire est devenu recommandé tous les 5 ans pour les femmes âgées de 30 ans et plus.

Un test HPV est nécessaire en cas de cytologie ASCUS entre 25 et 30 ans. Pour tous les autres types de cytologie anormale, une colposcopie est prescrite. Les femmes de plus de 30 ans avec un test HPV positif (présence de HPV) doivent avoir une cytologie cervicale. Si celle-ci est anormale, une colposcopie est prescrite (figure 8) [59].

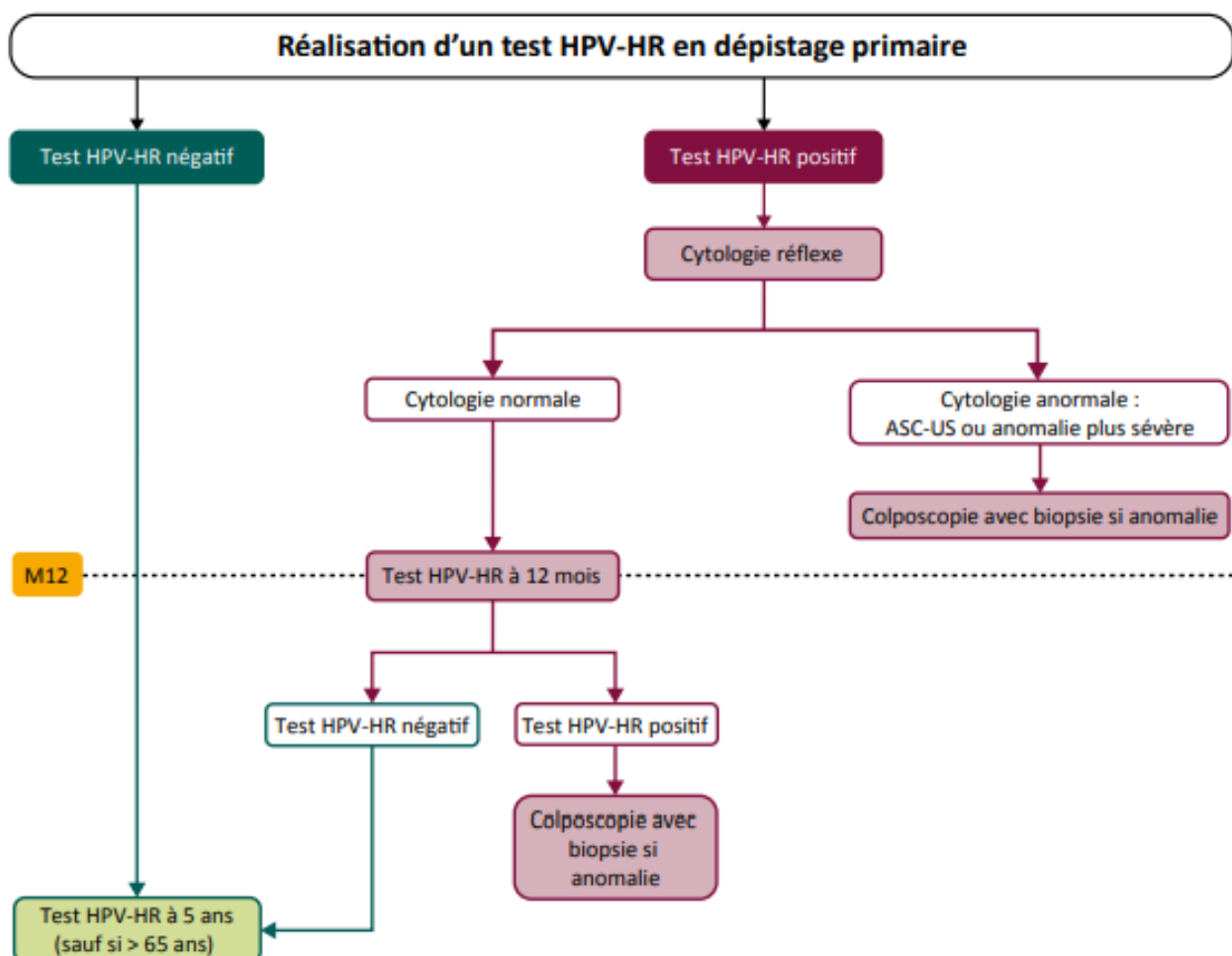


FIGURE 8 ALGORITHME DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS CHEZ LA FEMME DE PLUS DE 30 ANS.

Selon le mode d'organisation, on constate des différences importantes de couverture du dépistage entre les pays européens et au sein d'un même pays. La couverture varie de 25,2 % en Lettonie (2016) à 86,6 % en Autriche (2014) [60], [61]

En France, selon une analyse réalisée sur un échantillon général de bénéficiaires sur une période allant de 2003 à 2008 concernant des femmes âgées de 25 à 65 ans :

- 51,6 % des femmes étaient mal dépistées (temps entre deux dépistages supérieurs aux recommandations)
- 40,6 % étaient sur dépistées (temps entre deux dépistages inférieurs aux recommandations)

En 2013, seules 8,5 % des femmes ont bénéficié d'un dépistage unique dans l'intervalle recommandé de 3 ans (HAS 2010).

Le taux de couverture national du dépistage pour la période 2017-2019 était de 58,2%, soit en légère baisse par rapport à la période 2016-2018 (59,5 %). De grandes différences régionales subsistent : de 38,7% en Guyane à 68,1% à Bas-Rhin. En Île-de-France, la couverture varie de 56,8% pour Paris à 44,7% pour la Seine Saint Denis [62].

1.4 Pourquoi une stratégie d'élimination des cancers induits par le HPV est-elle nécessaire ?

Une stratégie d'élimination des cancers induits par le HPV est nécessaire en raison de la prévalence élevée de cette infection sexuellement transmissible.

En effet, c'est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus courantes, touchant environ 80% de la population [10], [11]. Le virus peut persister dans l'organisme et entraîner des lésions et cancers à forte morbi-mortalité. Ces cancers conduisent souvent à des interventions chirurgicales ablatives, à une prise en charge lourde par chimiothérapie ou radiothérapie ainsi qu'à une morbidité importante avec des répercussions psychologiques et sociales considérables.

La vaccination contre le HPV étant disponible et efficace pour prévenir les infections et cancers associés, sa généralisation semble plus que nécessaire et d'un intérêt de santé

publique majeur. Il est donc important de mettre en place des stratégies de vaccination efficaces afin d'éliminer les cancers induits par le HPV et d'améliorer la santé globale de la population.

2 État des lieux et objectifs

2.1 La stratégie mondiale pour éliminer le cancer du col de l'utérus

Le CCU représente actuellement le quatrième cancer le plus répandu chez les femmes à l'échelle mondiale, avec environ 604 000 nouveaux cas recensés en 2020 [63]. Ce chiffre est susceptible d'augmenter d'ici 2030, témoignant d'une évolution croissante de la pathologie qui affectera 708 000 personnes à cette date et causera 415 000 décès au lieu de 342 000 en 2020. Une évolution similaire est attendue dans les années qui suivent [64].

La stratégie de l'OMS concernant l'élimination des cancers induits par le HPV se concentre principalement sur le CCU du fait de sa fréquence, mais aussi dans le cadre d'un enjeu géopolitique. Le CCU est considéré par l'OMS comme le reflet des inégalités mondiales du fait d'une incidence et d'une mortalité majorées dans les pays à plus faible revenu et survenant plus particulièrement en population vulnérable [65].

Pour l'OMS, l'élimination du CCU nécessite une action triple : la vaccination HPV, le dépistage et le traitement. Pour être pleinement efficaces, ces mesures doivent être appliquées au niveau national et déployées avec des plateformes de services de santé qui tiennent compte des besoins des patients, de leur contexte social et des obstacles personnels, culturels, sociaux, structurels et économiques à l'accès aux services de santé. En mai 2018, le directeur général de l'OMS a appelé à une politique mondiale coordonnée pour éliminer le CCU. Cette stratégie mondiale recommande une approche globale de prévention et de contrôle du CCU [65].

L'ensemble des actions recommandées comprend trois étapes clé et des interventions tout au long de la vie telles que la vaccination, le dépistage et le traitement, avec les objectifs suivants pour 2030 [63]:

- 90 % de filles complètement vaccinées contre le HPV avant l'âge de 15 ans
- 70 % de femmes dépistées avec un test performant à 35 ans, puis à 45 ans

- 90 % de femmes identifiées comme ayant une maladie cervicale auront reçu un traitement (90 % des femmes atteintes d'un pré-cancer traitées ; 90 % des femmes atteintes d'un cancer invasif pris en charge).

En 2020, 107 (55 %) des 194 états membres de l'OMS ont introduit un programme de vaccination HPV (85 % des états du continent américain et 77 % des pays européens), dont 33 qui ont introduit un programme de vaccination mixte (79 % des pays à hauts revenus) (Figure 8) [66]. L'objectif visé est d'éliminer le CCU dans le monde entier d'ici à la fin du siècle.

Bien que cela puisse sembler ambitieux, l'exemple de l'Australie permet d'illustrer la manière dont la mise en œuvre d'une stratégie adaptée permet d'envisager une élimination future des cancers induits par l'HPV. Les taux d'incidence et de mortalité des CCU en Australie sont en effet parmi les plus bas au monde.

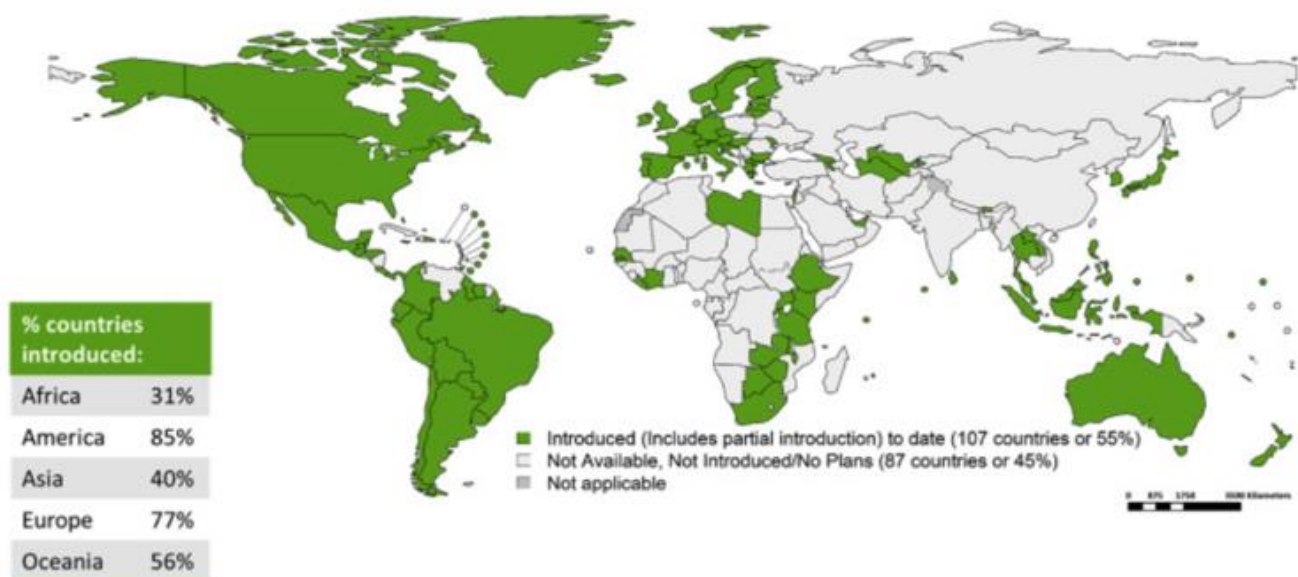


FIGURE 9. ÉTATS MEMBRES DE L'OMS AYANT INTRODUIT LA VACCINATION HPV DANS LEUR PROGRAMME NATIONAL DE VACCINATION, JUIN 2020 [66].

L'exemple australien :

L'Australie a été l'un des premiers pays à établir un programme national de la vaccination HPV et particulièrement un programme de vaccination scolaire à grande échelle, qui a débuté en 2007, dès la mise à disposition de la vaccination [67]. Initialement destiné aux

filles âgées de 12 à 13 ans, ce dernier a été étendu aux garçons de 12 à 13 ans en 2013. Un programme de rattrapage a également été proposé via le remboursement de la vaccination HPV jusqu'à l'âge de 26 ans par les médecins traitants [68].

Six ans après le déploiement du programme de vaccination en Australie, une réduction significative de la prévalence des génotypes spécifiques au vaccin chez les femmes vaccinées et des génotypes spécifiques au vaccin chez les femmes non vaccinées a été observée, expliquant un phénomène d'immunité induit par une couverture vaccinale élevée [68].

En plus de cet impact positif sur la prévalence, une réduction de taux d'incidence des CIN2/3, des papillomatoses respiratoires récurrentes juvéniles et des verrues génitales a été observée après la mise en œuvre du programme de vaccination en Australie [69].

En 2020, la couverture vaccinale pour les filles était de 80,5 %, et pour les garçons de 77,6 % [70]. Si les couvertures de dépistage et de vaccination sont maintenues à taux élevés, les données soutiennent que le CCU pourrait disparaître en Australie d'ici 2040 [71].

En plus de la vaccination, la réussite de cette politique a été attribuée à plusieurs facteurs, dont le faible coût du dépistage pour les populations, la faible part de l'hésitation vaccinale, la volonté du gouvernement d'éliminer ce cancer et un réseau très étendu de médecins généralistes formés au dépistage et à la vaccination.

Plus récemment, dans le cadre d'une mise à jour de sa stratégie d'élimination du CCU, l'OMS a proposé en décembre 2022 d'adopter une nouvelle approche reposant sur les schémas suivants :

- L'application d'un schéma deux doses dès l'âge de 9 ans et dans toutes les tranches d'âge supérieures, en fonction des recommandations des pays
- L'option d'un schéma alternatif avec une seule dose hors indication est également proposée pour les 9-20 ans (schéma « one-dose »).

Alors que certains pays ont commencé à se positionner sur ce schéma alternatif à une dose, il n'est pas recommandé en France, bien que celui-ci puisse sembler plus simple à mettre en œuvre. L'argument principal de l'OMS en recommandant ce schéma était d'améliorer l'accès au vaccin en simplifiant son usage et en réduisant les coûts liés [72]. Dans les pays à fort revenu où l'accès au traitement est simplifié, la question de la généralisation de ce schéma une dose reste donc discutable. Certains pays tels que le Royaume-Uni et l'Australie ont fait le choix

d'intégrer ce schéma dans leur stratégie vaccinale, mais dans un contexte très différent de la France. En effet, la très forte couverture vaccinale au sein de ces pays permettant d'atteindre une immunité collective, ainsi que la forte couverture de dépistage, réduisent les risques liés à cette désescalade posologique [68], [73], [74]. En effet, les données actuelles sur l'efficacité à long terme de la vaccination à dose unique sont limitées et ne peuvent donc pas exclure une recrudescence des pathologies induites par le HPV par rapport à un schéma complet [75], [76]. Aussi ces pays ont déjà élargi le schéma de rattrapage en 3 doses à l'ensemble de la population jusqu'à 26 ans [77], [78]. Enfin, l'intérêt d'une dose de boost est important pour maintenir l'immunogénicité des vaccins non vivants et en particulier du vaccin HPV [75], [79].

L'ensemble des stratégies mises en place par l'OMS visant à éradiquer les cancers induits par le HPV est justifié quant à l'impact mondial de la maladie ainsi que par les moyens efficaces la prévenant. La généralisation de la vaccination est une étape essentielle promue par l'OMS pour atteindre cet objectif ambitieux et ayant fait ses preuves dans certains pays, dont l'Australie. Néanmoins, de nombreux pays sont loin des objectifs en termes de couverture vaccinale, ce qui pousse l'OMS à adapter continuellement sa stratégie.

2.2 La stratégie européenne pour éliminer les cancers induits par le HPV

En février 2021 et dans le cadre de la stratégie d'élimination du CCU proposée par l'OMS, l'Europe a adopté une stratégie globale pour éliminer les cancers induits par le HPV, qui repose sur plusieurs mesures clés [80] :

- La vaccination : la vaccination contre le HPV est l'une des mesures les plus importantes pour prévenir les cancers induits par le HPV. L'Europe encourage la vaccination des jeunes filles et des garçons, en assurant l'accès à la vaccination dans tous les pays membres. L'Europe a pour objectif de vacciner au moins 90 % des filles de la population cible et augmenter considérablement la vaccination des garçons d'ici à 2030
- Le dépistage : le dépistage précoce des cancers du col de l'utérus est crucial pour leur traitement et leur élimination. L'Europe recommande des examens de dépistage réguliers pour les femmes.

- Le traitement : accès équitable au sein des territoires aux traitements pour l'ensemble des cancers induits par le HPV.
- La sensibilisation et éducation : la sensibilisation et l'éducation sont des éléments clés de la stratégie européenne pour éliminer les cancers induits par le HPV. Des campagnes d'information sont organisées pour informer le public sur les risques associés au HPV et sur l'importance de la vaccination et du dépistage régulier.

La vaccination HPV pour les filles et les garçons est donc un objectif phare du plan européen de lutte contre les cancers. Si la vaccination est mise en œuvre dans toute l'UE avec des niveaux élevés de couverture vaccinale, elle aura pour effet d'éliminer plus de 90% des cancers induits par le HPV parmi les cancers du col de l'utérus, de l'anus, du vagin, du pénis et des cancers de la voie aérodigestive, soit environ 67 500 nouveaux cas par an dans les États membres [81].

Parmi les pays européens, le Royaume-Uni est un exemple de réussite dans la lutte contre les cancers induits par le HPV, avec la mise en place d'une stratégie nationale. Depuis l'introduction du programme de vaccination contre le HPV en 2008, et son élargissement aux garçons en 2018, le taux de la couverture vaccinale HPV y a constamment augmenté [77]. Le taux de vaccination chez les filles âgées de 12 à 13 ans était de 83,9% en 2018 et de 54,5% chez les garçons âgés du même âge en 2020 [82].

L'introduction du programme vaccinal HPV était associée à une diminution importante des CCU et CIN3 au Royaume-Uni, particulièrement chez les femmes vaccinées à l'âge de 12-13 ans. Aujourd'hui, le CCU chez les femmes nées au Royaume-Uni après septembre 1995 est considéré comme quasiment éliminé [83].

L'objectif du Royaume-Uni est d'atteindre une couverture vaccinale de 90% chez les filles et les garçons âgés de 12 à 13 ans d'ici 2028. Le Royaume-Uni prévoit également de réduire l'incidence de ces cancers grâce à une meilleure couverture territoriale du dépistage.

La stratégie européenne visant à éliminer les cancers induits par le HPV est avant tout une déclinaison de la stratégie mondiale promue par l'OMS. La mise en place d'un programme de vaccination élargi a permis à certains pays comme le Royaume-Uni d'envisager très

prochainement une élimination des cancers induits par le HPV mais également des condylomes et des papillomatoses.

Aujourd’hui, le taux de couverture vaccinal reste faible dans peu de pays européens dont la France.

2.3 Etat des lieux en France

2.3.1 Niveau de la couverture vaccinale et objectifs

En France, des efforts ont été déployés pour promouvoir la vaccination HPV afin d’atteindre des taux de couverture élevés. Depuis 2007, le vaccin contre l'HPV est inclus dans le calendrier vaccinal français pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans. En 2021, le même schéma a été étendu aux garçons, afin de prévenir également les cancers liés à l'HPV chez les hommes et de réduire la transmission du virus [46]. La vaccination a aussi été élargie à des populations spécifiques parmi lesquels les filles et garçons immunodéprimés et transplantés, jusqu’à l’âge de 19 ans, mais aussi les HSH jusqu’à l’âge de 26 ans [46].

Depuis, la France a mis en place une stratégie décennale 2021-2030 de lutte contre les cancers, qui a pour but d’améliorer l’offre de santé et le service rendu à l’ensemble de la population, sur les champs de la vaccination, du dépistage et du traitement. Concernant les cancers induits par le HPV, **l’objectif fixé est d’atteindre une couverture vaccinale HPV en France de 80 % d’ici 2030** [84].

Au cours des dernières années, des progrès significatifs ont bien été réalisés en termes de couverture vaccinale HPV en France, mais ceux-ci restent très éloignés des objectifs affichés. Selon les données du ministère de la Santé, le taux de vaccination HPV pour un schéma complet chez les jeunes filles âgées de 16 ans a augmenté régulièrement, passant de 25,3% en 2011 à environ 41,5% en 2022. Ceci constitue un signal positif mais qui reste néanmoins modeste en comparaison des autres pays développés (Figure 9) [85], [86]. Un écart persiste aussi par rapport aux garçons du même âge chez qui la couverture vaccinale atteint seulement 8,5% en 2022 [86].

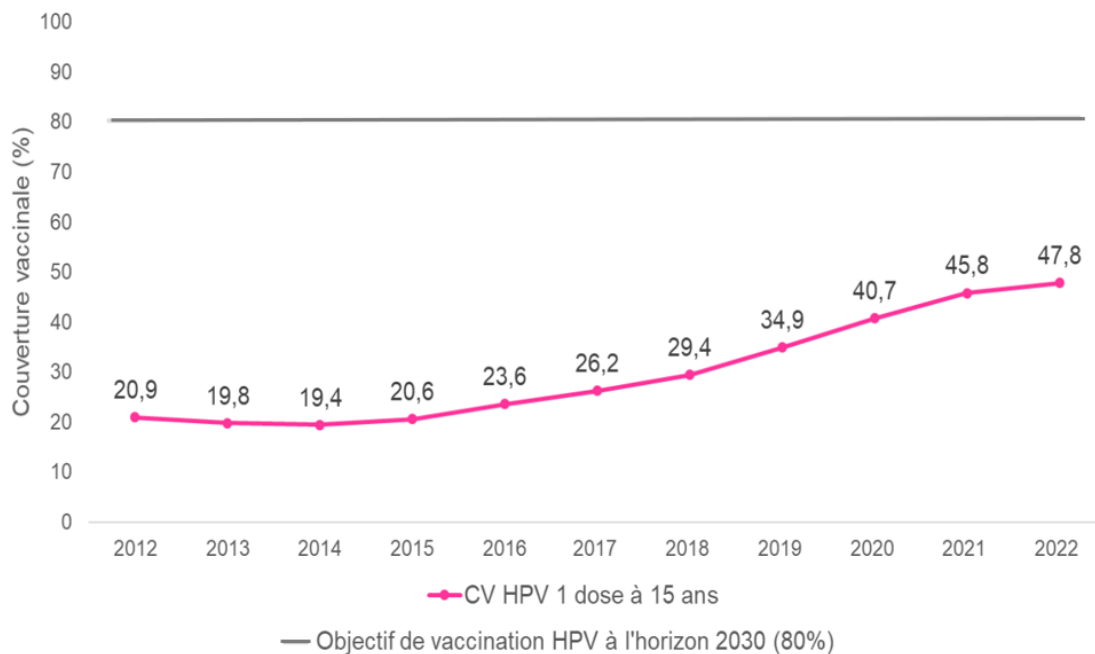


FIGURE 10. L'ÉVOLUTION DES COUVERTURES VACCINALES HPV (%), SELON UN SCHEMA D'UNE DOSE, CHEZ LES JEUNES FILLES AGÉES DE 15 ANS EN FRANCE [86]

Il existe donc encore certains obstacles qui ralentissent l'obtention d'une couverture vaccinale optimale en France. Parmi les obstacles identifiés, on peut citer la méfiance à l'égard des vaccins en général, qui contribue à la réticence des parents à faire vacciner leurs enfants et qui est particulièrement marquée en France. Une autre difficulté réside dans l'accessibilité aux vaccins, dans des zones géographiques sous-dotées en services de santé.

2.3.2 Analyse des freins à la vaccination

2.3.2.1 L'hésitation vaccinale

La question de l'hésitation vaccinale est un sujet important et complexe. Elle se réfère au doute ou à l'incertitude ressentie par certaines personnes vis-à-vis de la vaccination, se traduisant par un retard d'acceptation ou une réticence à se faire vacciner ou à vacciner leurs enfants.

Ce doute peut s'exprimer de différentes manières et varie selon le temps ou le pays. Dans une étude internationale menée en 2016, sur 67 pays interrogés (66 000 personnes), la France était l'un des moins confiants quant à la sécurité des vaccins, avec 41 % des répondants déclarant que les vaccins étaient dangereux (contre une moyenne mondiale de 12 %) [87]. Dans cette étude, 17 % des Français doutaient de l'efficacité des vaccins et 12 % ne pensaient pas que les vaccins infantiles étaient importants. De façon plus globale, l'Europe est la partie du monde la plus sceptique sur les vaccins, avec sept des dix pays les plus sceptiques au monde [87].

Cependant en France, les personnes très vaccinoseptiques restent minoritaires : 75 % des individus âgés de 18 à 75 ans déclarent être en faveur de la vaccination. Parmi eux, 26,3 % se déclarent « très favorables » et 48,8 % « plutôt favorables » [88].

L'âge et le sexe sont aussi des facteurs jouant un rôle dans l'hésitation vaccinale. Les jeunes âgés de 18 à 24 ans se sont révélés être les plus favorables aux principes de la vaccination, tandis que les jeunes adultes (25 à 34 ans) ont affiché la plus faible faveur envers celle-ci [88].

La connaissance de la vaccination contre les infections à HPV variait aussi en fonction du sexe des parents interrogés : 23,3 % des pères de filles âgées de 15 à 18 ans n'avaient jamais entendu parler de cette vaccination, contre 5,4 % des mères de filles du même âge [89].

Au-delà des parents, les adolescents interrogés sont le plus souvent indécis quant au fait de se faire vacciner contre l'HPV. Selon les différentes études sur ce sujet menées à l'échelle régionale en France, cette indécision concerne 41 % à 52 % des adolescents de 13 à 21 ans. [90], [91].

Des différences significatives ont également été observées en fonction des facteurs sociodémographiques et économiques, avec des taux de vaccination plus élevés pour les filles dont les parents se déclaraient appartenir à une catégorie socioprofessionnelle supérieure (58,8 %) et plus faibles pour les filles dont le parent interrogé était au chômage (27,7 %) par rapport aux filles dont le parent avait une activité professionnelle (45,7 %) [89]. On observe également une augmentation du taux de vaccination en fonction du niveau d'études du parent interrogé, atteignant près de 60 % pour les filles dont un des parents avaient suivi au moins 5 années d'études après le baccalauréat [89].

L'insuffisance de couverture vaccinale est aussi parfois due à une absence de recommandation de la part du médecin (10,1%) par manque de temps le plus souvent, parfois par manque de connaissance sur le schéma vaccinale mais aussi dans de rares cas parce-que le médecin n'est pas favorable à la vaccination anti-HPV (6,1% des parents interrogés). Ces résultats sont préoccupants, car l'avis et les conseils du médecin jouent un rôle déterminant dans l'adhésion à la vaccination. Et cela d'autant plus lorsque l'on sait que la principale raison invoquée par les parents de filles non vaccinées contre les infections à HPV est la crainte des effets secondaires [89].

L'hésitation vaccinale est donc un phénomène visible dans la société française mais complexe à interpréter. Il a été démontré par exemple que les Français peuvent douter de l'innocuité des vaccins tout en reconnaissent néanmoins leur utilité [87]. Il est certain cependant qu'au cours des dix dernières années, une grande partie de la population française s'est montrée sceptique vis-à-vis d'un ou plusieurs vaccins, souvent influencée par des polémiques enrichies par des fausses informations, des « fake-news », ou encore des théories du complot [92]. Fournir à la population française ainsi qu'à tous les personnels de santé une information scientifique claire et robuste est donc un pan majeur du plan de lutte global contre les cancers induits par HPV.

Afin de résoudre cette problématique différentes initiatives ont été mises en place au niveau européen, dont le projet PROTECT-EUROPE, fondé par l'Organisation Européenne du Cancer, qui aborde le problème sous 2 angles [81] :

- Premièrement, il fournira aux professionnels de santé impliqués dans la vaccination contre le HPV des informations et une formation sur l'optimisation de la communication individuelle avec les jeunes et leurs parents ainsi que les soignants. Les programmes de formation seront dispensés en ligne et diffusés dans les États membre.
- Deuxièmement, le projet fournira aux États membres et aux protagonistes de la société civile jouant un rôle dans la santé publique, un ensemble d'outils de campagne destinés aux jeunes et à leurs parents/tuteurs qui pourront être utilisés pour encourager la vaccination HPV.

Face à ces défis, les autorités sanitaires françaises ont aussi mis en place plusieurs mesures. Tout d'abord, des campagnes de sensibilisation ont été renforcées, visant à informer le public sur l'importance de la vaccination HPV dans la prévention des cancers liés à l'HPV. De plus, des efforts ont été déployés en particulier par l'INCA pour renforcer l'éducation et la communication auprès des professionnels de santé, afin qu'ils puissent répondre aux questions et aux préoccupations des parents concernant la vaccination HPV. Ces campagnes mettent en avant les bénéfices du vaccin, sa sécurité et son efficacité éprouvée [93].

2.3.2.2 L'impact des problèmes de démographies médicales

Les problématiques de démographie médicale se sont aggravées ces dernières années et touchent désormais l'ensemble du territoire de façon plus ou moins sévère selon les régions et le type de profession. Cette démographie de soignants est assez alarmante car elle a pour conséquence un accès plus limité aux soins ainsi qu'à la prévention.

En particulier, les régions rurales et les zones défavorisées sont souvent confrontées à une pénurie sévère de médecins, ce qui entraîne un accès limité aux vaccinations pour les résidents de ces régions. En 2016, près de 5,7 millions de personnes résidaient dans des communes françaises sous-dotées en médecins généralistes, en se basant sur le seuil de 2,5 consultations par habitant et par an [94]. Cette notion est d'autant plus importante qu'il a été mis en évidence de meilleurs taux de vaccination HPV chez les jeunes filles qui ont eu l'occasion de voir plus de 2 fois par an leur médecin généraliste [95], [96].

Ce problème de sous densité de médecins généralistes concerne 9142 communes, principalement situées en zones rurales. Il est important de noter que certains espaces urbains sont également concernés par cette situation : un quart de la population résidant dans des communes en sous densité en médecins généralistes vivent dans un pôle urbain [94]. Dans les grandes villes tels que Paris, ce phénomène est majoré par la surpopulation et susceptible d'avoir un impact sur la vaccination HPV. En effet, le risque de ne pas être vaccinées augmente pour les jeunes filles qui résident dans l'agglomération parisienne par rapport au reste de la population [96].

D'un autre côté, l'accès à un gynécologue est associé à une plus grande chance d'être vaccinées pour ces jeunes filles. Aujourd'hui cette spécialité est confrontée à une grande difficulté démographique qui peut donc compromettre les efforts visant à améliorer la couverture vaccinale [97].

En conséquence, les individus qui se trouvent déjà en situation de vulnérabilité ou de désavantage socio-économique sont d'avantage exposés aux risques liés aux maladies associées à HPV du fait d'un accès plus limité à la vaccination. Cette disparité démographique des médecins en France nécessite donc de repenser l'offre de soins afin d'assurer un accès égal à la vaccination pour tous les citoyens, indépendamment de leur lieu de résidence ou de leur statut socio-économique.

3 Comment améliorer la couverture vaccinale en France

3.1 Solutions actées

3.1.1 La vaccination dans les établissements scolaires

La vaccination à l'école est un des moyens utilisé par plus d'une centaine de pays pour améliorer la couverture vaccinale, dont 12 pays européens l'ayant adopté dès 2017 [98], [99]. En règle générale, les pays appliquant la vaccination à l'école sont ceux affichant les taux de couverture vaccinale les plus élevés (Tableau 2) [100], [101].

En France jusqu'en 2023, la vaccination scolaire contre l'HPV n'avait pas encore dépassé le stade d'expérimentation régionale, menée par la région Grand-Est dès 2020. Il s'agissait d'une première expérience de vaccination au collège pour lutter contre cette infection, ayant eu lieu dans 2 départements et sur 2 ans. Elle reposait sur une session préliminaire d'information puis 2 séances de vaccination par l'intermédiaire d'un centre de vaccination installé au sein même de l'école. Les résultats ont pu montrer une amélioration significative de la couverture vaccinale chez les adolescents scolarisés en classe de 5ème. Les taux de vaccination sont ainsi passés de 9 % à 27 % la première année d'expérience, puis de 14 % à 31 % la deuxième année. Au-delà de l'amélioration immédiate de la couverture vaccinale, l'intérêt de cette initiative réside dans la mise en place d'actions de formation, d'information auprès des élèves et des enseignants, mais aussi en dehors des établissements, impliquant

les parents et les professionnels de santé. Ces actions sont susceptibles d’avoir un impact local sur le long terme pour favoriser une vaccination précoce [102].

Pays	Type de programme	Couverture vaccinale chez les filles
Allemagne	Cabinet médical	43 % (2017)
Australie	Scolaire	80 % (2017)
Autriche	Scolaire et centre publics	60 – 65 % (2014)
Belgique	Cabinet médicale et scolaire	• 90 % dans la communauté flamande (2016) • 36 à 50 % dans la communauté française (2017)
Canada	Scolaire	73 % (2013)
Danemark	Cabinet médical	36 % (2017)
France	Cabinet médical	21 % (2016)
Italie	Cabinet médical	50 % (2016)
Portugal	Scolaire	81 % (2009)
Royaume-Uni	Scolaire	84 % (2017-2018)

TABEAU 2. COUVERTURE VACCINALE DE CERTAINS PAYS EN FONCTION DU TYPE DE PROGRAMME VACCINAL [100], [101].

La généralisation de ce programme est importante dans la lutte contre les cancers induits par le HPV, vu par les pouvoirs publics comme un moyen efficace pour éradiquer la maladie [103], [104]. C’est dans ce cadre que le président de la République, Emmanuel Macron, a annoncé en février 2023 la vaccination des 800 000 élèves de 5ème en France, dès la rentrée de la même année [105]. La participation des collégiens à cette première campagne de vaccination se fera sur la base de l’autorisation écrite des deux parents [106]. Les familles pourront bénéficier de cette vaccination de façon totalement gratuite[105].

Néanmoins l’application de ce programme pose question quant à sa mise en pratique et les moyens alloués, notamment par l’Education Nationale [107], [108]. Selon un rapport de la Cour des Comptes de 2020, le nombre de médecin de l’Education Nationale diminue constamment pour atteindre un médecin pour 12 572 élèves. Ce même rapport montre que

seulement 62 % des élèves ont eu accès à la visite de la 12ème année pourtant obligatoire et réalisée par des infirmiers, plus nombreux [109]. Ce manque de ressource humaine fait douter la classe politique quant à la possibilité de se reposer entièrement sur la médecine scolaire [107], [108].

Dans l'attente des textes officiels, le gouvernement se positionne donc sur une organisation par les Agences Régionales de Santé qui pourront définir les centres de vaccination impliqués [110]. Cette vaccination reposera sur le déploiement d'équipes au sein des collèges ainsi qu'un recueil dématérialisé des accords parentaux [111]. De leur côté, les professionnels de santé de l'Education Nationale ne réaliseront pas l'acte de vaccination mais seront impliquées plus en amont dans le programme, notamment lors de séances de formation et d'information sur la vaccination [107]. Ces missions devront permettre de faire face aux principaux freins à la vaccination contre le HPV parmi lesquels les inquiétudes liées aux effets indésirables et parfois la méfiance à l'égard des autorités sanitaires, mais aussi l'hésitation vaccinale que l'on retrouve chez les parents [112], [113]. Ces freins sont le plus souvent le fait d'un manque de connaissances sur la vaccination HPV de la part des adolescents ainsi que de leurs parents [114]. Les données suggèrent en effet que ces programmes de vaccination scolaires contre l'HPV permettent d'obtenir des taux élevés de couverture vaccinale tout en ayant un impact positif sur l'attitude des parents à l'égard de la vaccination des adolescents [115]–[118]. L'exemple de plusieurs pays, et en particulier le Royaume-Uni, ont permis de mettre en évidence des éléments clés de succès parmi lesquels la mise à disposition des parents et adolescents d'une information de qualité sur la vaccination HPV. La garantie de réussite du programme scolaire en termes de couverture vaccinale passe aussi par la bonne formation de l'ensemble des acteurs impliqués, ce qui nécessite une collaboration étroite entre le ministère de la santé et celui de l'Education [119]. Ce dernier compte aussi solliciter la médecine scolaire afin de recueillir l'accord écrit des 2 parents qui conditionne la vaccination. D'après certaines études, le consentement sur la base de la non opposition semblerait être un levier au bon déroulement du programme de vaccination scolaire [119].

3.1.2 La prescription et l'administration du vaccin en pharmacie

Les nouveaux lieux de vaccination constituent un levier important pour lutter contre les cancers induits par le HPV. Cela repose notamment sur l'élargissement des compétences en termes de vaccinations pour des professionnels de santé autres que les médecins, dont les pharmaciens d'officine. La proximité et la répartition des pharmacies d'officine sont des atouts de poids facilitant l'accès à la vaccination au même titre que la confiance des patients envers le pharmacien ou les capacités de ce dernier pour sensibiliser les parents à la vaccination de leurs enfants [120], [121].

En 2016, les pharmaciens pouvaient administrer les vaccins du calendrier vaccinal dans seulement 13 pays parmi lesquels le Royaume-Unis ou encore l'Australie [122]. D'un autre côté, 8 pays européens autorisent les pharmaciens d'officine à vacciner seulement contre la grippe saisonnière [123]. Toutefois, il faut noter que la vaccination des enfants et jeunes adolescents, cibles principales de la vaccination HPV, est marginale avec des applications exclusivement au Canada [124]–[126].

Dans l'ensemble, les pharmaciens français sont fortement favorables à l'élargissement de leurs compétences en termes de vaccination, tout en insistant sur les moyens à mettre en œuvre en pratique parmi lesquels une campagne de communication efficace et une traçabilité adaptée qui doit absolument reposer sur un suivi électronique [127]–[130]. Les pharmaciens sont des professionnels de santé formés dans le but d'assurer l'adhésion des patients, essentielle dans le cadre de la vaccination contre l'HPV [131]–[133]. A noter que ces professionnels recevront une rétribution, à hauteur de 9,60 € pour la prescription suivie de l'administration et de 7,5 € pour l'administration seule, prise en charge par l'Assurance Maladie [134].

En France, la vaccination par les pharmaciens a été initiée de manière expérimentale sur 2 ans en 2018 dans le cadre de la grippe saisonnière, avant d'être recommandée par l'HAS [135], [136]. C'est notamment pour rester dans la dynamique apportée par l'implication positive des pharmaciens dans la vaccination pendant la pandémie de la COVID 19 que l'HAS propose d'élargir cette compétence à l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal [135].

L'arrêté du 21 avril 2022 autorise depuis les pharmaciens d'officine à administrer ces vaccins à partir de 16 ans, ce qui en limite l'application dans la lutte contre l'HPV. [137]. Depuis juin 2022, l'HAS recommande ainsi d'élargir la vaccination des pharmaciens aux mineurs de 11 à 15 ans révolus [135].

Enfin, l'amélioration de l'offre de vaccination ne peut passer que par une simplification totale du parcours de soin en pharmacie, en dispensant les patients d'une consultation médicale préalable. C'est donc dans ce cadre que la loi de financement de la sécurité publique de 2023 a ouvert le droit aux pharmaciens de prescrire certains vaccins [138]. Depuis août 2023, un décret d'application accorde ainsi aux pharmaciens d'officines la possibilité de prescrire et d'administrer les vaccins du calendrier vaccinal, dont fait partie la vaccination HPV, aux personnes âgées de 11 ans et plus [139].

3.2 Les perspectives

3.2.1 Élargissement de la possibilité de rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans révolus pour l'ensemble de la population

En France, l'AMM a été accordée à partir de 9 ans et sans limite d'âge supérieur, mais le remboursement de la vaccination HPV est possible dans le périmètre défini par les recommandations établis par les pouvoirs publics sur avis de l'HAS. En 2023, il est ainsi recommandé de vacciner entre 11 et 14 ans avec un rattrapage est possible pour l'ensemble de la population entre 15 et 19 ans [46]. Un rattrapage est possible pour l'ensemble de la population entre 15 et 19 ans. Au-delà, celui-ci est réservé exclusivement aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, jusqu'à l'âge de 26 ans.

Avec 250 000 femmes n'ayant pas bénéficié de la vaccination HPV et n'étant plus éligibles à la vaccination chaque année du fait de leur entrée dans leur vingtième année, la restriction de recommandation prolonge de manière artificiel le faible taux de vaccination de la population générale [85]. Cela se traduit par un retard cumulé de 2 millions de femmes non vaccinées chez les 20-26 ans. Chez l'homme, où la couverture vaccinale est très faible en France, ce phénomène est encore plus important. Dans l'ensemble de la population, une majorité des adultes de 20 à 26 ans ne sont pas protégés contre les HPV [85].

Ce retard cumulé a été accentué par les mesures de distanciations sociales mises en place durant la pandémie de la Covid-19 [140]. Sur l'ensemble de l'année 2020, une baisse de 33% des délivrances des doses de la vaccination HPV a été remarquée puis poursuivie sur le début de l'année 2021 [141].

Au-delà du fait d'augmenter la couverture vaccinale, la généralisation du schéma de rattrapage est justifiée par le risque d'infection persistant une fois adulte. Après 20 ans, la majorité des patients n'est pas infectée par l'HPV et nécessite d'être protégé par la vaccination HPV. A titre d'exemple, 50 % des cas de CCU sont dus à des types de HPV contractés après l'âge de 20 ans [33]. Chez l'homme le risque de nouvelles infections est encore plus élevé que chez la femme et constant quel que soit l'âge [14], [142], [143]. Aussi, les infections naturelles par le HPV induisent une faible immunité naturelle ce qui maintient un risque de réinfection qui augmente avec l'âge une fois adulte. Chez la femme le taux de séroconversion après une infection naturelle est de l'ordre de 50% et de 10 % chez l'homme [144]–[146]. Ainsi, les personnes séropositives, présentant des anticorps dirigés contre le type d'HPV par lequel elles ont été infectées, restent à risque de réinfection avec le même type d'HPV [147]. Enfin, la très grande majorité des individus ne sont pas infectés par l'ensemble des types couverts par la vaccination HPV [148]–[151]. L'étude FUTURE a en effet montré que 93% des infections persistantes chez la femme adulte présentaient un seul type d'HPV et que seulement 1% des femmes étaient positives à plus de 3 types [152]. Ainsi, peu importe le statut sérologique, la vaccination HPV de rattrapage reste donc nécessaire chez les adultes de plus de 20 ans.

D'un point de vue social, la généralisation de la vaccination de rattrapage à toute la population jusqu'à 26 ans permettra d'assurer une égalité de genre mais aussi de donner l'opportunité aux médecins de vacciner tous les sans avoir à enquêter sur leur orientation sexuelle, ce qui réduira une possible stigmatisation et améliorera le taux de vaccination masculin [153].

La vaccination jusqu'à l'âge de 26 ans repose sur des données d'efficacité probantes en termes de préventions des infections persistantes, des verrues génitales, des lésions précancéreuses et des cancers [37], [154]–[156]. De plus, la vaccination HPV protège du risque de lésions précancéreuse chez les sujets séropositifs [157]. De manière générale, le risque de développer un CCU diminue de 53% chez les jeunes femmes vaccinées entre 17 et 30 ans par rapport aux femmes non vaccinées, et jusqu'à 64 % chez les femmes vaccinées après 20 ans [156].

Le fait d'élargir le schéma de rattrapage à l'ensemble des adultes de 20 à 26 ans a été soulevée par la communauté médicale et plusieurs pays parmi lesquels un grand nombre a décidé de l'appliquer [158]. C'est notamment le cas de l'Australie et de 11 pays voisins de la France dont la Belgique, les Pays-Bas ou encore le Royaume-Uni [77], [78], [159]–[161]. Des pays comme les Etats-Unis ou l'Italie vont encore plus loin en ouvrant la possibilité d'une vaccination au-delà de 26 ans [162], [163].

L'élargissement de la vaccination aux adultes semble être un levier important pour accélérer l'élimination des cancers induits par le HPV [51], [164], [165]. Le risque d'infection persistant tout au long de la vie sexuelle justifie en effet d'accorder un rattrapage plus long pour des personnes n'ayant pu se faire vacciner avant 20 ans. En France, cette mesure est d'autant plus importante que la faible couverture vaccinale chez les adolescents se cumule chez la population adulte. Elle devra s'appuyer sur une stratégie adaptée afin de vacciner une population jeune souvent en bonne santé et donc pas régulièrement suivie par des médecins. Pour cela, les services de santé de l'enseignement supérieur ainsi que les pharmaciens peuvent servir de relais afin d'assurer la vaccination [166], [167]. Enfin, les personnes âgées de 25 ans bénéficient depuis 2023 d'une consultation gratuite qui serait un moment idéal pour initier une vaccination de rattrapage contre l'HPV [168]. Cette consultation sera complémentaire avec la réalisation du dépistage à 25 ans par les gynécologues où ces derniers pourront aussi proposer une vaccination HPV [58].

Conclusion

Les cancers induits par le HPV sont des pathologies graves liées à une infection sexuellement transmissible très fréquente qui peuvent être à l'origine d'un processus d'oncogenèse rare mais pernicieux. Leur fardeau est important en termes de mortalité autant chez la femme, où elle représente la 12^{ème} cause de mortalité par cancer, que chez les hommes, victimes d'1/4 de ces cancers. La prévention de cette maladie est à la fois primaire avec la vaccination, et secondaire par les moyens de dépistage. Ce dernier s'avère utile face à une faible couverture vaccinale mais n'empêche par la survenue de lésions préinvasives ou de cancers dont la prise en charge est lourde. La vaccination est à ce jour le seul moyen efficace pour prévenir l'infection, les lésions pré-cancéreuses et les cancers induits par HPV.

La mise en place d'une stratégie reposant sur la vaccination est indispensable afin d'envisager l'élimination des cancers induits par le HPV. La France accuse certes un certain retard en termes de couverture vaccinale, du fait de plusieurs facteurs sociologiques et démographiques, mais affiche clairement une volonté d'atteindre des objectifs ambitieux en termes de vaccination d'ici 2030. Des progrès ont été remarqués durant ces dernières années et des actions fortes ont été mises en place afin d'accélérer cette dynamique.

Le pharmacien d'officine, qui a montré jusque-là son implication positive dans la vaccination à grande échelle, voit aujourd'hui ses compétences nettement élargies faisant de lui un acteur privilégié dans la lutte contre les cancers induits par le HPV. Cette démarche répond à une volonté d'augmenter l'offre de vaccination en s'appuyant sur des professionnels de santé de confiance et faciles d'accès dans un contexte de démographie médicale tendue. Au-delà d'améliorer l'offre de soin dans l'espace, il est indispensable de répondre à l'urgence de santé publique que représente la maladie, en accélérant la dynamique d'augmentation de couverture vaccinale engagée depuis quelques années. C'est dans ce cadre que les pouvoirs publics ont lancé un vaste programme de vaccination HPV à l'école, destiné à l'ensemble des élèves de cinquième, dès la rentrée de 2023. Le collège sera l'environnement idéal pour assurer la diffusion d'informations claires sur la prévention des cancers induits par le HPV et répondre aux problématiques liées à l'hésitation vaccinale. Si ce dispositif de vaccination scolaire est le socle pour envisager une élimination rapide des cancers induits par le HPV, il doit être accompagné de campagne de rattrapage en faveur des personnes adultes qui n'ont

pas eu l'opportunité de se faire vacciner et qui restent à risque de contracter une infection par le HPV. Pour répondre à cette question, l'élargissement de la vaccination jusqu'à l'âge de 26 ans pour toute la population doit-être au centre des futurs politiques de santé publique de lutte contre les cancers induits par le HPV.

Références

- [1] M. Karamanou, E. Agapitos, A. Kousoulis, et G. Androutsos, « From the humble wart to HPV: a fascinating story throughout centuries », *Oncol. Rev.*, vol. 4, n° 3, p. 133-135, sept. 2010, doi: 10.1007/s12156-010-0060-1.
- [2] « PaVE ». Consulté le: 18 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pave.niaid.nih.gov/search>
- [3] E.-M. de Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker, H.-U. Bernard, et H. zur Hausen, « Classification of papillomaviruses », *Virology*, vol. 324, n° 1, p. 17-27, juin 2004, doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
- [4] IARC, *Biological Agents*. Consulté le: 18 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Biological-Agents-2012>
- [5] G. Clifford, S. Franceschi, M. Diaz, N. Muñoz, et L. L. Villa, « Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases », *Vaccine*, vol. 24, p. S26-S34, août 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.026.
- [6] S. de Sanjosé, M. Brotons, et M. A. Pavón, « The natural history of human papillomavirus infection », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 47, p. 2-13, févr. 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
- [7] S. C. Bruggink *et al.*, « Cutaneous wart-associated HPV types: Prevalence and relation with patient characteristics », *J. Clin. Virol.*, vol. 55, n° 3, p. 250-255, nov. 2012, doi: 10.1016/j.jcv.2012.07.014.
- [8] N. Gavillon, H. Vervaet, E. Derniaux, P. Terrosi, O. Graesslin, et C. Quereux, « Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 38, n° 3, p. 199-204, mars 2010, doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.01.003.
- [9] « Perinatal Vertical Transmission of Human Papillomavirus and Subsequent Development of Respiratory Tract Papillomatosis - Elaine M. Smith, Susan R. Johnson, Shirley Pignatari, Timothy P. Cripe, Lubomir Turek, 1991 ». Consulté le: 18 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348949110000610?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
- [10] H. W. Chesson, E. F. Dunne, S. Hariri, et L. E. Markowitz, « The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States », *Sex. Transm. Dis.*, vol. 41, n° 11, p. 660-664, nov. 2014, doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
- [11] J. E. Tota, M. Chevarie-Davis, L. A. Richardson, M. deVries, et E. L. Franco, « Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: Implications for prevention strategies », *Prev. Med.*, vol. 53, p. S12-S21, oct. 2011, doi: 10.1016/j.ypmed.2011.08.017.
- [12] N. Duport, « Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses // Cervico-uterine pathology: screening and surveillance of precancerous and cancerous lesions ».
- [13] T. Malagón *et al.*, « Sex- and type-specific genital human papillomavirus transmission rates between heterosexual partners: a Bayesian reanalysis of the HITCH cohort », *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 32, n° 3, p. 368-377, mai 2021, doi: 10.1097/EDE.0000000000001324.
- [14] A. R. Giuliano *et al.*, « Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study », *Papillomavirus Res.*, vol. 1, p. 109-115, juin 2015, doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.007.
- [15] L. Bruni, M. Diaz, M. Castellsagué, E. Ferrer, F. X. Bosch, et S. de Sanjosé, « Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings », *J. Infect. Dis.*, vol. 202, n° 12, p. 1789-1799, déc. 2010, doi: 10.1086/657321.
- [16] J. S. Smith, P. A. Gilbert, A. Melendy, R. K. Rana, et J. M. Pimenta, « Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review », *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.*, vol. 48, n° 6, p. 540-552, juin 2011, doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.03.010.
- [17] E. Vardas *et al.*, « External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents », *J. Infect. Dis.*, vol. 203, n° 1, p. 58-65, janv. 2011, doi: 10.1093/infdis/jiq015.

- [18] F. B. Brunet-Possenti, « Rôle de l'interleukine-17 dans les infections cutanées induites par les papillomavirus humains », phdthesis, Université Paris Cité, 2021. Consulté le: 13 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04005793>
- [19] J. Doorbar, « Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer », *Clin. Sci.*, vol. 110, n° 5, p. 525-541, avr. 2006, doi: 10.1042/CS20050369.
- [20] S. B. Vande Pol et A. J. Klingelhutz, « Papillomavirus E6 oncoproteins », *Virology*, vol. 445, n° 1-2, p. 115-137, oct. 2013, doi: 10.1016/j.virol.2013.04.026.
- [21] K. Hoppe-Seyler, F. Bossler, J. A. Braun, A. L. Herrmann, et F. Hoppe-Seyler, « The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets », *Trends Microbiol.*, vol. 26, n° 2, p. 158-168, févr. 2018, doi: 10.1016/j.tim.2017.07.007.
- [22] S. Tan, E. G. E. de Vries, A. G. J. van der Zee, et S. de Jong, « Anticancer drugs aimed at E6 and E7 activity in HPV-positive cervical cancer », *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 12, n° 2, p. 170-184, févr. 2012, doi: 10.2174/156800912799095135.
- [23] M. C. Stöppler, S. W. Straight, G. Tsao, R. Schlegel, et D. J. McCance, « The E5 gene of HPV-16 enhances keratinocyte immortalization by full-length DNA », *Virology*, vol. 223, n° 1, p. 251-254, sept. 1996, doi: 10.1006/viro.1996.0475.
- [24] Y. Liu, Z. Lu, R. Xu, et Y. Ke, « Comprehensive mapping of the human papillomavirus (HPV) DNA integration sites in cervical carcinomas by HPV capture technology », *Oncotarget*, vol. 7, n° 5, p. 5852-5864, déc. 2015, doi: 10.18632/oncotarget.6809.
- [25] M. Schiffman *et al.*, « Carcinogenic human papillomavirus infection », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 2, n° 1, Art. n° 1, déc. 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
- [26] « Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study | Cochrane Library ». Consulté le: 24 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01120210/full>
- [27] S. de Sanjosé *et al.*, « Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 7, n° 7, p. 453-459, juill. 2007, doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
- [28] C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, et S. Franceschi, « Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type », *Int. J. Cancer*, vol. 141, n° 4, p. 664-670, août 2017, doi: 10.1002/ijc.30716.
- [29] M. Arbyn *et al.*, « Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis », *Lancet Glob. Health*, vol. 8, n° 2, p. e191-e203, févr. 2020, doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- [30] D. Singh *et al.*, « Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative », *Lancet Glob. Health*, vol. 11, n° 2, p. e197-e206, févr. 2023, doi: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0.
- [31] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, et A. Jemal, « Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, n° 6, p. 394-424, nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [32] « La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 2 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus
- [33] E. A. Burger, J. J. Kim, S. Sy, et P. E. Castle, « Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced Cervical Cancer », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 65, n° 6, p. 893-899, sept. 2017, doi: 10.1093/cid/cix475.
- [34] Santé Publique France, « Cancer du col de l'utérus ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus>
- [35] K. D. Shield *et al.*, « New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 33, n° 3, p. 263-274, mars 2018, doi: 10.1007/s10654-017-0334-z.

- [36] S. Hartwig *et al.*, « Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines », *Papillomavirus Res.*, vol. 1, p. 90-100, déc. 2015, doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.003.
- [37] EMA, « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, GARDASIL 9 ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf
- [38] EMA, « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, CERVARIX ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_fr.pdf
- [39] Direction de l'information légale et administrative, « Calendrier vaccinal : quels changements pour 2023 ? » Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16520>
- [40] E. A. Joura *et al.*, « Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 23, n° 10, p. 1997-2008, oct. 2014, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0410.
- [41] L. Alemany *et al.*, « Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 50, n° 16, p. 2846-2854, nov. 2014, doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.018.
- [42] S. de Sanjose *et al.*, « Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study », *Lancet Oncol.*, vol. 11, n° 11, p. 1048-1056, nov. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- [43] S. de Sanjosé *et al.*, « Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 49, n° 16, p. 3450-3461, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033.
- [44] L. Alemany *et al.*, « Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide », *Int. J. Cancer*, vol. 136, n° 1, p. 98-107, janv. 2015, doi: 10.1002/ijc.28963.
- [45] S. M. Garland *et al.*, « Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine », *J. Infect. Dis.*, vol. 199, n° 6, p. 805-814, mars 2009, doi: 10.1086/597071.
- [46] « Les Infections à Papillomavirus humains (HPV) ». Consulté le: 14 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Les-Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
- [47] D. A. Machalek *et al.*, « Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination », *J. Infect. Dis.*, vol. 217, n° 10, p. 1590-1600, avr. 2018, doi: 10.1093/infdis/jiy075.
- [48] B. Baldur-Felskov, C. Dehlendorff, C. Munk, et S. K. Kjaer, « Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 106, n° 3, p. djt460, mars 2014, doi: 10.1093/jnci/djt460.
- [49] E. Herweijer, K. Sundström, A. Ploner, I. Uhnöo, P. Sparén, et L. Arnheim-Dahlström, « Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study », *Int. J. Cancer*, vol. 138, n° 12, p. 2867-2874, juin 2016, doi: 10.1002/ijc.30035.
- [50] A. K. Chaturvedi *et al.*, « Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 36, n° 3, p. 262-267, janv. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.75.0141.
- [51] M. Drolet, É. Bénard, N. Pérez, M. Brisson, et HPV Vaccination Impact Study Group, « Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 394, n° 10197, p. 497-509, août 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- [52] « Dépistage des lésions précancéreuses de l'anus d'origine virale » SNFCP, SNFCP. Consulté le: 14 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/informations-maladies/infections-sexuellement-transmises/depistage-des-lesions-precancereuses-de-lanus-dorigine-virale/>

- [53] M. Arbyn *et al.*, « The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, vol. 45, n° 15, p. 2671-2678, oct. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.016.
- [54] E. Läärä, N. E. Day, et M. Hakama, « Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8544, p. 1247-1249, mai 1987, doi: 10.1016/S0140-6736(87)92695-x.
- [55] E. Jedy-Agba *et al.*, « Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa », *Br. J. Cancer*, vol. 123, n° 1, p. 148-154, juill. 2020, doi: 10.1038/s41416-020-0831-9.
- [56] Haute Autorité de Santé, « Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67 », 2019.
- [57] ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group, « Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 188, n° 6, p. 1383-1392, juin 2003, doi: 10.1067/mob.2003.457.
- [58] Haute Autorité de Santé, « Dépistage du cancer du col de l'utérus », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 27 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1501380/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus
- [59] Institut National du Cancer, « Le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Dépistage du cancer du col de l'utérus ». Consulté le: 11 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-de-depistage-organise>
- [60] E. Altobelli, L. Rapacchietta, V. F. Profeta, et R. Fagnano, « HPV-vaccination and cancer cervical screening in 53 WHO European Countries: An update on prevention programs according to income level », *Cancer Med.*, vol. 8, n° 5, p. 2524-2534, 2019, doi: 10.1002/cam4.2048.
- [61] M. Arbyn *et al.*, « 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 27, n° 8, p. 1083-1095, août 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031.
- [62] « Dépistage du cancer du col de l'utérus : données 2017-2019 ». Consulté le: 30 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-donnees-2017-2019>
- [63] WHO, « Cervical cancer ». Consulté le: 13 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
- [64] International Agency for Research on Cancer, World et Health Organization, « Global Cancer Observatory. Cancer tomorrow: a tool that predicts the future cancer incidence and mortality burden worldwide from the current estimates in 2018 up until 2040. » Consulté le: 13 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- [65] « Stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique ». Consulté le: 25 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240014107>
- [66] L. Bruni *et al.*, « HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019 », *Prev. Med.*, vol. 144, p. 106399, mars 2021, doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106399.
- [67] J. M. L. Brotherton, M. Fridman, C. L. May, G. Chappell, A. M. Saville, et D. M. Gertig, « Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 377, n° 9783, p. 2085-2092, juin 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5.
- [68] S. N. Tabrizi *et al.*, « Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 14, n° 10, p. 958-966, oct. 2014, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2.
- [69] C. Patel *et al.*, « The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 23, n° 41, p. 1700737, oct. 2018, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.

- [70] C. Australia, « HPV vaccination uptake », National Cancer Control Indicators. Consulté le: 13 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ncci.canceraustralia.gov.au/prevention/hpv-vaccination-uptake/hpv-vaccination-uptake>
- [71] M. T. Hall *et al.*, « The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study », *Lancet Public Health*, vol. 4, n° 1, p. e19-e27, janv. 2019, doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.
- [72] « L'OMS actualise ses recommandations concernant le calendrier de vaccination contre le PVH ». Consulté le: 15 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/20-12-2022-WHO-updates-recommendations-on-HPV-vaccination-schedule>
- [73] UK Health Security Agency, « Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females and males in England: 2020 to 2021 ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1126609/hpr2021_HPVC_v2.pdf
- [74] National Health Service, « Cervical Screening Programme, England - 2021-2022 », NDRS. Consulté le: 16 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cervical-screening-annual/england-2021-2022>
- [75] H. Bergman *et al.*, « Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2019, n° 11, p. CD013479, nov. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD013479.
- [76] H. S. Whitworth *et al.*, « Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials », *Vaccine*, vol. 38, n° 6, p. 1302-1314, févr. 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017.
- [77] UK Health Security Agency, « Information on HPV vaccination », GOV.UK. Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccine-vaccination-guide-leaflet/information-on-hpv-vaccination>
- [78] Australian Government Department of Health and Aged Care, « HPV vaccine – Fact sheet outlining changes under the National Immunisation Program in 202 ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.health.gov.au/resources/publications/hpv-vaccine-fact-sheet-outlining-changes-under-the-national-immunisation-program-in-2023?language=en>
- [79] S. Lee et M. T. Nguyen, « Recent Advances of Vaccine Adjuvants for Infectious Diseases », *Immune Netw.*, vol. 15, n° 2, p. 51-57, avr. 2015, doi: 10.4110/in.2015.15.2.51.
- [80] « Europe's Beating cancer plan ». doi: 10.1163/2210-7975_HRD-4679-0058.
- [81] EUROPEAN CANCER ORGANISATION, « PROTECT-EUROPE: Vaccinating Europe to protect against the cancers caused by HPV ». Consulté le: 15 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/projects-details/43332642/101080046/EU4H>
- [82] GOV.UK, « Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage estimates in England: 2020 to 2021 », GOV.UK. Consulté le: 15 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/statistics/human-papillomavirus-hpv-vaccine-coverage-estimates>
- [83] M. Falcato *et al.*, « The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 398, n° 10316, p. 2084-2092, déc. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
- [84] « La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France ». Consulté le: 15 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
- [85] « Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge ». Consulté le: 15 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>

- [86] SPF, « Bulletin de santé publique vaccination. Avril 2023. » Consulté le: 15 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2023>
- [87] H. J. Larson *et al.*, « The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey », *EBioMedicine*, vol. 12, p. 295-301, oct. 2016, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
- [88] SPF, « Adhésion à la vaccination en France : résultats du Baromètre santé 2016. Vaccination des jeunes enfants : des données pour mieux comprendre l'action publique ». Consulté le: 13 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/adhesion-a-la-vaccination-en-france-resultats-du-barometre-sante-2016.-vaccination-des-jeunes-enfants-des-donnees-pour-mieux-comprendre-l-action>
- [89] SPF, « Couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain des filles âgées de 15 à 18 ans et déterminants de vaccination, France, 2021 ». Consulté le: 13 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/couverture-vaccinale-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-des-filles-agees-de-15-a-18-ans-et-determinants-de-vaccination-france-2021>
- [90] V. Briend-Godet, « Évaluation de l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus (HPV) auprès des collégiens et lycéens d'un département (HPVac_enfant) - ScienceDirect ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X1930455X>
- [91] A. Gellenoncourt et P. D. Patrizio, « Evaluation of the acceptability of the human papillomavirus vaccine among male high school students in Lorraine », *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr.*, vol. 26, n° 6, p. 753-761, 2014.
- [92] J. K. Ward, P. Peretti-Watel, A. Bocquier, V. Seror, et P. Verger, « Vaccine hesitancy and coercion: all eyes on France », *Nat. Immunol.*, vol. 20, n° 10, Art. n° 10, oct. 2019, doi: 10.1038/s41590-019-0488-9.
- [93] « « LE VACCIN CONTRE LES HPV, IL EST VRAIMENT SÛR DOCTEUR ? » L'Institut national du cancer aux côtés des professionnels de santé dans l'information de leur patientèle - Dossiers et communiqués de presse ». Consulté le: 16 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiques-de-presse/LE-VACCIN-CONTRE-LES-HPV-IL-EST-VRAIMENT-SUR-DOCTEUR-L-Institut-national-du-cancer-aux-cotes-des-professionnels-de-sante-dans-l-information-de-leur-patientele>
- [94] Direction, de la recherche, des études, de l'évaluation, et et des statistiques, « Démographie des professionnels de santé : Qui sont les médecins en 2018 ? Quelle accessibilité aux médecins généralistes ? Combien d'infirmiers en 2040 ? Un outil de projections d'effectifs de médecins ». Consulté le: 16 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-08/dossier_presse_demographie.pdf
- [95] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». Consulté le: 13 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_6.html
- [96] C. Blondel, « INFLUENCE DES FACTEURS SOCIOÉCONOMIQUES SUR LA VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN CHEZ LES ADOLESCENTES EN FRANCE / INFLUENCE OF SOCIOECONOMIC FACTORS ON HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE UPTAKE IN ADOLESCENT GIRLS IN FRANCE », 2019.
- [97] « ONDPS (Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé) », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 16 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ondps-observatoire-national-de-la-demographie-des-professions-de-sante>
- [98] N.-H. Nguyen-Huu *et al.*, « Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe », *Vaccine*, vol. 38, n° 6, p. 1315-1331, févr. 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.081.
- [99] S. Bruel, J. Cochard, S. Espinouse, et P. Frappé, « Revue de la littérature sur les interventions en milieu scolaire concernant la vaccination anti-HPV », *Santé Publique*, vol. 32, n° 1, p. 29-41, 2020, doi: 10.3917/spub.201.0029.
- [100] Haute Autorité de Santé, « Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons », 2019.

- [101] S. J. M. Kessels, H. S. Marshall, M. Watson, A. J. Braunack-Mayer, R. Reuzel, et R. L. Tooher, « Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review », *Vaccine*, vol. 30, n° 24, p. 3546-3556, mai 2012, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.063.
- [102] Agence Régionale de Santé Grand-Est, « Améliorer la couverture vaccinale contre le HPV : bilan de l'expérimentation menée en Grand Est ». Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/ameliorer-la-couverture-vaccinale-contre-le-hpv-bilan-de-lexperimentation-menee-en-grand-est>
- [103] Assemblée Nationale, « Compte-rendu de la séance du mercredi 01 mars 2023 », Assemblée nationale. Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2022-2023/deuxieme-seance-du-mercredi-01-mars-2023>
- [104] Assemblée Nationale, « Compte-rendu de la séance du mercredi 10 mai 2023 », Assemblée nationale. Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2022-2023/premiere-seance-du-mercredi-10-mai-2023>
- [105] Elysée, « Papillomavirus : sensibiliser et protéger nos enfants. » Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2023/02/28/papillomavirus-sensibiliser-et-protger-nos-enfants>
- [106] Ministère de la Santé et de la Prévention, « Généralisation de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) en classe de 5e dès la rentrée 2023 ». Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/generalisation-de-la-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains>
- [107] Sénat, « Question Ecrite : Moyens pour le développement de la vaccination contre le papillomavirus », Sénat. Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ230305692&idtable=q325609|q435978|q432129|q431954|q428736|q181275|q261492|q261098&_c=papillomavirus&rhc=gs&de=20030626&au=20230626&rqc=drqscpt&dp=20+ans&radio=dp&aff=sep&tri=p&off=0&afd=ppr&afd=ppl&afd=pjl&afd=cvn
- [108] Sénat, « Question Ecrite : Vaccination « généralisée » contre le papillomavirus », Sénat. Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ230305764&idtable=q325609|q435978|q432129|q431954|q428736|q181275|q261492|q261098&_c=papillomavirus&rhc=gs&de=20030626&au=20230626&rqc=drqscpt&dp=20+ans&radio=dp&aff=sep&tri=p&off=0&afd=ppr&afd=ppl&afd=pjl&afd=cvn
- [109] Cour des comptes, « Rapport : les médecins et les personnels de santé scolaire ». Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2020-05/20200527-rapport-58-2-medecins-personnels-sante-scolaire.pdf>
- [110] Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine, « Appel à candidature de centres de vaccination : Campagne de vaccination HPV au collège ». Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/appel-candidature-de-centres-de-vaccination-campagne-de-vaccination-hpv-au-college>
- [111] Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine, « Campagne de vaccination HPV en Nouvelle-Aquitaine : un déploiement programmé dès septembre 2023 ». Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/campagne-de-vaccination-hpv-en-nouvelle-aquitaine-un-deploiement-programme-des-septembre-2023>
- [112] E. Karafillakis *et al.*, « HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 15, n° 7-8, p. 1615-1627, 2019, doi: 10.1080/21645515.2018.1564436.
- [113] K. H. Nguyen *et al.*, « Parental vaccine hesitancy and its association with adolescent HPV vaccination », *Vaccine*, vol. 39, n° 17, p. 2416-2423, avr. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.048.
- [114] P. A. Newman *et al.*, « Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: a systematic review and meta-analysis of observational studies », *BMJ Open*, vol. 8, n° 4, p. e019206, avr. 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2017-019206.

- [115] B. Feiring *et al.*, « Do parental education and income matter? A nationwide register-based study on HPV vaccine uptake in the school-based immunisation programme in Norway », *BMJ Open*, vol. 5, n° 5, p. e006422, mai 2015, doi: 10.1136/bmjopen-2014-006422.
- [116] J. Wang *et al.*, « Mode of HPV vaccination delivery and equity in vaccine uptake: A nationwide cohort study », *Prev. Med.*, vol. 120, p. 26-33, mars 2019, doi: 10.1016/j.ypmed.2018.12.014.
- [117] Public Health England, « Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2018/19 », *Hum. Papillomavirus*.
- [118] C. Davies *et al.*, « School-based HPV vaccination positively impacts parents' attitudes toward adolescent vaccination », *Vaccine*, vol. 39, n° 30, p. 4190-4198, juill. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.051.
- [119] Association Française de Pédiatrie Ambulatoire, « Annonce d'une campagne de vaccination contre le papillomavirus au collège ». Consulté le: 2 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://afpa.org/content/uploads/2023/03/Annonce-campagne-vaccination-HPV-au-college-2023_-FVLS-LA.pdf
- [120] Z. K. Lum, A. D. Nguyen, J. Szeto, J.-V. "Kelly" R. Goode, Z. Han, et J. Y.-C. Lee, « Spinning the globe from west to east: A mixed-method study to examine the impact of pharmacists on immunization advocacy and delivery in Asia Pacific », *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 61, n° 5, p. 605-613, sept. 2021, doi: 10.1016/j.japh.2021.04.018.
- [121] A. Koskan, M. E. Zittel, C. Lee, O. Sanchez, L. Alvarez, et D. L. Helitzer, « The feasibility and acceptability of a pilot randomized controlled trial testing pharmacy-based HPV vaccine completion », *Res. Soc. Adm. Pharm.*, vol. 18, n° 6, p. 3038-3045, juin 2022, doi: 10.1016/j.sapharm.2021.08.002.
- [122] International Pharmaceutical Federation, « An overview of current pharmacy impact on immunisation ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf
- [123] Haute Autorité de Santé, « Note de cadrage - Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans », 2022.
- [124] N. E. Omecene *et al.*, « Pharmacist-administered pediatric vaccination services in the United States: major barriers and potential solutions for the outpatient setting », *Pharm. Pract.*, vol. 17, n° 2, p. 1581-1581, juin 2019.
- [125] Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, « Habilitation à administrer des produits immunisants - Responsabilités professionnelles et légales ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-responsabilites-professionnelles-et-legales/habilitation-a-administrer-des-produits-immunisants/>
- [126] Ontario College of Pharmacist, « Pharmacists now authorized to administer additional vaccines ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ocpinfoc.com/wp-content/uploads/documents/OCPharmacyConnection_Winter2017_AdditionalVaccines.pdf
- [127] B. Julia *et al.*, « Facilitating human papillomavirus vaccination pathways by extending vaccination competencies to community pharmacists: A cross-sectional survey on the acceptability and expectations among healthcare professionals and parents », *Explor. Res. Clin. Soc. Pharm.*, vol. 10, p. 100255, juin 2023, doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100255.
- [128] L. U. McGee *et al.*, « Incomplete Records as a Leading Cause of Missed Opportunity for Human Papillomavirus Vaccine Initiation in a Safety Net Health System », *Acad. Pediatr.*, vol. 21, n° 7, p. 1118-1125, sept. 2021, doi: 10.1016/j.acap.2020.12.003.
- [129] G. Kang, M. Zhou, Z. Wang, J. Yu, et F. Tang, « Ten years of experience and progress of electronic immunization registry system in Jiangsu Province, China », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 14, n° 1, p. 163-164, janv. 2018, doi: 10.1080/21645515.2017.1372069.
- [130] F. Balzarini *et al.*, « Does the use of personal electronic health records increase vaccine uptake? A systematic review », *Vaccine*, vol. 38, n° 38, p. 5966-5978, août 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.083.
- [131] Arrêté du 8 avril 2013 relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie.

- [132] « Arrêté du 23 avril 2019 fixant le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par les pharmaciens d'officine - Légifrance ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038409892>
- [133] A. F. Dempsey *et al.*, « Effect of a Health Care Professional Communication Training Intervention on Adolescent Human Papillomavirus Vaccination: A Cluster Randomized Clinical Trial », *JAMA Pediatr.*, vol. 172, n° 5, p. e180016, mai 2018, doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0016.
- [134] Service Public, « Les pharmaciens peuvent désormais vous prescrire et vous administrer vos vaccins ». Consulté le: 13 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16732>
- [135] Haute Autorité de Santé, « Recommandation - Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/recommandation_vaccinale_elargissement_des_competchances_en_matiere_de_vaccination_des_infirmiers_des_pharmaciens_et_des_sage.pdf
- [136] Haute Autorité de Santé, « Extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination - Vaccination contre la grippe saisonnière », 2018.
- [137] « Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier - Légifrance ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045638970>
- [138] « Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 9 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688
- [139] « Arrêté du 8 août 2023 fixant la liste des vaccins que certains professionnels de santé et étudiants sont autorisés à prescrire ou administrer et la liste des personnes pouvant en bénéficier en application des articles L. 4311-1, L. 4151-2, L. 5125-1-1 A, L. 5126-1, L. 6212-3 et L. 6153-5 du code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 27 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047949119>
- [140] « Rapport Charges et Produits pour 2023 ». Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2022-07-13-cp-rapport-charges-et-produits-pour-2023>
- [141] A. Weill, « Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021 - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM ». Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/05/epi-phare_rapport_6_medicaments_covid_20210527.pdf
- [142] A. R. Giuliano *et al.*, « EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection », *Int. J. Cancer*, vol. 136, n° 12, p. 2752-2760, juin 2015, doi: 10.1002/ijc.29082.
- [143] D. J. Ingles *et al.*, « An analysis of HPV infection incidence and clearance by genotype and age in men: The HPV Infection in Men (HIM) Study », *Papillomavirus Res. Amst. Neth.*, vol. 1, p. 126-135, déc. 2015, doi: 10.1016/j.pvr.2015.09.001.
- [144] D. C. Beachler, G. Jenkins, M. Safaeian, A. R. Kreimer, et N. Wentzensen, « Natural Acquired Immunity Against Subsequent Genital Human Papillomavirus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis », *J. Infect. Dis.*, vol. 213, n° 9, p. 1444-1454, mai 2016, doi: 10.1093/infdis/jiv753.
- [145] E. F. Dunne, C. M. Nielson, K. M. Stone, L. E. Markowitz, et A. R. Giuliano, « Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature », *J. Infect. Dis.*, vol. 194, n° 8, p. 1044-1057, oct. 2006, doi: 10.1086/507432.
- [146] L. Sichero, A. R. Giuliano, et L. L. Villa, « Human Papillomavirus and Genital Disease in Men: What We Have Learned from the HIM Study », *Acta Cytol.*, vol. 63, n° 2, p. 109-117, 2019, doi: 10.1159/000493737.
- [147] C. Velicer, X. Zhu, S. Vuocolo, K.-L. Liaw, et A. Saah, « Prevalence and incidence of HPV genital infection in women », *Sex. Transm. Dis.*, vol. 36, n° 11, p. 696-703, nov. 2009, doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181ad25ff.

- [148] A. Y. Liu *et al.*, « Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services », *JAMA Intern. Med.*, vol. 176, n° 1, p. 75-84, janv. 2016, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4683.
- [149] L. E. Markowitz, M. Sternberg, E. F. Dunne, G. McQuillan, et E. R. Unger, « Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004 », *J. Infect. Dis.*, vol. 200, n° 7, p. 1059-1067, oct. 2009, doi: 10.1086/604729.
- [150] Institut National du Cancer, « Papillomavirus et cancer - Fiches repère ». Consulté le: 10 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Papillomavirus-et-cancer>
- [151] CDC, « ACIP Vaccine Recommendations and Schedules ». Consulté le: 27 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html>
- [152] D. G. Ferris *et al.*, « Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial », *Papillomavirus Res. Amst. Neth.*, vol. 10, p. 100202, déc. 2020, doi: 10.1016/j.pvr.2020.100202.
- [153] M. Lopez-Ruiz, « Opinion des médecins généralistes sur la vaccination anti-HPV des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) de moins de 27 ans », 2019.
- [154] E. A. Joura *et al.*, « A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 8, p. 711-723, févr. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
- [155] A. Guevara *et al.*, « Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine », *Vaccine*, vol. 35, n° 37, p. 5050-5057, sept. 2017, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.017.
- [156] J. Lei *et al.*, « HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 14, p. 1340-1348, oct. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917338.
- [157] K. A. Ault et Future II Study Group, « Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, n° 9576, p. 1861-1868, juin 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60852-6.
- [158] A. Vorsters, P. Van Damme, et F. X. Bosch, « HPV vaccination: Are we overlooking additional opportunities to control HPV infection and transmission? », *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 88, p. 110-112, nov. 2019, doi: 10.1016/j.ijid.2019.09.006.
- [159] « Nouvel avis du CSS - Vax Info ». Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vaxinfo.be/spip.php?article2392&lang=fr>
- [160] « RIVM expands HPV vaccination programme: girls and boys protected from six types of cancer with one vaccine | RIVM ». Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rivm.nl/en/news/rivm-expands-hpv-vaccination-programme-girls-and-boys-protected-from-six-types-of-cancer-with>
- [161] ECDC, « Vaccine Scheduler - Données IARC - HPV Center ». Consulté le: 27 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
- [162] E. Meites, « Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 68, 2019, doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
- [163] Ministero della Salute, « Piano nazionale prevenzione vaccinale ». Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
- [164] F. X. Bosch *et al.*, « HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 13, n° 2, p. 119-132, févr. 2016, doi: 10.1038/nrclinonc.2015.146.
- [165] J. Dillner, K. M. Elfström, et I. Baussano, « Prospects for accelerated elimination of cervical cancer », *Prev. Med.*, vol. 153, p. 106827, déc. 2021, doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106827.
- [166] « Rentrée 2021 : accueillir 100% des étudiants, déployer la vaccination », enseignementsup-recherche.gouv.fr. Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/rentree-2021-accueillir-100-des-etudiants-deployer-la-vaccination-49487>

- [167] « Le pharmacien peut désormais administrer les vaccins et rappels de vaccin prescrits ». Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/le-pharmacien-peut-desormais-administrer-les-vaccins-et-rappels-de-vaccin-prescrits>
- [168] « Des consultations médicales gratuites aux trois âges clés de la vie », Gouvernement.fr. Consulté le: 25 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/des-consultations-medicales-gratuites-aux-trois-ages-cles-de-la-vie>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **22011208**

N° Thèse : **98**

Nom et Prénom : **ADJROUDI Amina**

Sujet : **La mise en place de stratégies vaccinales visant à accélérer
l'élimination des cancers induits par le HPV en France**

Tours, le : **24 Avril 2026**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Isabelle DIMIER-POISSON



Service D'Onco-Dermatologie et Vénérologie
Dr. Florence BRUNET-POSSENTI
MCU - PH
Site Bichat- Claude Bernard
46, rue Henri Huchard - 75018 PARIS
Tél. 01 40 26 73 86 Fax 01 40 25 88 13

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Amina ADJROUDI

N° 98

TITRE DE LA THÈSE

La mise en place de stratégies vaccinales visant à accélérer
l'élimination des cancers induits par le HPV en France

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les cancers induits par le papillomavirus humain (HPV) sont des pathologies graves dont le fardeau est important en termes de morbi-mortalité chez la femme comme chez l'homme. La vaccination est à ce jour le seul moyen efficace pour prévenir ces cancers affectant 6300 personnes chaque année. Pour envisager l'élimination de ces cancers, il est indispensable de mettre en place une stratégie reposant principalement sur la généralisation de la vaccination au plus grand nombre. Afin d'atteindre des niveaux de vaccinations comparables à plusieurs autres pays développés, la France s'est fixée des objectifs ambitieux de couverture vaccinale en misant sur l'activation d'importants leviers. Le pharmacien d'officine, qui a montré jusque-là son implication positive dans la vaccination à grande échelle, voit aujourd'hui ses compétences être progressivement élargies faisant de lui un acteur privilégié dans la lutte contre les cancers induits par le HPV. Cette démarche répond à une volonté d'accroître le nombre de lieux de vaccination et de simplifier le parcours vaccinal en s'appuyant sur des professionnels de santé de confiance et accessible dans un contexte de démographie médicale tendu. Au-delà d'améliorer l'offre de soin dans l'espace, il est indispensable de répondre à l'urgence de santé publique que représente la maladie, en accélérant la dynamique d'augmentation de couverture vaccinale engagée depuis quelques années. C'est dans ce cadre que les pouvoirs publics ont annoncé un vaste programme de vaccination HPV à l'école, destiné à l'ensemble des élèves de cinquième, qui débutera dès la rentrée 2023. Le collège sera l'environnement idéal pour assurer la diffusion d'informations claires sur la prévention des cancers induits par le HPV et répondre aux problématiques liées à l'hésitation vaccinale. La réussite de ce programme reposera aussi sur la collaboration et la formation de toutes les parties prenantes notamment le pharmacien qui devra faire face à de nombreuses questions sur la vaccination scolaire. Si ce dispositif de vaccination scolaire est le socle pour envisager une élimination rapide des cancers induits par le HPV, il doit être accompagné de campagnes de rattrapage en faveur des personnes adultes qui n'ont pas eu l'opportunité de se faire vacciner et qui restent à risque de contracter une infection par le HPV. Pour répondre à cette problématique, l'élargissement de la vaccination jusqu'à l'âge de 26 ans doit-être au centre des futures politiques de santé publique de lutte contre les cancers induits par le HPV.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

vaccination, stratégies vaccinales, Papillomavirus humain (HPV), cancers induit par le HPV, élimination des cancers.

JURY

PRÉSIDENT : Mme DOUZIECH-EYROLLES Laurence, Maître de conférences, Pharmacien, faculté de pharmacie – TOURS

MEMBRES : Mme BRUNET-POSSENTI Florence, Maître de conférences, Médecin,
Praticien hospitalier, Université de Paris Cité – PARIS
Mme DIMIER-POISSON Isabelle, Professeur, faculté de pharmacie – TOURS
Mme CONTESTIN Fannie, Pharmacien, Merck & Co France - PUTEAUX

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 16 novembre 2023 - Université de Tours, Faculté de pharmacie