



HAL
open science

Modélisation déterministe de la transmission des infections à Papillomavirus Humain : impact de la vaccination

Laureen Ribassin Majed

► **To cite this version:**

Laureen Ribassin Majed. Modélisation déterministe de la transmission des infections à Papillomavirus Humain : impact de la vaccination. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2012. Français. NNT : 2012PA05S010 . tel-00766857

HAL Id: tel-00766857

<https://theses.hal.science/tel-00766857>

Submitted on 19 Dec 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École Doctorale 420

Laboratoire de Mathématiques Appliquées à Paris 5

THÈSE DE DOCTORAT

présentée par : **Laureen RIBASSIN MAJED**

soutenue le : **19 Novembre 2012**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université Paris Descartes**

Discipline / Spécialité : **Santé Publique/Biostatistiques**

Modélisation déterministe de la transmission des infections à Papillomavirus Humain. Impact de la vaccination.

THÈSE DIRIGÉE PAR

M. CLÉMENCON Stéphan

Ecole Télécom ParisTech

CO-DIRIGÉE PAR

M. LOUNES Rachid

Université Paris Descartes

PRÉSIDENT DU JURY

M. BOUYER Jean

INSERM, Université Paris Sud

RAPPORTEURS

M^{me} QUANTIN Catherine

Université de Bourgogne

M. THIÉBAUT Rodolphe

INSERM, Université Bordeaux Segalen

EXAMINATEUR

M. LEVY-BRUHL Daniel

Institut national de Veille Sanitaire

Résumé

Les infections à Papillomavirus Humain (HPV) sont des infections sexuellement transmissibles très fréquentes. La persistance de ces infections est un facteur causal du cancer du col de l'utérus et est aussi à l'origine d'autres cancers de la zone ano-génitale et de verrues génitales chez les femmes et chez les hommes. Depuis l'introduction de deux vaccins bivalent et quadrivalent permettant de prévenir certains types d'HPV, de nombreux modèles mathématiques ont été développés afin d'estimer l'impact potentiel de différentes stratégies de vaccination. L'objectif de ce travail de thèse a été d'estimer l'impact potentiel de la vaccination en France sur l'incidence de certains cancers liés à l'HPV, notamment le cancer du col de l'utérus et le cancer anal chez les femmes françaises ; ainsi que sur la prévalence des infections à HPV 6/11/16/18. Différents modèles dynamiques de type déterministe ont été développés. Ils sont représentés par des systèmes d'équations différentielles ordinaires. Une étude théorique du comportement asymptotique d'un premier modèle comportant peu de strates a été réalisée. Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 et le nombre de reproduction avec vaccination \mathcal{R}_v ont été estimés. Des modèles plus complexes ont intégré une structure d'âge et de comportement sexuel.

Les modélisations réalisées permettent de conclure à l'impact important de la vaccination sur la prévalence des infections à HPV et sur l'incidence des cancers du col de l'utérus et de la zone anale chez les femmes françaises dans un délai de quelques décennies, si l'on prend en compte les taux de vaccination observés en France au début de la campagne de vaccination.

Mots clés : Modèle déterministe ; Cancer ; Vaccin ; Papillomavirus Humain ; Nombre de reproduction de base.

Abstract

Deterministic modeling for Human Papillomavirus transmission. Impact of vaccination.

Human Papillomavirus infection (HPV) is the most frequent sexually transmitted disease. Epidemiological studies have established a causal relationship between HPV infections and occurrence of cervical cancer. These infections have also been incriminated in anogenital cancers and anogenital warts among women and men. Since the introduction of bivalent and quadrivalent vaccines which offer protection against some HPV genotypes, many mathematical models have been developed in order to assess the potential impact of vaccine strategies. The aim of this thesis work is to assess the potential impact of HPV vaccination in France on the incidence of some cancers linked with HPV, particularly cervical cancer and anal cancer in French women, and on the prevalence of HPV 6/11/16/18 infections. Different deterministic dynamic models have been developed. They are represented by systems of ordinary differential equations. A theoretical analysis of the asymptotic behavior for a first model with few strata is realized. The basic reproduction number \mathcal{R}_0 and the vaccinated reproduction number \mathcal{R}_v are assessed. More complex models taking into account age and sexual behavior have been developed. Using vaccination rates observed in France at the launch of the vaccination campaign, our modeling shows the large impact of vaccination on HPV prevalences, on cervical cancer and anal cancer incidences among French women within a few decades.

Keywords : Deterministic model ; Cancer ; Vaccine ; Human Papillomavirus, Basic reproduction number.

Encadrement

Cette thèse a été réalisée au sein du laboratoire de Mathématiques Appliquées à Paris 5 (MAP 5), Université Paris Descartes, 45 rue des Saints Pères, 7^{ème} étage, 75270 Paris cedex 06.

Directeur : Prof. Stéphane Clémenton, Telecom ParisTech.

Co-Directeur : MC Rachid Lounes, Université Paris Descartes.

Cette thèse a été financée par une allocation de recherche de L'Université Paris Descartes pendant 3 ans.

Une activité de doctorant-conseil a été menée durant la dernière année de thèse auprès du laboratoire Sanofi Pasteur MSD (Lyon) en collaboration avec Nathalie Largeron, Vanessa Rémy et Xavier Bresse.



Remerciements

Je remercie Jean Bouyer, directeur de l'école doctorale Paris Sud, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie Mme Catherine Quantin et Rodolphe Thiébaud pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse, ainsi que Daniel Levy-Bruhl pour sa participation dans ce jury.

Je remercie Annie Raoult, directrice du M.A.P.5, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Stéphane Cléménçon, d'avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir accordé sa confiance.

Je remercie mon co-directeur de thèse, Rachid Lounes, pour m'avoir guidé tout au long de ses 3 années. Je le remercie pour sa disponibilité et son aide.

Je tiens à remercier également Marie-Hélène, secrétaire du M.A.P. 5, pour sa gentillesse et son aide précieuse dans les méandres de l'administration.

Un grand merci aux doctorants que j'ai pu croiser au sein de l'école doctorale et de l'université, en particulier Gaëlle.

Je remercie mes amis parisiens qui m'ont offert leur soutien et leur hospitalité lorsque j'en avais besoin.

Je remercie mes parents et ma belle-famille pour leur soutien constant et leur aide précieuse auprès de mes enfants.

Mes derniers remerciements s'adressent à mon mari Bilal et à nos enfants pour leur amour et leur soutien dans la réalisation de ce projet de longue haleine... je leur dédie cette thèse.

Productions scientifiques

Articles

Modèle 1

« *Modeling Human Papillomavirus transmission. Impact of a quadrivalent vaccine.* »

Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S.

Non publié. Préprint disponible dans HAL sur

http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/72/26/97/PDF/preprint_art1_V3.pdf

Modèle 2

« *Deterministic modeling for transmission of Human Papillomavirus 6/11 : impact of vaccination* »

Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S.

En Révision dans *IMA Mathematical Medicine and Biology.*

Préprint disponible dans HAL sur

http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/72/35/68/PDF/preprint_MAJED_version3.pdf

Modèle 3

« *Efficacy of vaccination against HPV infections to prevent cervical cancer in France : present assessment and pathways to improve vaccination policies.* »

Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S.

PLoS One. 2012;7(3) :e32251. Epub 2012 Mar 12.

PMID :22427828

Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032251>

Modèle 4

« *Impact of human papillomavirus vaccination on anal cancer incidence in French women* »

Ribassin-Majed L, Lounes R, Cléménçon S.

Journal of Public Health and Epidemiology. 2012;Vol.4 (5).

DOI : 10.5897/JPHE11.199

Disponible sur <http://www.academicjournals.org/JPHE/PDF/pdf2012/May/Ribassin-Majedetal.pdf>

Communications orales

« *Modélisation déterministe de la transmission des infections à Papillomavirus Humain : effets de la vaccination* », **Ribassin-Majed L, Lounes R, Maccario J.**

Congrès International d'Epidémiologie « Du Nord au Sud », Marseille : France (2010).

Résumé disponible dans : Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, Vol 58 N52. p S81, Sept 2010. DOI : 10.1016/j.respe.2010.06.110

« *Modélisation déterministe de la transmission des infections dues au virus du Papillome Humain : efficience de la vaccination* »

Laureen Ribassin-Majed, 2011 Canadian Society of Epidemiology and Biostatistics (CSEB) National Student Conference. 20 juin 2011.

Lexique

Abbréviations utilisées

HPV	Papillomavirus Humain (Human Papillomavirus)
CIN1	Lésions du col de l'utérus de bas grade (Cervical Intraepithelial Neoplasia)
CIN2/3	Lésions du col de l'utérus de haut grade
AIN1	Lésions de la zone anale de bas grade (Anal Intraepithelial Neoplasia)
AIN2/3	Lésions de la zone anale de haut grade
PRR	Papillomatose Respiratoire Récurrente
QALY	Quality Adjusted Life Years (année de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie)
EE	Endemic Equilibrium (point d'équilibre endémique)
DFE	Disease Free Equilibrium (point d'équilibre d'absence d'épidémie)
EDO	Equations différentielles ordinaires
NGM	Next Generation Matrix

Notations mathématiques

Pour un vecteur $v(a, b, c, d)$:

$$v^T \text{ représente sa transposée } v^T = \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \\ d \end{pmatrix}$$

$\text{diag}(v)$ représente la matrice dont la diagonale est composée des éléments du vecteur v .

La dérivée de x par rapport au temps pourra s'écrire : $\frac{dx}{dt}$ ou \dot{x} .

Pour une matrice A , on note respectivement $\det(A)$ et $\text{Tr}(A)$ le déterminant et la trace de A .

Modèles développés

Modèles Infections

1. Modèle « infection 6/11 et 16/18 »

Modèle dynamique appliqué à la transmission des infections à HPV 6/11 et 16/18

2. Modèle « infection 6/11 »

Modèle dynamique appliqué à la transmission des infections à HPV 6/11

Modèles Cancers

3. Modèle « cancer du col de l'utérus »

Modèle dynamique décrivant la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 16/18 et leurs progression vers le cancer du col de l'utérus en France

4. Modèle « cancer anal »

Modèle dynamique décrivant la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 16/18 et leurs progression vers le cancer anal chez les femmes françaises

Table des matières

Introduction générale	25
1 Contexte de Santé Publique	31
1.1 Epidémiologie des infections à Papillomavirus Humain	31
1.1.1 Les Papillomavirus	31
1.1.2 Rôle des infections à HPV sur le cancer du col de l'utérus	32
1.1.3 Les vaccins	33
1.2 Etat de l'Art	34
1.2.1 Différentes approches de modélisation	35
1.2.2 Revue de littérature des modèles dynamiques appliqués à l'HPV	37
2 Modélisations	43
2.1 Modèles compartimentaux	43
2.1.1 Généralités sur les modèles d'épidémies	43
2.1.2 Modèles de transmission des infections à Papillomavirus Humain	48
2.2 Comportement asymptotique du modèle infection HPV 6/11	54
2.3 Méthode d'estimation des solutions du système	67
2.4 Modèles avec structure d'âge et de comportement sexuel	69
3 Estimation des paramètres	91
3.1 Paramètres issus de la littérature	91

TABLE DES MATIÈRES

3.2	Calibration	93
3.3	Paramètres de Vaccination	96
3.4	Analyses de Sensibilité	100
3.4.1	Paramètres influents	100
3.4.2	Paramètre de mélange entre les classes d'activité sexuelle	100
3.4.3	Paramètre de vaccination	101
4	Impact de la vaccination	103
4.1	Effets sur la prévalence des infections à HPV 16/18	103
4.2	Effets sur la prévalence des infections à HPV 6/11	107
4.3	Impact sur l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus	109
4.4	Effets sur l'incidence du cancer anal chez les femmes	112
4.5	Analyses de sensibilité	113
5	Discussion et conclusion	115
5.1	Discussion des méthodes	115
5.2	Discussion des résultats	118
5.3	Conclusion et perspectives	119
	Bibliographie	120
	Annexes	139
A	Annexes	139
A.1	Données démographiques	139
A.2	Article 1	141

Liste des tableaux

1	Estimations du nombre de reproduction de base suivant les maladies	46
2	Description des variables et des paramètres	77
3	Paramètres de vaccination	77
4	Matrice de mélange entre les classes d'âge	78
5	Répartition moyenne entre les classes de comportements sexuels	81
6	Scénarios de vaccination considérés dans les simulations du modèle « cancer du col de l'utérus » (Taux de vaccination annuels).	97
7	Scénarios de vaccination considérés dans les simulations du modèle « cancer anal » (Taux de vaccination annuels).	98
8	Prévalence des infections à HPV 16/18 : 10, 20 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (Modèle « Cancer du col de l'utérus »).	104
9	Réduction de la prévalence des infections à HPV 16/18 : 20, 30 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (Modèle cancer anal).	106
10	Réduction de la prévalence des infections à HPV 6/11 : 10, 20, 30 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (modèle « infections HPV 6/11 »).	108
11	Evolution de l'incidence des cancers du col utérin causés par les infections à HPV 16/18 : 10, 20 et 50 ans après l'introduction de la vaccination. Entre parenthèses, réduction attendue par rapport à l'absence de vaccination.	109

LISTE DES TABLEAUX

12	Estimations des taux annuels de mortalité spécifique au cancer du col de l'utérus par classe d'âge.	110
13	Diminution attendue du nombre annuel de décès causé par un cancer du col de l'utérus après introduction de la vaccination comparé au nombre de décès annuel en l'absence de vaccination.	111
14	Diminution attendue de l'incidence du cancer anal chez les femmes (nombre de cas annuel pour 100 000 femmes) après introduction de la vaccination comparée à l'incidence observée en l'absence de vaccination.	112
15	Taux de mortalité en France par sexe et groupe d'âge (2006)	139
16	Répartition de la population française âgée de 14 à 84 ans au 01 janvier 2006.	140

Table des figures

1	Diagrammes de flux de type : Susceptible-Infecté (SI), Susceptible-Infecté-Retiré (SIR) et Susceptible-Latent-Infecté-Retiré (SEIR).	45
2	Diagramme de flux du modèle HPV 6/11/16/18	50
3	Diagramme de flux pour le modèle appliqué à la transmission des infections à HPV 6/11.	51
4	Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle sans vaccination. Plusieurs conditions initiales (prévalences chez les hommes et chez les femmes) sont testées avec la condition sur les paramètres de \mathcal{R}_0 : $\mathcal{R}_0 > 1$	61
5	Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle avec vaccination et en considérant différentes conditions initiales quand $\mathcal{R}_v < 1$	64
6	Quelques trajectoires pour le modèle avec vaccination et en considérant plusieurs conditions initiales quand $\mathcal{R}_v < 1$ (pour tester la stabilité globale de Q_0 au niveau asymptotique). En abscisse : nombre d'années, en ordonnées : effectif du compartiment de femmes non vaccinées et susceptibles.	65
7	Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle sans vaccination et en considérant plusieurs conditions initiales (prévalences chez les hommes et chez les femmes) quand $\mathcal{R}_v > 1$	65

TABLE DES FIGURES

8	Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle avec vaccination en considérant les mêmes prévalences initiales et plusieurs combinaisons de paramètres (taux d'infection chez les hommes et chez les femmes, taux de couverture vaccinale chez les hommes et chez les femmes).	66
9	Schéma présentant les différentes étapes pour le développement du modèle dynamique appliqué à la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 16/18 et leurs progressions vers le cancer du col de l'utérus stratifié sur l'âge, le comportement sexuel et le statut par rapport à la vaccination. Inspiré des travaux de Goldie <i>et al.</i> [1]	70
10	Répartition des femmes âgées de 14 à 84 ans en France en 2006 (gris foncé) et prédite par le modèle démographique (gris clair) ($q=0$).	74
11	Répartition des hommes âgés de 14 ans à 84 ans en France (gris foncé) et prédite par le modèle démographique (gris clair) ($q=0$).	74
12	Schéma du modèle « cancer du col de l'utérus », pour les hommes (Y) et les femmes (X), pour une classe d'âge j et une classe de comportement sexuel l dans la population non vaccinée. Les différents compartiments représentent chaque étape de l'infection. Les flèches pleines représentent les infections, les flèches en tirés représentent les clairances virales pour les infections ou régression pour la maladie, les flèches en pointillés représentent les sorties du modèle par mortalité, en trait gras la mortalité spécifique pour le cancer du col de l'utérus.	75
13	Combinaisons de paramètres qui permettent de calibrer le modèle HPV 6/11 : taux d'infection chez les femmes en abscisses, taux d'infection chez les hommes en ordonnées. Un point représente une combinaison (taux d'infection chez les femmes, taux d'infection chez les hommes).	95
14	Calibration du modèle sur l'incidence du cancer du col de l'utérus. Incidence française du cancer du col de l'utérus observée (source : InVS)(gris foncé) et prédite par le modèle (gris clair).	96

15	Couvertures vaccinales cumulées selon le nombre d'années après l'introduction de la vaccination (Scénario 1). Les taux de vaccination sont supposés constants.	99
16	Evolution de la prévalence des infections à HPV 16/18 prédite par le modèle chez les femmes. A t=0, introduction de la vaccination.	104
17	Evolution de la prévalence des infections à HPV 16/18 prédite par le modèle chez les hommes. A t=0, introduction de la vaccination.	105
18	Évolution de la prévalence des infections à HPV 6/11 prédite par le modèle. A t=0, introduction de la vaccination en considérant le scénario 1 (taux de vaccination annuel 30%) et le scénario 2 (taux de vaccination annuel 10%). .	107

Introduction générale

Le premier modèle mathématique en épidémiologie des maladies infectieuses a été développé en 1760 par Daniel Bernoulli pour estimer l'impact de l'inoculation d'un virus vivant pour la variole [2]. L'essentiel de la théorie de base a été publiée au début du XXIème siècle, notamment avec les travaux de Kermack et Mc Kendrick (1927) [3]. Récemment des modèles pour évaluer des mesures de contrôle ont été utilisés pour aider à la formulation de décisions politiques de Santé Publique.

Il faut distinguer les modèles purement statistiques des modèles « scientifiques ». Les modèles statistiques permettent de décrire des associations simples entre des variables (par exemple des facteurs de risque d'une maladie), ils sont souvent linéaires. Les tests d'hypothèses permettent d'étudier essentiellement des relations simples entre des variables qui sont purement descriptives. Les modèles dits « scientifiques » sont des modèles mathématiques qui permettent de comprendre le système d'un point de vue mécanique. Ils définissent un cadre théorique représentant les relations causales et les mécanismes qui relient les expositions, les interventions, l'infection ou la maladie.

La modélisation représente un outil pertinent pour les décideurs de Santé Publique dans l'aide à la prise de décision. Idéalement, les décisions de Santé Publique devraient être basées sur des évaluations qui mesureraient directement les effets des mesures prises, cependant pour des raisons éthiques ou pratiques, ces expérimentations ne sont pas toujours possibles. C'est à ce niveau que la modélisation mathématique joue un rôle important car elle permet d'évaluer et d'anticiper les bénéfices des programmes de Santé Publique.

Lorsque des mesures de contrôle sont disponibles, la modélisation mathématique permet, par exemple, de comparer des stratégies de prévention primaires et secondaires comme le dépistage et la vaccination. Elle permet également de déterminer la population cible d'une

campagne de vaccination afin de maximiser l'impact de la vaccination tant au niveau épidémiologique qu'au niveau économique. Les modèles mathématiques d'épidémie permettent de définir, d'une part, la population cible de la vaccination selon le risque de la maladie (les hommes, les femmes, les enfants, les adultes et à quel âge) ; D'autre part, ils permettent également d'estimer la proportion d'individus qu'il faut vacciner pour enrayer l'épidémie. Sous certaines conditions mathématiques, il existe une valeur seuil en dessous de laquelle l'épidémie ne se propage plus, cette valeur est représentée par un paramètre appelé nombre de reproduction de base qui est estimé au travers de la modélisation. Ce point sera détaillé dans ce travail de thèse ; Enfin, les modèles mathématiques permettent de prédire l'impact épidémiologique de la vaccination, par exemple sur la réduction de l'incidence d'une maladie. De plus, des analyses médico-économiques utilisent ces modèles pour comparer des stratégies de vaccination en terme de coûts.

Depuis la fin des années 80, le rôle des infections à Papillomavirus ont été mis en évidence pour certains cancers de la zone anogénitale [4]. Le professeur Harald Zur Hausen a reçu le prix nobel de médecine en 2008 pour ses travaux faisant le lien entre le Papillomavirus et le cancer du col de l'utérus. Même si en épidémiologie, les liens de causalité sont difficiles à prouver, il est actuellement admis par la communauté scientifique que le Papillomavirus est une cause nécessaire (mais non suffisante) pour le développement des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus [5]. Les infections à Papillomavirus Humain sont transmises par contact sexuel et sont à l'origine, à des degré de causalité divers : de cancers, de condylomes acuminés (verrues génitales) sur la zone anogénitale et de Papillomatoses Respiratoires Récurrentes (PRR). Plus récemment ces infections ont été mises en cause dans les cancers de la tête et du cou [6]. Deux vaccins permettant de prévenir certains types d'infections à HPV ont été développés au début des années 1990 et ensuite commercialisés en France en 2006 et 2008. Le délai moyen entre les infections à HPV et l'apparition de lésions cancéreuses étant de plusieurs années voire plus d'une décennie, on ne peut se passer de la modélisation mathématique afin d'évaluer et de comparer les effets de politiques d'interventions.

De nombreux modèles mathématiques appliqués à la transmission de l'HPV ont été publiés afin de permettre aux décideurs de Santé Publique d'émettre leurs recommandations en

terme de stratégies vaccinales : définir la population cible de la vaccination, comparer les stratégies de préventions primaires et secondaires.

Dans le but d'estimer l'impact de la vaccination contre les infections à HPV en France, il est nécessaire de développer des modèles qui prennent en compte les particularités spécifiques de ce pays. Or peu de modèles ont été développés spécifiquement pour la France. D'autre part, il ne s'agissait pas de modèles dynamiques mais de modèles centrés sur l'individu [7, 8]. La modélisation déterministe a également été peu utilisée pour les autres pays dans lesquels les vaccins sont disponibles.

De plus, dans les modèles qui ont été développés, les couvertures vaccinales n'étaient pas basées sur des données réelles. Dans les scénarios hypothétiques, les couvertures vaccinales considérées étaient souvent élevées, de l'ordre de 80% et ne correspondaient pas aux taux réellement observés. La prise en compte des couvertures vaccinales observées permet de mieux apprécier l'impact de la vaccination et éventuellement, lorsque cela est nécessaire, de proposer des stratégies de vaccination alternatives afin d'améliorer celui-ci.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'impact potentiel de la vaccination contre les infections à HPV en France. Pour cela, plusieurs modèles dynamiques de l'histoire naturelle des infections à HPV sont développés, les spécificités françaises sont prises en compte au travers des paramètres démographiques, de l'épidémiologie des cancers du col de l'utérus et de la zone anale, des taux de couvertures vaccinales. Le but est de fournir aux autorités de santé des outils pour évaluer les stratégies vaccinales actuelles en France. Pour cela, l'impact de différentes stratégies vaccinales (observées ou hypothétiques) est estimé sur :

- la prévalence des infections à HPV pour les génotypes 6, 11, 16 et 18 (génotypes couverts par le vaccin quadrivalent) chez les femmes et les hommes,
- l'incidence des cancers du col de l'utérus et de la zone anale chez les femmes françaises causés par les génotypes 16/18 (génotypes couverts par les deux vaccins).

Dans un premier temps, afin de maîtriser la compréhension de la dynamique des modèles déterministes, un premier modèle décrivant la transmission hétérosexuelle des infections à HPV pour les génotypes 6/11 et 16/18 (couverts par le vaccin quadrivalent) est développé. Il prend en compte le genre (homme/femme) et la vaccination (vacciné/non vacciné) et est représenté par un système de 16 équations différentielles ordinaires. Cette modélisation

permet d'identifier les paramètres influents sur les prédictions au travers d'une analyse de sensibilité utilisant les coefficients de corrélation partielle de rangs. Ensuite, un autre modèle appliqué uniquement aux génotypes non-oncogènes 6/11 est développé et calibré sur des données de prévalences des infections à HPV 6/11. Une étude théorique de ce modèle est réalisée. Celle-ci comprend l'étude du comportement asymptotique du système. La stabilité locale et globale des points d'équilibres du modèle est vérifiée. Dans une seconde étape, des modèles plus complexes sont développés. Un modèle de l'histoire naturelle des infections à HPV incluant la progression vers les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus est stratifié sur l'âge et sur le comportement sexuel. Ce modèle plus complexe que les deux précédents est représenté par un système de 784 équations différentielles ordinaires. Nous avons développé des matrices de contact décrivant la transmission du virus dans la population Française selon l'âge et le comportement sexuel. L'impact de la vaccination en France est estimé en considérant plusieurs scénarios de vaccination : ceux utilisant les taux de vaccination observés en France et ceux considérant des scénarios hypothétiques correspondant aux taux de vaccination observés dans d'autres pays. L'impact de la vaccination des garçons et des jeunes hommes en complément des stratégies actuelles est également étudié. Enfin, dans un quatrième modèle, nous avons considéré le cancer de la zone anale (chez les femmes) dont 80% des cas sont liés aux génotypes 16/18 (couverts par les 2 vaccins). La structure de ce modèle est identique au modèle appliqué au cancer du col de l'utérus. Il est calibré sur des données françaises.

Le plan de ce manuscrit est le suivant : un premier chapitre décrit le contexte de santé publique actuel des infections à HPV. L'épidémiologie de l'histoire naturelle des infections à Papillomavirus est développée, un Etat de l'Art sur les modélisations appliquées à l'HPV permet de faire un état des lieux des publications ayant étudié l'impact de la vaccination anti-HPV en utilisant la modélisation dynamique. Dans un second chapitre intitulé *Modélisations*, les principes généraux de la méthodologie utilisée sont rappelés. Les premiers modèles développés sont introduits. Une analyse théorique de l'un des modèles est réalisée puis les modèles plus complexes intégrant une structure d'âge et de comportement sexuel sont explicités. La méthode d'estimation des paramètres inconnus, c'est à dire l'étape appelée calibration, est décrite. Puis l'impact de la vaccination sur la prévalence des infections

à HPV pour les géotypes couverts par le vaccin quadrivalent (6/11 et 16/18) dans la population française, sur l'incidence du cancer de col de l'utérus et du cancer de la zone anale chez les femmes française est détaillé. L'impact de variations de certains paramètres est étudié dans des analyses de sensibilité (paramètres épidémiologiques, paramètres de vaccination). Enfin, les méthodes utilisées et les résultats sont discutés dans un dernier chapitre, des perspectives pour des travaux futurs de recherche sont proposés.

Chapitre 1

Contexte de Santé Publique

Dans ce chapitre, nous présentons le contexte de santé publique relatif aux infections à Papillomavirus Humain. Nous décrivons d'abord l'épidémiologie des infections à HPV, avec notamment le rôle de ces infections sur certains cancers. Ensuite, nous présentons un Etat de l'Art permettant de faire le point sur les modèles mathématiques qui ont été publiés concernant l'impact de la vaccination.

1.1 Epidémiologie des infections à Papillomavirus Humain

1.1.1 Les Papillomavirus

Les papillomavirus humains (HPV) appartiennent à une famille de virus récemment reconnue et appelée Papillomaviridae. Une centaine de génotypes sont identifiés chez l'homme, il existe également des Papillomavirus chez les animaux [9]. Ces virus peuvent se trouver en zone cutanée ou sur les muqueuses. Parmi les HPV muqueux, les génotypes d'HPV à bas risques oncogène (dont HPV 6 et 11) sont responsables de lésions ano-génitales bénignes (condylomes génitaux), tandis que les génotypes d'HPV à haut risque oncogène (comme HPV 16 ou 18) sont associés aux lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et à d'autres cancers de la zone anogénitale et de la tête et du cou [9]. Les infections à HPV touchent une grande majorité d'hommes et de femmes au cours de leur vie. Les infections à HPV sont les infections transmises sexuellement (IST) les plus fréquentes et sont le plus souvent asymptomatiques. Soixante-dix pour cent des femmes et des hommes sexuellement actifs sont infectés au cours de leur vie [10]. Le génotype 16 est le plus courant [11, 12].

La prévalence de l'HPV est particulièrement élevée chez les jeunes femmes [13], le pic est atteint pour les classes d'âge 15-19 ans ou 20-24 ans selon les études. Les jeunes femmes s'infectent très rapidement après leur premier rapport sexuel, alors que chez les hommes la proportion d'hommes infectés varie moins en fonction de l'âge [14]. Un autre facteur de risque pour l'infection à HPV est le comportement sexuel. La multiplicité des partenaires sexuels augmente le risque d'être infecté [14].

1.1.2 Rôle des infections à HPV sur le cancer du col de l'utérus

Les études épidémiologiques sur les infections à Papillomavirus Humain (HPV) établissent le rôle de ces virus comme facteur causal du cancer du col de l'utérus [15]. Dans 80% des cas d'infection à HPV, l'infection n'est plus détectée au bout de quelques mois. Mais dans les 20 % restant l'infection devient persistante et en l'absence de dépistage ces infections peuvent évoluer jusqu'au cancer du col de l'utérus [9]. Chaque année, dans le monde, 500.000 femmes sont touchées par ce cancer [16]; la mortalité s'élevait à 260.000 décès en 2005. Ces infections sont aussi à l'origine d'autres cancers de la zone ano-génitale (vagin, vulve, anus, penis), de papillomatoses respiratoires récurrentes (PRR) et de verrues génitales chez les femmes mais également chez les hommes. Plus récemment, les infections à HPV ont été mises en cause dans certains cancers de la tête et du cou [6].

En France, environ 3.000 nouveaux cas de cancer du col utérin et 1.000 décès par cancer du col ont été estimés pour l'année 2005 [17]. Le cancer du col de l'utérus se situe au dixième rang des cancers féminins par sa fréquence, cependant le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer depuis les années 80, probablement grâce au développement du dépistage. Les projections estimées, sous l'hypothèse d'une tendance à la décroissance, prédisent un nombre de 2.810 nouveaux cas annuel de cancer du col de l'utérus en France pour l'année 2011 [18]. Ce cancer bénéficie d'un dépistage opportuniste en France, il vise les femmes âgées de 25 à 65 ans sous la forme d'un frotti cervico-utérin tous les 3 ans. A l'heure actuelle, ce dépistage n'est organisé que dans certains départements (initialement : Isère, Martinique, Bas-Rhin et Haut-Rhin, et plus récemment : Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-dôme, Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion et le Val-de-Marne). La couverture du dépistage n'est pas optimale. Le taux de couverture moyen était

1.1. EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

de 58,7% pour la période 2003-2005 [19]. Mais des disparités existent selon les classes d'âge, la couverture du dépistage est meilleure chez les femmes âgées de moins de 60 ans.

1.1.3 Les vaccins

Actuellement, deux vaccins prophylactiques permettant de prévenir certaines infections à HPV sont disponibles en France. Le GARDASIL / SILGARD (laboratoire Sanofi Pasteur MSD) prévient les génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18. Les génotypes 16 et 18 sont les plus « agressifs » et sont incriminés dans 70% des cancers du col de l'utérus [15] et dans 80% des cancers sur la zone anale [20]. Les autres cas de cancers sont dus à d'autres génotypes non couverts par le vaccin. Les génotypes 6 et 11 sont à l'origine de lésions bénignes du col et de condylomes acuminés sur la zone ano-génitale. Ce vaccin quadrivalent a été commercialisé en France à la fin de l'année 2006 et il est remboursé depuis juillet 2007. Le CERVARIX (laboratoire GlaxoSmithKline) est un vaccin bivalent qui a été commercialisé en 2008, il protège des génotypes 16 et 18.

Les études FUTURE, pour le vaccin quadrivalent, [21, 22] et PATRICIA [23], pour le vaccin bivalent, ont montré la très grande efficacité de ces vaccins dans la prévention des infections à HPV et des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes filles « naïves », c'est-à-dire celles qui n'ont pas encore été en contact avec ces infections. Cependant, l'efficacité est moindre lorsque les jeunes femmes ont déjà une vie sexuelle active, les vaccins prophylactiques ne procurant pas d'effets thérapeutiques [24].

L'efficacité du vaccin quadrivalent dans la prévention des infections à HPV, des lésions précancéreuses (bas grade et haut grade) de la zone ano-génitale (vagin, vulve, anus) et des verrues génitales chez les femmes a également été démontrée [25, 21, 22, 26, 27, 28, 29]. Le vaccin bivalent est probablement efficace sur toute la zone ano-génitale chez les femmes mais seulement l'efficacité sur la zone anale a été publiée [30]. Plusieurs études ont montré l'efficacité du vaccin quadrivalent chez les hommes [31, 32, 33, 34]. Un impact de la vaccination sur l'incidence des cancers de la tête et du cou est également attendu.

L'âge cible de la vaccination diffère selon les pays. Aux Etats-Unis, les CDC ("Centers for Disease Control") recommandent la vaccination pour les jeunes filles et les femmes âgées de 11 à 26 ans avec le vaccin quadrivalent afin de prévenir les cancer du col de l'utérus,

les lésions pré-cancéreuses et les verrues génitales qui sont causés par les génotypes 6, 11, 16 et 18, et plus récemment les recommandations ont été étendues aux garçons et jeunes hommes en prévention des cancers masculins liés à l'HPV et des verrues génitales [35]. En France, le Comité Technique des vaccinations et le Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France recommandent, "dans la perspective de la prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ; et recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle" [36]. D'autres pays européens proposent la vaccination dès l'âge de 12 ans (European Cervical Cancer Association) [37].

La durée de l'immunité vaccinale n'est pas connue pour l'instant, la nécessité d'introduire un rappel dans le schéma vaccinal dépendra du maintien ou non d'un niveau suffisant d'anti-corps chez les vaccinés. Les vaccins permettant de prévenir les génotypes d'HPV 16 et 18 pourraient fournir une immunité croisée contre d'autres génotypes non-couverts par le vaccin, notamment les génotypes 31 et 45, qui sont "proches" dans l'arbre phylogénique [38, 39, 40, 41]. Les 2 vaccins disponibles sont prophylactiques et n'ont pas d'effets sur les femmes qui sont déjà infectées par ces génotypes [24], des vaccins thérapeutiques font actuellement l'objet d'essais cliniques.

1.2 Etat de l'Art

De nombreux modèles mathématiques ont étudié les maladies transmissibles comme la rubéole, la rougeole, la varicelle, la grippe et plus récemment le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH)[42, 43, 44, 45]. Depuis que les vaccins permettent de prévenir certains types d'infections à HPV, de nombreux modèles compartimentaux appliqués à la transmission de l'HPV ont été développés. L'objectif de ces modèles est d'estimer l'impact potentiel de la vaccination contre ces infections sur la prévalence des infections à HPV et des maladies liées à l'HPV. Dans le paragraphe suivant, nous décrivons les différentes approches qui peuvent être utilisées dans la modélisation des infections à HPV. Puis, nous

présentons les modèles publiés contenant une partie déterministe.

1.2.1 Différentes approches de modélisation

La quantité et la diversité des modèles d'épidémie de l'HPV peuvent être expliquées, d'une part, par les contextes de santé publique qui diffèrent suivant les pays sur lesquels les modèles sont calibrés, et d'autre part, par les incertitudes sur l'histoire naturelle des infections à HPV incluant la progression vers les maladies liées à l'HPV.

Les méthodes et les structures des modèles qui ont été publiés sont variées. L'histoire naturelle concernant les infections à HPV n'est pas complètement connue, notamment sur la durée des infections, la probabilité de s'infecter après avoir eu un contact avec un individu infecté, l'existence ou non d'une immunité naturelle après clairance virale. Il y a aussi des zones d'incertitude sur la carcinogenèse des cancers liés à l'HPV, par exemple sur les probabilités (spécifiques par âge) de progresser d'une infection vers des lésions précancéreuses et cancéreuses. De ce fait, dans les modèles développés, un certain nombre d'hypothèses doivent être posées. Les modèles, comme on le verra dans la partie 2 (Modélisations), peuvent aussi comporter différents niveaux de complexité suivant le nombre de strates considérées. L'âge, qui est une variable importante peut être considérée comme une variable continue, le modèle est alors représenté par un système d'équations aux dérivées partielles (EDP), ou comme une variable discrète, le système développé est constitué d'équations différentielles ordinaires (EDO) par rapport au temps, le modèle est alors stratifié sur l'âge sous forme de classes d'âge (c'est l'approche qui a été utilisée dans ce travail de thèse). Les méthodes utilisées sont variées : certains auteurs ont utilisé des modèles centrés sur l'individu (modèles de cohortes), d'autres des modèles macroscopiques (déterministes) et enfin quelques modèles hybrides mélangeant ces approches ont été publiés. Les modèles stochastiques prennent en compte le hasard pour la survenue d'un événement, les différents événements possibles sont générés de manière aléatoire selon la probabilité qu'ils surviennent, ce qui se peut être le cas d'épidémie dans de petites populations. Les modèles déterministes prédisent des événements survenant en moyenne dans de grandes populations.

Dans certains modèles utilisant des cohortes, la transmission de l'infection n'est pas dy-

namique mais statique. Les modèles de cohortes utilisés dans les analyses d'économie de la santé font souvent cette hypothèse en utilisant des modèles linéaires. Or dans la modélisation de la transmission de maladies infectieuses, le processus est fondamentalement non-linéaire. Par exemple, dans le cas de l'HPV, une réduction de moitié du niveau de prévalence endémique des infections à HPV n'entraînera pas nécessairement une diminution de moitié de l'incidence du cancer du col de l'utérus ou des cancers liés à l'HPV. Cela découle du fait que le taux de propagation de l'infection est déterminé d'une part par le taux de contact entre les individus susceptibles et les individus infectés, et d'autre part par la proportion d'infectés qui est elle même une fonction du taux de transmission du virus. L'incidence d'un cancer lié à l'HPV pourrait être plus que divisée par 2 si l'épidémie est fragile ; divisée de moins d'une moitié si l'épidémie a le potentiel de se propager largement ; ou pourrait devenir très faible si l'épidémie est proche de la valeur seuil de maintien de celle-ci. Cette complexité nécessite l'utilisation de modèles non-linéaires qui décrivent ces relations entre le risque et l'incidence des maladies [46]. Dans les modèles dits statiques, la force de l'infection qui représente les cas incidents d'infection est une constante alors que dans les modèles dynamiques, la force de l'infection prend en compte la transmission de l'infection dans la population. Dans les modèles dynamiques, la force de l'infection dépend, d'une part, de la probabilité de s'infecter après contact avec un individu infecté, éventuellement en prenant en compte le comportement des individus ; par exemple dans le cas de maladies sexuellement transmissibles, on prend en compte le comportement sexuel des individus en modélisant les contacts sexuels. Celle-ci sera prise en compte dans les modèles « cancer du col de l'utérus » et « cancer zone anale », développés dans ce travail de thèse, sous forme de matrices de contact qui décrivent comment les individus se mélangent selon leur âge et leur comportement sexuel. La force de l'infection dépend également de la proportion d'individus infectés (prévalence de l'infection), dans le cas de la modélisation d'une transmission hétérosexuelle, la prévalence de l'infection dans la population de sexe opposé est prise en compte dans la force de l'infection.

Dans les modèles dynamiques, la probabilité qu'un individu s'infecte dépend de son comportement sexuel et de la distribution de l'infection dans la population. Ces modèles permettent de mieux apprécier l'impact potentiel de stratégies vaccinales dans la population

et de plus, permettent de prendre en compte l'immunité de groupe (protection indirecte de certain individus non vaccinés grâce la vaccination d'autres individus).

1.2.2 Revue de littérature des modèles dynamiques appliqués à l'HPV

La littérature autour de la modélisation dynamique des infections à HPV étant abondante, nous ne présentons ici que les modèles incluant une partie déterministe. Certains de ces modèles contiennent des analyses médico-économiques dites "coût-efficacité". Les scénarios sont associés à des « années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie » (QALYs : Quality adjusted life years) et les coûts incrémentaux associés. Les stratégies vaccinales retenues par les autorités de santé publique sont alors celles qui sont le plus "coût-efficaces". La revue de littérature publiée de Dasbach en 2006 [47] donne une vision d'ensemble des modèles HPV publiés mais ne contient pas les articles les plus récents.

Parmi les modèles ayant utilisé une approche déterministe appliqué à la transmission des infections à HPV :

- Plusieurs articles ont présenté des modèles hybrides combinant une partie déterministe pour la transmission des infections à HPV et une partie stochastique pour la progression vers le cancer du col de l'utérus. Hugues *et al.* [48] ont développé un modèle de type Susceptible-Infecté-Retiré (SIR) pour la transmission hétérosexuelle incluant 3 groupes d'activités sexuelles, leur objectif était d'explorer les effets d'un vaccin contre un type d'HPV sur la prévalence endémique d'HPV 16 atteinte à l'équilibre du modèle dans la population. Un premier modèle de type déterministe modélisait la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 16 en prenant en compte la vaccination et un second modèle simulait une cohorte de femmes pour voir l'impact de la vaccination sur les cancers du col de l'utérus; Taira *et al.* [49] ont estimé les programmes de vaccination pour les Etats-Unis en utilisant un modèle déterministe de transmission des infections à HPV de type Susceptible-Infecté-Susceptible (SIS) stratifié sur l'âge et sur le comportement sexuel combiné avec un modèle de décision pour l'évolution vers le cancer du col de l'utérus; Kim *et al.* [50] ont estimé le rapport coût-efficacité de l'inclusion des garçons dans le programme de vaccination au Brésil comparé à la vaccination des jeunes filles seulement. Un modèle dynamique prenant en compte l'âge et le comportement sexuel a été développé pour décrire l'impact

de la vaccination sur la prévalence des infections à HPV 16 et 18, les réductions attendues ont été incorporées ensuite dans un modèle de Markov qui simulait la progression des infections à HPV 16 et 18 vers les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus chez les femmes brésiliennes.

D'autres auteurs ont développé des modèles de l'histoire naturelle des infections à HPV purement déterministes : Bogaards *et al.* [51] ont développé un modèle de transmission hétérosexuelle (EDO) de l'HPV uniquement stratifié sur le genre (homme/femme) afin de déterminer la meilleure stratégie vaccinale en fonction de la cible de la vaccination. Ce modèle n'est pas stratifié sur l'âge ou sur le comportement sexuel et se limite au statut des individus par rapport à l'infection à HPV sans inclure la progression vers le cancer.

Brown *et al.* [52] ont développé un modèle déterministe simple contenant 7 compartiments afin d'évaluer différentes stratégies de vaccination, dont celle des garçons, selon leur impact sur la prévalence de l'HPV. Barnabas *et al.* [53] ont exploré les effets d'un vaccin multivalent contre l'HPV en utilisant un modèle SIR qui incluait le comportement sexuel, le tabagisme et l'âge comme une variable continue. Le modèle incluait les compartiments liés à la progression vers le cancer du col de l'utérus, ce modèle était représenté par un système intégro-différentiel, l'âge était considéré comme une variable continue (EDP) ; la même approche concernant la modélisation de l'âge comme une variable continue a été utilisée par Baussano *et al.* [54]. Elbasha *et al.* [55, 56, 57, 58] ont développé de nombreux modèles déterministes pour la transmission des 4 géotypes d'HPV couverts par le vaccin quadrivalent dans le but d'estimer l'impact épidémiologique et économique de la vaccination sur les incidences des cancers liés à l'HPV aux Etats-Unis. Ces modèles incluent de nombreuses strates et sont d'une complexité importante. Par exemple, pour le modèle pour le cancer du col de l'utérus, un système de 7193 EDO est développé [56]. Dans la modélisation déterministe, chaque maladie doit être considérée séparément, Elbasha *et al.* ont développé des modèles pour chaque type de maladie liée à l'HPV : verrues génitales et PRR (liées à HPV 6/11), cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin chez les femmes, de l'anus chez les hommes et les femmes et du pénis chez les hommes.

L'impact épidémiologique de la vaccination a été estimé dans ces modèles. Malgré leurs différences structurelles, les résultats mettaient en évidence l'importance de la diminution

du niveau de prévalence des infections à HPV couverts par les vaccins, et de l'incidence du ou des cancers liés à ces infections dans un délai de quelques décennies [47]. Par exemple, Barnabas *et al.* estiment que le fait de vacciner 90% des jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle a le potentiel de diminuer l'incidence du cancer du col de l'utérus lié à HPV 16 de 91% [53]. Ce résultat est retrouvé dans le modèle d'Elbasha *et al.* appliqué au contexte de la Norvège [59]. Ce même modèle, utilisé dans le contexte des Etats-Unis, prédit une diminution de 83 % de l'incidence des verrues génitales et de 78% de l'incidence du cancer du col de l'utérus, pour les cas liés aux génotypes couverts par le vaccin quadri-valent [56]. Une diminution de 61,8% de l'incidence du cancer du col de l'utérus est estimée par le modèle de Taira *et al.* [49].

Cependant, les résultats des différentes modélisations pouvaient être différents en terme de stratégies de vaccination lorsqu'il fallait définir la population « cible » de la vaccination. Les modèles ayant considéré uniquement les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus ont conclu à un impact plus important de la vaccination en considérant des stratégies de vaccination chez les femmes uniquement. Les modèles déterministes qui ont considéré l'impact de la vaccination sur toutes les pathologies liées à l'HPV (cancers masculins et féminins, verrues génitales et PRR) ont, quant à eux, conclu au bénéfice de la vaccination des garçons [58]. De plus, la manière dont l'histoire naturelle est modélisée (modèles SIS, SIR, SIRS) a un impact non négligeable sur le comportement asymptotique des modèles, les modèles de type SIS prédisent un impact plus important de la vaccination par rapport aux modèles de types SIRS et SIR [60].

Parmi les différentes publications citées plus haut, les modèles étaient basés sur des simulations numériques et proposaient peu de résultats analytiques. L'étude théorique des modèles dynamiques est importante car elle permet de mieux comprendre la dynamique des modèles, de s'assurer que le modèle est valide et que les prédictions sont fiables. Dans le cas de la modélisation déterministe, selon les valeurs des paramètres et des variables qui sont utilisées à l'initialisation du modèle, si celui-ci est stable, les trajectoires du modèle vont converger soit vers un point d'équilibre endémique, soit vers un point d'équilibre d'absence d'épidémie. Les résultats obtenus pourront alors être considérés comme valides et être utilisés par les autorités de santé comme un outil d'aide à la prise de décision, no-

tamment lorsque des mesures de contrôle sont envisagées. Au contraire, si le comportement du modèle est instable au niveau asymptotique, les résultats de la modélisation ne pourront pas être pris en compte pour formuler des décisions de santé publique.

Dans certains modèles développés pour d'autres maladies transmissibles, les systèmes d'équations différentielles qui décrivent l'évolution des épidémies ne sont pas globalement asymptotiquement stables, de multiples points d'équilibre coexistent, notamment endémiques [61, 62].

Cette absence d'étude théorique dans la littérature peut être expliquée par la complexité des modèles développés qui rend difficile l'étude de la stabilité locale et globale des points d'équilibre. Seulement, quelques modèles ont fait l'objet d'une étude théorique. Deux articles ont étudié la stabilité locale et globale [55, 63] d'un modèle simple décrivant la transmission hétérosexuelle des infections à HPV en prenant en compte la vaccination, sans inclure de classes d'âge ou la progression vers le cancer. Le troisième article du même auteur étudiait les interactions entre les différents types d'HPV pour estimer l'efficacité de programmes de vaccination [64] et incluait une analyse de la stabilité du système. Brown et White [52] ont estimé le nombre de reproduction de base et le nombre de reproduction effectif (avec prise en compte de la vaccination) dans un modèle contenant 7 compartiments dans le but de fournir une condition sur la couverture vaccinale nécessaire selon le genre pour l'éradication des infections à HPV (géotypes couverts par les vaccins). La stabilité locale des points d'équilibre était également étudiée.

En conclusion, les approches stochastiques et déterministes ont été utilisées dans les modèles publiés appliqués à la transmission des infections à HPV. Dans le cadre de ce travail de thèse, l'approche déterministe a été choisie. Parmi les modèles HPV de type déterministes, peu d'entre eux ont pris en compte une structure d'âge et de comportement sexuel ou la progression de l'infection vers le cancer. Notre objectif est d'estimer l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des infections à HPV en France. Pour cela, nous avons développé 4 modèles dynamiques (déterministes). Une analyse du comportement asymptotique de l'un des modèles appliqué à la transmission de l'HPV que nous avons développé est présenté dans la partie 2.2. Cette étude est réalisée sur un modèle simplifié comportant peu d'équations. Cependant, même avec un modèle simple, la démonstration rigoureuse de

1.2. ETAT DE L'ART

la stabilité locale et globale des points d'équilibre peut s'avérer complexe, le recours à des simulations permet de conforter les hypothèses de stabilité en l'absence de preuves. Deux modèles plus complexes ont été ensuite développés. Ils sont stratifiés sur l'âge et sur le comportement sexuel, et prennent en compte la progression des infections vers le cancer (cancer du col de l'utérus et cancer de la zone anale).

1.2. ETAT DE L'ART

Chapitre 2

Modélisations

2.1 Modèles compartimentaux

Dans cette partie, les méthodes qui ont été utilisées dans les différents modèles de transmission des infections à HPV seront décrites. La théorie de base des modèles d'épidémies compartimentaux est d'abord rappelée, afin de motiver la complexification de ces modèles qui est nécessaire pour l'application à l'épidémie des infections à HPV. Les structures des modèles développés seront décrites ainsi que les hypothèses posées. Puis, l'analyse théorique de l'un des modèles est présentée. Les méthodes d'estimations des solutions utilisées dans l'implémentation sont également détaillées. Enfin, les modèles appliqués au cancer du col de l'utérus et au cancer anal chez les femmes françaises sont détaillés avec la méthode pour prendre en compte l'âge et le comportement sexuel.

2.1.1 Généralités sur les modèles d'épidémies

La plupart des modèles épidémiques sont basés sur la division de la population d'hôtes en un petit nombre de compartiments, chacun contenant les individus qui sont identifiés selon leur statut vis à vis de la maladie. On peut ainsi considérer des compartiments pour les hommes et les femmes, cela peut aussi être les moustiques dans des modèles pour la malaria par exemple. Dans ce travail de thèse, pour la modélisation des épidémies ne seront considérées que le cas où l'infection se propage de manière directe entre individus infectieux (infectés) et individus susceptibles (pas de vecteurs d'épidémie). On distingue ainsi plusieurs schémas possibles. Par exemple, dans le modèle SIR, on considère 3 compartiments :

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

- Susceptibles : les individus qui n'ont pas d'immunité contre l'agent infectieux et qui peuvent s'infecter s'ils sont exposés.
- Infectieux : les individus qui sont actuellement infectés et peuvent transmettre l'infection aux susceptibles avec lesquels ils sont en contact.
- Retirés : les individus qui sont immunisés contre l'infection, et de ce fait n'affectent pas la dynamique de la transmission quand ils sont en contact avec les autres individus.

Traditionnellement, on note les nombres d'individus dans chaque compartiment S , I , R respectivement. La population totale d'hôtes est $N=S+I+R$. C'est le modèle proposé par Kermack et Mc Kendrick en 1927 [65]. Un système d'équations différentielles non-linéaires décrit l'évolution de la taille des compartiments dans le temps et suppose que :

1. les contacts se produisent de manière homogène. On en déduira une action de masse où le nombre de nouveaux cas sera proportionnel à S et à I : βSI , β étant le taux d'infection,
2. les individus infectés quittent le compartiment I au taux αI , par unité de temps,
3. il n'y a pas d'influence extérieure sur la population,
4. il n'y a pas de temps de latence entre l'infection et le moment où les individus infectés deviennent infectieux.

De ces hypothèses, on déduit le système non-linéaire d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}S' &= -\beta SI \\I' &= \beta SI - \alpha I \\R' &= \alpha I\end{aligned}$$

A ce niveau on peut résoudre le système de manière analytique [65].

D'autres schémas sont utilisés selon l'histoire naturelle de la maladie infectieuse que l'on veut modéliser (figure 1). Certaines maladies infectieuses, notamment celles causées par des bactéries (tuberculose, méningite, gonorrhée), n'induisent pas d'immunité naturelle après guérison, dans ce cas un modèle de type Susceptible-Infecté-Susceptible (SIS) est utilisé. Toutes les configurations peuvent être envisagées : existence d'un compartiment lié au temps d'exposition à la maladie (Susceptible-Latent(Exposé)-Infecté-Retiré, SEIR), retour

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

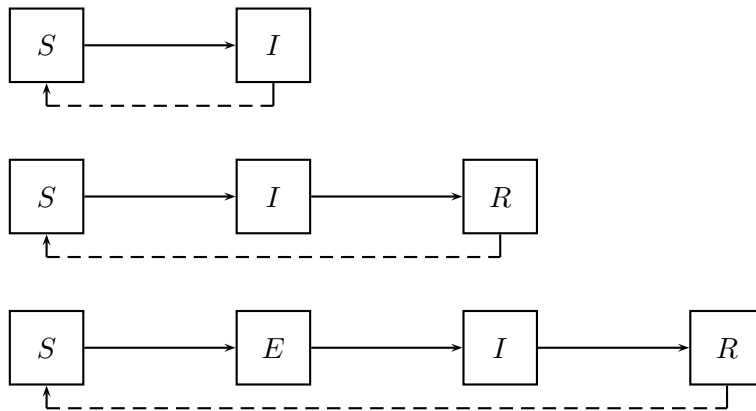


FIGURE 1 – Diagrammes de flux de type : Susceptible-Infecté (SI), Susceptible-Infecté-Retiré (SIR) et Susceptible-Latent-Infecté-Retiré (SEIR).

dans le compartiment de susceptible après perte de l'immunité naturelle ($SIR \rightarrow S$).

Ce modèle de base est ensuite complexifié afin de prendre en compte des éléments qui se rapprochent le plus de la réalité, c'est-à-dire du contexte épidémiologique. On peut prendre en compte la dynamique de la population en intégrant les naissances et les morts. Le même statut vis-à-vis de la maladie ou de l'infection peut être décomposé en différents sous-groupes, appelés strates. Ainsi, le genre (Homme/Femme), l'âge (classes d'âge), le comportement sexuel (par exemple le nombre moyen de partenaires annuels), des mesures de contrôle de l'épidémie (dépistage, traitement, vaccination) sont autant de stratifications utilisées dans les modèles d'épidémies afin de se rapprocher le plus de la réalité épidémiologique de la maladie étudiée.

A noter que la question de la stratification sur l'âge peut être modélisée différemment si on considère l'âge comme une variable continue, le modèle est alors représenté par un système d'équations aux dérivées partielles (par rapport au temps et à l'âge). La prise en compte de ces éléments va multiplier le nombre d'équations du système et de ce fait rendre impossible l'estimation des solutions de manière analytique. On a alors recours à des logiciels qui permettent d'estimer les solutions de ces systèmes d'équations (Scilab, Matlab, Mathematica, R,...).

L'utilisation de modèles compartimentaux comporte certaines limites, les individus ne peuvent être à tout instant que dans un compartiment. Tous les cas de figures doivent

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

donc être considérés dans les différents compartiments. Ce qui implique une augmentation rapide du nombre d'équations avec la complexification du modèle, incluant de nombreuses strates. Cela n'est pas sans incidence sur les difficultés liées à l'implémentation du modèle. L'utilisation de modèles d'épidémie permet de comprendre la dynamique de maladies infectieuses. Un paramètre important en épidémiologie mathématique des maladies infectieuses est le **nombre de reproduction de base**, noté \mathcal{R}_0 , qui est aussi nommé taux de reproduction de base. Il permet de mesurer la transmissibilité d'une maladie infectieuse. Il est défini comme étant le nombre moyen de cas secondaires d'infections liés à l'introduction d'un individu (pendant sa période infectieuse) dans une population entièrement constituée d'individus susceptibles [66, 67]. Ce paramètre est une valeur seuil qui permet de prédire si une épidémie va se propager ou s'éteindre. Ainsi, si la valeur de \mathcal{R}_0 est supérieure à 1, il y aura propagation de l'épidémie, puisque un individu infecté produit en moyenne plus d'un nouvel infecté au cours de sa période infectieuse, alors que dans le cas où \mathcal{R}_0 est inférieur à 1, l'infection ne se propage pas. Les valeurs de \mathcal{R}_0 dépendent des maladies. Le tableau 1 donne pour différentes maladies les valeurs du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 ainsi que la proportion estimée d'individus qu'il faut vacciner (p) pour enrayer l'épidémie.

Infection	Lieu	époque	\mathcal{R}_0	Valeur de p en %
Variole (Smallpox)	pays développés avant	les compagnes globales	3-5	70-80
Rougeole (Measles)	Angleterre et Pays de Galles USA (divers endroits)	1956, 1968 1910, 1930	13 12-13	92 92
Coqueluche (Whooping cough)	Angleterre et Pays de Galles Maryland (USA)	1942, 1950 1908, 1917	17 13	94 92
Rubéole (German measles)	Angleterre et Pays de Galles Allemagne de l'Ouest	1979 1972	6 7	83 86
Diphtérie (Diphtheria)	USA (plusieurs endroits)	1910-1947	4-6	≈ 80
Scarlatine (Scarlet fever)	USA (plusieurs endroits)	1910-1930	5-7	≈ 80
Poliomyélite (Poliomyelitis)	Hollande USA	1960 1955	6 6	83 83
Varicelle (Chickenpox)			10-12	≈ 91
Oreillons (Mumps)	USA (plusieurs endroits)	1912-1916 et 1943	4-7	≈ 80
Malaria			> 100	99

Tableau 1 – Estimations du nombre de reproduction de base suivant les maladies

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

La valeur du nombre de reproduction de base ne peut pas toujours être estimée de manière directe. La modélisation mathématique de la transmission d'une infection permet d'estimer cette quantité. Une technique à base de calcul matriciel (appelée la Next Generation Matrix) sera décrite dans la partie 2.2.

Quand des mesures de contrôle des maladies sont disponibles, par exemple la vaccination, la propagation de l'épidémie peut être étudiée en estimant le nombre de reproduction qui prend en compte cette mesure de contrôle, il est alors appelé nombre de reproduction effectif (Effectuated reproduction number, en anglais) ou nombre de reproduction avec prise en compte de la vaccination (Vaccinated reproduction number). Son expression analytique peut permettre de déterminer quelle proportion de la population (taux de couverture vaccinale) doit être vaccinée afin que l'épidémie soit « éradiquée ». On comprend bien l'intérêt de l'estimation de ce paramètre dans les prises de décisions en terme de stratégies vaccinales par les décideurs de Santé Publique. Par exemple, la petite vérole ou variole (maladie très contagieuse et immunisante dont 15% de cas sont mortels) a été éradiquée en partie grâce à la campagne de vaccination massive organisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dès 1958. Les épidémiologistes avaient estimé qu'il fallait vacciner 80% de la population pour éradiquer la variole. Une stratégie de surveillance-endiguement complémentaire à la vaccination à base de recherche active des malades, de la surveillance des contacts et leur isolement avait également été mise en place.

D'autres formules concernant le nombre de reproduction de base pour des maladies vectorielles, comme la malaria par exemple, ont été présentées dans les travaux de Ross (1911) et MacDonald (1957) [68, 69]. R. Ross a développé des modèles compartimentaux pour la transmission du paludisme et a mis en évidence dans son « Théorème du Moustique » la valeur seuil en dessous de laquelle le paludisme disparaîtrait (le nombre de reproduction de base).

Depuis le développement des premiers modèles mathématiques en épidémiologie des maladies infectieuses au début du XXI^{ème} siècle (Ross, Kermack et Mc Kendrick), de nombreux mathématiciens ont analysé les systèmes d'équations différentielles non-linéaires liés à ces modèles. On peut citer les travaux de : Bailey (1975), Hirsch et Smale (1974) [70, 71]. Cependant ces travaux reposaient sur des études théoriques et étaient réservés à des ma-

thématiciens. Puis, avec le développement des ordinateurs et l'accès aux logiciels informatiques, on a pu estimer les solutions des systèmes d'équations différentielles de plus en plus complexes et voir les résultats sur des graphiques. De nombreux ouvrages sont dédiés aux modèles mathématiques appliqués notamment à l'épidémiologie des maladies infectieuses : Hirsch, Smale et Devaney (2003), Brauer et Castillo-Chavez (2000), Anderson et May (1991) [72, 73, 74].

2.1.2 Modèles de transmission des infections à Papillomavirus Humain

Le modèle de base (Kermack et Mc Kendrick) vu dans la partie précédente comportait peu d'équations et représentait une version très simplifiée de l'histoire naturelle d'une maladie infectieuse. Dans la modélisation de la transmission de maladies infectieuses sexuellement transmissibles, le premier élément à prendre en compte est le genre puisque l'on modélise une transmission sexuelle (hétérosexuelle dans notre cas).

Dans un premier temps, deux modèles appliqués à la transmission hétérosexuelle des infections à Papillomavirus Humain sont développés. Ceux-ci prennent en compte la dynamique de la population sexuellement active (entrées/sorties de la population sexuellement active), le genre (Homme/Femme). Puisque notre objectif est d'estimer l'impact de la vaccination contre les infections à Papillomavirus Humain sur la réduction de la prévalence des infections à HPV, le statut vis-à-vis de la vaccination est également pris en compte.

Les étapes sont les suivantes : une revue de la littérature est réalisée afin de spécifier les valeurs des paramètres d'entrées. On retrouve deux types de paramètres d'entrées : il y a les stocks initiaux dans chaque compartiment (le nombre de personnes susceptibles et infectées) ; d'autre part, les paramètres d'entrées et de sorties des compartiments qui reflètent les mouvements démographiques (entrées et sorties du modèle) et la dynamique de l'infection (transfert entre les différents états de santé). Les paramètres liés à la dynamique de l'infection sont les taux d'infection (selon le genre), le taux de clairance virale. Le taux de clairance virale est estimé à partir de l'inverse de la durée moyenne de l'infection, les taux d'infection sont estimés dans la partie calibration.

Ensuite, dans une seconde étape, un système d'équations différentielles ordinaires est développé et implémenté dans Scilab pour chacun des 2 modèles « infection ». L'étape de

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

calibration du modèle sans vaccination permet d'estimer certains paramètres inconnus ou que l'on souhaite faire varier (par exemple dans le cas d'un paramètre dont l'estimation est incertaine ou lorsque la revue de littérature fournit des estimations hétérogènes). De nombreuses combinaisons de ces paramètres sont testées, celles qui permettent de reproduire le niveau de prévalence endémique observé sont retenues. Les valeurs les plus probables comparées à celles disponibles dans la littérature sont validées et utilisées dans les analyses. Le modèle complet avec vaccination permet de prédire l'impact de différents scénarios de vaccination sur la prévalence des infections à HPV. Des analyses de sensibilité sont réalisées pour estimer l'impact de l'imprécision dans les estimations des paramètres sur les prédictions.

Nous présentons en détail les deux modèles « Infection » dans les paragraphes suivants.

Modèle « Infections HPV 6/11 et 16/18 »

Le premier modèle qui a été développé dans le cadre de ce travail de thèse décrit la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 6/11 et 16/18 (couverts par le vaccin quadrivalent) dans la population sexuellement active. Le but de ce travail est de : développer et de calibrer un modèle dynamique de l'histoire naturelle des infections à HPV pour les génotypes couverts par le vaccin quadrivalent, puis d'évaluer la sensibilité des prédictions du modèle par rapport à l'incertitude des paramètres et enfin d'estimer l'efficacité potentielle de la vaccination contre l'HPV sur la prévalence des infections à HPV. Les génotypes non-oncogènes 6 et 11 sont modélisés conjointement, ainsi que les génotypes oncogènes 16 et 18. Le diagramme de flux est représenté sur la figure 2.

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

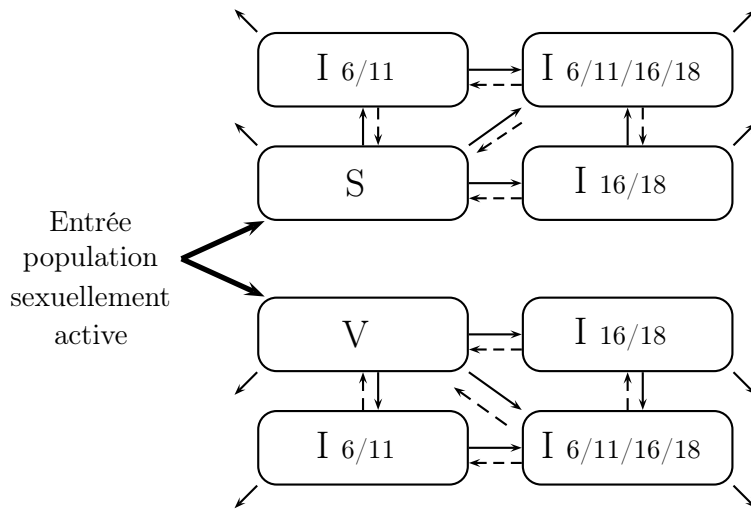


FIGURE 2 – Diagramme de flux du modèle HPV 6/11/16/18

Les individus entrent dans la population sexuellement active en étant vacciné ou non. Ils intègrent les compartiments de susceptibles S (non vaccinés) ou susceptibles vaccinés V selon leur état vaccinal. Les sujets non vaccinés peuvent s’infecter à un certain taux appelé « Taux d’infection » s’ils ont eu contact infectant avec un sujet infecté, ils intègrent alors les compartiments d’infectés par les différents génotypes 6/11, 16/18 ou 6/11/16/18. On suppose que les individus vaccinés peuvent s’infecter mais dans une moindre proportion que les non vaccinés. Lorsque l’infection pour un groupe de génotypes n’est plus détectée par les tests de dépistage existants, ce qui correspond soit à une disparition totale de l’infection, soit à une infection latente indétectable, les individus quittent le compartiment d’infectés de ce groupe de génotypes à un certain taux appelé « Taux de clairance virale ». On suppose de plus qu’il n’y a pas de perte de l’immunité vaccinale. On a besoin d’équations qui spécifient comment les tailles des compartiments changent dans le temps. Ce modèle est représenté par un système de 8 EDO non-linéaires. Une implémentation dans Scilab permet d’estimer les solutions du système en utilisant la méthode de Adams, cette méthode d’estimation est décrite dans le paragraphe 2.3. Le développement de ce premier modèle aide à la compréhension du comportement asymptotique des modèles déterministes. Une analyse de sensibilité utilisant le calcul des Coefficients de Corrélations Partielles de Rang (PRCC) est implémentée dans le logiciel R et met en évidence les paramètres les plus influents sur les

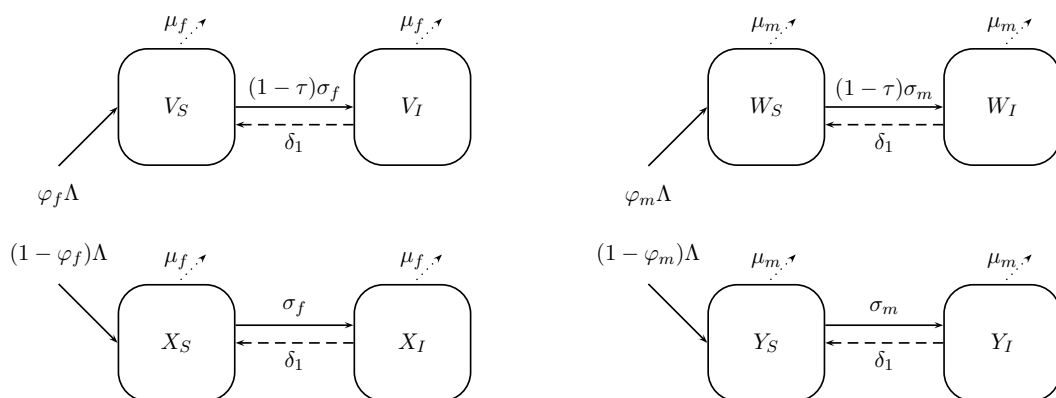
2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

prédictions du modèle. Ce sont les paramètres qui expriment la dynamique de l'infection (taux d'infection et taux de clairance virale) qui ont le plus d'impact sur les prédictions du modèle. Les taux de clairance virale étant estimé à partir des durées moyennes d'infection, ce résultat montre l'importance de l'utilisation de données épidémiologiques précises et représentatives de la population générale (en terme d'âge et de comportement sexuel). Les détails des travaux réalisés et des résultats obtenus pour ce modèle se trouvent en annexe (Annexe A.2).

Modèle « infections HPV 6/11 »

Un modèle qui décrit la transmission hétérosexuelle des infections à HPV pour les génotypes non-oncogènes 6/11 est développé. Les génotypes non-oncogènes 6 et 11 sont couverts par le vaccin quadrivalent et sont responsables de 90% des cas de condylômes génitaux chez les femmes et chez les hommes. La modélisation de la transmission des infections à HPV 6/11 permet d'estimer l'impact de la vaccination quadrivalente sur la prévalence de ces infections. Ce modèle est également développé dans le but d'étudier la stabilité du système. Ce modèle divise la population sexuellement active en compartiments (figure 3).

FIGURE 3 – Diagramme de flux pour le modèle appliqué à la transmission des infections à HPV 6/11.



La structure utilisée est de type Susceptible-Infecté-Susceptible (SIS). Il est admis que les génotypes non-oncogènes n'induisent pas d'immunité naturelle contre une réinfection

après clairance virale [9], les réinfections sont fréquentes. La vaccination est prise en compte. Les femmes non-vaccinées (respectivement vaccinées) rentrent dans la population sexuellement active dans le compartiment X_s (resp. V_s) selon un effectif constant $[(1-\varphi_f)\Lambda]$ (resp. $[\varphi_f\Lambda]$) et quittent tous les compartiments au taux μ . On suppose que les sorties de la population sexuellement active compensent les entrées pour que la taille de la population totale N du modèle soit constante à tout instant. De manière symétrique par rapport aux femmes, on considère les compartiments pour les hommes. Les hommes non-vaccinés (resp. vaccinés) rentrent dans la population sexuellement active dans le compartiment Y_s (resp. W_s) selon un effectif constant $[(1-\varphi_m)\Lambda]$ (resp. $[\varphi_m\Lambda]$) et quittent tous les compartiments au taux μ . Les individus susceptibles s'infectent (sur la zone ano-génitale) avec le virus HPV à un taux λ_m pour les hommes et λ_f pour les femmes, ce taux représente la **Force de l'infection**. Celle-ci dépend des taux d'infection (σ_m et σ_f) et de la prévalence de l'infection dans la population de sexe opposé. Les individus se déplacent dans les compartiments d'infectés : X_i pour les femmes (resp. V_i), Y_i pour les hommes (resp. W_i) dans la population non-vaccinée (resp. population vaccinée).

Les hypothèses suivantes sont posées : Les individus vaccinés peuvent s'infecter. Le degré de protection du vaccin est noté τ , le risque relatif pour un individu vacciné de contracter l'infection HPV est $(1-\tau)$. Cette hypothèse permet d'envisager qu'au niveau de la population, l'efficacité vaccinale n'est pas de 100%, si une partie de la population vaccinée a été infectée avant la première dose ou entre les doses, l'efficacité du vaccin est limitée (résultats d'efficacité dans les analyses « en intention de traiter »); Les individus vaccinés infectés sont autant infectieux que les infectés non-vaccinés. L'immunité vaccinale ne diminue pas au cours du temps. Pour l'instant, le recul étant de 5 années depuis la mise sur le marché du vaccin quadrivalent, les études sur l'efficacité du vaccin quadrivalent [29] montrent une persistance de l'efficacité du vaccin; Les femmes et les hommes ont une clairance virale au même taux δ , ils quittent les compartiments d'infectés et retournent dans les compartiments de susceptibles (pas d'immunité naturelle). Dans les études épidémiologiques, la durée des infections à HPV est rarement étudiée chez les hommes, il n'existe pas d'arguments biologiques qui pourraient laisser penser que les durées d'infections différent entre les hommes et les femmes.

2.1. MODÈLES COMPARTIMENTAUX

Le modèle est représenté par le système d'EDO suivant :

$$\begin{aligned}
 \frac{dX_S}{dt} &= (1 - \varphi_f)\Lambda - \lambda_f X_S + \delta X_I - \mu X_S \\
 \frac{dX_I}{dt} &= \lambda_f X_S - (\delta + \mu)X_I \\
 \frac{dY_S}{dt} &= (1 - \varphi_m)\Lambda - \lambda_m Y_S + \delta Y_I - \mu Y_S \\
 \frac{dY_I}{dt} &= \lambda_m Y_S - (\delta + \mu)Y_I \\
 \frac{dV_S}{dt} &= \varphi_f \Lambda - (1 - \tau)\lambda_f V_S + \delta V_I - \mu V_S \\
 \frac{dV_I}{dt} &= (1 - \tau)\lambda_f V_S - (\delta + \mu)V_I \\
 \frac{dW_S}{dt} &= \varphi_m \Lambda - (1 - \tau)\lambda_m W_S + \delta W_I - \mu W_S \\
 \frac{dW_I}{dt} &= (1 - \tau)\lambda_m W_S - (\delta + \mu)W_I
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

La partie non-linéaire du système est contenue dans la Force de l'infection qui dépend du taux d'infection et de la prévalence de l'infection dans la population de sexe opposé :

$$\begin{aligned}
 \lambda_f &= \sigma_f \frac{(Y_I + W_I)}{N_m} \\
 \lambda_m &= \sigma_m \frac{(X_I + V_I)}{N_f}
 \end{aligned}$$

N_m et N_f représentent respectivement le nombre total d'hommes et de femmes dans le modèle.

Pour avoir une population totale de taille constante, on a :

$$\begin{aligned}
 N_f &= X_S + X_I + V_S + V_I \\
 N_m &= Y_S + Y_I + W_S + W_I \\
 N &= N_f + N_m.
 \end{aligned}$$

Et on suppose $N_f = N_m$.

Donc

$$N' = 2\Lambda - \mu N.$$

A l'équilibre $N^* = 2\frac{\Lambda}{\mu}$, on a besoin d'analyser le système au niveau asymptotique lorsque N est remplacé par sa valeur à l'équilibre. Le système est considéré uniquement dans la

région :

$$D = \left\{ (X_S, X_I, Y_S, Y_I, V_S, V_I, W_S, W_I) \in \mathbb{R}_+^8, X_S + X_I + V_S + V_I = \frac{\Lambda}{\mu} = N_f \right. \\ \left. \text{et } Y_S + Y_I + W_S + W_I = \frac{\Lambda}{\mu} = N_m \right\}.$$

Il peut être vérifié que la région D est positivement invariante pour ce système et que des solutions uniques existent dans D pour tous les temps positifs. Comme cela a été précisé dans l'introduction, il est important de vérifier la stabilité du système. Nous présentons dans le paragraphe suivant une étude du comportement asymptotique de ce modèle.

2.2 Comportement asymptotique du modèle infection HPV 6/11

Comme cela a été précisé dans l'introduction, de nombreux modèles dynamiques appliqués à l'HPV ont été développés cependant peu d'entre eux proposaient une analyse théorique de leur modèle, avec notamment l'étude de la stabilité du système. Lorsque les modèles sont trop complexes, le système comporte un grand nombre d'équations différentielles qui, de plus, sont non-linéaires. Des simulations numériques peuvent être réalisées dans ce cas pour valider la stabilité du système. Une analyse rigoureuse du comportement asymptotique nécessite des calculs « à la main » à base de calcul matriciel. C'est pourquoi, parmi les différents modèles que nous avons développés, l'étude du comportement asymptotique est réalisée sur un modèle « simple » représenté par un système de 8 EDO, ce travail est présenté dans ce chapitre. Le comportement asymptotique du second modèle est étudié avec : le calcul d'une expression du nombre de reproduction de base et du nombre de reproduction avec prise en compte de la vaccination, l'étude de la stabilité locale et globale des points d'équilibres.

Ce second modèle est appliqué à la transmission des génotypes non-oncogènes 6/11, il est représenté par le système d'EDO (2.1) décrit à la section précédente. Nous avons procédé en 2 étapes : dans un premier temps nous avons considéré le modèle restreint sans vaccination, puis le comportement asymptotique du modèle complet avec vaccination est exploré. Les notations mathématiques utilisées sont décrites dans le lexique situé au début du manuscrit.

Le modèle sans vaccination comporte 2 points d'équilibres possibles : le point d'absence d'épidémie (Disease Free Equilibrium noté DFE en abrégé) et le point d'équilibre d'endémique (Endemic Equilibrium en anglais, EE en abrégé). Afin d'étudier la stabilité de ces points d'équilibres, le nombre de reproduction de base doit être explicité.

En l'absence de vaccination, $\varphi_m = 0$ et $\varphi_f = 0$ et de plus $V_S = V_I = W_S = W_I = 0$. Le système d'EDO est le suivant :

$$\begin{aligned}
 \frac{dX_S}{dt} &= \Lambda - \frac{\sigma_f Y_I}{N_m} X_S + \delta X_I - \mu X_S \\
 \frac{dX_I}{dt} &= \frac{\sigma_f Y_I}{N_m} X_S - (\delta + \mu) X_I \\
 \frac{dY_S}{dt} &= \Lambda - \frac{\sigma_m X_I}{N_f} Y_S + \delta Y_I - \mu Y_S \\
 \frac{dY_I}{dt} &= \frac{\sigma_m X_I}{N_f} Y_S - (\delta + \mu) Y_I
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

Les points d'équilibres de ce modèle sont obtenus en résolvant le système d'équations (2.2)

égal à $(0, 0, 0, 0)^T$. Le système (2.2) comporte 2 points d'équilibres :

$P_0 = (X_S^*, X_I^*, Y_S^*, Y_I^*) = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, \frac{\Lambda}{\mu}, 0)$ qui est le point d'absence d'épidémie , et

$P_1 = (X_S^{**}, X_I^{**}, Y_S^{**}, Y_I^{**})$ le point d'équilibre endémique, où

$$\begin{aligned}
 X_S^{**} &= \frac{bN(\delta + \mu)}{2\sigma_f}, \\
 X_I^{**} &= \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{bN(\delta + \mu)}{2\sigma_f} \\
 Y_S^{**} &= \frac{\Lambda}{\mu}(1 - 1/b) + \frac{N(\delta + \mu)}{2\sigma_f} \\
 Y_I^{**} &= \frac{\Lambda}{b\mu} - \frac{N(\delta + \mu)}{2\sigma_f}
 \end{aligned}$$

avec

$$b = \frac{\sigma_m \sigma_f + \sigma_f(\delta + \mu)}{\sigma_m \sigma_f + \sigma_m(\delta + \mu)}.$$

On a établi l'existence des points d'équilibres, il est nécessaire de donner une expression analytique pour le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 pour analyser la stabilité locale et globale de ces points d'équilibres au niveau asymptotique en fonction des valeurs de \mathcal{R}_0 .

Nombre de reproduction de base

On a utilisé la méthode appelée « the Next Generation Matrix » (NGM) [75, 76] pour

calculer \mathcal{R}_0 . On écrit le système suivant (2.3) avec les premières composantes correspondant aux compartiments d'individus infectés et les dernières composantes pour les individus susceptibles :

$$\dot{x} = (\dot{X}_I, \dot{Y}_I, \dot{X}_S, \dot{Y}_S)^T = (0, 0, 0, 0)^T. \quad (2.3)$$

Cette écriture permettra de poursuivre les calculs sur une matrice de taille restreinte, celle qui correspond aux compartiments d'infectés. En suivant la méthode NGM, on décompose \dot{x} en $\mathcal{F} - \mathcal{V}$, cela donne :

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \sigma_f \frac{Y_I}{N_m} X_S \\ \sigma_m \frac{X_I}{N_f} Y_S \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ et } \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\delta + \mu) X_I \\ (\delta + \mu) Y_I \\ -\Lambda + \lambda_f X_S - \delta X_I + \mu X_S \\ -\Lambda + \lambda_m Y_S - \delta Y_I + \mu Y_S \end{pmatrix}.$$

Puis, les matrices Jacobiennes de \mathcal{F} et \mathcal{V} sont évaluées au point d'équilibre d'absence d'épidémie (DFE). En utilisant la relation $N = 2 \frac{\Lambda}{\mu}$:

$$d\mathcal{F}(P_0) = \left(\begin{array}{c|c} F & 0 \\ \hline 0 & 0 \end{array} \right) \text{ et } d\mathcal{V}(P_0) = \left(\begin{array}{c|c} V & 0 \\ \hline W & \mu I_2 \end{array} \right),$$

avec

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \sigma_f \\ \sigma_m & 0 \end{pmatrix} \text{ et } V = \begin{pmatrix} \delta + \mu & 0 \\ 0 & \delta + \mu \end{pmatrix}.$$

I_2 représente la matrice carrée identité de dimension 2 et W est une matrice carrée de dimension 2.

D'où,

$$FV^{-1} = \frac{1}{(\delta + \mu)} \begin{pmatrix} 0 & \sigma_f \\ \sigma_m & 0 \end{pmatrix}.$$

\mathcal{R}_0 est le rayon spectral de FV^{-1} [77] (la plus grande valeur propre), donc :

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\mathcal{R}_{0,f} \mathcal{R}_{0,m}}$$

avec :

$$\mathcal{R}_{0,f} = \frac{\sigma_f}{(\delta + \mu)} \text{ et } \mathcal{R}_{0,m} = \frac{\sigma_m}{(\delta + \mu)}.$$

\mathcal{R}_0 dépend des taux d'infection pour les hommes et pour les femmes, du taux de clairance virale et du taux de sortie de la population sexuellement active. On peut remarquer que \mathcal{R}_0 est la moyenne géométrique de 2 valeurs. Dans un modèle considérant un seul genre : $\mathcal{R}_{0,f} = \mathcal{R}_{0,m}$, on obtient $\mathcal{R}_0 = \frac{\sigma}{(\delta + \mu)}$ qui est une expression classique de \mathcal{R}_0 pour un simple modèle SIS [78].

On ne peut pas estimer la valeur du nombre de reproduction de base de manière empirique car on ne connaît pas le nombre d'infections secondaires générées par un individu infecté dans une population entière de susceptibles, les infections à HPV existent à l'état endémique, il n'existe donc pas de données épidémiologiques permettant d'estimer \mathcal{R}_0 et de plus il serait irréalisable et contraire à l'éthique de conduire des études cliniques pour estimer ce paramètre. Des calculs théoriques basé sur le modèle mathématique permettent d'estimer le nombre de reproduction de base. De plus, le nombre de reproduction de base est une valeur seuil pour la dynamique globale du modèle. Il est utilisé pour étudier la stabilité globale du point d'équilibre endémique et du point d'équilibre d'absence d'épidémie selon les valeurs qu'il prend. Dans le paragraphe suivant, nous présentons d'abord les résultats concernant le point d'absence d'épidémie du modèle sans vaccination.

Stabilité locale et globale du point d'absence d'épidémie

Les 2 théorèmes suivant ont été démontrés :

Théorème 2.1 *Si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors le point d'équilibre d'absence d'épidémie est localement asymptotiquement stable.*

Pour prouver ce résultat, on montre que les valeurs propres de la matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre DFE ont des parties réelles strictement négatives. La matrice Jacobienne du système sans vaccination ($\dot{x} = (0, 0, 0, 0)^T$ (2.2)) est évaluée autour du point d'équilibre d'absence d'épidémie P_0 :

$$\mathcal{J}(P_0) = \begin{pmatrix} -(\delta + \mu) & \sigma_f & 0 & 0 \\ \sigma_m & -(\delta + \mu) & 0 & 0 \\ \delta & -\sigma_f & -\mu & 0 \\ -\sigma_m & -\delta & 0 & -\mu \end{pmatrix}.$$

On définit :

$$A_1 = \begin{pmatrix} -(\delta + \mu) & \sigma_f \\ \sigma_m & -(\delta + \mu) \end{pmatrix}.$$

On a : $\text{Tr}(A_1) < 0$ et $\det(A_1) = (\delta + \mu)^2(1 - R_0^2)$.

Si $R_0 < 1$ alors $\det(A_1) > 0$. Donc, si $\mathcal{R}_0 < 1$, toutes les valeurs propres de la matrice Jacobienne du système linéarisé autour du DFE ont des parties réelles strictement négatives, d'après le critère de Routh-Hurwitz [79], le DFE (P_0) est localement asymptotiquement stable si $\mathcal{R}_0 < 1$.

Si au contraire $\mathcal{R}_0 > 1$, une valeur propre a une partie réelle positive et le DFE est instable. La stabilité asymptotique locale du DFE permet de s'assurer de la stabilité du système (correspondant au modèle sans vaccination), quelque soit les conditions initiales choisies dans un voisinage du point d'équilibre, ce voisinage est appelé bassin d'attraction. Pour généraliser ce résultat à des conditions initiales quelconques, on étudie la stabilité globale du DFE.

Théorème 2.2 *Le point d'équilibre d'absence d'épidémie est globalement asymptotiquement stable si et seulement si $\mathcal{R}_0 \leq 1$.*

On note $x=(X_S, X_I, Y_S, Y_I)$. Nous considérons dans D la fonction suivante :

$$V(x) = X_I + \mathcal{R}_{0,f} Y_I$$

V est une fonction de Lyapunov. La dérivée temporelle de V le long des trajectoires de (2.2) est donnée par

$$\begin{aligned} V'(x) &= X_I' + \mathcal{R}_{0,f} Y_I' \\ &= \left(\mathcal{R}_{0,f} \sigma_m \frac{Y_S}{N_f} - (\delta + \mu) \right) X_I + \left(\sigma_f \frac{X_S}{N_m} - \mathcal{R}_{0,f} (\delta + \mu) \right) Y_I \end{aligned}$$

En utilisant $Y_S \leq Y_S^*$ (car $Y_S \leq Y_S + Y_I \leq Y_S^* + Y_I^*$); $X_S \leq X_S^*$ et $N_f = N_m = \frac{\Lambda}{\mu}$

$$\begin{aligned} V'(x) &\leq (\mathcal{R}_{0,f} \sigma_m - (\delta + \mu)) X_I + (\sigma_f - \mathcal{R}_{0,f} (\delta + \mu)) Y_I \\ V'(x) &\leq (\delta + \mu) (\mathcal{R}_0^2 - 1) X_I \end{aligned}$$

Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ alors $V'(x) \leq 0$.

On note $A = \left(\mathcal{R}_{0,f} \sigma_m \frac{Y_S}{N_f} - (\delta + \mu) \right)$ et $B = \left(\sigma_f \frac{X_S}{N_m} - \mathcal{R}_{0,f} (\delta + \mu) \right)$.

On peut écrire : $V' = AX_I + BY_I$. On peut montrer que $A \leq 0$ et $B \leq 0$.

Considérons séparément les cas : $R_0 < 1$ et $R_0 = 1$.

Si $R_0 < 1$, alors $A < 0$ et $B < 0$, l'égalité $V' = 0$ n'est valable que pour $X_I = 0$ et $Y_I = 0$, c'est-à-dire au DFE.

Si $R_0 = 1$, $V' = 0$ si et seulement si :

$$\begin{aligned} &X_I = 0 \quad \text{et} \quad Y_I = 0 \\ \text{ou} &A = 0 \quad \text{et} \quad Y_I = 0 \\ \text{ou} &B = 0 \quad \text{et} \quad X_I = 0 \\ \text{ou} &A = 0 \quad \text{et} \quad B = 0 \end{aligned}$$

Les 4 cas considérés conduisent à P_0 , donc $V' = 0$ seulement en P_0 . Le principe d'invariance de Lasalle [80] permet de conclure lorsque V' est semi-définie négative, et implique que toutes les trajectoires dans \mathcal{D} approchent le plus grand sous-ensemble positivement invariant de l'ensemble \mathcal{D} où $V'(x) = 0$. Nous avons prouvé que le seul sous-ensemble positivement invariant est $\{P_0\}$, donc P_0 est globalement asymptotiquement stable pour $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

Nous avons démontré ci-dessus la stabilité locale et globale du DFE quand $\mathcal{R}_0 \leq 1$ dans le modèle sans vaccination. Nous allons maintenant étudier la stabilité du point d'équilibre endémique du modèle sans vaccination.

Stabilité locale et globale du point d'équilibre endémique

Il est nécessaire d'exprimer l'expression de ce point en fonction de \mathcal{R}_0 , on peut réécrire P_1 comme :

$$X_S^{**} = \frac{\Lambda}{\mu} \left(\frac{\mathcal{R}_0^2 + \mathcal{R}_{0,f}}{\mathcal{R}_0^2 + \mathcal{R}_{0,m}} \right) \frac{1}{\mathcal{R}_{0,f}}$$

$$X_I^{**} = \frac{\Lambda}{\mu} \frac{\mathcal{R}_0^2 - 1}{\mathcal{R}_0^2 + \mathcal{R}_{0,m}}$$

$$Y_S^{**} = \frac{\Lambda}{\mu} \frac{1 + \mathcal{R}_{0,f}}{\mathcal{R}_0^2 + \mathcal{R}_{0,f}}$$

$$Y_I^{**} = \frac{\Lambda}{\mu} \frac{\mathcal{R}_0^2 - 1}{\mathcal{R}_0^2 + \mathcal{R}_{0,f}}.$$

On a $X_I^{**} > 0$ et $Y_I^{**} > 0$, et donc P_1 existe dans \mathcal{D} , si et seulement si $R_0 > 1$ ($P_1 = P_0$ quand $R_0 = 1$). La condition $R_0 > 1$ suffit pour l'existence du point d'équilibre endémique. Auparavant, on a prouvé que le modèle sans vaccination atteint un état d'équilibre qui est le point d'absence d'épidémie quand $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Il faut étudier le comportement asymptotique du modèle quand $\mathcal{R}_0 > 1$.

Le théorème suivant fournit la condition pour la stabilité locale du point d'équilibre endémique :

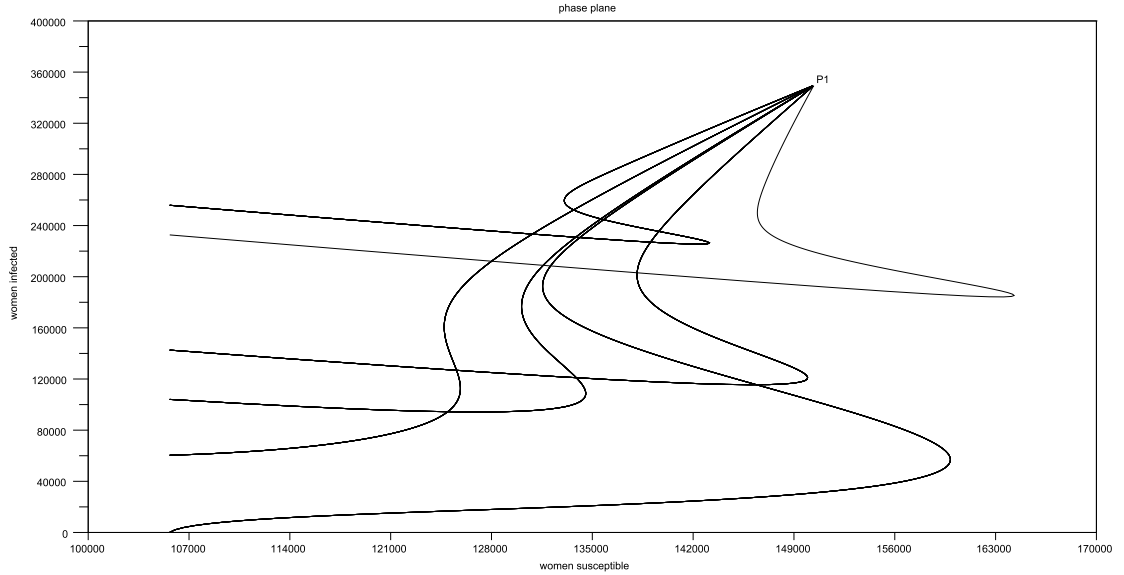
Théorème 2.3 *Le point d'équilibre endémique est localement asymptotiquement stable si et seulement si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Pour prouver ce résultat, la même méthode que pour le DFE est utilisée : les valeurs propres de la matrice jacobienne du système linéarisé autour du point endémique ont des parties réelles strictement négatives quand $\mathcal{R}_0 > 1$ (voir l'annexe de l'article 2).

On a recours à des simulations numériques pour étudier la stabilité asymptotique globale du point d'équilibre. On simule des trajectoires du système avec différentes combinaisons initiales de sorte que la condition $\mathcal{R}_0 > 1$ soit vérifiée. La figure 4 représente quelques unes des trajectoires étudiées dans le plan des phases (X_S, X_I) . Les autres résultats de simulations ne sont pas présentés ici. L'ensemble des simulations permettent de conjecturer que P_1 est globalement asymptotiquement stable dans D . On étudie ensuite le comportement asymptotique du modèle complet avec vaccination.

2.2. COMPORTEMENT ASYMPTOTIQUE DU MODÈLE INFECTION HPV 6/11

FIGURE 4 – Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle sans vaccination. Plusieurs conditions initiales (prévalences chez les hommes et chez les femmes) sont testées avec la condition sur les paramètres de $\mathcal{R}_0 : \mathcal{R}_0 > 1$.



Modèle avec vaccination

Comme dans le paragraphe précédent, on veut étudier la stabilité des points d'équilibres du modèle avec vaccination. Dans un premier temps, on calcule le nombre de reproduction avec prise en compte de la vaccination. Le point d'équilibre d'absence d'épidémie du système (2.1) est donné par :

$$Q_0 = \left((1 - \varphi_f) \frac{\Lambda}{\mu}, 0, (1 - \varphi_m) \frac{\Lambda}{\mu}, 0, \varphi_f \frac{\Lambda}{\mu}, 0, \varphi_m \frac{\Lambda}{\mu}, 0 \right).$$

La méthode de la « Next Generation matrix » utilise uniquement les équations liées aux individus infectés. On définit : $\dot{x} = (\dot{X}_I, \dot{V}_I, \dot{Y}_I, \dot{W}_I)^T$. On décompose \dot{y} en $\mathcal{F}_1 - \mathcal{V}_1$ et on calcule les matrices Jacobiennes de \mathcal{F}_1 et \mathcal{V}_1 , linéarisées autour du DFE (Q_0) .

Les matrices F_1 et V_1 sont définies par :

$$F_1 = d\mathcal{F}_1(Q_0) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \sigma_f(1 - \varphi_f) & \sigma_f(1 - \varphi_f) \\ 0 & 0 & (1 - \tau)\sigma_f\varphi_f & (1 - \tau)\sigma_f\varphi_f \\ \sigma_m(1 - \varphi_m) & \sigma_m(1 - \varphi_m) & 0 & 0 \\ (1 - \tau)\sigma_m\varphi_m & (1 - \tau)\sigma_m\varphi_m & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$V_1 = d\mathcal{V}_1(Q_0) = \begin{pmatrix} (\delta + \mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (\delta + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (\delta + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (\delta + \mu) \end{pmatrix}.$$

La matrice de la prochaine génération est définie par $F_1V_1^{-1}$ avec

$$F_1V_1^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{\sigma_f}{(\delta + \mu)}(1 - \varphi_f) & \frac{\sigma_f}{(\delta + \mu)}(1 - \varphi_f) \\ 0 & 0 & (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{(\delta + \mu)}\varphi_f & (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{(\delta + \mu)}\varphi_f \\ \frac{\sigma_m}{(\delta + \mu)}(1 - \varphi_m) & \frac{\sigma_m}{(\delta + \mu)}(1 - \varphi_m) & 0 & 0 \\ (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{(\delta + \mu)}\varphi_m & (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{(\delta + \mu)}\varphi_m & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Ce qui nous permet d'écrire une forme théorique pour le nombre de reproduction \mathcal{R}_v qui est le rayon spectral de $F_1V_1^{-1}$:

$$\mathcal{R}_v = \sqrt{\mathcal{R}_f(\varphi_f)\mathcal{R}_m(\varphi_m)} = \mathcal{R}_0\sqrt{[(1 - \varphi_m) + (1 - \tau)\varphi_m][(1 - \varphi_f) + (1 - \tau)\varphi_f]},$$

avec $\mathcal{R}_f(\varphi_f) = \mathcal{R}_{0,f}[(1 - \varphi_f) + (1 - \tau)\varphi_f]$ et $\mathcal{R}_m(\varphi_m) = \mathcal{R}_{0,m}[(1 - \varphi_m) + (1 - \tau)\varphi_m]$.

Ce résultat est proche de l'expression pour le nombre de reproduction avec prise en compte de la vaccination d'un modèle SIR appliqué à l'HPV dans les articles d'Elbasha *et al.* (2006 et 2008). Le nombre de reproduction avec prise en compte de la vaccination dépend :

- du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 ,
- des couvertures vaccinales pour les hommes et les femmes (φ_m et φ_f),
- de l'efficacité du vaccin τ .

L'expression entre crochets est inférieure à un, donc $\mathcal{R}_v < \mathcal{R}_0$. Le terme sous la racine carrée montre de combien la vaccination réduit \mathcal{R}_0 . Le nombre de reproduction \mathcal{R}_v est une valeur seuil qui prend en compte la vaccination, son expression permet d'identifier les paramètres

importants sur lesquels on peut agir afin d'enrayer une épidémie. Ramener le nombre de reproduction \mathcal{R}_v sous la valeur de 1 peut conduire à l'éradication du virus si le point d'équilibre d'absence d'épidémie est globalement asymptotiquement stable. L'étude de la stabilité des points d'équilibres du modèle avec vaccination est étudiée dans le paragraphe suivant.

Stabilité des points d'équilibre du modèle avec vaccination

Les théorèmes suivants fournissent les propriétés du système 2.1.

Théorème 2.4 *Le DFE du modèle avec vaccination est localement asymptotiquement stable si et seulement si $\mathcal{R}_v < 1$.*

Quand $\mathcal{R}_v < 1$, on utilise des simulations numérique pour conjecturer que le DFE est globalement asymptotiquement stable. Quand $\mathcal{R}_v > 1$, on prouve l'existence et l'unicité du point d'équilibre endémique du modèle avec vaccination :

Théorème 2.5 *Si $\mathcal{R}_v > 1$ le point d'équilibre endémique du modèle avec vaccination existe et est unique.*

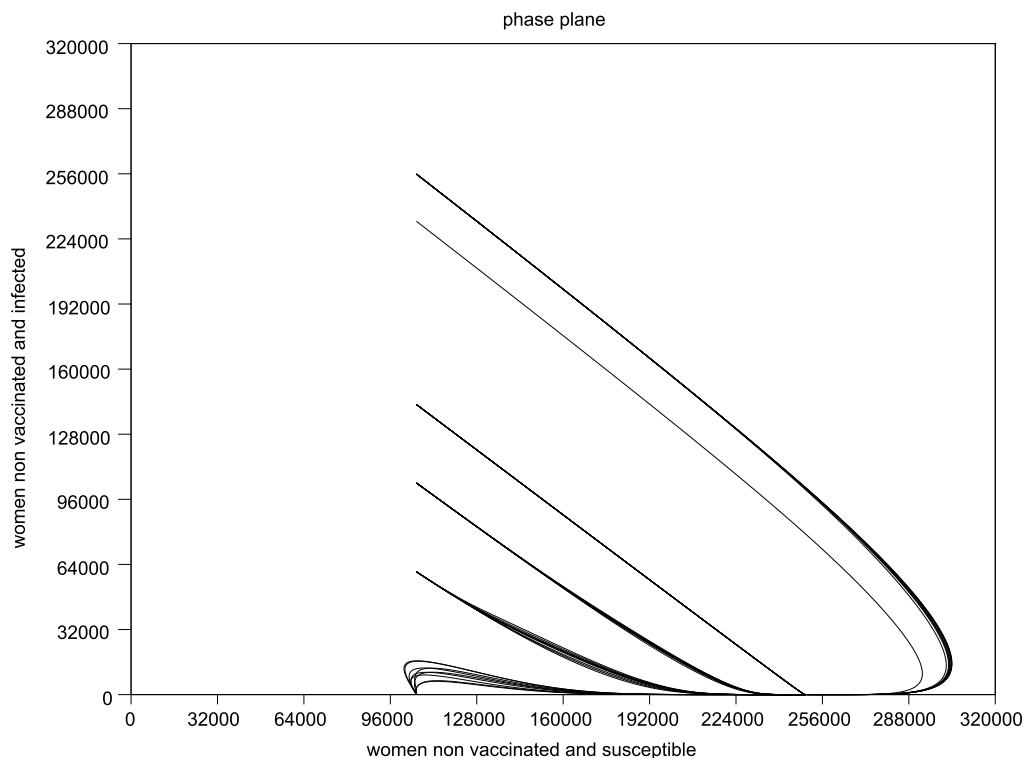
Si $\mathcal{R}_v < 1$ il n'y a pas d'équilibre endémique.

Pour prouver ces résultats (Théorèmes 2.4 et 2.5), la même méthode que celle utilisée par Elbasha [55] a été utilisée (voir l'annexe de l'article 2). Pour le théorème 2.4, on étudie les signes des mineurs principaux de la matrice jacobienne linéarisée autour du point d'équilibre. Concernant le théorème 2.5, une analyse topologique de courbes de niveaux est réalisée.

Simulations

Pour réaliser les simulations, voici la méthode qui a été suivie : dans le premier cas ($\mathcal{R}_v < 1$), on veut vérifier que le système d'équations différentielles va atteindre un état d'équilibre qui est un point d'absence d'épidémie en considérant plusieurs combinaisons de valeurs initiales (prévalences initiales et paramètres) qui satisfassent la condition $\mathcal{R}_v < 1$. Nous avons simulé un jeu de 10.000 combinaisons pour les prévalences initiales avec les conditions $N_f = N_m = 500.000$ (la population totale du modèle est 10^6). Nous avons considéré plusieurs combinaisons pour les valeurs des paramètres taux d'infection (homme et femme), taux de clairance et taux de vaccination (φ_m et φ_f) qui satisfont la condition $\mathcal{R}_v < 1$. Ensuite, nous avons comparé les effectifs des compartiments à $t=100$ à l'expression analytique de Q_0 . Les résultats suggèrent la stabilité de ce point d'équilibre Q_0 lorsque $\mathcal{R}_v < 1$ (Figures 5 et 6).

FIGURE 5 – Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle avec vaccination et en considérant différentes conditions initiales quand $\mathcal{R}_v < 1$.



2.2. COMPORTEMENT ASYMPTOTIQUE DU MODÈLE INFECTION HPV 6/11

FIGURE 6 – Quelques trajectoires pour le modèle avec vaccination et en considérant plusieurs conditions initiales quand $\mathcal{R}_v < 1$ (pour tester la stabilité globale de Q_0 au niveau asymptotique). En abscisse : nombre d'années, en ordonnées : effectif du compartiment de femmes non vaccinées et susceptibles.

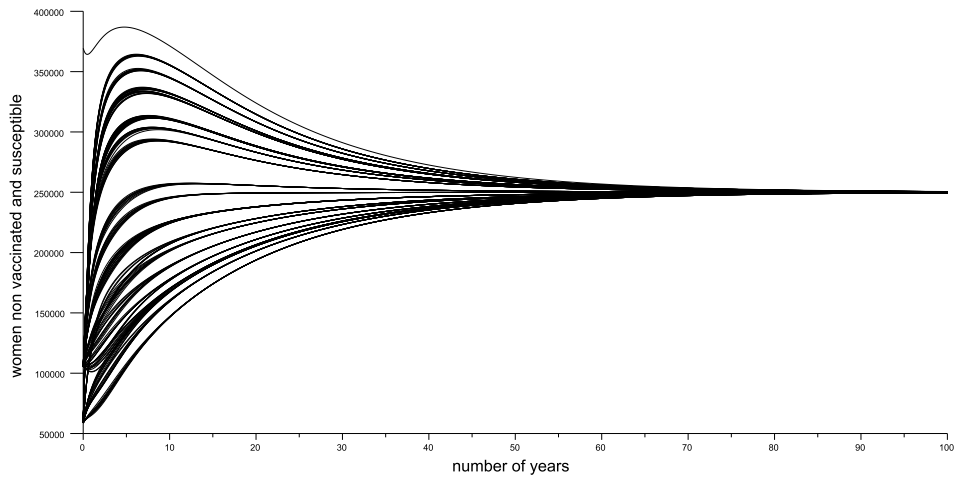
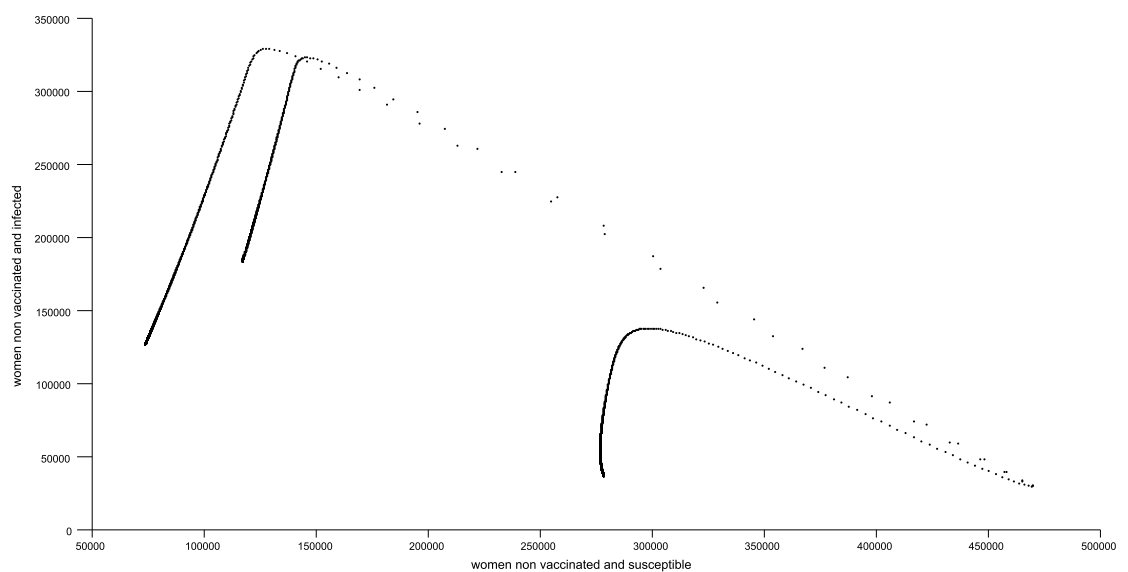


FIGURE 7 – Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle sans vaccination et en considérant plusieurs conditions initiales (prévalences chez les hommes et chez les femmes) quand $\mathcal{R}_v > 1$.

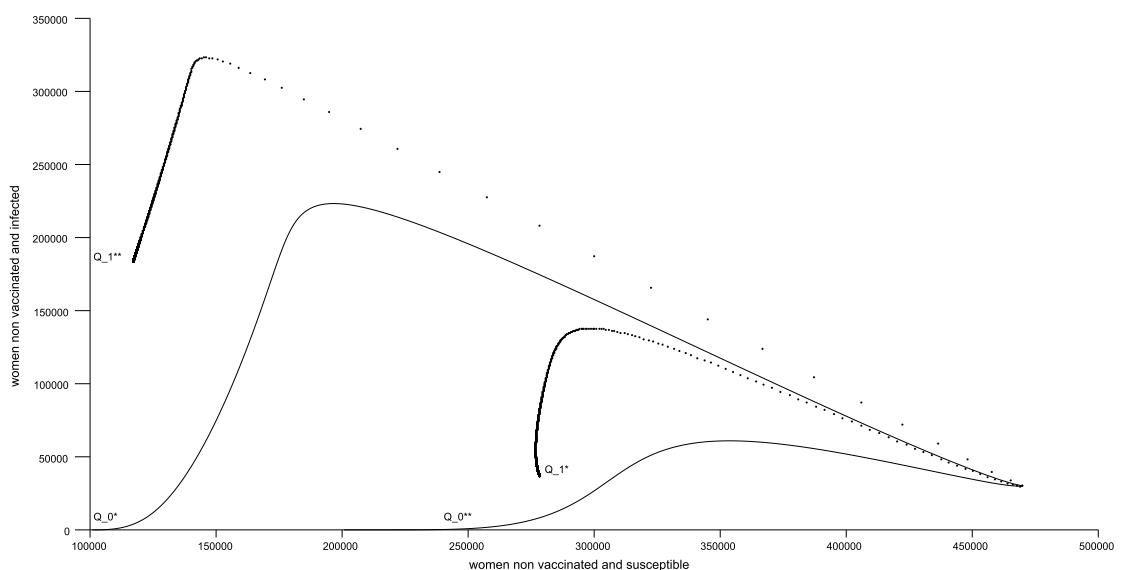


Dans le second cas ($\mathcal{R}_v > 1$), nous avons prouvé que si le point d'équilibre endémique existe, il est unique. De plus, si $\mathcal{R}_v > 1$ les simulations permettent de conjecturer que le point d'équilibre endémique est asymptotiquement globalement stable. La figure 7 permet de visualiser quelques trajectoires du système dans le plan des phases (X_S, X_I) (compartiment de femmes susceptibles en abscisses et compartiment de femmes infectées en ordonnées dans la strate non vaccinée).

Sur la base des simulations, on s'attend à ce que le modèle avec vaccination atteigne un état d'équilibre au niveau asymptotique qui dépend de la valeur de \mathcal{R}_v : Q_0 (point d'absence d'épidémie) quand $\mathcal{R}_v < 1$ ou Q_1 (point d'équilibre endémique) quand $\mathcal{R}_v > 1$. Sur la figure 8, le modèle avec vaccination atteint un point d'équilibre qui est :

- le point d'absence d'épidémie (DFE) Q_0^* quand $\mathcal{R}_v = 0.71$,
- le DFE Q_0^{**} quand $\mathcal{R}_v = 0.44$,
- le point d'équilibre endémique (EE) Q_1^* quand $\mathcal{R}_v = 1.21$,
- le point d'EE Q_1^{**} quand $\mathcal{R}_v = 4.58$.

FIGURE 8 – Quelques trajectoires dans le plan des phases (X_S, X_I) pour le modèle avec vaccination en considérant les mêmes prévalences initiales et plusieurs combinaisons de paramètres (taux d'infection chez les hommes et chez les femmes, taux de couverture vaccinale chez les hommes et chez les femmes).



On a montré que si $\mathcal{R}_v < 1$, le modèle avec vaccination atteindra un point d'équilibre d'absence d'épidémie qui est localement asymptotiquement stable et le point d'équilibre endémique n'existe pas; alors que si $\mathcal{R}_v > 1$ le modèle atteindra le point d'équilibre endémique (qui existe et est unique). Cette étude théorique et les simulations réalisées nous permettent de considérer que les prédictions concernant l'impact de la vaccination issues de ce modèle sont fiables.

Cette étude théorique a été réalisée sur un modèle simple contenant peu d'équations mais dans le cas de système plus complexe, il n'est pas possible de donner les expressions analytiques des points d'équilibres du système. On a alors recours à une implémentation du système d'EDO dans un logiciel. La section suivante présente la méthode utilisée par le logiciel (Scilab) pour l'estimation des solutions du système d'EDO.

2.3 Méthode d'estimation des solutions du système

Comme cela a été précisé précédemment, les systèmes d'équations différentielles que nous avons développés pour les différents modèles ne peuvent être le plus souvent résolus qu'analytiquement. Ceci est dû au grand nombre d'équations et à la non-linéarité des systèmes. Le recours à un logiciel permettant l'estimation des solutions du système est nécessaire. L'augmentation des performances informatiques a permis de considérer des modèles de plus en plus complexes.

Les différents modèles sont implémentés dans Scilab. Pour approcher la solution du système d'EDO, la fonction utilisée s'appelle *ode* et fait partie du package ODEPACK. Le solveur (*lsoda*) utilise le schéma prédicteur-correcteur d'Adams par défaut. L'appel de *ode* est du type : $y = ode(y_0, t_0, t, f)$ où y_0 est le vecteur de conditions initiales, t_0 est le temps initial, et t est le vecteur des instants où l'on veut une approximation de la solution. L'horizon temporel considéré est de 100 ans afin d'une part, que le système puisse atteindre son point d'équilibre (endémique ou de non-épidémie) et d'autre part, afin de pouvoir estimer les effets à long terme des mesures de contrôles considérées dans les différents scénarios. Le temps considéré varie de 0 à 100, avec un pas de 0,1 ($t_0 = 0 : 100 : 0.1$).

Pour résoudre numériquement des systèmes d'EDO, les techniques de résolutions sont basées sur : l'approximation géométrique de la fonction, les formules d'intégration numérique,

2.3. MÉTHODE D'ESTIMATION DES SOLUTIONS DU SYSTÈME

les développements de Taylor au voisinage des points. Les principales méthodes numériques peuvent se répartir en 2 catégories :

- les méthodes « à un pas » comme la méthode de Runge Kutta, les méthodes d'Euler (1768), de Runge (1895) ou de Heun (1900) en sont des cas particuliers d'ordres respectifs 1, 2 et 3. Dans ces méthodes, seule l'estimation au pas précédent est utilisée, le pas étant constant.
- les méthodes « à pas multiples » ou « multipas » . L'idée développée par J.C. Adams était d'utiliser l'information de plusieurs pas précédents (y_n, y_{n-1}, \dots) pour obtenir une approximation précise de y_{n+1} .

Il existe aussi des méthodes à pas variables dans lesquelles un algorithme sélectionne automatiquement le pas. La méthode d'Adams (1883), appelée aussi méthode d'Adams-Bashforth-Mouton, est une méthode à pas multiples que nous allons décrire en détail.

Principes de la Méthode d'Adams

Considérons un système d'équations différentielles ordinaires dans lequel on note $y = (y_1, \dots, y_n)^{t_f}$ et $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$:

$$\begin{aligned}y_1' &= f_1(t, y_1, \dots, y_n), \\ &\vdots \\ y_n' &= f_n(t, y_1, \dots, y_n)\end{aligned}\tag{2.4}$$

avec les conditions initiales : $y_1(t_0) = y_{10}, \dots, y_n(t_0) = y_{n0}$.

En notation vectorielle, ce système devient : $y' = f(t, y)$ avec la condition initiale $y(t_0) = y_0$. Pour estimer la solution approchée de ce système sur l'intervalle $[t_0, t_f]$, on subdivise $[t_0, t_f]$ en intervalles d'extrémités $t_0 < t_1 < \dots < t_N = t_f$. Le pas h est défini par : $h = t_{n+1} - t_n$. On utilise la notation simplifiée $y_n = y(t_n)$. On calcule l'approximation de y_{n+1} à l'aide d'une méthode basée sur des techniques d'intégration numériques, la formule générale est :

$$y_{n+1} = y_n + h \sum_{j=-1}^p \beta_j f(x_{n-j}, y_{n_j})$$

La valeur initiale y_0 étant donnée, les premières approximations $(y_1, y_2, y_3 \dots)$ sont estimées en utilisant des méthodes à un pas (par exemple la méthode de Runge Kutta). Les méthodes d'Adams explicites utilisent, quant à elles, une interpolation par un polynôme $p(t)$. De grandes erreurs peuvent être introduites, le polynôme d'interpolation étant utilisé

en dehors de l'intervalle de temps proche de t_n . Une modification de la méthode précédente a été proposée par Adams afin d'améliorer la précision de l'estimation de y_n . Une première approximation est calculée en utilisant la méthode explicite puis, la valeur est corrigée à l'aide de la méthode implicite en une ou plusieurs étapes. Ces schémas sont appelés Prédicteur-Correcteur. Ces méthodes sont détaillées dans de nombreuses publications d'analyses numériques (voir par exemple [81, 82]).

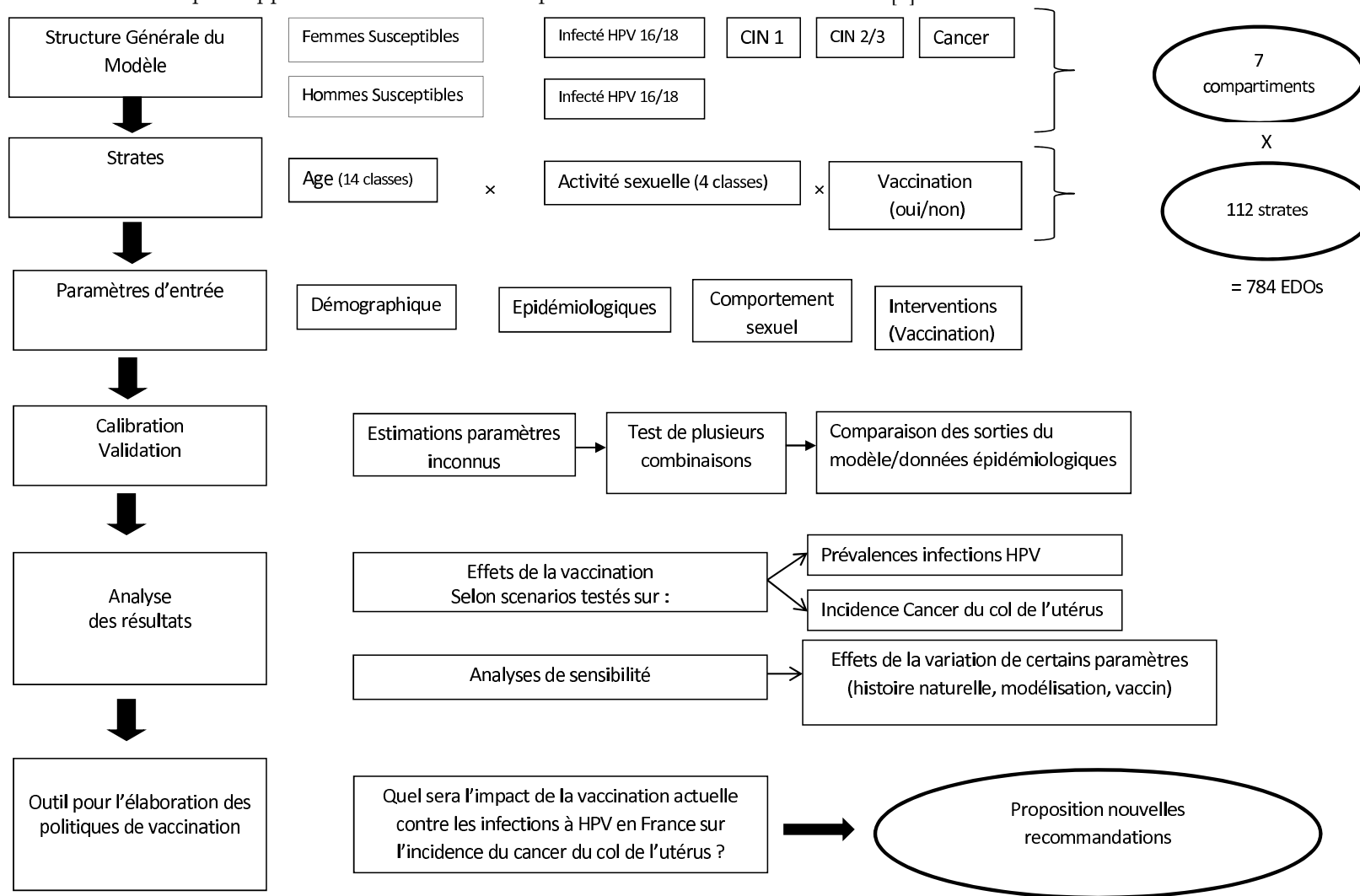
2.4 Modèles avec structure d'âge et de comportement sexuel

Les deux premiers modèles « infection » vus au chapitre précédent comportent peu d'équations et représentent des compartiments uniquement liés aux infections à HPV (6/11/16/18 et 6/11) sans prendre en compte la progression possible des infections vers le cancer du col de l'utérus ou de la zone anale chez les femmes. La deuxième partie de ce travail de thèse consiste en la complexification de ces modèles "infection" pour prendre en compte les cancers féminins du col de l'utérus et de la zone anale et d'y intégrer une structure d'âge et de comportement sexuel. En effet, l'âge et le comportement sexuel sont des éléments importants à prendre en compte car ce sont des facteurs de risque des infections à HPV ; de plus, le fait d'intégrer une structure d'âge permet de considérer des scénarios de vaccination selon l'âge au moment de la vaccination. L'objectif de ces travaux de modélisation est d'estimer l'impact potentiel de la vaccination anti-HPV sur la réduction des incidences de ces cancers. Même si les modèles mathématiques représentent une simplification de la réalité, ils doivent se rapprocher le plus possible de la situation épidémiologique réelle, de ce fait il était nécessaire d'intégrer les stratifications sur l'âge (sous forme de classes d'âge) et sur le comportement sexuel. Dans cette partie, nous décrivons la méthode qui est utilisée pour stratifier le modèle cancer du col de l'utérus sur l'âge et sur le comportement sexuel. La même structure de modèle est utilisée pour le modèle sur le cancer de la zone anale.

Structure du Modèle

La méthode générale pour le développement d'un modèle appliqué aux maladies infectieuses est présentée sur la figure 9, ce schéma reprend les étapes qui sont suivies pour le modèle appliqué au cancer du col de l'utérus mais la structure est identique pour le modèle appliqué au cancer anal.

FIGURE 9 – Schéma présentant les différentes étapes pour le développement du modèle dynamique appliqué à la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 16/18 et leurs progressions vers le cancer du col de l'utérus stratifié sur l'âge, le comportement sexuel et le statut par rapport à la vaccination. Inspiré des travaux de Goldie *et al.* [1]



Dans les 2 modèles « cancer », l'âge est pris en compte sous forme de classes d'âge.

Le modèle démographique

Le modèle d'épidémie des infections à Papillomavirus Humain prend en compte la structure d'âge de la population. Il a été nécessaire de développer un modèle démographique qui décrit la structure d'âge de la population et ensuite de l'intégrer dans le modèle épidémiologique. Le premier vaccin permettant de prévenir certaines infections à HPV a été mis sur le marché en 2006. Le modèle épidémiologique de transmission des infections à HPV doit être calibré sur des données de 2006 au plus tard (c'est-à-dire avant la mise sur le marché du vaccin). Pour le modèle démographique, les données utilisées sont celles de l'année 2006.

Le modèle démographique est une version modifiée du modèle de Hethcote [83] que Elbasha *et al.* ont adapté pour leur modèle HPV en 2007 [56]. Hethcote a divisé la population en n classes d'âge définies par les intervalles $[a_{i-1}, a_i]$, avec $a_1 < a_2 < \dots < a_n$ [83]. Le nombre d'individus $N_i(t)$ au temps t dans la classe d'âge $[a_{i-1}, a_i]$ est l'intégrale de la fonction de distribution de l'âge de a_{i-1} à a_i . En supposant que la distribution de la population ait atteint un point d'équilibre avec une croissance ou une décroissance exponentielle de la forme e^{qt} , Hethcote écrit un système de n équations différentielles ordinaires (ODE) pour les tailles des n groupes d'âge. Le modèle démographique utilisé dans notre modélisation divise la population selon le genre (homme/femme) et en 14 classes d'âge ([14-19],[20-24],[25-29],[30-34],[35-39],[40-44],[45-49],[50-54],[55-59],[60-64],[65-69],[70-74],[75-79],[80-84]). Ces classes d'âge sont regroupées de cette manière afin de correspondre aux classes d'âge utilisées pour les incidences du cancer du col de l'utérus en France. La première classe contient l'âge de 14 ans qui est l'âge cible de la vaccination en France (recommandations du Haut Conseil de Santé Publique, avis de décembre 2010).

Les individus rentrent dans le modèle à 14 ans selon un effectif Λ_g qui dépend du genre g (hommes/femmes), Λ_g est estimé selon la méthode de Hethcote [83]. Les individus quittent le modèle par décès dont la cause n'est pas un cancer du col de l'utérus selon des taux de mortalité spécifiques pour les différentes classes d'âge (notés $\mu_{g,i}$), les femmes ayant un cancer du col de l'utérus (compartiments $X_{Kcol,i}$, pour $i=1,\dots,14$) ont une surmortalité spécifiques par âge due au cancer (notée $\mu_{Kcol,i}$). On suppose que les lésions de type CIN1

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

et CIN2/3 n'induisent pas de surmortalité. Les individus passent d'une classe d'âge à une autre selon des taux de transfert annuels notés $d_{g,i}$ qui dépendent de l'âge et du genre, ils sont définis par :

$$d_{g,i} = \frac{\mu_{g,i} + q}{\exp[band_i * (\mu_{g,i} + q)] - 1}$$

où $i=1, \dots, 14$ et $band_i$ est le nombre d'années passées dans la classe d'âge i . $band_i$ vaut 5 pour toutes les classes d'âge sauf la première pour laquelle il est égal à 6. Le taux de croissance annuel q de ce modèle démographique doit satisfaire les équations caractéristiques :

$$\begin{aligned} \Lambda_m &= (d_{m1} + \mu_{m1} + q)N_{m1}(0) \\ \Lambda_f &= (d_{f1} + \mu_{f1} + q)N_{f1}(0) \end{aligned} \quad (2.5)$$

Après avoir pris en compte la mortalité spécifique au cancer du col de l'utérus pour les femmes, on remplace les taux de natalité de Hethcote [83] par les taux de recrutement dans la population sexuellement active Λ_g [56], le modèle démographique est donné par le système suivant de 28 ODE, pour $i=2, \dots, 14$:

$$\begin{aligned} dN_{m1}/dt &= \Lambda_m - (\mu_{m1} + d_{m1})N_{m1} \\ dN_{mi}/dt &= d_{mi-1}N_{mi-1} - (\mu_{mi} + d_{mi})N_{mi} \\ dN_{f1}/dt &= \Lambda_f - (\mu_{f1} + d_{f1})N_{f1} - \mu_{Kcol,1}X_{Kcol,1} \\ dN_{fi}/dt &= d_{fi-1}N_{fi-1} - (\mu_{fi} + d_{fi})N_{fi} - \mu_{Kcol,i}X_{Kcol,i} \end{aligned} \quad (2.6)$$

Estimations des paramètres du Modèle

Les taux de mortalité pour les hommes et les femmes (non atteintes de cancer du col de l'utérus) sont issus des données de mortalité pour l'année 2006 publiées par l'INSEE [84](Tableau 15). Les taux de mortalité par cancer du col de l'utérus sont issus des données pour l'année 2006 d'un rapport de l'Institut de Veille Sanitaire [85] (Tableau 15, taux bruts).

Le taux d'accroissement naturel de la population française est assez faible et varie peu depuis 1985 (0,39 % en 1985 ; 0,43% en 2005)(Institut National d'Etudes Démographiques

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

INED). Nous avons pris 0 comme valeur pour le taux d'accroissement naturel de la population ($q=0$). Cette valeur permettait de mieux calibrer le modèle démographique en minimisant l'erreur au sens des moindres carrés. Les paramètres d'entrées dans le modèle Λ_m et Λ_f satisfont les équations du système (2.5).

La taille de la population initiale est $N = 100.000$ individus répartis équitablement entre les hommes et les femmes ($N_m = 50.000$, $N_f = 50.000$). La taille totale de la population d'hommes est constante, tandis que la taille de la population de femmes varie dans le modèle « cancer du col de l'utérus » en fonction du temps, ceci est dû à la surmortalité pour les femmes atteintes de cancer du col de l'utérus. Pour vérifier la validité du modèle, nous avons pris 0 comme taux de mortalité spécifiques pour le cancer du col de l'utérus, ce qui nous a permis de vérifier que la taille de la population de femmes restait constante dans le modèle d'épidémie. Puis nous avons considéré les taux de mortalité issues du tableau 15. Les nombres initiaux d'individus dans la première classe d'âge sont obtenus à l'aide des équations suivantes :

$$\begin{aligned} N_{f1}(0) &= N_f \left(1 + \sum_{i=1}^{14} \prod_{j=2}^i \frac{d_{fj-1}}{(d_{fj} + \mu_{fj})} \right)^{-1} \\ N_{m1}(0) &= N_m \left(1 + \sum_{i=1}^{14} \prod_{j=2}^i \frac{d_{mj-1}}{(d_{mj} + \mu_{mj})} \right)^{-1} \end{aligned} \quad (2.7)$$

Les nombres initiaux d'individus pour les autres classes d'âge sont obtenus de manière itérative selon la formule [56] :

$$N_{gi}(0) = \frac{d_{ki-1} N_{gi-1}(0)}{(d_{gi} + \mu_{gi})}$$

pour $i=2, \dots, 14$; $g=M/F$ (hommes, femmes).

Calibration du modèle démographique

La structure de la population Française au 01/01/2006 pour les individus de 14 à 84 ans est représentée dans le tableau 16. Elle est comparée à la répartition estimée par le modèle (figures 10 et 11). Le modèle reproduit bien la dynamique de la structure de la population. Pour les hommes et les femmes de 30 à 59 ans, le modèle surestime les effectifs de ces classes d'âge, tandis que le modèle sous-estime les effectifs des individus de 60 à 69 ans. Pour les autres classes âge, le modèle calibre très bien la répartition entre les classes d'âge. Ce

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

modèle démographique ne prend pas en compte les flux migratoires et les caractéristiques spéciales comme le "Babyboom".

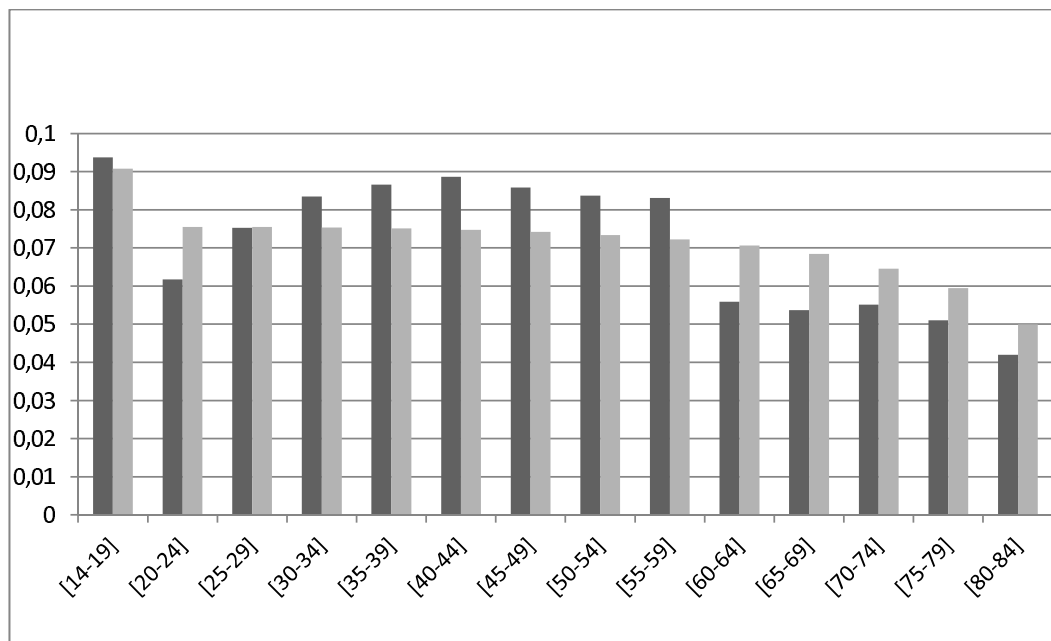


FIGURE 10 – Répartition des femmes âgées de 14 à 84 ans en France en 2006 (gris foncé) et prédite par le modèle démographique (gris clair) ($q=0$).

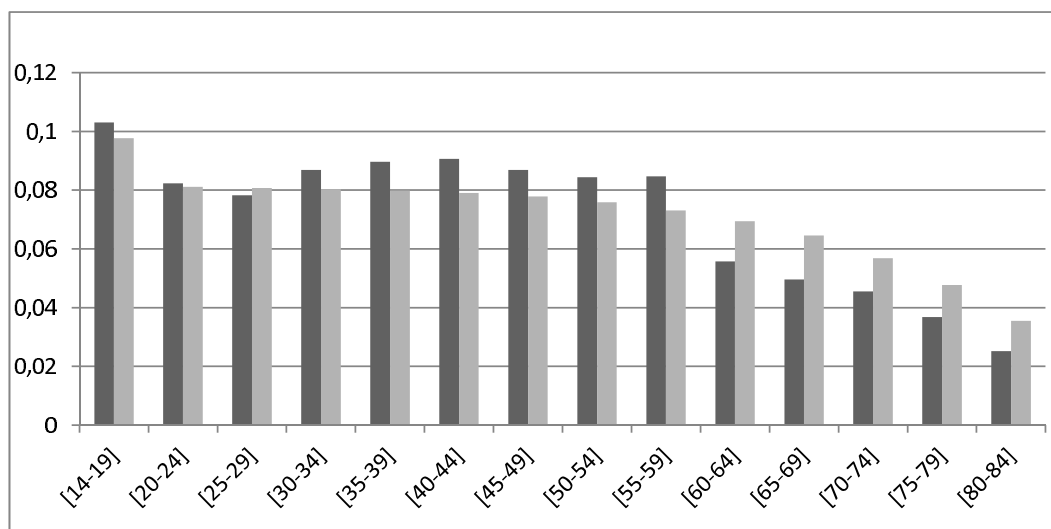


FIGURE 11 – Répartition des hommes âgés de 14 ans à 84 ans en France (gris foncé) et prédite par le modèle démographique (gris clair) ($q=0$).

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

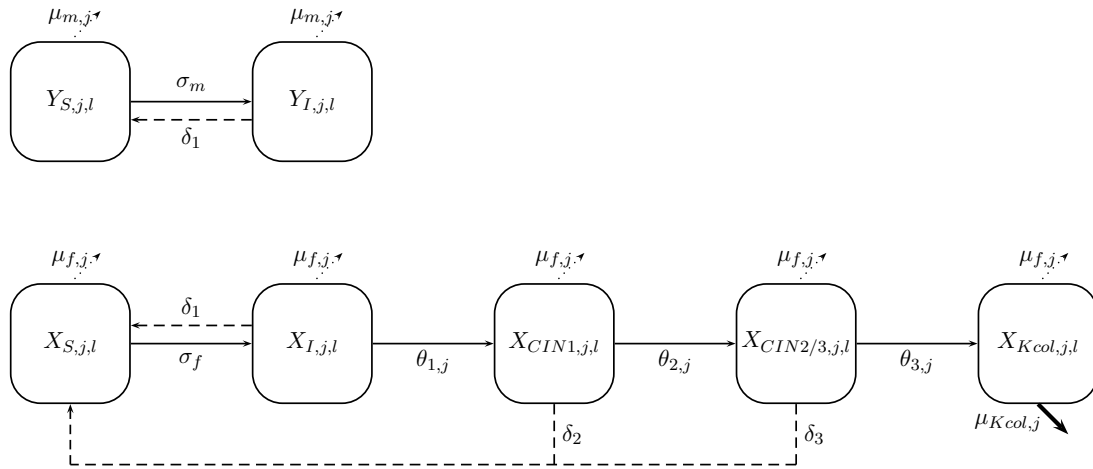


FIGURE 12 – Schéma du modèle « cancer du col de l'utérus », pour les hommes (Y) et les femmes (X), pour une classe d'âge j et une classe de comportement sexuel l dans la population non vaccinée. Les différents compartiments représentent chaque étape de l'infection. Les flèches pleines représentent les infections, les flèches en tirets représentent les clairances virales pour les infections ou régression pour la maladie, les flèches en pointillés représentent les sorties du modèle par mortalité, en trait gras la mortalité spécifique pour le cancer du col de l'utérus.

Modèles épidémiologiques

Deux modèles sont développés afin d'intégrer dans l'histoire naturelle des infections à HPV la progression vers certains cancers féminins : le cancer du col de l'utérus et le cancer sur la zone anale. Ces modèles ont une structure commune, l'âge est pris en compte sous forme de classes d'âge, le modèle démographique décrit à la partie précédente est utilisé. De plus, ces modèles prennent en compte le comportement sexuel. Nous décrivons uniquement la structure du modèle pour le cancer du col de l'utérus, la structure concernant le second modèle (cancer anal) est presque identique : les lésions de bas grade et de haut grade sur la zone anale (AIN1 et AIN2/3) remplacent les lésions CIN1 et CIN 2/3. Le modèle épidémiologique décrit la transmission des infections à HPV pour les génotypes 16/18 dans la population hétérosexuelle Française. Il inclut les femmes infectées qui ont des lésions de bas grade (CIN1) et de haut grade (CIN2/3) au niveau du col de l'utérus, ainsi que les cas de cancer du col utérin. Le modèle considéré est de type Susceptible-Infecté-Susceptible (SIS). La structure d'âge a été décrite dans le précédent paragraphe. Les différents compartiments

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

sont représentés dans la figure 12 et les notations utilisées dans les tableaux 2 et 3.

Les femmes rentrent dans le modèle dans la première classe d'âge en étant protégées par le vaccin ou non. Le paramètre $\varphi_{f,0}$ représente la proportion de jeunes filles qui rentrent dans le modèle chaque année en étant protégées par le vaccin (c'est-à-dire vaccinées avant 14 ans). Elles peuvent s'infecter par les génotypes 16/18 de l'HPV au taux σ_f si elles ont des contacts infectants avec des hommes (vaccinés ou non) infectés de toutes les classes d'âge. Les femmes peuvent se faire vacciner quelque soit leur statut par rapport à l'infection ou la maladie à un taux $\varphi_{f,i}$ qui dépend de la classe d'âge i . En France, la vaccination est proposée aux jeunes filles de 14 ans et en rattrapage aux jeunes filles de 15 à 23 ans au plus tard dans l'année suivant leurs premiers rapports sexuels (avis du Haut Conseil de la Santé Publique). On considère pour cette raison des taux de vaccination $\varphi_{f,i}$ pour i égal à 1 (première classe [14-19]) et à 2 (deuxième classe [20-24]). Les femmes infectées peuvent développer des lésions de bas grade au niveau du col de l'utérus (CIN1) qui peuvent évoluer vers des lésions de haut grade (CIN2/3) puis vers un cancer du col de l'utérus. Les taux de progression spécifiques par âge vers ces différents stades de la maladie sont estimés dans la partie calibration. Après régression des lésions de type CIN1 et CIN2/3, on suppose que les femmes réintègrent le compartiment de femmes susceptibles.

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Symbole	Description
g	genre (homme/femme)
j	classe d'âge, $j=1\dots 14$
l	classe de comportement sexuel, $l=1\dots 4$
Variables	Compartiments
Population non-vaccinée	
$X_{S,j,l}(t)$	Femmes Susceptibles
$X_{I,j,l}(t)$	Femmes Infectées HPV 16/18
$X_{CIN1,j,l}(t)$	Femmes ayant des lésions de bas grade CIN1
$X_{CIN2/3,j,l}(t)$	Femmes ayant des lésions de haut grade CIN2/3
$X_{Kcol,j,l}(t)$	Femmes ayant un cancer du col de l'utérus
$Y_{S,j,l}(t)$	Hommes Susceptibles
$Y_{I,j,l}(t)$	Hommes Infectés HPV 16/18
Population vaccinée	
$V_{S,j,l}(t)$	Femmes Susceptibles
$V_{I,j,l}(t)$	Femmes Infectées HPV 16/18
$V_{CIN1,j,l}(t)$	Femmes ayant des lésions de bas grade CIN1
$V_{CIN2/3,j,l}(t)$	Femmes ayant des lésions de haut grade CIN2/3
$V_{Kcol,j,l}(t)$	Femmes ayant un cancer du col de l'utérus
$W_{S,j,l}(t)$	Hommes Susceptibles
$W_{I,j,l}(t)$	Hommes Infectés HPV 16/18
Paramètres Demographiques	
Λ_g	Entrées dans la population sexuellement active
$\mu_{g,j}$	Taux de mortalité population générale
$\mu_{Kcol,j}$	Taux de mortalité spécifiques au cancer du col de l'utérus
$N_g(t)$	Taille de la population pour le genre g (homme/femme)
$N_{g,j}(0)$	Taille de la population initiale pour le genre g dans la classe d'âge j
$d_{g,j}$	Taux de transfert de la classe d'âge j vers la classe d'âge $j+1$
$band_j$	Nombre d'années dans la classe d'âge j
Paramètres Biologiques	
σ_f	Taux d'infection pour les femmes
σ_m	Taux d'infection pour les hommes
δ_1	Taux de clairance virale HPV 16/18
δ_2	Régression des lésions de bas grade CIN1
δ_3	Régression des lésions de haut grade CIN2/3
$\theta_{1,j}$	Progression de l'infection HPV vers des lésions de bas grade CIN1
$\theta_{2,j}$	Progression des lésions de bas grade CIN1 vers des lésions de haut grade CIN2/3
$\theta_{3,j}$	Progression des lésions de haut grade CIN2/3 vers un cancer du col de l'utérus

Tableau 2 – Description des variables et des paramètres

Paramètres	
$\varphi_{f,0}$	Taux de vaccination pour les jeunes filles avant 14 ans révolus ‡
$\varphi_{m,0}$	Taux de vaccination pour les jeunes garçons avant 14 ans révolus ‡
$\varphi_{f,j}$	Taux de vaccination pour les femmes pour la classe d'âge j ($j=1,2$)
$\varphi_{h,j}$	Taux de vaccination pour les hommes pour la classe d'âge j
τ	Degré de protection du vaccin

‡ Les individus rentrent dans le modèle à 14 ans révolus.

Tableau 3 – Paramètres de vaccination

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Matrice de mélange entre les classes d'âge

Puisque le modèle « cancer du col de l'utérus » est stratifié sur l'âge, nous allons décrire dans ce paragraphe comment nous avons modélisé les contacts entre individus selon leur âge, en prenant en compte spécifiquement le comportement sexuel des Français. Nous disposons en France d'une enquête sur les comportement sexuels réalisée en 2006 par Nathalie Bajos et Michel Bozon [86]. Une matrice de contact peut être développée pour chaque genre pour décrire les préférences entre les classes d'âge (Tableau 4). Dans l'enquête sur le Contexte de la sexualité en France (2006)[86], 10.885 individus de 18 à 69 ans ont été interrogés concernant leur âge et celui de leur dernier partenaire sexuel (intervenu dans les douze derniers mois). Pour les classes d'âge [70-74] et [80-84] nous avons utilisé des données des classes d'âge précédentes. Pour la classe d'âge [14-19] nous avons utilisé les données des individus âgés de 18 et 19 ans.

Le comportement sexuel des Français a été modélisé à l'aide des matrices de mélange ρ_g (14,14) ($g=H/F$), où $\rho_{g,j,k}$ représente la proportion d'individus du genre g dans la classe d'âge j qui ont des rapports (contacts) avec des individus de sexe opposé de la classe d'âge k .

	Femmes			Hommes		
	$\rho_{f,j,k}$			$\rho_{h,j,k}$		
	<	=	>	<	=	>
[14-19]	-	35	65	-	86	14
[20-24]	5	56*	39**	25	62	13
[25-29]	7	46	47	38	46	16
[30-34]	8	46	46	42	44	14
[35-39]	15	41	44	45	40	15
[40-44]	16	44	40	46	44	10
[45-49]	16	39	45	50	35	15
[50-54]	13	42	45	45	41	14
[55-59]	19	42	39	46	46	8
[60-64]	22	40	38	56	50	7
[65-69]	17	47	36	53	39	8
[70-74]	17	47	36	53	39	8
[75-79]	17	47	36	53	39	8
[80-84]	17	83	-	53	47	-

source : Enquête sur la sexualité [86].

* 56% des jeunes femmes de la classe d'âge [20-24] ont des contacts avec des hommes de la même classe d'âge, 39% des jeunes femmes de la classe d'âge [20-24] ont des contacts avec des hommes des classes d'âge supérieures (> 25).

Tableau 4 – Matrice de mélange entre les classes d'âge

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Le modèle prend en compte également le comportement sexuel sous forme de groupes d'activité sexuelle. Nous décrivons ci-dessous la méthode utilisée.

Stratification sur le comportement sexuel

Quatre classes de comportements sexuels sont considérées en utilisant comme indicateurs le nombre de partenaires déclarés dans les 12 derniers mois. Les résultats de l'enquête sur les comportements sexuels sont utilisés en considérant pour les hommes et les femmes interrogés, le nombre de partenaires de sexe opposé déclaré au cours des 12 derniers mois [86]. Les comportements homosexuels ne sont pas inclus dans ce modèle. Les proportions d'individus dans chaque classe d'activité sexuelle ($l=4$) sont recalculées pour chacune des 14 classes d'âge et selon le genre. On dispose d'un tableau donnant les pourcentages d'individus âgés de 18 à 69 ans déclarant le nombre de partenaires qu'ils ont eu dans les 12 derniers mois. Dans l'enquête, les données suivantes sont utilisées : nombre de partenaires déclarés au cours des 12 derniers mois selon le sexe et l'âge du répondant suivant les répartitions suivantes : 0, 1, 2-3, 4-5,6-9, 10-14, 15+ ou aucun partenaire au cours de la vie, certains individus refusaient de répondre à la question. A partir de ces données, nous avons défini 4 classes de comportements sexuels qui correspondent à :

- aucun partenaire au cours des 12 derniers mois, incluant ceux qui n'ont eu aucun partenaire au cours de la vie,
- 1 partenaire au cours des 12 derniers mois,
- entre 2 et 3 partenaires au cours des 12 derniers mois,
- plus de 4 partenaires au cours des 12 derniers mois.

Cette répartition permet de prendre en compte : les individus qui ne sont pas sexuellement actifs (au cours des 12 derniers mois ou au cours de la vie) et qui ne sont pas à risque de développer des infections sexuellement transmissibles dont l'HPV à ce moment là ; dans la seconde classe, les individus qui sont peu à risque de développer des infections à HPV ; dans la troisième classe les individus moyennement à risque et enfin dans la dernière classe, les individus qui sont fortement à risque à cause de la multiplicité de leurs partenaires sexuels. Les répartitions dans les différentes classes d'activité sexuelle permettent d'estimer les effectifs initiaux du modèle pour toutes les classes d'âge selon les 4 strates de comportement sexuel. On applique ensuite les proportions d'individus susceptibles et infectés pour obtenir

les effectifs initiaux de chaque compartiment du modèle sans vaccination. Celui-ci contient 392 EDO.

Matrice de mélange entre les classes de comportement sexuel

Les strates de comportement sexuel étant définies, il est nécessaire de décrire comment les individus se mélangent selon le groupe de comportement sexuel auxquels ils appartiennent. Comme cela a été utilisé pour le mélange entre les classes d'âge, une matrice de contact est décrite afin de modéliser le mélange entre les strates d'activité sexuelle. Une première approche simple avait été considérée, dans celle-ci les individus choisissaient leurs partenaires sexuels dans le même groupe de comportement sexuel, c'est le cas "d'accouplement assortatif" décrit dans les travaux de G. Garnett et R. Anderson [87]. Mais cette approche comportait des inconvénients majeurs : l'infection est endémique dans les strates très actives sexuellement (3 et 4) et la prévalence de l'infection est nulle dans la strate peu active (strate 2, un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois). Il a donc été nécessaire de considérer le cas non assortatif, c'est-à-dire que les individus qui sont dans une classe de comportement sexuel peuvent avoir des contacts avec des individus d'autres classes de comportement sexuel. On utilise la méthode développée par G. Garnett et R. Anderson [87] et qui a été utilisée dans d'autres modèles déterministes appliqués à l'HPV [56, 48, 49]. Notons ω_{ij} la probabilité qu'un individu de classe i de comportement sexuel ait un contact avec un individu de sexe opposé et de classe j de comportement sexuel. La matrice $\Omega = (\omega_{ij})$ décrit les probabilités de mélange entre les classes d'activité sexuelle ($i, j=1$ à 4). Dans le cas extrême d'accouplement assortatif (les couples se forment dans les mêmes classes d'activité sexuelle),

$$\omega_{ij} = \delta_{ij}$$

où $i, j=1$ à 4 et $\delta = (\delta_{ij})$ est la matrice identité.

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Dans l'autre cas extrême, les mélanges entre les classes sont proportionnels. On peut écrire suivant la méthode proposée par Garnett et Anderson :

$$\omega_{ij} = \epsilon \frac{N_j c_j}{\sum_{s=1}^4 N_s c_s} + (1 - \epsilon) \delta_{ij}$$

- N_j est le nombre d'individus dans la classe d'activité sexuelle j
- c_j est le nombre moyen de partenaires annuels pour ce groupe d'activité sexuelle
- Le paramètre ϵ est une mesure du degré de "désassortissement" entre les classes, il varie de 0 à 1. Quand $\epsilon = 0$ le mélange est assortatif, quand $\epsilon = 1$ le mélange est proportionnel à la taille du groupe de comportement sexuel du partenaire.

Cependant, la matrice Ω doit satisfaire certaines conditions :

(a)

$$\sum_{i=1}^4 \omega_{ij} = 1$$

la somme des probabilités qu'un individu du groupe i ait des contacts avec chaque groupe de comportements sexuels est égale à 1,

(b)

$$\omega_{ij} c_i N_i = \omega_{ji} c_j N_j$$

le nombre de contacts formés par le groupe i avec le groupe j doit être égal au nombre de contacts formés par le groupe j avec le groupe i .

Pour satisfaire ces conditions, la même répartition est utilisée entre les strates de comportements sexuel pour les hommes et pour les femmes et ne dépend pas de l'âge (Tableau 5) ; la matrice Ω est symétrique.

Strates	0	1	2 ou 3	4+
Répartition	15%	75%	9%	1%

Tableau 5 – Répartition moyenne entre les classes de comportements sexuels

Pour le paramètre ϵ exprimant le degré d'assortissement entre les classes de comportement sexuel, une valeur issue de la littérature est utilisée : $\epsilon=0,4$ dans le scénario de base [49], et

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

dans l'analyse de sensibilité une valeur plus proche du mélange proportionnel est utilisée ($\epsilon = 0,8$).

Système d'équations du modèle « Cancer du col de l'utérus »

Le modèle de transmission des infections à HPV incluant la progression vers le cancer du col de l'utérus comporte 784 équations différentielles ordinaires (Figure 9). Il s'agit d'un modèle non-linéaire. Pour chaque classe de comportement sexuel c_l ($l=1,2,3,4$), le système d'équations différentielles du modèle incluant l'âge et le comportement sexuel s'écrit :

Population non vaccinée

Pour les femmes susceptibles non vaccinées dans la première classe âge et la classe l de comportement sexuel :

$$\begin{aligned} \frac{dX_{S,j=1,l}}{dt} = & (1 - \varphi_{f,0})\Lambda_f - \sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,1,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) X_{S,j=1,l} + \delta_1 X_{I,j=1,l} \\ & + \delta_2 X_{CIN1,j=1,l} + \delta_3 X_{CIN2/3,j=1,l} - (\mu_{f,1} + \varphi_{f,1} + d_{f1}) X_{S,j=1,l} \end{aligned}$$

On peut décomposer cette équation :

1. Le terme $(1 - \varphi_{f,0})\Lambda_f$ correspond aux entrées dans le modèle. Dans ce compartiment, il s'agit des jeunes femmes entrant dans la population sexuellement active (Λ_f) sans avoir été vaccinées auparavant ($1 - \varphi_{f,0}$).
2. Le terme $\sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,1,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) X_{S,j=1,l}$ correspond aux femmes quittant le compartiment car elles s'infectent, c'est la force de l'infection qui dépend :
 - de la probabilité de transmission de l'HPV (σ_f) d'un individu infecté vers un susceptible au cours d'une relation (pouvant inclure plusieurs contacts sexuels),
 - de la proportion d'individus de sexe opposé qui sont infectés dans le réservoir de partenaires possibles $((Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o})$,
 - de la manière dont les individus se mélangent suivant leur âge et leur comportement sexuel (matrice de mélange entre les classes d'âge $\rho_{f,j,k}$ et matrice de mélange entre les classes de comportement sexuel $\omega_{l,o}$).

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

3. le terme $\delta_1 X_{I,j=1,l}$ correspond aux jeunes femmes qui étaient infectées et ont eu une clairance virale,
4. Le terme $\delta_2 X_{CIN1,j=1,l}$ correspond aux jeunes femmes qui arrivent dans ce compartiment après régression de lésions de bas grade du col de l'utérus (CIN1),
5. Le terme $\delta_3 X_{CIN2/3,j=1,l}$ correspond aux jeunes femmes qui arrivent dans ce compartiment après régression de lésions de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3),
6. Le dernier terme $(\mu_{f,1} + \varphi_{f,1} + d_{f1})X_{S,j=1,l}$ correspond aux femmes quittant le compartiment respectivement par : mortalité (au taux spécifique à la classe d'âge $\mu_{f,1}$), vaccination ($\varphi_{f,1}$), et transfert dans la classe d'âge supérieure (d_{f1}).

Cette équation correspond à la première classe d'âge du compartiment "Femmes susceptibles non vaccinées", les équations de ce compartiment pour toutes les autres classes d'âge ont une structure presque identique. La différence par rapport à l'équation pour la première classe d'âge est l'entrée dans le compartiment qui correspondent aux transferts entre les classes d'âges précédentes.

Pour les femmes non vaccinées susceptibles dans les autres classes âge ($\mathbf{j=2,\dots,14}$) :

$$\begin{aligned} \frac{dX_{S,j,l}}{dt} = & d_{f,j-1}X_{S,j-1,l} - \sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,j,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) X_{S,j,l} + \delta_1 X_{I,j,l} \\ & + \delta_2 X_{CIN1,j,l} + \delta_3 X_{CIN2/3,j,l} - (\varphi_{f,j} + \mu_{f,j} + d_{fj}) X_{S,j,l} \end{aligned}$$

Pour les femmes non vaccinées infectées **dans la première classe âge**, on suppose que les jeunes femmes ne peuvent pas rentrer dans la population sexuellement active en étant déjà infectée par l'HPV :

$$\begin{aligned} \frac{dX_{I,j=1,l}}{dt} = & \sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,1,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) X_{S,j=1,l} \\ & - (\delta_1 + \theta_1 + \mu_{f,1} + d_{f1} + \varphi_{f,1}) X_{I,1,l} \end{aligned}$$

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Pour les femmes non vaccinées infectées dans les autres classes âge ($\mathbf{j=2,\dots,14}$) :

$$\begin{aligned} \frac{dX_{I,j,l}}{dt} = & d_{fj-1}X_{I,j-1,l} + \sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,j,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) X_{S,j} \\ & - (\delta_1 + \theta_1 + \varphi_{f,j} + \mu_{f,j} + d_{fj}) X_{I,j,l} \end{aligned}$$

Pour les femmes non vaccinées CIN1 **pour j=1** :

$$\frac{dX_{CIN1,j=1,l}}{dt} = \theta_1 X_{I,1,l} - (\theta_2 + \varphi_{f,1} + \mu_{f,j=1} + d_{f1}) X_{CIN1,1,l}$$

Pour les femmes non vaccinées CIN1 pour $\mathbf{j=2,\dots,14}$:

$$\frac{dX_{CIN1,j,l}}{dt} = d_{fj-1}X_{CIN1,j-1,l} + \theta_1 X_{I,j,l} - (\theta_2 + \varphi_{f,j} + \mu_{f,j} + d_{fj}) X_{CIN1,j,l}$$

Pour les femmes non vaccinées CIN2/3 pour $\mathbf{j=1}$:

$$\frac{dX_{CIN2/3,j=1,l}}{dt} = \theta_2 X_{CIN1,1,l} - (\theta_3 + \varphi_{f,1} + \mu_{f,j=1} + d_{f1}) X_{CIN2/3,j=1,l}$$

Pour les femmes non vaccinées CIN2/3 pour $\mathbf{j=2,\dots,14}$:

$$\frac{dX_{CIN2/3,j,l}}{dt} = d_{fj-1}X_{CIN2/3,j-1,l} + \theta_2 X_{CIN1,j,l} - (\theta_3 + \varphi_{f,j} + \mu_{f,j} + d_{fj}) X_{CIN2/3,j,l}$$

Pour les femmes non vaccinées atteintes de cancer du col de l'utérus pour $\mathbf{j=1}$:

$$\frac{dX_{Kcol,j=1,l}}{dt} = \theta_3 X_{CIN2/3,1,l} - (\mu_{Kcol} + \mu_{f,1} + d_{f1}) X_{CIN2/3,1,l}$$

Pour les femmes non vaccinées atteintes de cancer du col de l'utérus pour $\mathbf{j=2,\dots,14}$:

$$\frac{dX_{Kcol,j,l}}{dt} = d_{fj-1}X_{CIN2/3,j-1,l} + \theta_3 X_{CIN2/3,j,l} - (\mu_{Kcol} + \mu_{f,j} + d_{fj}) X_{CIN2/3,j,l}$$

Pour les hommes non vaccinés susceptibles dans **la première classe** âge :

$$\begin{aligned} \frac{dY_{S,j=1,l}}{dt} = & (1 - \varphi_{h,0}) \Lambda_h + \delta_1 Y_{I,1,l} - (\mu_{h,1} + \varphi_{h,1} + d_{h1}) Y_{S,1,l} \\ & - \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \rho_{m,1,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) / N_{f,k,o} \right) Y_{S,j=1,l} \end{aligned}$$

Pour les hommes non vaccinés susceptibles **dans les autres classes âge** ($j=2,\dots,14$) :

$$\begin{aligned} \frac{dY_{S,j,l}}{dt} &= d_{hj-1}Y_{S,j-1,l} + \delta_1 Y_{I,j,l} - (\mu_{h,j} + \varphi_{h,j} + d_{hj})Y_{S,j,l} \\ &- \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \rho_{m,j,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) / N_{f,k,o} \right) X_{S,j,l} \end{aligned}$$

Pour les hommes non vaccinés infectés dans **la première classe âge** :

$$\begin{aligned} \frac{dY_{I,j=1,l}}{dt} &= \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \rho_{m,1,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) / N_{f,k,o} \right) Y_{S,1,l} \\ &- (\delta_1 + \varphi_{h,1} + \mu_{h,1} + d_{h1})Y_{I,1,l} \end{aligned}$$

Pour les hommes non vaccinés infectés **dans les autres classes âge** ($j=2,\dots,14$) :

$$\begin{aligned} \frac{dY_{I,j,l}}{dt} &= d_{hj-1}Y_{I,j-1,l} - (\delta_1 + \varphi_{h,j} + \mu_{h,j} + d_{hj})Y_{I,j,l} \\ &+ \sigma_h \left(\sum_k \sum_{o=1}^4 c_l \rho_{m,j,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) / N_{f,k,o} \right) Y_{S,j,l} \end{aligned}$$

Population vaccinée

Le modèle est stratifié sur le statut vis-à-vis de la vaccination. Les équations du groupe d'hommes et de femmes vaccinés ont la même structure que celles décrites ci-avant. Nous présentons les différences existantes pour la première équation, comparée à la strate non-vaccinée. Pour les femmes vaccinées susceptibles dans la première classe âge :

$$\begin{aligned} \frac{dV_{S,j=1,l}}{dt} &= \varphi_{f,0}\Lambda_f + \varphi_{f,1}X_{S,j=1,l} - (1-\tau)\sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,1,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) V_{S,1,l} \\ &+ \delta_1 V_{I,1,l} + \delta_2 V_{CIN1,1,l} + \delta_3 V_{CIN2/3,1,l} - (\mu_{f,1} + d_{f1})V_{S,1,l} \end{aligned}$$

Dans cette équation, on peut remarquer les termes suivants :

- $\varphi_{f,0}\Lambda_f$ pour les femmes entrant dans le modèle en étant déjà vaccinées,
- $\varphi_{f,1}X_{S,j=1,l}$ pour les femmes qui ont reçu les 3 doses de vaccins alors qu'elles étaient dans la première classe d'âge,
- $(1-\tau)\sigma_f$ prenant en compte la protection liée à la vaccination contre une infection.

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Pour les femmes vaccinées susceptibles dans les autres classes âge ($j=2,\dots,14$) :

$$\begin{aligned} \frac{dV_{S,j,l}}{dt} = & d_{fj-1}V_{S,j-1,l} + \varphi_{f,j}X_{S,j,l} - (1-\tau)\sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,j,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) V_{S,j,l} \\ & + \delta_1 V_{I,j,l} + \delta_2 V_{CIN1,j,l} + \delta_3 V_{CIN2/3,j,l} - (\mu_{f,j} + d_{fj}) V_{S,j,l} \end{aligned}$$

Pour les femmes vaccinées infectées dans la première classe âge :

$$\begin{aligned} \frac{dV_{I,j=1,l}}{dt} = & \varphi_{f,1}X_{I,1,l} + (1-\tau)\sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,1,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) V_{S,1,l} \\ & - (\delta_1 + \theta_1 + \mu_{f,1} + d_{f1}) V_{I,1,l} \end{aligned}$$

Pour les femmes vaccinées infectées dans les autres classes âge ($j=2,\dots,14$) :

$$\begin{aligned} \frac{dV_{I,j,l}}{dt} = & d_{fj-1}V_{I,j-1,l} + (1-\tau)\sigma_f \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{f,j,k} (Y_{I,k,o} + W_{I,k,o}) / N_{h,k,o} \right) V_{S,j,l} \\ & + \varphi_{f,j}X_{I,j,l} - (\delta_1 + \theta_1 + \mu_{f,j} + d_{fj}) V_{I,j,l} \end{aligned}$$

Pour les femmes vaccinées CIN1 pour $j=1$:

$$\frac{dV_{CIN1,j=1,l}}{dt} = \varphi_{f,1}X_{CIN1,1,l} + \theta_1 V_{I,j=1,l} - (\theta_2 + \mu_{f,1} + d_{f1}) V_{CIN1,1,l}$$

Pour les femmes vaccinées CIN1 pour $j=2,\dots,14$:

$$\frac{dV_{CIN1,j,l}}{dt} = d_{fj-1}V_{CIN1,j-1,l} + \varphi_{f,j}X_{CIN1,j,l} + \theta_1 V_{I,j,l} - (\theta_2 + \mu_{f,j} + d_{fj}) V_{CIN1,j,l}$$

Pour les femmes vaccinées CIN2/3 pour $j=1$:

$$\frac{dV_{CIN2/3,j=1,l}}{dt} = \theta_2 V_{CIN1,1,l} + \varphi_{f,1}X_{CIN2/3,1,l} - (\theta_3 + \mu_{f,1} + d_{f1}) V_{CIN2/3,1,l}$$

Pour les femmes vaccinées CIN2/3 pour $j=2,\dots,14$:

$$\frac{dV_{CIN2/3,j,l}}{dt} = d_{fj-1}V_{CIN2/3,j-1,l} + \varphi_{f,j}X_{CIN2/3,j,l} + \theta_2 V_{CIN1,j,l} - (\theta_3 + \mu_{f,j} + d_{fj}) V_{CIN2/3,j,l}$$

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Pour les femmes vaccinées atteintes de cancer du col de l'utérus pour $j=1$:

$$\frac{dV_{Kcol,j=1,l}}{dt} = \theta_3 V_{CIN2/3,1,l} - (\mu_{Kcol} + \mu_{f,j=1} + d_{f1}) V_{CIN2/3,1,l}$$

Pour les femmes vaccinées atteintes de cancer du col de l'utérus pour $j=2, \dots, 14$:

$$\frac{dV_{Kcol,j,l}}{dt} = d_{fj-1} V_{CIN2/3,j-1,l} \theta_3 V_{CIN2/3,j,l} - (\mu_{Kcol} + \mu_{f,j} + d_{fj}) V_{CIN2/3,j,l}$$

Pour les hommes vaccinés susceptibles dans la première classe âge :

$$\begin{aligned} \frac{dW_{S,j=1,l}}{dt} &= \varphi_{h,0} \Lambda_h + \varphi_{h,1} Y_{S,1,l} + \delta_1 W_{I,1,l} - (\mu_{h,1} + d_{h1}) W_{S,1,l} \\ &- (1 - \tau) \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{m,1,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) \right) W_{S,1,l} \end{aligned}$$

Pour les hommes vaccinés susceptibles dans les autres classes âge ($j=2, \dots, 14$) :

$$\begin{aligned} \frac{dW_{S,j,l}}{dt} &= d_{hj-1} W_{S,j-1,l} + \varphi_{h,j} Y_{S,j,l} + \delta_1 W_{I,j,l} - (\mu_{h,j} + d_{hj}) W_{S,j,l} \\ &- (1 - \tau) \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{m,j,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) \right) W_{S,j,l} \end{aligned}$$

Pour les hommes vaccinés infectés dans la première classe âge :

$$\begin{aligned} \frac{dW_{I,j=1,l}}{dt} &= \varphi_{h,1} Y_{I,j=1,l} - (\delta_1 + \mu_{h,1} + d_{h1}) W_{I,1,l} \\ &+ (1 - \tau) \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{m,1,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) \right) W_{S,j=1,l} \end{aligned}$$

Pour les hommes vaccinés infectés dans les autres classes âge ($j=2, \dots, 14$) :

$$\begin{aligned} \frac{dW_{I,j,l}}{dt} &= d_{hj-1} W_{I,j-1,l} + \varphi_{h,j} Y_{I,j,l} - (\delta_1 + \mu_{h,j} + d_{hj}) W_{I,j,l} \\ &+ (1 - \tau) \sigma_h \left(\sum_{k=1}^{14} \sum_{o=1}^4 c_l \omega_{l,o} \rho_{m,j,k} (X_{I,k,o} + V_{I,k,o} + X_{CIN1,k,o} + X_{CIN2/3,k,o}) \right) W_{S,j,l} \end{aligned}$$

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Ce système a été implémenté dans Scilab (www.scilab.org), le système comportant beaucoup d'équations, il paraît difficile de réaliser l'implémentation directement à partir du système ci-avant. La notation matricielle des systèmes d'équations pour les modèles d'épidémie décrite par Capasso [88] est utilisée. Par exemple, pour des modèles compartimentaux simples comme celui décrit au début du chapitre, Capasso montre que l'on peut réécrire les systèmes non-linéaires simples (modèles SIR avec dynamique vitale, SIRS avec immunité temporaire) sous la forme :

$$\frac{dz}{dt} = \text{diag}(z)(e + Az + c), \quad t > 0;$$

où

- $z \in \mathbb{R}^n$, n étant le nombre de compartiments,
- $e \in \mathbb{R}^n$, est un vecteur constant,
- $A = (a_{ij})_{i,j=1,\dots,n}$ est une matrice réelle constante,
- $c \in \mathbb{R}^n$ est un vecteur constant.

Le système pour le modèle « cancer du col de l'utérus » est réécrit en notation matricielle :

$$\frac{dz}{dt} = \text{diag}(z)(E + A z) + (F + G + B_z D)z + c, \quad t > 0;$$

- $z \in \mathbb{R}^n$, n étant le nombre de compartiments,
- c est un vecteur de dimension 784 qui correspond aux entrées dans le modèle dans les compartiments d'hommes et de femmes susceptibles pour la première classe d'âge pour les 4 classes de comportement sexuel.
- E est un vecteur de 784 lignes, il correspond aux sorties de chaque compartiment par changement de classe d'âge ou par décès, aux progressions ou régressions de l'infection ou de la maladie.
- A est la matrice réelle constante de dimensions (784,784) qui correspond aux cas incidents d'HPV qui quittent les compartiments de susceptibles. A est une matrice bloc-diagonale.
- F est une matrice réelle constante de dimensions (784,784) qui correspond aux entrées dans les compartiments à cause de la progression de la maladie ou de la clairance virale des infections. F est une matrice bloc-diagonale.

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

- G est une matrice réelle constante de dimensions $(784,784)$ qui correspond aux entrées dans les compartiments par changement de classe d'âge. G est une matrice bloc-diagonale.
- D est une matrice réelle constante de dimensions $(784,784)$ qui correspond aux taux d'infection et à la matrice de mélange entre les classes d'âge pour les cas incidents d'infections qui rentrent dans les compartiments d'infectés. D est une matrice bloc-diagonale.
- B_z est une matrice non constante constituée de certains éléments de z .

Les termes $diag(z)(A z)$ et $B_z Dz$ correspondent à la partie non-linéaire du modèle. Ils permettent de décrire la force de l'infection. Pour l'écriture matricielle, il a fallu distinguer la force de l'infection pour les individus qui s'infectent et quittent le compartiment d'individus susceptibles ($diag(z)(A z)$) et la force de l'infection pour les individus qui entrent dans le compartiment d'individus infectés ($B_z Dz$).

Nous avons décrit dans ce chapitre la manière dont les systèmes ont été écrits et implémentés. Dans le chapitre qui suit, nous présentons la méthode d'estimation des paramètres.

2.4. MODÈLES AVEC STRUCTURE D'ÂGE ET DE COMPORTEMENT SEXUEL

Chapitre 3

Estimation des paramètres

Dans la partie précédente, les différents modèles dynamiques ont été explicités de manière théorique, dans cette partie nous allons décrire comment les paramètres sont estimés. Pour le développement et l'implémentation des modèles que nous avons présentés, plusieurs types de valeurs initiales doivent être renseignées : les stocks initiaux (effectifs) dans les différents compartiments, qui sont définis à partir des données épidémiologiques (dont prévalences, cas de cancers...); et les flux entre les compartiments, correspondant à des paramètres de l'histoire naturelle des infections à HPV ou à des mesures de contrôle. Parmi ceux-ci, on peut distinguer deux types de paramètres :

- les paramètres issus de données publiées (paramètres de l'histoire naturelle, paramètres de vaccination) qui sont utilisés comme paramètres d'entrée,
- les paramètres, peu ou mal connus, estimés dans l'étape de calibration des modèles, il s'agit, par exemple, des taux de transmission des infections et des taux de clairance virale.

3.1 Paramètres issus de la littérature

Une étape importante précédant l'implémentation des modèles a été de réaliser une revue de littérature pour définir les valeurs qui allaient être utilisées dans les différents modèles. Par exemple, les données de prévalences d'HPV (6/11 et 16/18) les plus représentatives possibles de la population générale (en terme d'âge et de comportement sexuel) ont été recherchées pour les hommes et les femmes. On dispose de nombreuses études estimant

3.1. PARAMÈTRES ISSUS DE LA LITTÉRATURE

la prévalence des infections à HPV chez les femmes ayant un col de l'utérus normal ou avec des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses. Les données françaises publiées (études EDITH)[89, 90, 91, 92] pour les femmes sont moins représentatives de la population générale que les données américaines. Concernant les hommes, aucune étude n'a été réalisée sur un échantillon représentatif de la population générale, les études estimant la prévalence des infections à HPV portent le plus souvent sur des hommes ayant des comportements sexuels à risques (Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes « HSH », ou hommes consultant dans des cliniques spécialisées dans les maladies infectieuses) [93]. Des données de prévalences nord-américaines ont été utilisées dans les différents modèles [94, 95, 96].

Deux approches sont utilisées pour les paramètres d'entrée et de sortie des modèles. Pour les modèles n'ayant pas de structure d'âge (articles « infections 6/11 et 16/18 » et « infections 6/11 »), le taux de sortie de la population sexuellement active est estimé à partir de la littérature, le taux d'entrée ou le nombre d'individus rentrant dans le modèle chaque année est ensuite estimé de sorte que la population dans le modèle soit de taille constante (population close).

Pour les modèles intégrant une structure d'âge (modèle « cancer du col de l'utérus » et modèle « cancer anal »), un modèle démographique est développé afin d'estimer : le nombre d'individus qui entrent annuellement dans le modèle, les sorties (mortalité en population générale et mortalité spécifique au cancer du col de l'utérus), les transferts entre les classes d'âge et la répartition de la population entre les classes d'âge (hommes et femmes). Ce modèle démographique est décrit dans la partie « Modélisations ».

Les paramètres liés à la vaccination sont estimés d'après les données publiées pour : l'efficacité (dans tous les modèles) et pour les couvertures vaccinales observées en France (modèle « cancer du col de l'utérus » et modèle « cancer anal »). Pour le premier modèle appliqué à l'infection uniquement, nous avons considéré des scénarios hypothétiques de vaccination, les couvertures vaccinales françaises n'étant pas publiées au moment du développement du modèle. Dans les autres modèles (2,3 et 4), les couvertures vaccinales observées en France sont prises en compte. Des scénarios hypothétiques de couvertures vaccinales sont également utilisés afin de pouvoir estimer l'impact de changement de stratégies de vaccination. Ainsi, dans certains scénarios, les jeunes hommes peuvent bénéficier de la vaccination.

Enfin, certains paramètres sont estimés lors de la calibration du modèle. Les taux de transmission de l'infection selon le genre sont estimés car il n'existe pas de données épidémiologiques sur le risque de transmission des infections à HPV et ces taux varient selon les modèles publiés. Le paramètre "Taux de clairance virale" est estimé à partir de la durée moyenne des infections à HPV, or les données épidémiologiques concernant les durées d'infections sont très hétérogènes (voir par exemple la revue de littérature dans l'annexe de Baussano *et al.* [97]). De nombreux auteurs ont choisi de faire varier ce paramètre afin de l'estimer dans la calibration de leur modèle [98, 97].

De plus, ce choix s'avère judicieux lorsqu'on cherche à comprendre les paramètres qui permettent de bien calibrer le modèle et ceux qui ont une influence importante sur les prédictions. Il s'avère que ce sont les paramètres liés à l'histoire naturelle de l'infection qui influent le plus sur les prédictions du modèle. Ce résultat est mis en évidence dans le premier modèle développé dans le cadre de cette thèse. Les coefficients de corrélation partielle de rangs ont été calculé et comparé afin de mettre en évidence l'importance des estimations des paramètres de l'histoire naturelle des infections à HPV (voir en annexe A.2, modèle « infections 6/11 et 16/18 »). Les paramètres taux d'infection et taux de clairance virale sont extrêmement dépendants les uns des autres.

3.2 Calibration

La calibration est une étape importante qui permet d'estimer des paramètres inconnus ou mal connus de notre modèle que l'on a choisi d'estimer dans cette étape. Notamment on estime la probabilité de transmission du virus HPV dans un couple constitué d'un individu infecté et d'un susceptible. Cette probabilité de transmission peut varier selon le genre. Ce paramètre est estimé dans les modèles déterministes, sa valeur dépend du choix de la structure (SIS, SIR ou SIRS). Cette probabilité est plus élevée dans les modèles SIR. Les taux de transmission ont été estimé à 0,7-0,8 (respectivement pour les hommes et pour les femmes)[56] dans un modèle SIR, à 0,6 par Barnabas *et al.* [53]; dans un modèle SIRS, le taux de transmission a été estimé à 0,25 [58] tandis que dans un modèle de type SIS les valeurs dépendent de l'âge et varient entre 0,35 pour les classes les plus jeunes à 0,15 pour les plus âgés [49].

3.2. CALIBRATION

La méthode de calibration est la suivante :

- Plusieurs combinaisons de paramètres sont testées. Pour les taux d'infection et de clairance virale, les valeurs sont tirées suivant des lois uniformes, plus de 200 000 combinaisons sont testées. Pour chacune des lois, les bornes de l'intervalle représentent les valeurs minimales et maximales publiées.
- Pour chacune de ces combinaisons de paramètres, on lance les simulations. La calibration porte sur le modèle sans vaccination ayant atteint son point d'équilibre endémique.
- On conserve les combinaisons pour lesquelles les trajectoires reproduisent l'état endémique initial, et de plus, qui atteignent une cible pré-spécifiée pour les modèles « Cancers » (avec une marge d'erreur de 10%).

Nous présentons ci-dessous les paramètres testés pour les différents modèles.

Modèles « Infections »

Pour les deux premiers modèles développés, décrivant la transmission hétérosexuelle des infections à HPV 6/11/16/18 (premier modèle) et 6/11 (deuxième modèle), il s'agit d'estimer les taux d'infection selon le genre et les taux de clairance virale par groupe de génotypes 6/11 (non-oncogènes) et 16/18 (oncogènes). Les combinaisons retenues sont celles qui reproduisent le niveau prévalence endémique (avec une marge d'erreur de 10%). Cette étape de calibration permet de valider le modèle dans le sens où il reproduit bien la situation épidémiologique observée. On peut remarquer que, contrairement aux modèles stochastiques, les modèles déterministes ne permettent pas d'estimer des intervalles de confiance pour les paramètres. La figure 13 montre les combinaisons de taux d'infection pour les hommes et pour les femmes permettant de calibrer le modèle « infections 6/11 » .

3.2. CALIBRATION

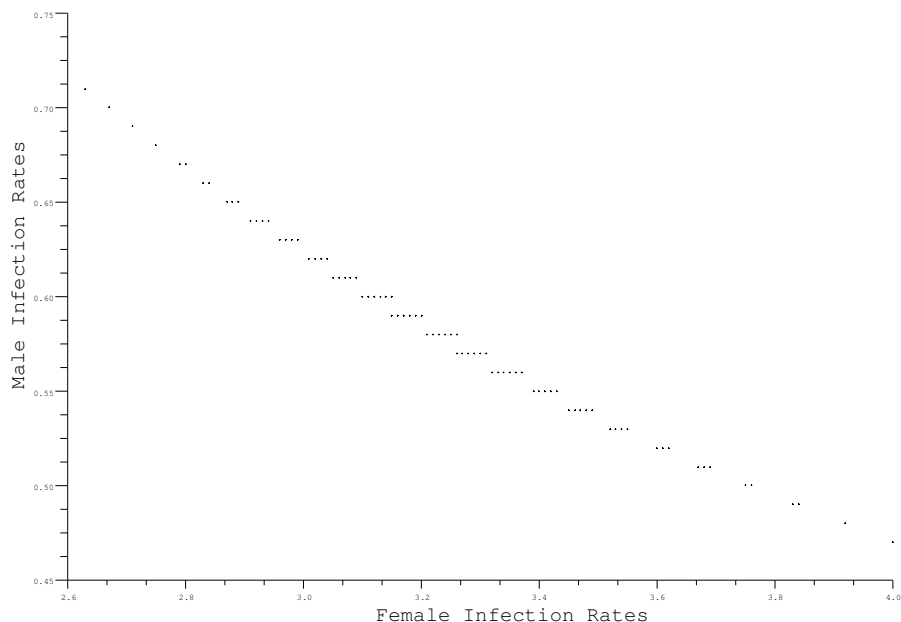


FIGURE 13 – Combinaisons de paramètres qui permettent de calibrer le modèle HPV 6/11 : taux d’infection chez les femmes en abscisses, taux d’infection chez les hommes en ordonnées. Un point représente une combinaison (taux d’infection chez les femmes, taux d’infection chez les hommes).

Modèle « cancer du col de l’utérus »

La calibration permet également d’estimer les différents taux de progression vers la maladie ($\theta_{1,j}$, $\theta_{2,j}$, $\theta_{3,j}$) qui varient selon les classes d’âge. En effet, le risque de développer des lésions de bas grade puis d’évoluer vers des lésions de haut grade et un cancer du col utérin augmente avec l’âge. Cette variation des paramètres selon l’âge permet de reproduire l’histoire naturelle de la maladie, avec des délais de plusieurs années qui séparent le pic dans la prévalence des infection à HPV du pic d’incidence du cancer du col de l’utérus.

Plusieurs combinaisons de ces différents paramètres sont testées en choisissant des valeurs proches de celles publiées. La combinaison retenue reproduit l’état endémique des infections à HPV chez les hommes et chez les femmes, et les incidences de cancer du col de l’utérus prédites par classes d’âge avec une marge d’erreur de $\pm 10\%$ (figure 14). On compare les incidences de cancer du col de l’utérus prédites par notre modèle aux données réelles ou

3.3. PARAMÈTRES DE VACCINATION

observées publiées par l'Institut de Veille Sanitaire pour l'année 2006. Comme les génotypes 16 et 18 qui sont couverts par les vaccins sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus [20], dans la comparaison nous avons multiplié par 0,7 les incidences de cancer du col de l'utérus publiées.

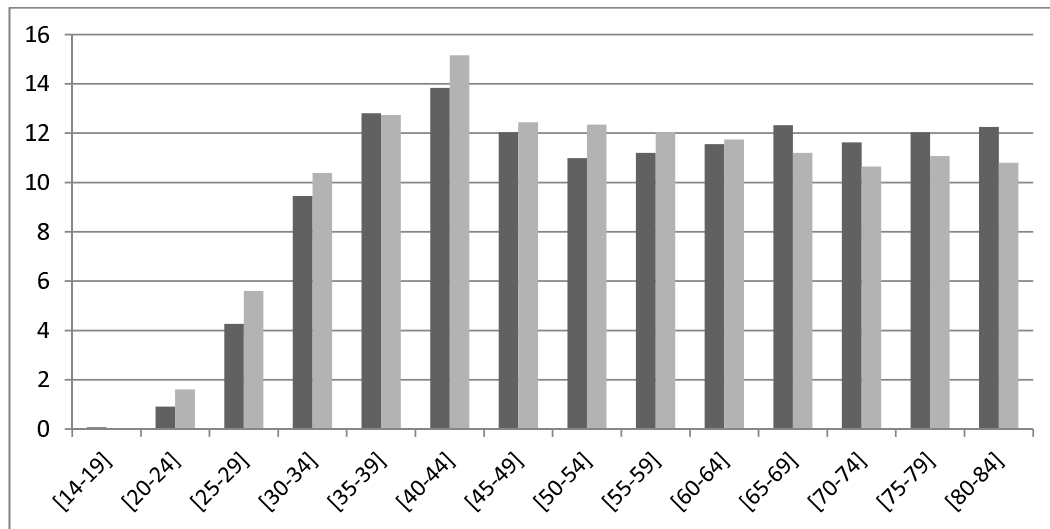


FIGURE 14 – Calibration du modèle sur l'incidence du cancer du col de l'utérus. Incidence française du cancer du col de l'utérus observée (source : InVS)(gris foncé) et prédite par le modèle (gris clair).

3.3 Paramètres de Vaccination

Les hypothèses suivantes sont posées : l'immunité procurée par la vaccination est supposée constante ; La nécessité d'un rappel n'est pas intégrée dans le modèle. On considère une efficacité du vaccin de 90%, ce qui signifie que le fait d'être vacciné permet d'éviter 90% des infections à HPV lors de contacts avec des individus infectés. Les 10% restants correspondent donc à des individus susceptibles et vaccinés qui contractent l'infection lors de contacts avec des individus infectés.

Dans tous les scénarios, la couverture vaccinale est supposée constante dans le temps. Un individu qui est couvert par le vaccin était défini par les individus qui ont eu une parfaite compliance au schéma vaccinal, c'est-à-dire ayant reçu les 3 doses de vaccin. Différents scénarios de vaccination sont considérés dans les différents modèles développés.

3.3. PARAMÈTRES DE VACCINATION

Modèles Infection

Dans le modèle « infections HPV 6/11 », deux scénarios de vaccination sont étudiés. Dans le premier scénario, 30% des femmes qui entrent chaque année dans la population sexuellement active (c'est-à-dire dans le modèle) ont reçu les 3 doses de vaccins et sont protégées (en considérant une efficacité du vaccin de 90%). Etant donné que ce modèle n'est pas stratifié sur l'âge, il n'est pas possible de considérer des taux de couvertures vaccinales dépendant de l'âge. Ce scénario correspond à la couverture vaccinale observée en France dans la population cible au début de la campagne de vaccination en 2007 [99]. Dans un second scénario, on considère un taux de couverture vaccinale annuel plus faible (10%), comme observé en France quelques années après l'introduction de la vaccination.

Modèles Cancers

Dans les modèles « cancer du col de l'utérus » et « cancer anal » intégrant la progression des infections vers les cancers (du col de l'utérus ou de la zone anale), nous avons divisé la population du modèle en 2 catégories : vaccinée versus non vaccinée. Les individus rentrent dans le modèle à 14 ans en étant protégés par le vaccin ou non. Les individus dans les 2 premières classes d'âge peuvent se faire vacciner et alors intégrer la strate vaccinée en lien avec les recommandations officielles concernant la vaccination contre les infections à HPV (avis du Comité Technique de Vaccination, HAS)[36]. On a envisagé plusieurs scénarios de vaccination pour chacun des 2 modèles (Tableaux 6 et 7).

Couvertures vaccinales	scenario 1	scenario 2	scenario 3	scenario 4	scenario 5
Femmes					
<14 ans	-	-	-	-	50%
[14-19]	30%	30%	80%	80%	30%
[20-24]	10%	10%	80 %	80%	30%
Hommes					
[14-19]	-	30%	-	80%	-
[20-24]	-	10%	-	80%	-

Tableau 6 – Scénarios de vaccination considérés dans les simulations du modèle « cancer du col de l'utérus » (Taux de vaccination annuels).

Dans le premier scénario de vaccination (pour les 2 modèles Cancers), la couverture vaccinale correspond à la couverture vaccinale actuelle (observée en France en 2007/2008) à

3.3. PARAMÈTRES DE VACCINATION

l'initiation de la campagne de vaccination [99] : 30% des jeunes femmes âgées de 14 à 19 ans et 10% des jeunes femmes de 20-24 ans sont vaccinées chaque année. Concernant le modèle cancer du col de l'utérus, dans le second scénario, une couverture vaccinale pour les garçons et les jeunes hommes a été ajoutée en reprenant les mêmes couvertures vaccinales que dans le scénario 1. Même si actuellement la vaccination est recommandée uniquement chez les jeunes femmes, aux Etats-Unis, elle a récemment été étendue aux garçons et aux jeunes hommes. L'introduction de la vaccination chez les garçons dans les recommandations est très discutée actuellement en Europe. Ensuite, une couverture vaccinale élevée a été considérée (80%) d'abord uniquement pour les femmes (scénario 3) puis pour les 2 sexes (scénario 4). Ces taux élevés avaient souvent été considérés dans les précédentes modélisations de l'HPV avant la publication récente de données observées concernant la couverture vaccinale. Même si ces taux (80%) paraissent élevés, ils sont cependant atteints dans certains pays qui ont mis en place une campagne de vaccination organisée dans les écoles (notamment en Grande-Bretagne et en Australie)[100, 101]. Finalement, nous avons introduit la possibilité que les jeunes filles soient vaccinées avant l'âge de 14 ans (scénario 5) avec une meilleure couverture vaccinale que celle considérée dans le scénario 1 pour les 14-19 ans, dans ce scénario les hommes n'étant pas vaccinés. La France est le seul pays européen à proposer la vaccination à partir de 14 ans, les autres pays vaccinant en majorité les jeunes filles dès l'âge de 12 ans (site ECCA)[37]. De plus, la compliance au schéma vaccinal complet (3 doses de vaccin) semble être meilleure chez les filles plus jeunes [99].

Couvertures vaccinales	scenarion 1	scenarion 2	scenarion 3
Femmes			
[14-19]	30%	20%	5%
[20-24]	10%	10%	5%

Tableau 7 – Scénarios de vaccination considérés dans les simulations du modèle « cancer anal » (Taux de vaccination annuels).

Concernant le modèle « cancer anal », 3 scénarios de vaccination chez les femmes sont étudiés (Tableau 7). Le premier scénario est identique au premier scénario du modèle « cancer du col de l'utérus » et correspond aux couvertures vaccinales observées en France. Deux autres scénarios plus pessimistes en terme de couvertures vaccinales chez les femmes sont étudiés. Une diminution des couvertures vaccinales a été observée rapidement après le lan-

3.3. PARAMÈTRES DE VACCINATION

ancement de la campagne de vaccination [99]. Les taux de vaccination sont des paramètres constants dans la modélisation déterministe, c'est la raison pour laquelle les scénarios 2 et 3 ont été considérés.

Remarque

Il est important de noter que les taux de couvertures vaccinales utilisées dans les modélisations sont des taux annuels et ne reflètent pas les taux de couvertures vaccinales atteints sur toute une classe d'âge, comme ceux qui sont souvent communiqués par les autorités de santé. Ainsi pour le modèle « cancer anal », les taux cumulés sont estimés sur toutes les classes d'âge dans des délais de 5, 10, 20, 50 et 100 ans après introduction de la vaccination, dans le cadre du scénario 1 (Figure 15). Par exemple, un taux annuel de 30% sur la classe d'âge [14-19] conduit à une couverture vaccinale cumulée de presque 60% sur cette classe d'âge dans un délai de 5 ans. Ceci est dû au fait que le modèle dynamique prend en compte, à chaque instant, la proportion de jeunes filles qui sont dans cette tranche d'âge et qui ne sont pas encore vaccinées.

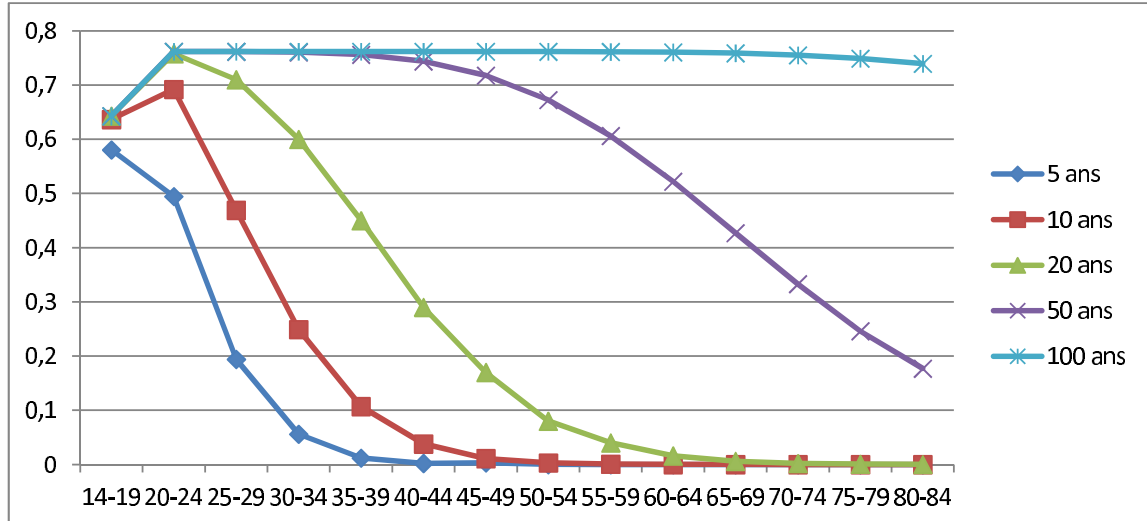


FIGURE 15 – Couvertures vaccinales cumulées selon le nombre d'années après l'introduction de la vaccination (Scénario 1). Les taux de vaccination sont supposés constants.

3.4 Analyses de Sensibilité

Des analyses de sensibilités sont menées afin d'estimer l'impact de la variation de certains paramètres sur les prédictions du modèle.

3.4.1 Paramètres influents

Une analyse de sensibilité sur les paramètres de l'histoire naturelle des infections à HPV a été réalisée dans le premier article simulant la transmission des infections à HPV 6/11 et 16/18. Les Coefficients de Corrélations Partiels de Rangs (PRCC) sont estimés afin de préciser les paramètres les plus influents sur les prédictions du modèle [102]. L'amplitude des PRCC indique l'importance de l'incertitude dans l'estimation de la valeur de la variable prédite en sortie du modèle. Ainsi, on peut montrer que les taux d'infection et les taux de clairance virale sont des paramètres très influents sur les résultats de la modélisation. Comme ces paramètres sont estimés dans la partie calibration, cette analyse de sensibilité montre l'importance de la précision nécessaire dans l'estimation de ces paramètres. Concernant les taux de clairances virales, ce résultat montre qu'il est plus prudent d'estimer ce taux dans la calibration plutôt que d'utiliser les données publiées qui sont très hétérogènes.

3.4.2 Paramètre de mélange entre les classes d'activité sexuelle

Dans l'analyse de sensibilité réalisée pour le modèle 3 (Cancer du col de l'utérus), l'impact d'une augmentation de la valeur du paramètre de mélange entre les strates de comportement sexuel (ϵ) est testé, cette valeur correspond à un mélange plus proportionnel entre les strates. Dans le cas de base, un mélange plus proche de « l'accouplement assortatif » avait été considéré en prenant $\epsilon = 0,4$. Une valeur plus élevée de ce paramètre ($\epsilon = 0,8$) conduit à une réduction de 2% du niveau de prévalence endémique des infections à HPV chez les hommes et chez les femmes comparé à sa valeur initiale ($\epsilon = 0,4$). Ce qui remet en cause la calibration faite sur le niveau de prévalence endémique. Comme pour les paramètres de l'histoire naturelle des infections à HPV, une variation du paramètre ϵ ne peut être utilisée dans une analyse de sensibilité globale de la modélisation qui viserait à estimer l'impact épidémiologique de différents scénarios de vaccination.

3.4. ANALYSES DE SENSIBILITÉ

3.4.3 Paramètre de vaccination

Des analyses de sensibilité sont menées sur le paramètre efficacité du vaccin dans les modèles « cancer du col de l'utérus » et « cancer anal ». Dans le cas de base, l'efficacité du vaccin est de 90%, dans les analyses de sensibilité des efficacités plus faibles (40% et 60%) sont testées. Les résultats de ces analyses sont présentés dans la section suivante.

3.4. ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Chapitre 4

Impact de la vaccination

4.1 Effets sur la prévalence des infections à HPV 16/18

Dans cette section, nous présentons les résultats prédits par les modèles « Cancers » (3 et 4).

Modèle cancer du col de l'utérus

Dans le modèle « cancer du col de l'utérus », les prévalences des infections à HPV 16/18 correspondent à des prévalences au niveau du col de l'utérus pour les femmes et sur la zone ano-génitale pour les hommes. Les figures 16 et 17 montrent les prévalences des infections à HPV prédites par le modèle respectivement pour les femmes et les hommes selon les 5 scénarios de vaccination. Les 5 stratégies de vaccination contre les infections à HPV 16/18 mènent à une diminution significative des prévalences des infections à HPV 16/18 chez les hommes et chez les femmes à l'horizon de 20 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (Tableau 8).

Les scénarios dans lesquels les hommes aussi sont vaccinés ont un effet modeste sur la prévalence des infections à HPV par rapport aux scénarios de vaccination des femmes seules. Par exemple, la couverture vaccinale actuelle en France (scénario 1) réduit de 52% la prévalence de l'HPV 20 ans après initiation de la vaccination alors que le fait d'ajouter la vaccination des garçons et jeunes hommes la réduit de 59%.

Améliorer la couverture vaccinale des femmes (scénario 3 et 4) permet de diminuer de manière plus importante le niveau de prévalence endémique ; de plus, l'impact de la vaccination est, dans ce cas, observé plus tôt.

4.1. EFFETS SUR LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV 16/18

	Femmes			Hommes		
	10 ans	20 ans	50 ans	10 ans	20 ans	50 ans
Cas de base	20,2%	20,2%	20,2%	19,4%	19,4%	19,4%
Scénario 1	14,4% (-28,7%)	9,8% (-51,7%)	2,6% (-87,2%)	15,1% (-22,2%)	10,9% (-43,8%)	3,7% (-80,9%)
Scénario 2	13,7% (-32,2%)	8,31% (-58,9%)	0,85 % (-95,8%)	13,1% (-32,5%)	7,8% (-59,8%)	0,8 % (-95,9%)
Scénario 3	11,0% (-45,5%)	6,05% (-70,0%)	0,6% (-97,0%)	12,2% (-37,1%)	7,3% (-62,4%)	1,1% (-94,3%)
Scénario 4	10,1% (-50%)	4,69% (-76,8%)	0,09% (-99,6%)	9,6% (-50,5%)	4,3% (-77,8%)	0,1% (-99,5%)
Scénario 5	12,2% (-39,6%)	6,96% (-65,6%)	0,9% (-95,6%)	13,3% (-31,4%)	8,2% (-57,7%)	1,5% (-92,3%)

Tableau 8 – Prévalence des infections à HPV 16/18 : 10, 20 et 50 ans après l’introduction de la vaccination (Modèle « Cancer du col de l’utérus »).

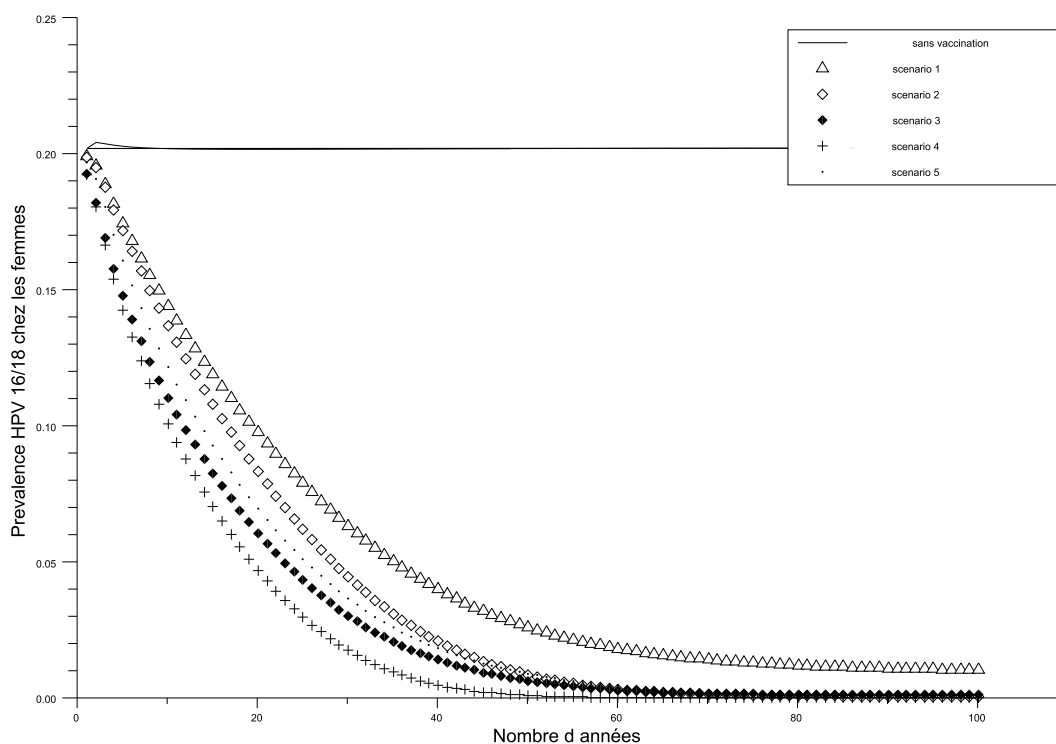


FIGURE 16 – Evolution de la prévalence des infections à HPV 16/18 prédite par le modèle chez les femmes. A t=0, introduction de la vaccination.

Le scénario 5 qui considère une vaccination des jeunes filles avant l’âge de 14 ans prédit un meilleur impact de la vaccination sur la prévalence des infections à HPV parmi les femmes que le scénario 2. Ce scénario considère des couvertures vaccinales identiques chez

4.1. EFFETS SUR LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV 16/18

les hommes et les femmes âgés de 14 à 24 ans.

Le modèle déterministe développé prend en compte la réduction de la prévalence des infections à HPV chez les hommes obtenue après la vaccination des femmes. Le tableau 8 décrit la réduction attendue pour la prévalence chez les hommes selon chaque scénario. Celle-ci est similaire à la réduction de prévalence chez les femmes dans le cas d'une couverture vaccinale chez les hommes et chez les femmes (scénarios 2 et 4).

Les scénarios dans lesquels uniquement les femmes sont vaccinées ont un impact plus faible sur la réduction de la prévalence des infections à HPV chez les hommes comparé à la réduction de la prévalence chez les femmes.

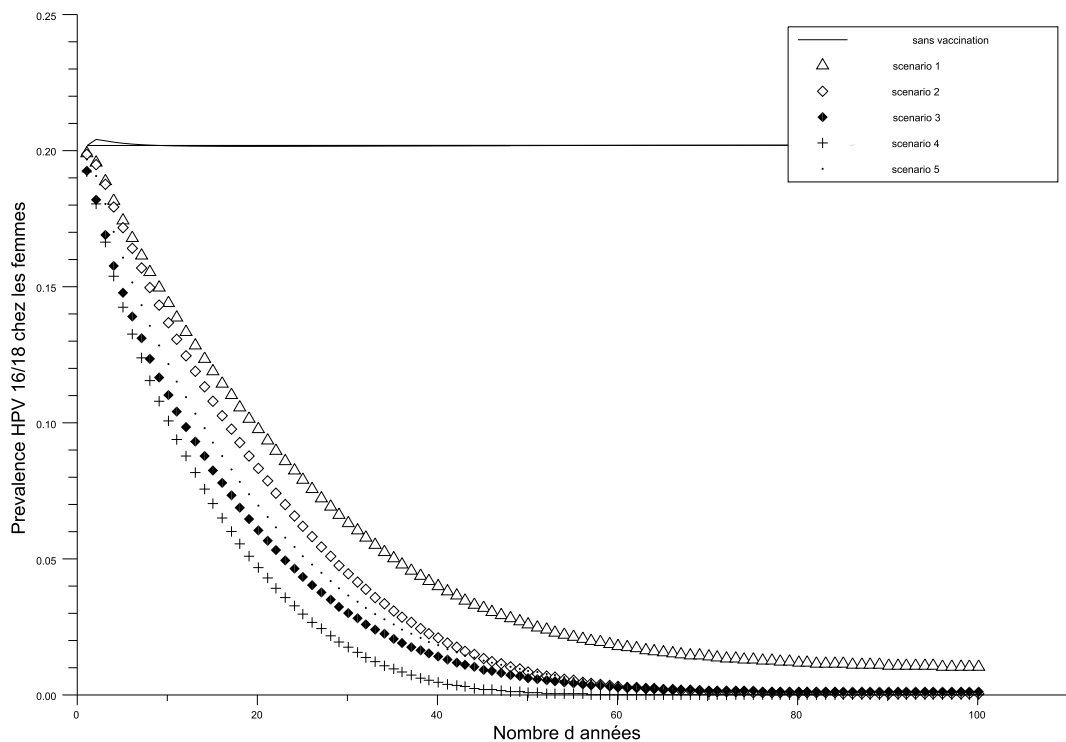


FIGURE 17 – Evolution de la prévalence des infections à HPV 16/18 prédite par le modèle chez les hommes. A t=0, introduction de la vaccination.

Modèle « Cancer zone anale »

Dans le modèle concernant le cancer de la zone anale chez les femmes françaises, les prévalences des infections à HPV 16/18 correspondent, pour les femmes, à des infections sur la zone anale et, pour les hommes, à des infections sur la zone ano-génitale. Les stratégies de vaccination considérées dans les scénarios 1 et 2 prédisent une diminution importante de la prévalence de l'HPV sur la zone anale chez les femmes 20, 30 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (Tableau 9).

Réduction Prévalence	Femmes			Hommes		
	20 ans	30 ans	50 ans	20 ans	30 ans	50 ans
Scénario 1	-58%	-75%	-91%	-52%	-69%	-87%
Scénario 2	-53%	-70%	-86%	-47%	-64%	-82%
Scénario 3	-29%	-42%	-58%	-24%	-37%	-52%

Tableau 9 – Réduction de la prévalence des infections à HPV 16/18 : 20, 30 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (Modèle cancer anal).

Dans un délai de 20 ans après l'initiation de la campagne de vaccination, une réduction de 58% du niveau de prévalence chez les femmes sur la zone anale est prédite avec le scénario 1. De même une réduction de 53% est attendue avec le scénario 2.

Cinq décennies après l'introduction de la vaccination, la prévalence prédite des infections HPV 16/18 sur la zone anale est divisée par 10 dans les scénarios 1 et 2. Le modèle qui a été développé étant dynamique, la réduction de la prévalence des infections HPV 16/18 chez les hommes peut également être étudiée selon les couvertures vaccinales chez les femmes (Tableau 9).

Les réductions du niveau de prévalence des infections à HPV chez les hommes sont légèrement inférieures à celles prédites pour la prévalence sur la zone anale chez les femmes. Ces réductions de prévalences masculines sont prédites dans le cadre de couvertures vaccinales atteintes chez les femmes uniquement.

4.2 Effets sur la prévalence des infections à HPV 6/11

Dans le modèle 2 (modèle « infections HPV 6/11 ») en appliquant les paramètres de vaccination décrit dans la partie « Paramètres de vaccination », les résultats prédits sont les suivants : le premier scénario prédit une réduction de moitié du niveau de prévalence des infections HPV 6/11 pour les femmes et d'un quart pour les hommes, dans un délai de 10 ans après initiation de la vaccination. Un taux plus faible de vaccination (scénario 2) conduit à une diminution plus lente de la prévalence (Tableau 10 et Figure 18).

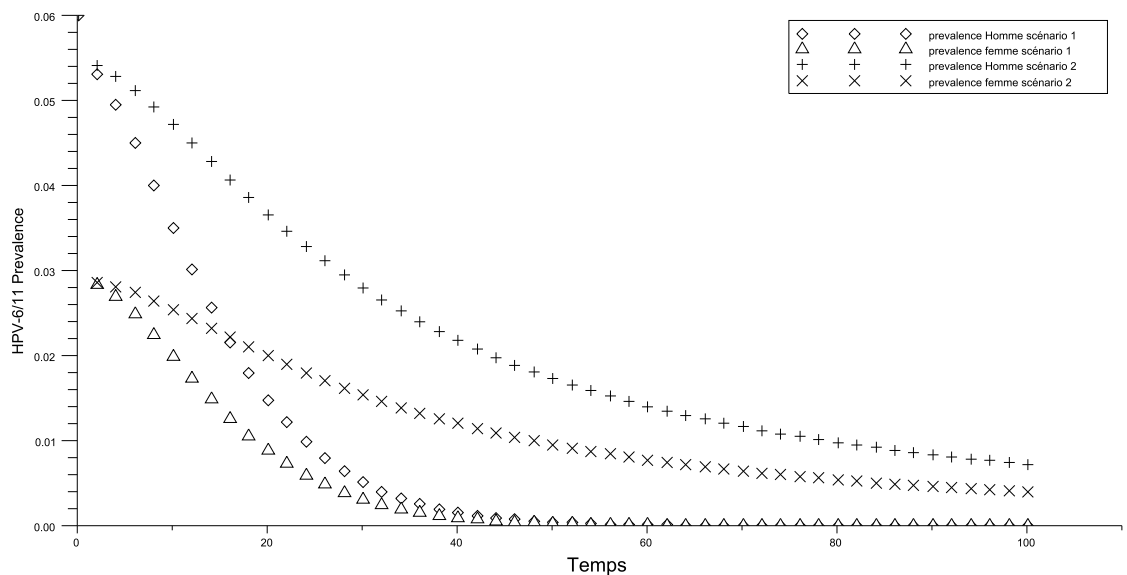


FIGURE 18 – Évolution de la prévalence des infections à HPV 6/11 prédite par le modèle. A $t=0$, introduction de la vaccination en considérant le scénario 1 (taux de vaccination annuel 30%) et le scénario 2 (taux de vaccination annuel 10%).

En utilisant les taux d'infection qui ont été estimés dans la partie calibration et l'expression du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , nous avons estimé la valeur de \mathcal{R}_0 à 1,04. Cette valeur est proche de l'unité correspondant aux faibles niveaux de prévalences pour les infections HPV 6/11 utilisés dans la procédure de calibration.

4.2. EFFETS SUR LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV 6/11

Nombre d'années après initiation de la vaccination	prévalence Femmes	prévalence Hommes
Cas de base sans vaccination	6% [95]	2,6% [103]
Scénario 1		
10	3.55% (-41%)	1.98% (-24%)
20	1.52% (-75%)	0.88% (-66%)
30	0.005% (-99.9%)	0.31% (-88%)
50	$4.10^{-3}\%$ (-100%)	$2.10^{-4}\%$ (-100%)
Scénario 2		
10	4.74% (-21%)	2.54% (-2,3%)
20	3.68% (-39%)	2.00% (-23%)
30	2.83% (-53%)	1.53% (-41%)
50	1.75% (-71%)	0.95% (-63%)

Tableau 10 – Réduction de la prévalence des infections à HPV 6/11 : 10, 20, 30 et 50 ans après l'introduction de la vaccination (modèle « infections HPV 6/11 »).

Dans la formule analytique du nombre de reproduction de base, il y a deux types de paramètres : le taux de clairance virale et le taux de sortie de la population sexuellement active estimés à partir de la littérature, tandis que les taux d'infection pour les femmes et les hommes sont estimés dans la calibration. Les taux d'infections estimés dépendent alors des données épidémiologiques utilisées pour calibrer le modèle. Ce résultat montre l'importance du choix des données épidémiologiques utilisées, notamment leur représentativité de la population générale.

D'autre part, les infections à HPV sont sexuellement transmissibles, il est donc nécessaire de considérer des prévalences pour les hommes et les femmes correspondant à une même population sexuellement active ou d'un même pays afin de modéliser correctement la transmission du virus dans la population. Peu de données européennes publiées concernant la prévalence de l'HPV chez les hommes sont disponibles, c'est la raison pour laquelle des données Nord-Américaines (USA) sont utilisées [95, 103].

L'estimation du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 permet, en utilisant l'expression du nombre de reproduction \mathcal{R}_v , d'estimer la couverture vaccinale minimale nécessaire pour que la valeur seuil \mathcal{R}_v soit inférieure à 1. La couverture vaccinale minimale est estimée entre 8,2% et 11% selon les différentes estimations de \mathcal{R}_0 . De ce fait, si le taux de couverture vaccinale reste supérieur à 11% en France, les infections HPV 6/11 disparaîtront. Ces résultats sont cohérents avec ce qui a été observé en Australie. Quelques années après l'introduction de la vaccination avec le vaccin quadrivalent, une nette diminution de la prévalence des verrues génitales (dont 90% des cas sont causés par les infections à HPV

4.3. IMPACT SUR L'INCIDENCE ET LA MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

6/11) a été observée chez les jeunes femmes et les jeunes hommes hétérosexuels (<21 ans, vaccinés ou non) [104]. Les auteurs émettent l'hypothèse que $\mathcal{R}_v < 1$.

4.3 Impact sur l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus

Dans le modèle « cancer du col de l'utérus » en appliquant les paramètres de vaccination décrit dans la partie « Paramètres de vaccination », le tableau 11 présente les résultats prédits. En considérant la couverture vaccinale actuelle et le dépistage en France (scénario 1), une réduction de 32% de l'incidence du cancer du col de l'utérus (causé par HPV 16/18) serait attendue 20 ans après l'introduction de la vaccination. Une réduction plus modeste est estimée au bout de 10 ans, cela est dû à l'histoire naturelle de ce cancer : le cancer du col de l'utérus apparait plusieurs décennies après l'infection à HPV. Le scénario 1 prédit une réduction de 83% des cas de cancer du col utérin causés par l'HPV 16/18 dans un délai de 50 ans, en supposant une couverture vaccinale constante durant cette période.

Nombre d'années après introduction de la vaccination	10 ans	20 ans	50 ans	100 ans
Cas de base	9,6*	9,6	9,6	9,6
Scénario 1	8,9 (-7,3%)	6,5 (-32,3%)	1,6 (-83%)	0,5 (-94,8%)
Scénario 2	8,7 (-9,4%)	6,0 (-37,5%)	0,8 (-91,7%)	0,02 (-99,8 %)
Scénario 3	8,1 (-15,6%)	4,8 (-50%)	0,5 (-94,8%)	0,05 (-99,5%)
Scénario 4	7,9 (-17,7%)	4,2 (-56,3%)	0,2 (-97,9%)	< 10 ⁻⁵ (-100%)
Scénario 5	8,5 (-11,5%)	5,3 (-44,8%)	0,7 (-92,7%)	0,07 (-99,3%)

*Incidence globale du cancer du col de l'utérus (cas liés à HPV 16/18) estimée à partir des incidences spécifiques par classes d'âge (InVS) et de la répartition de la population de femmes françaises (INSEE).

Tableau 11 – Evolution de l'incidence des cancers du col utérin causés par les infections à HPV 16/18 : 10, 20 et 50 ans après l'introduction de la vaccination. Entre parenthèses, réduction attendue par rapport à l'absence de vaccination.

Le fait d'ajouter la vaccination des hommes (scénario 2) aux recommandations actuelles (considérées dans le scénario 1) conduit à des réductions de cancer du col utérin similaires. En considérant une couverture vaccinale élevée pour les femmes (80% dans le scénario 3), le nombre de nouveaux cas annuel de cancer du col de l'utérus serait réduit de moitié 20 ans après l'introduction du vaccin. L'ajout de la vaccination des garçons et jeunes hommes

4.3. IMPACT SUR L'INCIDENCE ET LA MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

n'améliore pas cette réduction (scénario 4).

Dans le scénario 5, les femmes peuvent être vaccinées avant l'âge de 14 ans avec une meilleure couverture vaccinale que chez les jeunes femmes de plus de 14 ans (50% versus 30%). Ce schéma produit de meilleurs résultats qu'avec le scénario 1 correspondant à la politique de vaccination actuelle en France. Une réduction de 45% de l'incidence du cancer du col de l'utérus pourrait être attendue 20 ans après initiation de la vaccination dans le scénario 5 alors que le scénario 1 mènerait à une réduction de 32%.

Malgré les différences en terme d'impact de la vaccination, les scénarios considérés prédisent une réduction significative des cancers du col de l'utérus et des infections causés par les infections à HPV 16/18. Une disparition du cancer du col de l'utérus causé par les génotypes 16 et 18 pourrait être attendue un siècle après l'introduction de la vaccination.

Mortalité spécifique au cancer du col de l'utérus

Afin d'estimer l'impact de la vaccination sur la mortalité spécifique liée au cancer du col de l'utérus, des données de survie à 5 ans sont utilisées. Il s'agit des données du projet EURO-CARE 4 (EUROpean CAncer REgistry-based study on survival and CARE of cancer patients) correspondant aux années 1995-1999 disponibles sur internet [105]. Sous l'hypothèse que les taux de mortalité sont constants sur 5 ans, les taux de mortalité par classes d'âge sont estimés à l'aide de la formule suivante : $T_i = 1 - \exp(\ln(S_i)/5)$ où T_i représente le taux de mortalité annuel et S_i le taux de survie à 5 ans pour la classe d'âge i . Le tableau 12 présente les données utilisées et les taux de mortalité estimés.

Classe d'âge	Survie à 5 ans (%)	Taux annuel de mortalité (%)
[15-44]	85,30	3,13
[45-54]	71,71	6,43
[55-64]	61,16	9,36
[65-74]	57,98	10,33
[75-84]	24,41	24,57
global	65,01	8,25

Tableau 12 – Estimations des taux annuels de mortalité spécifique au cancer du col de l'utérus par classe d'âge.

En l'absence de vaccination (cas de base), le modèle prédit à l'équilibre ($t=100$ ans) un taux global de mortalité (toutes classes d'âge confondues) de 8%, ce qui représente

4.3. IMPACT SUR L'INCIDENCE ET LA MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

une bonne calibration de la mortalité puisque le taux annuel de mortalité a été estimé à 8,25% (Tableau 12). L'impact de la vaccination sur la mortalité spécifique du cancer du col de l'utérus apparaît après des décennies (Tableau 13). En considérant les couvertures vaccinales observées en France au début de la campagne de vaccination, et en supposant qu'elles restent constantes, le nombre annuel de décès parmi les femmes atteintes de cancer du col de l'utérus serait réduit de moitié, 50 ans après introduction de la vaccination. Si les garçons et les jeunes hommes bénéficient de la vaccination, et en supposant que les taux de couvertures vaccinales soient les mêmes que chez les femmes, l'impact de la vaccination sur la mortalité des femmes malades serait encore plus important, avec une diminution de presque 70% du nombre annuel de décès par cancer du col de l'utérus. Les scénarios 3 et 4, faisant l'hypothèse de larges couvertures vaccinales, chez les femmes pour le scénario 3 et dans toute la population pour le scénario 4, conduisent à l'estimation de très fortes diminutions de la mortalité spécifique au cancer du col de l'utérus dans un délai de 50 ans après l'initiation de la vaccination (respectivement 75% et 89%). Enfin, dans le dernier scénario, on suppose que la vaccination des jeunes filles avant 14 ans permet d'améliorer la couverture vaccinale, et que les hommes ne sont pas vaccinés. Ce scénario prédit des résultats similaires au scénario 2 dans lequel les hommes également sont vaccinés.

Nombre d'années après introduction de la vaccination	20 ans	50 ans	100 ans
Scénario 1	-8,4%	-55,3%	-80,6%
Scénario 2	-10,3%	-69,4%	-97,7%
Scénario 3	-15,2%	-75,3%	-95,3%
Scénario 4	-18,4%	88,8%	-99,9%
Scénario 5	-12,6%	-70,8%	-93,6%

Tableau 13 – Diminution attendue du nombre annuel de décès causé par un cancer du col de l'utérus après introduction de la vaccination comparé au nombre de décès annuel en l'absence de vaccination.

En conclusion, l'amélioration du taux de couverture vaccinale atteint chez les jeunes femmes donne des résultats similaires aux stratégies incluant la vaccination des garçons. Ce résultat est cohérent avec ce qui a été mis en évidence au niveau de l'impact de la

4.4. EFFETS SUR L'INCIDENCE DU CANCER ANAL CHEZ LES FEMMES

vaccination sur l'incidence du cancer du col de l'utérus. Cependant, ces estimations n'ont pris en compte que le cancer du col de l'utérus, alors que d'autres cancers féminins et masculins de la zone ano-génitale sont liés aux infections à HPV. La prise en compte de tous ces cancers dans la modélisation pourrait être plus favorable à la vaccination des garçons en complément de celles des jeunes femmes.

4.4 Effets sur l'incidence du cancer anal chez les femmes

Dans le modèle « cancer anal » chez les femmes françaises, l'impact de la vaccination contre les infections à HPV sur l'incidence de ce cancer a été estimé selon 3 scénarios de vaccination (Tableau 7). De plus, plusieurs niveaux d'efficacité du vaccin ont été testés. Les résultats de ces analyses sont présentées dans le tableau 14.

Nombre d'années après introduction de la vaccination	Efficacité du vaccin (90%)	Scénario 1 (%) (observé initiation)	Scénario 2 (%) (observé faible)	Scénario 3 (%) (pessimiste)
20 ans	90	-28	-24	-8
	60	-16	-13	-3
	40	-9	-7	-0
30 ans	90	-55	-50	-26
	60	-37	-33	-16
	40	-24	-22	-10
50 ans	90	-85	-80	-52
	60	-63	- 59	-35
	40	-45	-42	-23

Tableau 14 – Diminution attendue de l'incidence du cancer anal chez les femmes (nombre de cas annuel pour 100 000 femmes) après introduction de la vaccination comparée à l'incidence observée en l'absence de vaccination.

Dans le cas de base, on a supposé que l'efficacité du vaccin est de 90%. Dans le scénario 1, qui prend en compte les couvertures vaccinales observées en France au début de la campagne de vaccination, le modèle prédit une réduction de 55% du niveau d'incidence du cancer anal chez les femmes (pour les cas liés aux génotypes 16/18, soit 80 % des cas totaux) dans un délai de 30 ans après introduction de la vaccination. La réduction attendue atteint 85% dans un délai de 50 ans, cependant ces résultats sont estimés sous l'hypothèse que la couverture vaccinale soit constante tout au long de ce délai. Or, il a été observé une

4.5. ANALYSES DE SENSIBILITÉ

diminution de la proportion de jeunes filles vaccinées dans les années qui ont suivi la mise sur le marché des vaccins. Les taux de vaccination observés ne sont donc pas constants. Dans la modélisation, le taux de couverture vaccinale est un paramètre constant, qui ne peut dépendre du temps. C'est la raison pour laquelle, un scénario plus pessimiste a été étudié, il s'agit du scénario 2 dans lequel les couvertures vaccinales sont plus faibles (20% pour les [14-19]). Dans ce cas, la réduction prédite par le modèle de l'incidence du cancer anal lié aux HPV 16/18 diffère peu de celle observée avec le scénario 1 (Tableau 14). Par contre, en considérant le scénario 3 qui est le plus pessimiste en terme de couverture vaccinale (taux 5%), l'impact de la vaccination est beaucoup moins fort. Une réduction de 26% de l'incidence du cancer anal serait atteinte en 30 ans et la réduction n'atteindrait que 52% dans un délai de 50 ans en supposant des taux de vaccination constants.

4.5 Analyses de sensibilité

Dans les analyses de sensibilité du modèle « cancer anal », des efficacités plus faibles des vaccins sont testées. L'efficacité des 2 vaccins permettant de prévenir les infections à HPV 16/18 sont très élevées dans les populations dites « naïves », c'est-à-dire celles qui n'ont pas été en contact avec les infections à HPV 16/18 avant d'avoir reçu les 3 doses de vaccins. Cependant, l'efficacité peut être plus faible dans les cohortes de jeunes filles parmi lesquelles certaines ont pu initier une activité sexuelle, cela concerne probablement la population bénéficiant du programme de rattrapage âgée de 15 à 23 ans. Les efficacités estimées dans les cohortes en Intention de Traiter (ITT) peuvent être alors de 60%, voire de 40%. Ces niveaux d'efficacité sont testés dans le modèle « cancer anal » (Tableau 14). Si l'efficacité des vaccins est inférieure à 90%, l'impact de la vaccination est très réduit. Par exemple, dans le cas du scénario 1, la réduction attendue de l'incidence du cancer anal serait de 37 ou de 24% respectivement avec une efficacité de 60 et 40% au lieu d'une réduction de 55% dans le cas de base. Ce résultat montre l'importance de stratégies vaccinales visant les jeunes filles avant qu'elles n'aient été infectées.

4.5. ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Chapitre 5

Discussion et conclusion

5.1 Discussion des méthodes

Une limite rencontrée dans le cadre de ce travail est le manque de données épidémiologiques concernant l'histoire naturelle des infections à HPV. Pour les données de prévalences, celles disponibles ne sont pas toujours représentatives de la population générale. Seules les études NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006) menées aux Etats-Unis sont réalisées sur des échantillons représentatifs de la population générale [106]. Pour estimer la prévalence des infections à HPV chez les femmes, un auto-prélèvement au niveau du vagin est réalisé par les femmes elles-même, cependant cette méthode mène à un taux élevé de valeurs manquantes (23% des spécimens n' étaient pas exploitables). Une autre méthode utilisée aux Etats-Unis a mesuré la séro-prévalence du virus en utilisant des prélèvements sanguins. Cependant, les individus anciennement infectés qui ont éliminé le virus (clairance virale) ne développent pas tous des anti-corps neutralisants, c'est-à-dire qu'ils ne font pas de séro-conversion à l'HPV [107]. La séro-conversion n'est donc pas un bon indicateur de la proportion d'individus infectés à un moment donné.

Très peu de données épidémiologiques pour les hommes sont disponibles. Les études publiées peuvent potentiellement comporter des biais importants dans l'estimation de la prévalence de l'HPV chez les hommes, les populations testées sont le plus souvent à risque (étudiants, soldats, hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes...)[108, 109, 110, 111, 112]. De plus, il existe une difficulté pour mesurer la présence ou non du virus chez les hommes à cause de la multiplicité des zones à tester. La prévalence de l'HPV chez

5.1. DISCUSSION DES MÉTHODES

les hommes peut être estimée à partir d'échantillons d'urine, à partir de prélèvements sur la zone ano-génitale externe (scrotum, anus) ou interne (urètre), les résultats diffèrent selon la méthode utilisée. Concernant les données spécifiquement françaises, les études ne portent pas sur des échantillons représentatifs de femmes françaises, aucune étude n'a porté sur les hommes. Ce manque de données a un impact sur la modélisation et notamment sur la calibration. Les différents modèles ont été calibrés sur des prévalences globales et non pas spécifiques par âge. La méthode des moindres carrées aurait pu être utilisée si on avait disposé de données épidémiologiques françaises issues d'un échantillon représentatif de la population générale pour les femmes et pour les hommes. Concernant les lésions intermédiaires au niveau du col de l'utérus (CIN I, CIN2/3), l'absence de données spécifiques par âge ou globales n'ont pas permis une calibration sur ces étapes de la progression de la maladie.

Une autre limite au niveau de la calibration provient de la structure du modèle. Les modèles développés sont de type mathématiques, sans intervention du hasard. Dans d'autres modélisations de l'HPV, des auteurs ont développé des méthodes utilisant le maximum de vraisemblance pour estimer certains paramètres, comme par exemple les taux de transmission. Cette méthode nécessite l'utilisation d'un modèle stochastique. Elle a souvent été utilisée parmi les modèles dits « hybrides » combinant un modèle déterministe simple pour la modélisation de la transmission des infections à HPV et un modèle stochastique pour la partie « maladie » (lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus). Ce qui n'était pas le cas dans les modèles que nous avons présentés ici.

Dans le modèle « cancer du col de l'utérus », le statut des femmes vis-à-vis du dépistage n'a pas été pris en compte directement. Dans les modèles à compartiments, ce paramètre doit être incorporé sous la forme d'une strate supplémentaire, par exemple, en considérant deux groupes : femmes dépistées régulièrement/femmes jamais dépistées, comme dans certains modèles dynamiques publiés [56]. De ce fait, chaque compartiment est divisé en 2 sous-groupes (femmes dépistées ou non). L'étape de calibration nécessite d'avoir des données d'incidences du cancer du col de l'utérus spécifiques selon le statut des femmes par rapport au dépistage. Or, les données d'incidences ne permettent pas de savoir si ces cas de cancer ont été diagnostiqués après un dépistage ou pour une autre raison. Faire le choix de strati-

fier le modèle sur le dépistage permet de comparer des stratégies de prévention primaire et secondaire comme la vaccination et le dépistage mais implique une incertitude au niveau de la modélisation. On peut considérer que dans le modèle « cancer du col de l’utérus » présenté dans ce travail de thèse, le dépistage est pris en compte de manière indirecte au travers des taux de régression des lésions de bas grade et de haut grade. En effet, on peut supposer que les femmes ayant des lésions pré-cancéreuse auront accès à des traitements curatifs et ne progresseront pas jusqu’au cancer si elles bénéficient du dépistage.

Malgré ces limites, l’utilisation de la modélisation déterministe comporte de nombreux avantages. Les modèles déterministes sont adaptés aux épidémies dans de grandes populations, or les infections à HPV existent à l’état endémique et touchent une grande partie de la population sexuellement active. Ils permettent de prendre en compte les contacts entre individus sous la forme du développement de matrices de contact (appelées aussi matrices de mélange). Dans notre cas, nous avons développé des matrices de contact spécifiques pour la population Française.

Lorsque les modèles ne comportent pas trop de strates, il est possible d’estimer la valeur seuil de couverture vaccinale minimale qui permettra, si elle est atteinte, d’enrayer l’épidémie. Cette estimation est établie à partir de l’expression analytique du nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 .

De plus, la modélisation dynamique permet de montrer l’évolution de la transmission de l’infection à travers le temps. Par exemple, on peut mesurer les effets dans le temps de la vaccination sur la prévalence de l’infection et sur l’incidence du cancer du col de l’utérus. C’est la raison pour laquelle, les modèles dynamiques sont recommandés lorsque la mesure de prévention que l’on cherche à évaluer peut avoir un impact sur la transmission de l’infection.

Les modèles de transmission (dynamiques) permettent de prendre en compte l’immunité de groupe qui consiste en la protection indirecte de certains individus du fait de l’immunité chez d’autres individus. Le bénéfice global de la vaccination est supérieur à la somme des effets individuels. De plus, dans les modèles développés, on peut estimer l’impact de stratégies vaccinales concernant les femmes seulement sur la prévalence des infections à HPV chez les hommes. Ces modèles fournissent des estimations plus proches de la réalité

et permettent de mieux estimer l'impact de scénarios de vaccination aux niveaux épidémiologiques et économiques.

Malgré les avantages de la modélisation déterministe, elle est encore peu souvent employée dans le cas de modèles appliqués à la transmission de l'HPV. De nombreux modèles incluant des analyses de coûts-efficacité ont été publiés mais ils utilisent rarement des modèles dynamiques. Seulement 11% des études des programmes de vaccination (sur 208) ayant inclus des analyses coûts-efficacité ont pris en compte les effets indirects, c'est-à-dire ont employé un modèle dynamique (ISPOR-SMDM Modelling Good Research Practices Task Force Working Group- Part 7)[113].

5.2 Discussion des résultats

Les différents modèles développés dans ce travail de thèse montrent l'impact important de la vaccination sur la prévalence des infections à HPV et sur l'incidence des cancers du col de l'utérus et de la zone anale en France. Les modèles qui ont été développés pour d'autres pays ont également conclu à ces résultats dans le cas du cancer du col de l'utérus [114, 56, 115, 116, 117]. Cependant les hypothèses posées dans d'autres modélisations sont différentes. Les couvertures vaccinales sont supposées élevées, l'efficacité du vaccin varie entre 90 et 100%. De plus les modèles et leurs structures peuvent être différentes des nôtres. La majorité d'entre eux sont des modèles de Markov, centrés sur l'individu. Les résultats sont présentés sous la forme d'une diminution du risque individuel alors que dans les modèles macroscopiques ce risque individuel n'est pas quantifiable, on raisonne au niveau de la population. De plus, certains de ces modèles présentent uniquement en détail les résultats de leurs analyses économiques « coût-efficacité ». Pour ces raisons, il est difficile de comparer précisément les prédictions des différents modèles publiés aux nôtres. Parmi les auteurs ayant utilisé une approche macroscopique, Elbasha *et al.* [56] ont prédit une diminution de 78% de l'incidence du cancer du col de l'utérus et Barnabas *et al.* [53] une diminution de 91%, en prenant en compte de large couvertures vaccinales chez les jeunes filles non sexuellement actives. L'impact que nous avons estimé est du même ordre de grandeur. Cependant les couvertures vaccinales que nous avons considérées étaient celles observées en France qui sont inférieures à celles utilisées dans la littérature. Le choix de

la structure des modèles explique ce résultat. La modélisation de l'histoire naturelle des infections à HPV utilisée dans ce travail est de type SIS. Les modèles de type SIS prédisent un impact plus important de la vaccination comparés à des modèles de type SIR ou SIRS [60].

Enfin, peu de modèles publiés se sont intéressés à l'impact de la vaccination sur le cancer de la zone anale chez les femmes [58, 118]. Même si l'incidence de ce cancer est faible, la vaccination permettant de prévenir les infections à HPV 16/18 aura un impact sur l'incidence de ce cancer et permettra de réduire les coûts de prise en charge qui sont élevés [119].

5.3 Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons estimé l'impact de la vaccination contre les infections à HPV en France en utilisant la modélisation déterministe. Cette méthode permet de prendre en compte les effets indirects de la vaccination appelés « immunité de groupe » (Herd Immunity, en anglais) mais elle a été peu utilisée auparavant dans les modèles HPV publiés. Si les taux de vaccination avec le vaccin quadrivalent restent supérieurs à 11% chez les jeunes filles, les génotypes non-oncogènes 6 et 11 qui sont responsables de verrues génitales disparaîtront. En considérant les couvertures vaccinales observées au début de la campagne de vaccination en France, les modèles prédisent des réductions importantes des incidences des cancers féminins du col de l'utérus et anal. Une réduction de 32% de l'incidence du cancer du col de l'utérus, dans un délai de 20 ans et une réduction de moitié de l'incidence du cancer anal, dans un délai de 30 ans, sont attendus. Cependant une diminution de la proportion de jeunes filles se faisant vacciner a été observée peu de temps après l'initiation de la campagne de vaccination. Il est donc important de maintenir une couverture vaccinale suffisante chez les jeunes filles pour que l'impact de la vaccination atteigne les prédictions de nos modèles.

De nombreuses extensions aux travaux présentés dans ce travail de thèse peuvent être envisagées. Il serait intéressant d'intégrer des analyses coûts/efficacité afin de pouvoir comparer les stratégies vaccinales du point de vue économique. D'autres modèles pourraient inclure

5.3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

les autres pathologies liées aux infections à HPV chez les femmes mais également chez les hommes (cancers du vagin, de la vulve, du pénis, de la tête et du cou ; papillomatoses respiratoires récurrentes). Au niveau de la méthode, l'âge pourrait être pris en compte comme une variable continue au lieu d'une variable discrète. Une autre approche de type stochastique pourrait être développée. Afin de prendre en compte les incertitudes au niveau de l'histoire naturelle des infections à HPV, d'autres structures de type SIR et SIRS peuvent être envisagées. Les méthodes sont variées, toutes ces possibilités ont été utilisées dans des modélisations mais les comparaisons sont difficiles car les situations épidémiologiques sont différentes, les modèles étant appliqués à des pays différents. Il serait utile, pour les modélisateurs et pour les décideurs de santé publique, d'avoir une visibilité sur ces méthodes. Une analyse comparative pourrait être menée en considérant les différentes approches méthodologiques citées plus haut en utilisant les mêmes paramètres (par exemple, des paramètres spécifiques pour la France). Ce travail pourrait fournir un guide méthodologique pour de futures modélisations appliquées aux maladies infectieuses.

Bibliographie

- [1] S.J. Goldie, J.J. Kim, K. Kobus, J.D. Goldhaber-Fiebert, J. Salomon, M.K.H. O'shea, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, and E.L. Franco. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, 25(33) :6257–6270, Aug 2007. 22, 70
- [2] D. Bernoulli. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, & des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Histoire et Mémoires de l'Académie Royale des Sciences de Paris. Edité dans Die Werke von Daniel Bernoulli, Band 2, Birkhauser, p. 235-267.*, 1760 (1766). 25
- [3] W.O. Kermack and A.G. McKendrick. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society*, 115 :700–721, 1927. 25
- [4] E. Schwarz, U.K. Freese, L. Gissmann, W. Mayer, B. Roggenbuck, A. Stremlau, and H. zur Hausen. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*, 314(6006) :111–114, 1985. 26
- [5] F.X. Bosch, A. Lorincz, N. Muñoz, C.J.L.M. Meijer, and K. V. Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 55(4) :244–265, Apr 2002. 26
- [6] M. Veluire and D. Brasnu. [Evolution of sexual behaviour in France and emergence of new head and neck cancers]. *Bull Cancer*, 98(10) :1185–1192, Oct 2011. 26, 32
- [7] C. Bergeron, N. Largeton, R. McAllister, P. Mathevet, and V. Remy. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in france. *Int J Technol Assess Health Care*, 24(1) :10–19, 2008. 27
- [8] Groupe de travail sur la vaccination contre les HPV. Comité technique des vaccinations Conseil Supérieur d hygiène Publique De France. Rapport 23 mars 2007.

- http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/r_mt_032307_papillomavirus.pdf. 27
- [9] J. Monsonego. *[Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus]*. Springer, 2007. 31, 32, 52
- [10] K. Syrjnen, M. Hakama, S. Saarikoski, M. Vyyrynen, M. Yliskoski, S. Syrjnen, V. Kataja, and O. Castren. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis*, 17(1) :15–9, 1990. 31
- [11] S. de Sanjose, W.G. Quint, L. Alemany, D.T. Geraets, J.E. Klaustermeier, B. Lloveras, S. Tous, A. Felix, L.E. Bravo, H.R. Shin, C.S. Vallejos, P. A. de Ruiz, M.A. Lima, N. Guimera, O. Clavero, M. Alejo, A. Llombart-Bosch, C. Cheng-Yang, S.A. Tatti, E. Kasamatsu, E. Iljazovic, M. Odida, R. Prado, M. Seoud, M. Grce, A. Usubutun, A. Jain, G.A.H. Suarez, L.E. Lombardi, A. Banjo, C. Menéndez, E.J. Domingo, J. Velasco, A. Nessa, S.C.B. Chichareon, Y.L. Qiao, E. Lerma, S.M. Garland, T. Sasagawa, A. Ferrera, D. Hammouda, L. Mariani, A. Pelayo, I. Steiner, E. Oliva, C. Jlm Meijer, W. F. Al-Jassar, E. Cruz, T. C. Wright, A. P., C. L. Llave, M. Tzardi, T. Agorastos, V. Garcia-Barriola, C. Clavel, J. Ordi, M. Andujar, X. Castellsagué, G. I. Sanchez, A. M. Nowakowski, J. Bornstein, N. Muñoz, F X. Bosch, and Retrospective International Survey and H. P. V. Time Trends Study Group . Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer : a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 11(11) :1048–1056, Nov 2010. 31
- [12] C. Pannier-Stockman, C. Segard, S. Bennamar, J. Gondry, J.C. Boulanger, H. Sevestre, S. Castelain, and G. Duverlie. Prevalence of HPV genotypes determined by PCR and DNA sequencing in cervical specimens from French women with or without abnormalities. *J Clin Virol*, 42(4) :353–360, Aug 2008. 31
- [13] J. Peto, C. Gilham, J. Deacon, C. Taylor, C. Evans, W. Binns, M. Haywood, N. Elanko, D. Coleman, R. Yule, and M. Desai. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study : the Manchester cohort. *Br J Cancer*, 91(5) :942–953, Aug 2004. 32
- [14] A.M. Johnson, C.H. Mercer, S. Beddows, N. de Silva, S. Desai, R. Howell-Jones, C. Carder, P. Sonnenberg, K.A. Fenton, C. Lowndes, and K. Soldan. Epidemiology of,

- and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain. *Sex Transm Infect*, 88(3) :212–217, Apr 2012. 32
- [15] N. Muñoz. Human papillomavirus and cancer : the epidemiological evidence. *J Clin Virol*, 19(1-2) :1–5, Oct 2000. 32, 33
- [16] B. Shin HR. Storm H. Ferlay J. Heanue M. Curado, MP. Edwards. Cancer incidence in five continents. volume ix. *IARC Sci Publ*, (160) :1–837, 2007. 32
- [17] A. Belot, P. Grosclaude, N. Bossard, E. Jouglà, E. Benhamou, P. Delafosse, A.V. Guizard, F. Molinié, A. Danzon, S. Bara, A.M. Bouvier, B. Trétarre, F. Binder-Foucard, M. Colonna, L. Daubisse, G. Hédelin, G. Launoy, N. Le Stang, M. Maynadié, A. Monnereau, X. Troussard, J. Faivre, A. Collignon, I. Janoray, P. Arveux, A. Buemi, N. Raverdy, C. Schwartz, M. Bovet, L. Chérié-Challine, J. Estève, L. Remontet, and M. Velten. Cancer incidence and mortality in france over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 56(3) :159–175, Jun 2008. 32
- [18] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr>. 32
- [19] N. Duport. *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etats des connaissances- Actualisation 2008*. InVS, 2008. 33
- [20] H. De Vuyst, G.M. Clifford, M.C. Nascimento, M.M. Madeleine, and S. Franceschi. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus : a meta-analysis. *Int J Cancer*, 124(7) :1626–1636, Apr 2009. 33, 96
- [21] F. U. T. U. R. E II Study Group . Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*, 356(19) :1915–1927, May 2007. 33
- [22] F. U. T. U. R. E II Study Group . Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis*, 196(10) :1438–1446, Nov 2007. 33
- [23] M. Lehtinen, J. Paavonen, C. M. Wheeler, U. Jaisamrarn, S. M. Garland, X. Castellsagué, S. R. Skinner, D. Apter, P. Naud, J. Salmerón, S.N. Chow, H. Kitchener,

- J. C. Teixeira, J. Hedrick, G. Limson, A. Szarewski, B. Romanowski, F.Y. Aoki, T. F. Schwarz, W. A. J. Poppe, N. S. De Carvalho, M. J. V. Germar, K. Peters, A. Mindel, P. De Sutter, F. X. Bosch, M.P. David, D. Descamps, F. Struyf, G. Dubin, and H. P. V P. A. T. R. I. C. I. A Study Group . Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia : 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 13(1) :89–99, Jan 2012. 33
- [24] A. Hildesheim, R. Herrero, S. Wacholder, A. C. Rodriguez, D. Solomon, M C. Bratti, J. T. Schiller, P. Gonzalez, G. Dubin, C. Porras, S. E. Jimenez, D. R. Lowy, and Costa Rican H. P. V Vaccine Trial Group . Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection : a randomized trial. *JAMA*, 298(7) :743–753, Aug 2007. 33, 34
- [25] S.M. Garland, M. Hernandez-Avila, C.M. Wheeler, G. Perez, D.M. Harper, S. Leodolter, G.W.K. Tang, D.G. Ferris, M. Steben, J. Bryan, F. J. Taddeo, R. Railkar, M.T. Esser, H. L. Sings, M. Nelson, J. Boslego, C. Sattler, E. Barr, L. A. Koutsky, and Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (F. U. T. U. R. E) I Investigators . Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*, 356(19) :1928–1943, May 2007. 33
- [26] E.A. Joura, S.K. Kjaer, C.M. Wheeler, K. Sigurdsson, O.E. Iversen, M. Hernandez-Avila, G. Perez, D.R. Brown, L.A. Koutsky, E.H. Tay, P. García, K.A. Ault, S.M. Garland, S. Leodolter, S.E. Olsson, G.W.K. Tang, D.G. Ferris, J. Paavonen, M. Lehtinen, M. Steben, X. Bosch, J. Dillner, R. J. Kurman, S. Majewski, N. Muñoz, E.R. Myers, L. L. Villa, F.J. Taddeo, C. Roberts, A. Tadesse, J. Bryan, L.C. Lupinacci, K.ED. Giacoletti, S. Lu, S. Vuocolo, T.M. Hesley, R.M. Haupt, and E. Barr. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*, 26(52) :6844–6851, Dec 2008. 33
- [27] N. Muñoz, R. Manalastas, Jr, P. Pitisuttithum, D. Tresukosol, J. Monsonego, K. Ault, C. Clavel, J. Luna, E. Myers, S. Hood, O. Bautista, J. Bryan, F. J. Taddeo, M. T. Esser, S. Vuocolo, R. M. Haupt, E. Barr, and A. Saah. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombi-

BIBLIOGRAPHIE

- nant vaccine in women aged 24-45 years : a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 373(9679) :1949–1957, Jun 2009. 33
- [28] F. U. T. U. R. E I/II Study Group , J. Dillner, S. K. Kjaer, C. M. Wheeler, K. Sigurdsson, O.E. Iversen, M. Hernandez-Avila, G. Perez, D. R. Brown, L. A. Koutsky, E.H. Tay, P. Garcia, K. A. Ault, S. M. Garland, S. Leodolter, S.E. Olsson, G. W K. Tang, D. G. Ferris, J. Paavonen, M. Lehtinen, M. Steben, F. X. Bosch, E. A. Joura, S. Majewski, N. Muñoz, E. R. Myers, L. L. Villa, F. J. Taddeo, C. Roberts, A. Tadesse, J. T. Bryan, R. Maansson, S. Lu, S. Vuocolo, T. M. Hesley, E. Barr, and R. Haupt. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts : randomised controlled trial. *BMJ*, 341 :c3493, 2010. 33
- [29] X. Castellsagué, N. Muñoz, P. Pitisuttithum, D. Ferris, J. Monsonego, K. Ault, J. Luna, E. Myers, S. Mallery, O.M. Bautista, J. Bryan, S. Vuocolo, R. M. Haupt, and A. Saah. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent hpv (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 105(1) :28–37, Jun 2011. 33, 52
- [30] A.R. Kreimer, P. González, H.A. Katki, C. Porras, M. Schiffman, A. C. Rodriguez, D. Solomon, S. Jiménez, J.T. Schiller, D.R. Lowy, L.J. van Doorn, L. Struijk, W. Quint, S. Chen, S. Wacholder, A. Hildesheim, R. Herrero, and C. V. T Vaccine Group . Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women : a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*, 12(9) :862–870, Sep 2011. 33
- [31] A.R. Giuliano, J.M. Palefsky, S. Goldstone, E.D. Moreira, Jr, M.E. Penny, C. Aranda, E. Vardas, H. Moi, H. Jessen, R. Hillman, Y.H. Chang, D. Ferris, D. Rouleau, J. Bryan, J.B. Marshall, S. Vuocolo, E. Barr, D. Radley, R. M. Haupt, and D. Guris. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*, 364(5) :401–411, Feb 2011. 33
- [32] J.M. Palefsky, A.R. Giuliano, S. Goldstone, E.D. Moreira, Jr, C. Aranda, H. Jessen, R. Hillman, D. Ferris, F. Coutlee, M.H. Stoler, J.B. Marshall, D. Radley, S. Vuocolo,

- R.M. Haupt, D. Guris, and E.I O. Garner. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 365(17) :1576–1585, Oct 2011. 33
- [33] E. D Moreira, Jr, J. M. Palefsky, A. R. Giuliano, S. Goldstone, C. Aranda, H. Jessen, R. J. Hillman, D. Ferris, F. Coutlee, E. Vardas, J B. Marshall, S. Vuocolo, R. M. Haupt, D. Guris, and E. I. O. Garner. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. *Hum Vaccin*, 7(7) :768–775, Jul 2011. 33
- [34] R. J. Hillman, A. R. Giuliano, J. M. Palefsky, S. Goldstone, E. D Moreira, Jr, E. Vardas, C. Aranda, H. Jessen, D. G. Ferris, F. Coutlee, J B. Marshall, S. Vuocolo, R. M. Haupt, D. Guris, and E. I O. Garner. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol*, 19(2) :261–267, Feb 2012. 33
- [35] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—advisory committee on immunization practices (acip), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 60(50) :1705–1708, Dec 2011. 34
- [36] Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d’hygiène publique de France Section des maladies transmissibles relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séance du 9 mars 2007). Haut Conseil de la Santé Publique. www.sante.gouv.fr. 34, 97
- [37] HPV vaccination across Europe. European Cervical Cancer Association. accès le 11/07/2012. <http://www.ecca.info/fr/ecca-publications.html>. 34, 98
- [38] D.R. Brown, S.K. Kjaer, K. Sigurdsson, O.E. Iversen, M. Hernandez-Avila, C.M. Wheeler, G. Perez, L.A. Koutsky, E.H. Tay, P. Garcia, K.A. Ault, S.M. Garland, S. Leodolter, S.E. Olsson, G.W.K. Tang, D.G. Ferris, J. Paavonen, M. Steben, F.X. Bosch, J. Dillner, E.A. Joura, R.J. Kurman, S. Majewski, N. Muñoz, E.R. Myers, L.L. Villa, F.J. Taddeo, C. Roberts, A. Tadesse, J. Bryan, L.C. Lupinacci, K.E.D. Giacoletti, H.L. Sings, M. James, T.M. Hesley, and E. Barr. The impact of quadrivalent human papillomavirus (hpv ; types 6, 11, 16, and 18) l1 virus-like particle

- vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine hpv types in generally hpv-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*, 199(7) :926–935, Apr 2009. 34
- [39] J. Paavonen, P. Naud, J. Salmerón, C. M. Wheeler, S-N. Chow, D. Apter, H. Kitchener, X. Castellsague, J. C. Teixeira, S. R. Skinner, J. Hedrick, U. Jaisamrarn, G. Limson, S. Garland, A. Szarewski, B. Romanowski, F. Y. Aoki, T. F. Schwarz, W A J. Poppe, F. X. Bosch, D. Jenkins, K. Hardt, T. Zahaf, D. Descamps, F. Struyf, M. Lehtinen, G. Dubin, and H. P. V P. A. T. R. I. C. I. A Study Group . Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 374(9686) :301–314, Jul 2009. 34
- [40] C.M. Wheeler, X. Castellsagué, S.M. Garland, A. Szarewski, J. Paavonen, P. Naud, J. Salmerón, S.N. Chow, D. Apter, H. Kitchener, J.C. Teixeira, S.R. Skinner, U. Jaisamrarn, G. Limson, B. Romanowski, F.Y. Aoki, T. F. Schwarz, W.A.J. Poppe, F.X. Bosch, D.M. Harper, W. Huh, K. Hardt, T. Zahaf, D. Descamps, F. Struyf, G. Dubin, M. Lehtinen, and H. P. V P. A. T. R. I. C. I. A Study Group . Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types : 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 13(1) :100–110, Jan 2012. 34
- [41] M.H. Einstein, M. Baron, M.J. Levin, A. Chatterjee, B. Fox, S. Scholar, J. Rosen, N. Chakhtoura, M. Lebacqz, R. van der Most, P. Moris, S.L. Giannini, A. Schuind, S.K. Datta, D. Descamps, and H. P. V-010 Study Group . Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (hpv)-16/18 vaccine and the hpv-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types hpv-31 and hpv-45 in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*, 7(12) :1359–1373, Dec 2011. 34
- [42] H. de Arazoza and R. Lounes. A non-linear model for a sexually transmitted disease with contact tracing. *IMA J Math Appl Med Biol*, 19(3) :221–234, Sep 2002. 34
- [43] J. Guedj, R. Thiébaud, and D. Commenges. Practical identifiability of HIV dynamics models. *Bull Math Biol*, 69(8) :2493–2513, Nov 2007. 34

- [44] A. Flahault, E. Vergu, and P.Y. Boëlle. Potential for a global dynamic of influenza A (H1N1). *BMC Infect Dis*, 9 :129, 2009. 34
- [45] D. Lévy-Bruhl. [contribution of mathematical modeling to vaccination decision making. examples from varicella, rotavirus and papillomavirus vaccinations]. *Bull Acad Natl Med*, 194(8) :1545–56 ; discussion 1557–8, Nov 2010. 34
- [46] G.P. Garnett, S. Cousens, T.B. Hallett, R. Steketee, and N. Walker. Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet*, 378(9790) :515–525, Aug 2011. 36
- [47] E.J. Dasbach, E.H. Elbasha, and R.P. Insinga. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*, 28 :88–100, 2006. 37, 39
- [48] J.P. Hughes, G.P. Garnett, and L. Koutsky. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology*, 13(6) :631–639, Nov 2002. 37, 80
- [49] Al. V. Taira, C.P. Neukermans, and G.D. Sanders. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, 10(11) :1915–1923, Nov 2004. 37, 39, 80, 81, 93
- [50] J.J. Kim, B. Andres-Beck, and S.J. Goldie. The value of including boys in an HPV vaccination programme : a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer*, 97(9) :1322–1328, Nov 2007. 37
- [51] J.A. Bogaards, V.M.H. Coupé, M. Xiridou, C.J.LM. Meijer, J. Wallinga, and J. Berkhof. Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology*, 22(4) :505–515, Jul 2011. 38
- [52] V. Brown and K.A.J. White. The HPV vaccination strategy : could male vaccination have a significant impact ? *Comput Math Methods Med*, 11(3) :223–237, Sep 2010. 38, 40
- [53] R.V. Barnabas, P. Laukkanen, P. Koskela, O. Kontula, M. Lehtinen, and G.P. Garnett. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential

- impact of vaccination : mathematical modelling analyses. *PLoS Med*, 3(5) :e138, May 2006. 38, 39, 93, 118
- [54] I. Baussano, G. Ronco, N. Segnan, K. French, P. Vineis, and G.P. Garnett. HPV-16 infection and cervical cancer : modeling the influence of duration of infection and precancerous lesions. *Epidemics*, 2(1) :21–28, Mar 2010. 38
- [55] E.H. Elbasha. Impact of a prophylactic Vaccination against Human Papillomavirus Infection. *Contemporary Math.*, 410, 2006. 38, 40, 63
- [56] E.H. Elbasha, E.J. Dasbach, and R.P. Insinga. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*, 13(1) :28–41, Jan 2007. 38, 39, 71, 72, 73, 80, 93, 116, 118
- [57] E.H. Elbasha, E.J. Dasbach, and R.P. Insinga. A multi-type HPV transmission model. *Bull Math Biol*, 70(8) :2126–2176, Nov 2008. 38
- [58] E.H. Elbasha and E. J. Dasbach. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*, 28(42) :6858–6867, Oct 2010. 38, 39, 93, 119
- [59] E. J. Dasbach, N. Largeron, and E. H. Elbasha. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 8(5) :491–500, Oct 2008. 39
- [60] N. Van de Velde, M. Brisson, and M.C. Boily. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness : A comparative model-based analysis. *Vaccine*, 28(33) :5473–5484, Jul 2010. 39, 119
- [61] Capurro AF, Feng Z, Castillo-Chavez C. A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor Popul Biol.*, 57 :235–47, 2000. 40
- [62] M. Nuño, Z. Feng, M. Martcheva, and C. Castillo-Chavez. Dynamics of two-strain influenza with isolation and partial cross-immunity. *evolution*, 3 :4. 40
- [63] E.H. Elbasha. Global stability of equilibria in a two-sex HPV vaccination model. *Bull Math Biol*, 70(3) :894–909, Apr 2008. 40
- [64] E.H. Elbasha and A.P. Galvani. Vaccination against multiple HPV types. *Math Biosci*, 197(1) :88–117, Sep 2005. 40

BIBLIOGRAPHIE

- [65] P. Wu J. Brauer, F. Van den Driessche. *Mathematical Epidemiology*. Springer, 1945. 44
- [66] K. Dietz. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*, 2(1) :23–41, 1993. 46
- [67] O. Diekmann, K. Dietz, and J.A. Heesterbeek. The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases : I. theoretical considerations. *Math Biosci*, 107(2) :325–339, Dec 1991. 46
- [68] R. Ross. *The prevention of malaira, 2nd Edition, with an addendum on the theory of happenings*. London John Murray., 1911. 47
- [69] G. MacDonald. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University press., 1957. 47
- [70] N.T.J. Bailey. *The mathematical theory of infectious disease and its applications*. Griffin, Londres., 1975. 47
- [71] S. Hirsch, M.W. et Smale. *Differential equations, dynamical systems, and linear algebra*. Academic Press., 1974. 47
- [72] S. Devaney R.L. Hirsch, M.W. Smale. *Differential Equations, dynamical systems and introduction to chaos*. Elsevier, Academic Press., 2003. 48
- [73] C. Brauer, F. Castillo-Chavez. *Mathematical models in population Biology and epidemiology. Texts in Applied Mathematics, 40*. Springer., 2000. 48
- [74] R.M. Anderson, R.M. May. *Infectious diseases of Human Dynamics and Control*. Oxford science publications, 1991. 48
- [75] P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci*, 180 :29–48, 2002. 55
- [76] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, and M.G. Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface*, 7(47) :873–885, Jun 2010. 55

- [77] O. Diekmann, J.A. Heesterbeek, and J.A. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol*, 28(4) :365–382, 1990. 56
- [78] H.W. Hethcote and P. van den Driessche. Two SIS epidemiologic models with delays. *J Math Biol*, 40(1) :3–26, Jan 2000. 57
- [79] Gantmacher. *The Theory of Matrices*. New York : Chelsea Publishers., 1959. 58
- [80] J.K. Hale. *Ordinary Differential Equations*. John Wiley and Sons, 1969. 59
- [81] E. Goncalves Institut Polytechnique de Grenoble. Méthodes, analyses et calculs numériques. 2005. 69
- [82] J.C. Butcher. *Numerical methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley & sons., 2003. 69
- [83] H.W. Hethcote. An age-structured model for pertussis transmission. *Math Biosci*, 145(2) :89–136, Oct 1997. 71, 72
- [84] INSEE-Institut National de la Statistique et des études économiques. www.insee.fr. 72
- [85] M. Grosclaude P. Bossard N. Launoy G. Remontet L. Benhamou E. Chérié-Challine L. et al. Belot, A. Velten. Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en france entre 1980 et 2005. Technical report, 2008. 72
- [86] N. Bajos M. Bozon, N. Beltzer. *Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé*. 2006. 78, 79
- [87] G.P. Garnett and R.M. Anderson. Contact tracing and the estimation of sexual mixing patterns : the epidemiology of gonococcal infections. *Sex Transm Dis*, 20(4) :181–191, 1993. 80
- [88] V. Capasso. *Mathematical Structures of Epidemic Systems*. Springer, 1993. 88
- [89] L. Abramowitz, A.C. Jacquard, F. Jaroud, J. Haesebaert, L. Siproudhis, P. Pradat, O. Aynaud, Y. Leocmach, B. Soubeyrand, R. Dachez, D. Riethmuller, C. Mougin, J.L. Pretet, and F. Denis. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France : the EDiTH V study. *Int J Cancer*, 129(2) :433–439, Jul 2011. 92

- [90] J.L. Prétet, A.C. Jacquard, X. Carcopino, J.F. Charlot, D. Bouhour, B. Kante-
lip, B. Soubeyrand, Y. Leocmach, C. Mougin, D. Riethmuller, and E. D. I. T.
H study group . Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive
cervical cancers in France : EDITH study. *Int J Cancer*, 122(2) :428–432, Jan 2008.
92
- [91] J.L. Prétet, A.C. Jacquard, X. Carcopino, S. Monnier-Benoit, G. Averous, B. Sou-
beyrand, Y. Leocmach, C. Mougin, D. Riethmuller, and E. D. I. T. H study group
. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN
2/3) in France : EDITH study. *Int J Cancer*, 122(2) :424–427, Jan 2008. 92
- [92] J.L. Prétet, A.C. Jacquard, M. Saunier, C. Clavel, R. Dachez, J. Gondry, P. Pra-
dat, B. Soubeyrand, Y. Leocmach, C. Mougin, D. Riethmuller, and E.D.I.T.H
study group . Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous
intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical
cancer : the EDiTH III study. *Gynecol Oncol*, 110(2) :179–184, Aug 2008. 92
- [93] J.S. Smith, P.A. Gilbert, A. Melendy, R.K. Rana, and J.M. Pimenta. Age-specific
prevalence of human papillomavirus infection in males : a global review. *J Adolesc
Health*, 48(6) :540–552, Jun 2011. 92
- [94] C.M. Nielson, R.B. Harris, R. Flores, M. Abrahamsen, M.R. Papenfuss, E.F. Dunne,
L.E. Markowitz, and A.R. Giuliano. Multiple-type human papillomavirus infection
in male anogenital sites : prevalence and associated factors. *Cancer Epidemiol Bio-
markers Prev*, 18(4) :1077–1083, Apr 2009. 92
- [95] H.E. Ralston, Z. Li, RC McGlennen, WL Hellerstedt, and LS Downs Jr. Type-specific
prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the united states
who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *American
journal of obstetrics and gynecology*, 200(3) :245, 2009. 92, 108
- [96] G. S. Ogilvie, D. L. Taylor, M. Achen, D. Cook, and M. Krajdén. Self-collection of
genital human papillomavirus specimens in heterosexual men. *Sex Transm Infect*,
85(3) :221–225, Jun 2009. 92

- [97] I. Baussano, G. Ronco, N. Segnan, K. French, P. Vineis, and G.P. Garnett. HPV-16 infection and cervical cancer : modeling the influence of duration of infection and precancerous lesions. *Epidemics*, 2(1) :21–28, Mar 2010. 93
- [98] I. Baussano, G. Garnett, N. Segnan, G. Ronco, and P. Vineis. Modelling patterns of clearance of HPV-16 infection and vaccination efficacy. *Vaccine*, 29(6) :1270–1277, Feb 2011. 93
- [99] J.P. Fagot, A. Boutrelle, P. Ricordeau, A. Weill, and H. Allemand. HPV vaccination in France : uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine*, 29(19) :3610–3616, Apr 2011. 97, 98, 99
- [100] UK Department of Health website. HPV vaccination Programme. Provisional data, as submitted by PCTs, for first and second dose vaccine uptake, for the month ending 28 february 2010. Accès le 04/08/2012. <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications>. 98
- [101] J.M.L. Brotherton, S.L. Deeks, S. Campbell-Lloyd, A. Misrachi, I. Passaris, K. Peterson, H. Pitcher, M. Scully, M. Watson, and R. Webby. Interim estimates of human papillomavirus vaccination coverage in the school-based program in Australia. *Commun Dis Intell*, 32(4) :457–461, Dec 2008. 98
- [102] W.J. Conover. *Practical Nonparametric statistics*. John Wiley and Sons New York, 1980. 100
- [103] C.M. Nielson. Type-specific prevalence and persistence of Human Papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol*, 200(3) :245, 2009. 108
- [104] T.R.H. Read, J.S. Hocking, M.Y. Chen, B. Donovan, C.S. Bradshaw, and C.K. Fairley. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*, 87(7) :544–547, Dec 2011. 109
- [105] European cancer registry-based study on survival and care of cancer patients. www.eurocare.it. 110

BIBLIOGRAPHIE

- [106] E.F. Dunne, E.R. Unger, M. Sternberg, G. McQuillan, D.C. Swan, S.S. Patel, and L.E. Markowitz. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*, 297(8) :813–819, Feb 2007. 115
- [107] G.Y.F. Ho, Y.Y. Studentsov, R. Bierman, and R.D. Burk. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(1) :110–116, Jan 2004. 115
- [108] G.J. Van Doornum, M. Prins, L.H. Juffermans, C. Hooykaas, J.A. van den Hoek, R.A. Coutinho, and W.G. Quint. Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners : a prospective study. *Genitourin Med*, 70(4) :240–246, Aug 1994. 115
- [109] A. Wikström, C. Popescu, and O. Forslund. Asymptomatic penile HPV infection : a prospective study. *Int J STD AIDS*, 11(2) :80–84, Feb 2000. 115
- [110] S.K. Kjaer, C. Munk, J.F. Winther, H.O. Jorgensen, C.J.L.M. Meijer, and A.J.C. van den Brule. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men : a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(6) :1528–1533, Jun 2005. 115
- [111] M. Lajous, N. Mueller, A. Cruz-Valdéz, L.V. Aguilar, S. Franceschi, M. Hernández-Avila, and E. Lazcano-Ponce. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(7) :1710–1716, Jul 2005. 115
- [112] J.M. Partridge, J.P. Hughes, Q. Feng, R.L. Winer, B.A. Weaver, L.F. Xi, M.E. Stern, S.K. Lee, S.F. O’Reilly, S.E. Hawes, N.B. Kiviat, and L.A. Koutsky. Genital human papillomavirus infection in men : incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis*, 196(8) :1128–1136, Oct 2007. 115
- [113] W. Hollingworth J. Tsevat. J. Wong, D. Eddy. Model Transparency and Validation : A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. 118
- [114] L. Annemans, V. Rémy, J. Oyee, and N. Llargeron. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics*, 27(3) :231–245, 2009. 118

- [115] M. Brisson, N. Van de Velde, P. De Wals, and M.C. Boily. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*, 25(29) :5399–5408, Jul 2007. 118
- [116] M. Diaz, S. de Sanjose, J. Ortendahl, M. O’Shea, S. J. Goldie, F. X. Bosch, and J. J. Kim. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer*, 46(16) :2973–2985, 2010. 118
- [117] Y.H. Choi, M. Jit, N. Gay, A. Cox, G. P. Garnett, and W. J. Edmunds. Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine*, 28(24) :4091–4102, May 2010. 118
- [118] M. Jit, R. Chapman, O. Hughes, and Y.H. Choi. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines : economic evaluation based on transmission model. *BMJ*, 343 :d5775, 2011. 119
- [119] L. Abramowitz, V. Rémy, and A. Vainchtock. Economic burden of anal cancer management in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 58(5) :331–338, Oct 2010. 119

BIBLIOGRAPHIE

Annexes

Annexe A

Annexes

A.1 Données démographiques

Classes d'âge	Population générale*		Mortalité par cancer du col de l'utérus†
	Femmes	Hommes	
[12-14]	0,1	0,1	0
[15-19]	0,2	0,5	0
[20-24]	0,3	0,9	0
[25-29]	0,3	0,9	0,26
[30-34]	0,4	1,1	0,87
[35-39]	0,7	1,5	1,61
[40-44]	1,2	2,3	3,72
[45-49]	1,9	4	4,95
[50-54]	2,7	6,2	7,37
[55-59]	3,6	8,7	7,78
[60-64]	5,1	11,9	7,70
[65-69]	7,3	17,3	8,67
[70-74]	16,5	34,5	10,43
[75-79]	16,5	34,5	14,23
[80-84]	54	87	20,27

* Nombre de décédés pour 1 000 personnes du groupe d'âge considéré, source : Insee

† Taux bruts de mortalité par cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes.

Tableau 15 – Taux de mortalité en France par sexe et groupe d'âge (2006)

A.1. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Classes d'âge	Effectifs (%)	
	Femmes	Hommes
[14-19]	2 437 642 (9,37)	2 539 245 (10,3)
[20-24]	1 606 562 (6,18)	2 028 486 (8,23)
[25-29]	1 960 605 (7,54)	1 929 741 (7,83)
[30-34]	2 173 881 (8,36)	2 140 918 (8,69)
[35-39]	2 253 084 (8,66)	2 211 916 (8,98)
[40-44]	2 304 938 (8,86)	2 236 711 (9,08)
[45-49]	2 232 055 (8,58)	2 142 154 (8,69)
[50-54]	2 176 491 (8,37)	2 079 431 (8,44)
[55-59]	2 162 610 (8,31)	2 086 773 (8,47)
[60-64]	1 454 492 (5,59)	1 373 393 (5,58)
[65-69]	1 396 503 (5,37)	1 221 179 (4,96)
[70-74]	1 434 064 (5,51)	1 123 295 (4,55)
[75-79]	1 326 806 (5,10)	907 401 (3,68)
[80-84]	1 092 305 (4,20)	620 938 (2,51)
Total	24 641 581 (1)	26 012 038 (1)

source : Insee. Pyramide des âge au 01/01/2006.

Tableau 16 – Répartition de la population française âgée de 14 à 84 ans au 01 janvier 2006.

A.2 Article 1

Modeling Human Papillomavirus transmission. Impact of a quadrivalent vaccine.

Ribassin-Majed L.¹, Lounes R.¹, Cléménçon S.².

1 Mathématiques Appliquées Paris 5 (MAP5)CNRS UMR 8145, Université Paris Descartes, Paris, France

2 LTCI Telecom ParisTech, CNRS 5141, Paris, France.

* E-mail: laureen.majed@parisdescartes.fr

Abstract

Human Papillomavirus is the most frequent sexually transmitted infection. Human Papillomavirus (HPV) is the primary cause of cervical cancer and its precursor lesions. Two prophylactic vaccines against HPV infections are available. Mathematical models can be used to compare several vaccine strategies. Consequently, most effective vaccine strategy can be enlightened and selected. Nevertheless, proposed HPV transmission models in the litterature have become very complex while some input values remain unknown or badly estimated. Our aim was to assess the variability in the outcome variable that is due to the uncertainty in estimating the input values. We carried out and calibrated a Susceptible-Infected-Susceptible model of heterosexual transmission of Human Papillomavirus infections for serotypes 6/11/16/18 which are covered by the quadrivalent vaccine. Immunity obtained from vaccination was considered. The basic and vaccinated basic reproduction numbers were expressed. Model prediction sensitivity to parameters uncertainty has been assessed using the Partial Rank Correlation Coefficients. Three scenarios of vaccination have been compared considering estimated HPV infection prevalences. Six posterior parameter sets among one million combination tested best fitted epidemiologic data. Sensitivity analysis showed that the significiance level of uncertainty was linked to the length of different serotype HPV infections in model predictions. Deterministic modeling of HPV infection transmission allowed us to compare potential efficiency of 3 vaccination scenarios. Additional vaccination of the half of men who enter annually in the sexually active population led to the same results when compared to an exclusive large vaccination rate of women (who enter annually in the sexually active population). Sensitivity analysis showed the importance of clearance rate in the precision of model predictions, therefore efforts have to been made to focus data collection concerning duration of HPV infections. Furthermore, usefulness of men's vaccination depends on women's vaccination rate.

Keywords: Human Papillomavirus, dynamic model, sensitivity analysis, vaccine.

Introduction

Human Papillomavirus (HPV) is the most frequent sexually transmitted infection. At least 70 per cent of sexually active men and women acquire HPV infection at some points in their lives [29]. Eighty per cent of HPV infection cases are cleared in a few months from the body by the immune system without treatment, the rest 20% infection become persistent. One hundred different HPV serotypes have been identified, there are low risk serotypes which are responsible for benign anogenital lesions, and high risk serotypes which can induce precancerous and cancerous lesions in the cervix. Serotype 16 is the most common in developed countries [4, 25]. Epidemiological studies on HPV infections establish the role of these viruses as the primary cause of cervical cancer [22]. These infections are also the cause of anogenital cancers, head and neck cancers, anogenital warts and recurrent respiratory papillomatosis among women and men. Invasive cervical cancer is the most common cancer among women worldwide [26]. It is estimated that HPV infections are responsible for approximately 500,000 cervical cancer cases worldwide each year [24]. Vaccination against HPV infections represents an effective way to decrease cervical cancer incidence,

particularly among young women. Two prophylactic vaccines against HPV infections have been found to be highly efficient in "naive" women [8].

HPV transmission models have become very complex. Several deterministic models have been developed to assess the potential impact of vaccination against HPV; Hughes et al [15] developed a SIR model of heterosexual transmission which included 3 sexual activity groups, their objective was to explore the effect of a mono-valent high-risk HPV vaccine on the steady-state endemic prevalence of HPV 16 in the population; Barnabas et al [2] explored the effect of a multivalent HPV vaccine using a SIR model which included sexual behaviour, smoking and age; Elbasha et al [11] simulated the progression of HPV disease in the population using 9 compartments, the used SIR model included 2 groups of serotype, sexual behaviour and 17 age-groups. Taira et al [30] assessed HPV vaccination programs using a SIS model regarding one serotype stratified by age and sexual activity.

Models cited above were based on numerical simulations with few analytical results. The variability of model predictions due to the uncertainty in estimating the input values was rarely explored. While some input parameters are usually unknown and are estimated in the calibration of the model, other parameters are assessed using epidemiological data. Uncertainty analysis may be used to investigate the prediction imprecision in the outcome variable that is due to the uncertainty in estimating the values of the input parameters [16].

In another paper, Elbasha computed the basic and vaccinated reproduction number of a simple SIR model regarding one HPV-serotype transmission [9]. The basic reproduction number \mathcal{R}_0 is a threshold quantity which determines if an epidemic can spread in a population or die out. It is defined by the expected number of secondary cases of HPV produced by an infected individual during its entire period of infectiousness, in a completely susceptible population [7].

SIR models are used assuming that individuals who clear HPV infections become immune to a new HPV infection. While efficient protective immunity against HPV following a first infection remains uncertain [17], SIS models may be employed. In this paper, we present a Susceptible-Infected-Susceptible (SIS) deterministic model of heterosexual transmission of HPV.

We developed and parametrized a two-sex model of HPV infection transmission in a sexually active population. We included the four serotypes of HPV which are covered by the quadrivalent vaccine. The basic and vaccinated reproduction numbers are given for the model considering the four HPV serotypes. We assessed the sensitivity of model predictions to parameter uncertainty. We estimated the potential impact of a quadrivalent HPV-vaccine on the occurrence of HPV infections comparing 3 vaccination scenarios.

Method

HPV model structure

The model with vaccination

The model describes HPV infection transmission in a heterosexually active population. We develop a deterministic model using a Susceptible-Infected-Susceptible (SIS) structure and considering vaccination. The model includes 2 classes of HPV genotypes: HPV-16/18 (high-oncogenic risk types) and HPV-6/11 (low-risk types). A possible co-infection 6/11/16/18 was also taken into account (figure 1).

Non-vaccinated (resp. vaccinated) women enter the sexually active population in the susceptible compartment X_{00} (resp. V_{00}) at a constant rate $[(1-\varphi_f)\Lambda]$ (resp. $[\varphi_f\Lambda]$) and leave all compartments at rate μ . Non-vaccinated (resp. vaccinated) men enter the sexually active population in the susceptible compartment Y_{00} (resp. W_{00}) at a constant rate $[(1-\varphi_m)\Lambda]$ (resp. $[\varphi_m\Lambda]$) and leave all compartments at rate μ . Then, women can move into infected compartments (if they have an infected contact with a man) in non-vaccinated population (resp. vaccinated): X_{01} for women infected with HPV 6/11 (resp. V_{01}), X_{10} for women infected with HPV 16/18 (resp. V_{10}) and X_{11} for women infected with HPV 6/11/16/18

(resp. V_{11})(detail in Table 1). In the same way , non-vaccinated and vaccinated men can move to infected compartments. We assume that vaccinated people can be infected. The degree of vaccine protection is τ , the relative risk of a vaccinated individual experiencing a breakthrough infection is $(1-\tau)$. We assume that vaccinated and infected individuals can transmit HPV as much as non-vaccinated individuals. We assume that vaccine immunity does not decrease during their sexually active life. Women and men who clear HPV infection leave infected compartments and go back to the susceptible compartments or infected compartments with other serotype. Variables and parameters are described in Table 1.

Demographic and biological parameters are strictly positive.

The ordinary differential equations that represent this compartmental model are presented in Appendix.

Basic and Vaccinated Reproduction Number

In the absence of vaccination, $\varphi_m = 0$ and $\varphi_f = 0$ as well as $V_{00} = V_{01} = V_{10} = V_{11} = W_{00} = W_{01} = W_{10} = W_{11} = 0$. The system of differential ordinary equations is as follows:

$$\begin{aligned}
\frac{dX_{00}}{dt} &= \Lambda - \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{01} + Y_{10} + Y_{11})X_{00} + \delta_{01}X_{01} + \delta_{10}X_{10} + \delta_{11}X_{11} - \mu X_{00} \\
\frac{dX_{01}}{dt} &= \frac{\sigma_f}{N_m}Y_{01}X_{00} - \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + Y_{10})X_{01} - \delta_{01}X_{01} + \delta_{10}X_{11} - \mu X_{01} \\
\frac{dX_{10}}{dt} &= \frac{\sigma_f}{N_m}Y_{10}X_{00} - \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + Y_{01})X_{10} - \delta_{10}X_{10} + \delta_{01}X_{11} - \mu X_{10} \\
\frac{dX_{11}}{dt} &= \frac{\sigma_f}{N_m}Y_{11}X_{00} + \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + Y_{01})X_{10} + \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + Y_{10})X_{01} - (\delta_{10} + \delta_{01} + \delta_{11} + \mu)X_{11} \quad (1) \\
\frac{dY_{00}}{dt} &= \Lambda - \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{01} + X_{10} + X_{11})Y_{00} + \delta_{01}Y_{01} + \delta_{10}Y_{10} + \delta_{11}Y_{11} - \mu Y_{00} \\
\frac{dY_{01}}{dt} &= \frac{\sigma_m}{N_f}X_{01}Y_{00} - \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + X_{10})Y_{01} - \delta_{01}Y_{01} + \delta_{10}Y_{11} - \mu Y_{01} \\
\frac{dY_{10}}{dt} &= \frac{\sigma_m}{N_f}X_{10}Y_{00} - \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + X_{01})Y_{10} - \delta_{10}Y_{10} + \delta_{01}Y_{11} - \mu Y_{10} \\
\frac{dY_{11}}{dt} &= \frac{\sigma_m}{N_f}X_{11}Y_{00} + \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + X_{01})Y_{10} + \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + X_{10})Y_{01} - (\delta_{10} + \delta_{01} + \delta_{11} + \mu)Y_{11}
\end{aligned}$$

The disease free equilibrium (DFE) of this model is obtained by setting the right hand sides of the model equations to zero. $P_0 = (X_{00}^*, X_{01}^*, X_{10}^*, X_{11}^*, Y_{00}^*, Y_{01}^*, Y_{10}^*, Y_{11}^*) = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0)$ is the DFE.

The basic reproduction number \mathcal{R}_0 is a threshold quantity which determines if an epidemic can spread in a population or die out. It is defined by the expected number of secondary cases of HPV produced by an infected individual during its entire period of infectiousness, in a completely susceptible population [7].

We use the Next Generation Matrix (NGM) [32] to compute \mathcal{R}_0 .

\mathcal{R}_0 is equal to the spectral radius of $F_1 V_1^{-1}$ [6], thus: $\mathcal{R}_0 = \sqrt{\mathcal{R}_{0,f} \mathcal{R}_{0,m}}$

with: $\mathcal{R}_{0,f} = \frac{\sigma_f}{(\min(\delta_{01}, \delta_{10}) + \mu)}$ and $\mathcal{R}_{0,m} = \frac{\sigma_m}{(\min(\delta_{01}, \delta_{10}) + \mu)}$.

Note that \mathcal{R}_0 is the geometric mean of two values. In a one-sex model: $\mathcal{R}_{0,f} = \mathcal{R}_{0,m}$, we find

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\sigma}{(\min(\delta_{01}, \delta_{10}) + \mu)}.$$

Then, considering the system including vaccination compartments (2) (see Appendix), we compute the

vaccinated reproduction number. The disease free equilibrium (DFE) of this model is:

$$\begin{aligned} Q_0 &= (X_{00}^{**}, X_{01}^{**}, X_{10}^{**}, X_{11}^{**}, Y_{00}^{**}, Y_{01}^{**}, Y_{10}^{**}, Y_{11}^{**}, V_{00}^{**}, V_{01}^{**}, V_{10}^{**}, V_{11}^{**}, W_{00}^{**}, W_{01}^{**}, W_{10}^{**}, W_{11}^{**}) \\ &= \left((1 - \varphi_f) \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, (1 - \varphi_m) \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, \varphi_f \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, \varphi_m \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0 \right) \end{aligned}$$

The vaccinated reproduction number takes into account vaccine protection. Following the same method used for the basic reproduction number computation (Next Generation Matrix),

$$\mathcal{R}_v = \frac{1}{(\min(\delta_{01}, \delta_{10}) + \mu)} \sqrt{R_m R_f}$$

with $R_k = \sigma_k[(1 - \varphi_k) + (1 - \tau)\varphi_k]$, for $k=f,m$.

Also:

$$\mathcal{R}_v^2 = \mathcal{R}_0 \sqrt{[(1 - \varphi_m) + (1 - \tau)\varphi_m][(1 - \varphi_f) + (1 - \tau)\varphi_f]}.$$

Note that terms inside brackets are less than one, $\mathcal{R}_v < \mathcal{R}_0$. The term under the square root shows how much vaccination reduces \mathcal{R}_0 . This parameter is very important because it represents a threshold quantity and bringing it below one could allow the eradication of endemicity of HPV. The level of impact that is necessary to achieve epidemic elimination depends on the combined effects of male and female vaccination programs. Considering the basic reproduction number previously obtained, we plot the critical level of male vaccine coverage that is necessary to achieve epidemic elimination according to female vaccination rate (figure 2). The impact of female-only vaccination has to be more than 74% to achieve HPV elimination.

Model simulations

First, we program the system without vaccination in Scilab software. We solve it using a Runge-Kutta method. Input parameters were evaluated using published data. The rate of exit of the sexually active population can be estimated as the opposite of the duration of sexually active life [14]. Hughes et al [15] have estimated the average duration of sexually active life to 15 years. Assuming that the size of the population in the model is constant, the number of new recruits into the sexually active population (per year) was estimated to be 30,000. We performed a review of literature to find published epidemiological data on HPV prevalences and average duration of HPV infections for the 4 serotypes 6/11/16/18 in each gender. We used available epidemiological data regarding general population. US data were used to estimate prevalences of HPV infection [23, 27]. The annual clearance rate is estimated as the opposite of the average duration of the infection (in years) [14]. We assumed that clearance rates were similar in male and female and according to vaccine status. However, clearance rates varied according to serotypes. Clearance rates in presence of multiple infections were defined as the clearance rate corresponding to the longest infections. The mean durations of HPV infection estimated in the literature were different according to the explored population. Therefore, type-specific clearance rates were assigned using a prior uniform distribution between the minimum and maximum estimates found in the literature review [11, 13, 15, 19, 20, 21, 28, 31].

Two annual infection rates were defined in male and female and were similar for all serotypes. The infection rate was the same for a susceptible individual or for someone already infected with other serotypes. Published estimations of infection rates could not be employed as they depended on the characteristics of models used. Consequently, these parameters were generated from a uniform distribution on [0,5]. See Table 2.

A fitting procedure was performed to identify different sets of infection rate. Infection rates were judged to produce acceptable fit when the associated model prediction fell simultaneously within pre-specified targets defined using the epidemiological data of prevalence. The outputs of the model reached the target if they were inside intervals of $\pm 10\%$ of inputs. Inputs were the size of the 8 model compartments. Among the million randomly sampled combinations of parameters, 6 sets of natural history parameters met our predefined goodness-of-fit criteria. Model simulations were based on one posterior parameter set that was identified during model fitting.

Sensitivity analysis

An uncertainty analysis was performed. First, we studied the impact of a 20% parameter variation on model predictions. We considered variations of new recruit and retirement rate of the sexually active population together, then variations of clearance rates and infection rates together, finally variations of initial prevalences. Each time, the predictions of the model were compared to the pre-specified target. Then, in sensitivity analysis, we identified the most influential parameters on model predictions computing Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC)[5]. Calculation of PRCC enables the determination of the statistical relationships between each input parameter and each outcome variable while keeping all of the other input parameters constant. The magnitude of the PRCC indicates the importance of the uncertainty in estimating the value of the outcome variable. However, in this analysis we only kept outcome variables which were monotonically related to the input parameters. In this analysis, we used R software (www.r-project.org).

Vaccine characteristics

Base-case vaccine characteristics were assumed to be as follows: reduction in susceptibility to HPV 6/11/16/18 (vaccine efficacy) was 90%, vaccine duration is lifelong, vaccinated people which are infected are as infectious as the non-vaccinated infected people. We compared 3 scenarios of vaccination (Table 2) considering a significant reduction of HPV-16/18 infected men and women. We calculated how many years were necessary after introduction of vaccination to have the size of HPV-16/18 infected compartments below 10,000.

Results

Model fit and validation

Of one million different combinations of parameters sampled from the uniform distributions, 6 parameter sets produced model results within the prespecified targets (Table 3).

These 6 combinations were different. In each of the 6 combinations, a 10% variation of one parameter while keeping the others constant did not produced output in the pre-defined target. The third combination was used in the analyses that follow. We could assess a \mathcal{R}_0 value at 1.73. As expected, this value was above 1 because HPV infections have reached an endemic state. This value did not give an estimation for the time which was necessary to eradicate HPV infections. In the section for vaccine scenario, we estimate how many years are needed in order to observe a significant diminution of HPV infected individuals.

Sensitivity analysis

In a first step, we assessed the effect of parameter variations in a scale of 20% (increase or decrease) on the predictions of the model. When considering prevalence parameters, predictions of the model achieved the pre-specified target. Nonetheless, modification regarding the rates of entrance and withdrawal from

sexually active population influenced in a moderate way model predictions. On the contrary, clearance and infection rate variations led to predictions outside the target.

In a second step, we conducted a sensitivity analysis using PRCC. Monotonicity between each input variables and output variables was assessed considering scatterplots. Only outcome variables which were monotonically related to the input parameters were used to compare the PRCC. We computed PRCC between each 4 input parameters (female infection rate, men infection rate, HPV-6/11 clearance rate and HPV-16/18 infection rate) and the 8 output variables (size of the 8 non-vaccinated compartments). The relative importance of the input variables could be directly evaluated by comparing these PRCC (Table 4).

Considering significant results of PRCC, it can be found that the uncertainties in estimating the values of clearance rate for HPV 6/11 and HPV 16/18 are the most important in affecting the prediction precision of susceptible population. Female infection rate estimation uncertainties contribute to prediction precision of HPV-6/11 infected men and women. In this case, PRCC relating to men are smaller than PRCC relating to women but it can be explained by the non-monotonous relation for men infection rate with all output variables. In this case, it could implicate that the PRCC is low.

Vaccine scenarios

In the case of a low vaccine coverage for women (50% of women who enter annually the sexually active population) and without men's vaccination (scenario 1), 50 years were necessary, after vaccine introduction, to observe less than 10,000 HPV-16/18 infected women (figure 3). Introduction of men's vaccine in scenario 2 reduced by half this time. The third scenario was characterised by a high vaccine coverage among women (90% of women who enter, annually, the sexually active population) and the absence of men's vaccination. In this case, we found the same time again that with the second scenario in which half of men and women, who enter annually the sexually active population, were vaccinated.

Discussion

Two prophylactic vaccines against HPV infections are proposed to young women in several countries. In the United States, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommend vaccination for girls and women 11 to 26 years old with quadrivalent vaccine, in order to prevent cervical cancer, pre-cancerous lesions and genital warts caused by serotypes 6, 11, 16 and 18. In Europe, several countries recommend vaccination against HPV infection, vaccination against HPV starts at different ages, between 9 and 14 years [1]. Actually, the question of vaccination for boys is being studied [3, 12, 18, 10]. Mathematical models are useful to appreciate the impact of prophylactic vaccination against HPV and the effectiveness of vaccination strategies, for instance introduction of boy's vaccination. Previously, no SIS model including the four HPV serotypes covered by the quadrivalent vaccine have been developed. Only Taira et al [30] have published a SIS model including only one serotype of HPV. In this paper, we developed a deterministic SIS model of heterosexually HPV transmission including the four serotypes covered by the quadrivalent vaccine. We derived explicit formula for the basic and vaccinated reproduction numbers that characterizes whether the epidemic will be contained following vaccination or not. We found that the basic reproduction number is

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\sigma_f}{(\min(\delta_{01}, \delta_{10}) + \mu)} \frac{\sigma_m}{(\min(\delta_{01}, \delta_{10}) + \mu)}}$$

and the vaccinated reproduction number was assessed:

$$\mathcal{R}_v = \mathcal{R}_0 \sqrt{[(1 - \varphi_m) + (1 - \tau)\varphi_m][(1 - \varphi_f) + (1 - \tau)\varphi_f]}$$

Then we have estimated the infection and clearance rates in calibration step. As expected, female infection rates were above male infection rates because the transmission risk from an infected man to a susceptible woman is higher than from an infected woman to a susceptible man [2, 11, 15]. The estimated infection rates were hardly comparable with those found in the literature because most of the published models are stratified on sexual behavior and age [2, 11, 15]. Parameters assessed in these models are the probability of transmission. Sexual behavior is introduced using average rate of sexual partner change and a mixing matrix which describes how partnerships between men and women are formed. The clearance rates (Table 2) were near to the lower values found in the literature. They corresponded to longer durations of infection. Furthermore, sensitivity analysis showed that clearance rates have an important impact on model predictions. In published studies, infected women are seen every 6 months to assess the average duration of HPV infection, this period implicates an uncertainty with respect to the exact time of HPV clearance [28, 31, 33]. Thus, more accurate epidemiological data on the duration of HPV infections could improve the precision of model predictions.

Introduction of vaccination in the model allowed us to compare 3 scenarios for vaccination. In the first scenario, we considered that 50% of women who enter annually in the sexually active population were vaccinated. Since vaccine recommendations in US are vaccination at 12 years old (and a catch-up program for 13-26 years old girls) this scenario corresponded to half of the 14 years old girls, who enter annually in the model protected by the vaccine. Introduction of men's vaccination besides women's vaccination (scenario 2 vs scenario 1) allows to obtain a twice as fast diminution of HPV-16/18 infected individual number. Nevertheless, we found the same fastness with an exclusive high female vaccine coverage (90%) (scenario 3). Therefore, men's vaccination effectiveness has to be discussed according to vaccine coverage acquired for women. These results come from a simplified model and have to be confirmed by developing a model including age and sexual behaviour.

Acknowledgments

The authors would like to thank Hector de Arazoza, Kamel Senouci, Adrien Dozol and Bilal Majed for their invaluable help.

References

- [1] European Cervical Cancer Association. Hpv vaccination across europe. report, <http://www.ecca.info/fr/ecca-publications.html>.
- [2] Ruanne V Barnabas, Päivi Laukkanen, Pentti Koskela, Osmo Kontula, Matti Lehtinen, and Geoff P Garnett. Epidemiology of hpv 16 and cervical cancer in finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med*, 3(5):e138, May 2006.
- [3] Philip E Castle and Isabel Scarinci. Should hpv vaccine be given to men? *BMJ*, 339:b4127, 2009.
- [4] G. M. Clifford, J. S. Smith, M. Plummer, N. Muñoz, and S. Franceschi. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 88(1):63–73, Jan 2003.
- [5] WJ Conover. *Practical Nonparametric statistics*. John Wiley and Sons New York, 1980.
- [6] O. Diekmann, J. A. Heesterbeek, and J. A. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol*, 28(4):365–382, 1990.
- [7] O. Diekmann, J. A P Heesterbeek, and M. G. Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface*, 7(47):873–885, Jun 2010.

- [8] Joakim Dillner, Susanne K Kjaer, Cosette M Wheeler, Kristján Sigurdsson, Ole-Erik Iversen, Mauricio Hernandez-Avila, Gonzalo Perez, Darron R Brown, Laura A Koutsky, Eng Hseon Tay, Patricia García, Kevin A Ault, Suzanne M Garland, Sepp Leodolter, Sven-Eric Olsson, Grace W K Tang, Daron G Ferris, Jorma Paavonen, Matti Lehtinen, Marc Steben, F. Xavier Bosch, Elmar A Joura, Slawomir Majewski, Nubia Muñoz, Evan R Myers, Luisa L Villa, Frank J Taddeo, Christine Roberts, Amha Tadesse, Janine T Bryan, Roger Maansson, Shuang Lu, Scott Vuocolo, Teresa M Hesley, Eliav Barr, and Richard Haupt. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*, 341:c3493, 2010.
- [9] Elamin E Elbasha. Impact of a prophylactic vaccination against human papillomavirus infection. *Contemporary Math.*, 410, 2006.
- [10] Elamin H Elbasha and Erik J Dasbach. Impact of vaccinating boys and men against hpv in the united states. *Vaccine*, 28(42):6858–6867, Oct 2010.
- [11] Elamin H Elbasha, Erik J Dasbach, and Ralph P Insinga. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*, 13(1):28–41, Jan 2007.
- [12] Carlo Foresta, Alberto Ferlin, and Andrea Garolla. Hpv vaccination. what about male specific hpv related diseases? *BMJ*, 339:b4514, 2009.
- [13] E. L. Franco, L. L. Villa, J. P. Sobrinho, J. M. Prado, M. C. Rousseau, M. Désy, and T. E. Rohan. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*, 180(5):1415–1423, Nov 1999.
- [14] H Hethcote. *Qualitative analyses of communicable disease models*. Mathematical Biosciences, 1976.
- [15] James P Hughes, Geoff P Garnett, and Laura Koutsky. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology*, 13(6):631–639, Nov 2002.
- [16] RL Iman. An investigation of uncertainty and sensitivity analysis techniques for computer models. *Risk Analysis*, 8:71:90, 1988.
- [17] Ralph P Insinga, Erik J Dasbach, and Elamin H Elbasha. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (hpv) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an hpv dynamic transmission model. *BMC Infect Dis*, 9:119, 2009.
- [18] Jane J Kim and Sue J Goldie. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the united states. *BMJ*, 339:b3884, 2009.
- [19] Jill Koshiol, Jane Schroeder, Denise J Jamieson, Stephen W Marshall, Ann Duerr, Charles M Heilig, Keerti V Shah, Robert S Klein, Susan Cu-Uvin, Paula Schuman, David Celentano, and Jennifer S Smith. Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in hiv-seropositive and hiv-seronegative women. *Am J Epidemiol*, 164(2):176–183, Jul 2006.
- [20] Satu-Maria A Kulmala, Irena P Shabalova, Nikolay Petrovitchev, Kari J Syrjänen, Ulf B Gyllensten, Bo C Johansson, Stina M Syrjänen, and New Independent States of the former Soviet Union Cohort Study Group. Type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infections in the new independent states of the former soviet union cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(1):17–22, Jan 2007.
- [21] Anna-Barbara Moscicki, Jonas H Ellenberg, Sepideh Farhat, and Jiahong Xu. Persistence of human papillomavirus infection in hiv-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*, 190(1):37–45, Jul 2004.

- [22] N. Muñoz. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*, 19(1-2):1–5, Oct 2000.
- [23] C. M. Nielson. Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the united states who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol*, 200(3):245, 2009.
- [24] S Pagliosi. Human papillomavirus and cervical cancer. Technical report, World Health Organization.
- [25] C. Pannier-Stockman, C. Segard, S. Bennamar, J. Gondry, J-C. Boulanger, H. Sevestre, S. Castelain, and G. Duverlie. Prevalence of hpv genotypes determined by pcr and dna sequencing in cervical specimens from french women with or without abnormalities. *J Clin Virol*, 42(4):353–360, Aug 2008.
- [26] D. M. Parkin, P. Pisani, and J. Ferlay. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 80(6):827–841, Mar 1999.
- [27] H.E. Ralston, Z. Li, RC McGlennen, WL Hellerstedt, and LS Downs Jr. Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the united states who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(3):245, 2009.
- [28] Harriet Richardson, Michal Abrahamowicz, Pierre-Paul Tellier, Gail Kelsall, Roxane du Berger, Alex Ferencyz, François Coutlée, and Eduardo L Franco. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(5):1149–1156, May 2005.
- [29] K Syrjnen, M. Hakama, S. Saarikoski, M. Vyyrynen, M. Yliskoski, S. Syrjnen, V. Kataja, and O. Castren. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected finnish female population. *Sex Transm Dis*, 17(1):15–9, 1990.
- [30] Al V Taira, Christopher P Neukermans, and Gillian D Sanders. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, 10(11):1915–1923, Nov 2004.
- [31] Helen Trottier, Salaheddin Mahmud, José Carlos M Prado, Joao S Sobrinho, Maria C Costa, Thomas E Rohan, Luisa L Villa, and Eduardo L Franco. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis*, 197(10):1436–1447, May 2008.
- [32] P. Van den Driessche and James Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci*, 180:29–48, 2002.
- [33] C. B. Woodman, S. Collins, H. Winter, A. Bailey, J. Ellis, P. Prior, M. Yates, T. P. Rollason, and L. S. Young. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 357(9271):1831–1836, Jun 2001.

Appendix

The ordinary differential equations that represent the compartmental model including vaccination are :

$$\begin{aligned}
\frac{dX_{00}}{dt} &= (1 - \varphi_f)\Lambda - \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{01} + Y_{10} + Y_{11} + W_{01} + W_{10} + W_{11})X_{00} + \delta_{01}X_{01} + \delta_{10}X_{10} + \delta_{11}X_{11} - \mu X_{00} \\
\frac{dX_{01}}{dt} &= \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{01} + W_{01})X_{00} - \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{10} + W_{10})X_{01} - \delta_{01}X_{01} + \delta_{10}X_{11} - \mu X_{01} \\
\frac{dX_{10}}{dt} &= \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{10} + W_{10})X_{00} - \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{01} + W_{01})X_{10} - \delta_{10}X_{10} + \delta_{01}X_{11} - \mu X_{10} \\
\frac{dX_{11}}{dt} &= \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11})X_{00} + \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{01} + W_{01})X_{10} \\
&\quad + \frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{10} + W_{10})X_{01} - (\delta_{10} + \delta_{01} + \delta_{11} + \mu)X_{11} \\
\frac{dY_{00}}{dt} &= (1 - \varphi_m)\Lambda - \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{01} + X_{10} + X_{11} + V_{01} + V_{10} + V_{11})Y_{00} + \delta_{01}Y_{01} + \delta_{10}Y_{10} + \delta_{11}Y_{11} - \mu Y_{00} \\
\frac{dY_{01}}{dt} &= \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{01} + V_{01})Y_{00} - \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{10} + V_{10})Y_{01} - \delta_{01}Y_{01} + \delta_{10}Y_{11} - \mu Y_{01} \\
\frac{dY_{10}}{dt} &= \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{10} + V_{10})Y_{00} - \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{01} + V_{01})Y_{10} - \delta_{10}Y_{10} + \delta_{01}Y_{11} - \mu Y_{10} \\
\frac{dY_{11}}{dt} &= \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11})Y_{00} + \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{01} + V_{01})Y_{10} \\
&\quad + \frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{10} + V_{10})Y_{01} - (\delta_{10} + \delta_{01} + \delta_{11} + \mu)Y_{11} \\
\frac{dV_{00}}{dt} &= \varphi_f\Lambda - (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{01} + Y_{10} + Y_{11} + W_{01} + W_{10} + W_{11})V_{00} + \delta_{01}V_{01} + \delta_{10}V_{10} + \delta_{11}V_{11} - \mu V_{00} \quad (2) \\
\frac{dV_{01}}{dt} &= (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{01} + W_{01})V_{00} - (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{10} + W_{10})V_{01} - \delta_{01}V_{01} + \delta_{10}V_{11} - \mu V_{01} \\
\frac{dV_{10}}{dt} &= (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{10} + W_{10})V_{00} - (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{01} + W_{01})V_{10} - \delta_{10}V_{10} + \delta_{01}V_{11} - \mu V_{10} \\
\frac{dV_{11}}{dt} &= (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11})V_{00} + (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{01} + W_{01})V_{10} \\
&\quad + (1 - \tau)\frac{\sigma_f}{N_m}(Y_{11} + W_{11} + Y_{10} + W_{10})V_{01} - (\delta_{10} + \delta_{01} + \delta_{11} + \mu)V_{11} \\
\frac{dW_{00}}{dt} &= \varphi_m\Lambda - (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{01} + X_{10} + X_{11} + V_{01} + V_{10} + V_{11})W_{00} + \delta_{01}W_{01} + \delta_{10}W_{10} + \delta_{11}W_{11} - \mu W_{00} \\
\frac{dW_{01}}{dt} &= (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{01} + V_{01})W_{00} - (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{10} + V_{10})W_{01} - \delta_{01}W_{01} + \delta_{10}W_{11} - \mu W_{01} \\
\frac{dW_{10}}{dt} &= (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{10} + V_{10})W_{00} - (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{01} + V_{01})W_{10} - \delta_{10}W_{10} + \delta_{01}W_{11} - \mu W_{10} \\
\frac{dW_{11}}{dt} &= (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11})W_{00} + (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{01} + V_{01})W_{10} \\
&\quad + (1 - \tau)\frac{\sigma_m}{N_f}(X_{11} + V_{11} + X_{10} + V_{10})W_{01} - (\delta_{10} + \delta_{01} + \delta_{11} + \mu)W_{11}
\end{aligned}$$

with

$$\begin{aligned}N_f &= X_{00} + X_{01} + X_{10} + X_{11} + V_{00} + V_{01} + V_{10} + V_{11} \\N_m &= Y_{00} + Y_{01} + Y_{10} + Y_{11} + W_{00} + W_{01} + W_{10} + W_{11} \\N &= N_f + N_m.\end{aligned}$$

N is the size of the sexually active population. We have

$$N' = 2\Lambda - \mu N.$$

Since at equilibrium $N^* = 2\frac{\Lambda}{\mu}$.

Figures

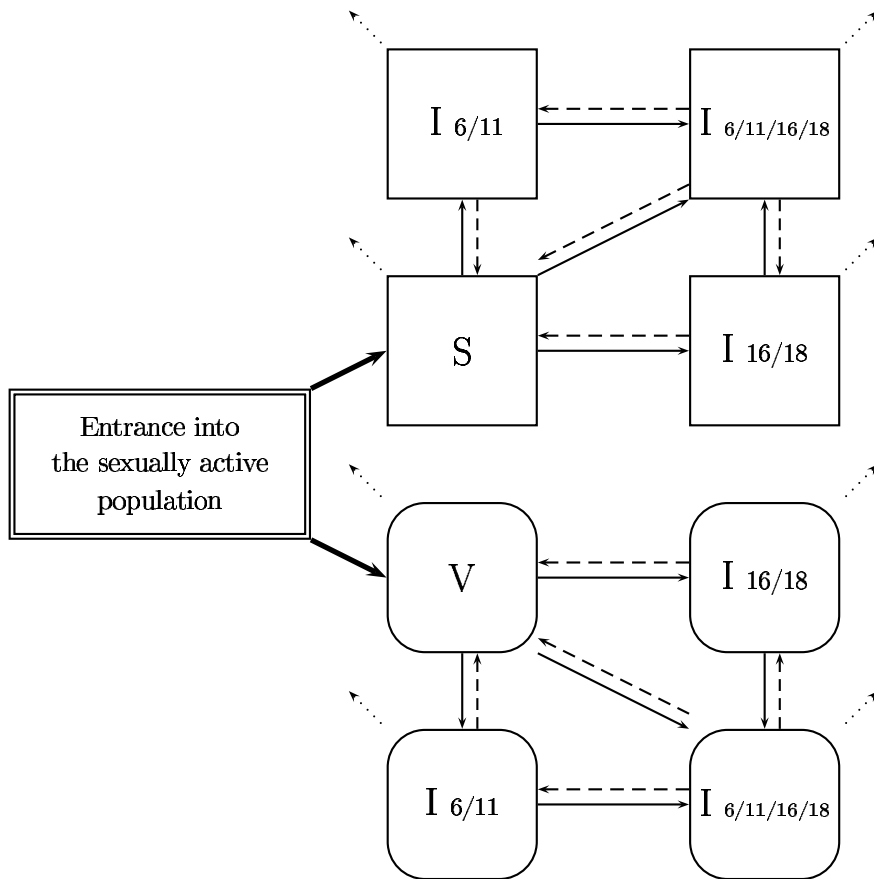


Figure 1. Transfer diagram of the HPV model. The different compartments represent individuals in each state of HPV infection (rounded up corner for vaccinated population, S: non- vaccinated and susceptible, V: vaccinated and susceptible, $I_{6/11}$: infected with HPV-6 or/and HPV-11, $I_{16/18}$: infected with HPV-16 or/and HPV-18, $I_{6/11/16/18}$: infected with HPV-6 or/and HPV-11 and HPV-16 or/and HPV-18). The arrows represent the flow between these states (bold lines represent entrance into the sexually-active population, solid lines represent infection, dashed lines represent clearance and regression, dotted lines represent the exit of the model).

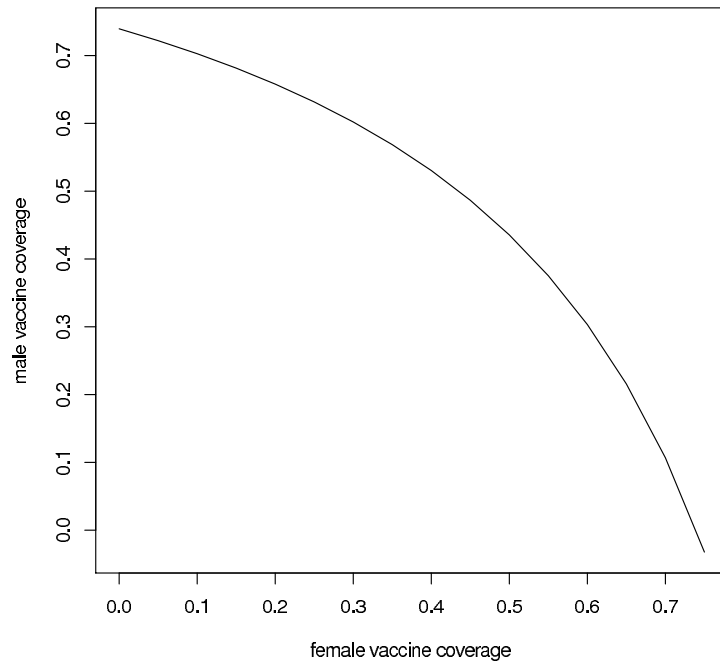


Figure 2. Gender-specific vaccine impact necessary to achieve epidemic elimination when $R_0^2 = 2.99$.

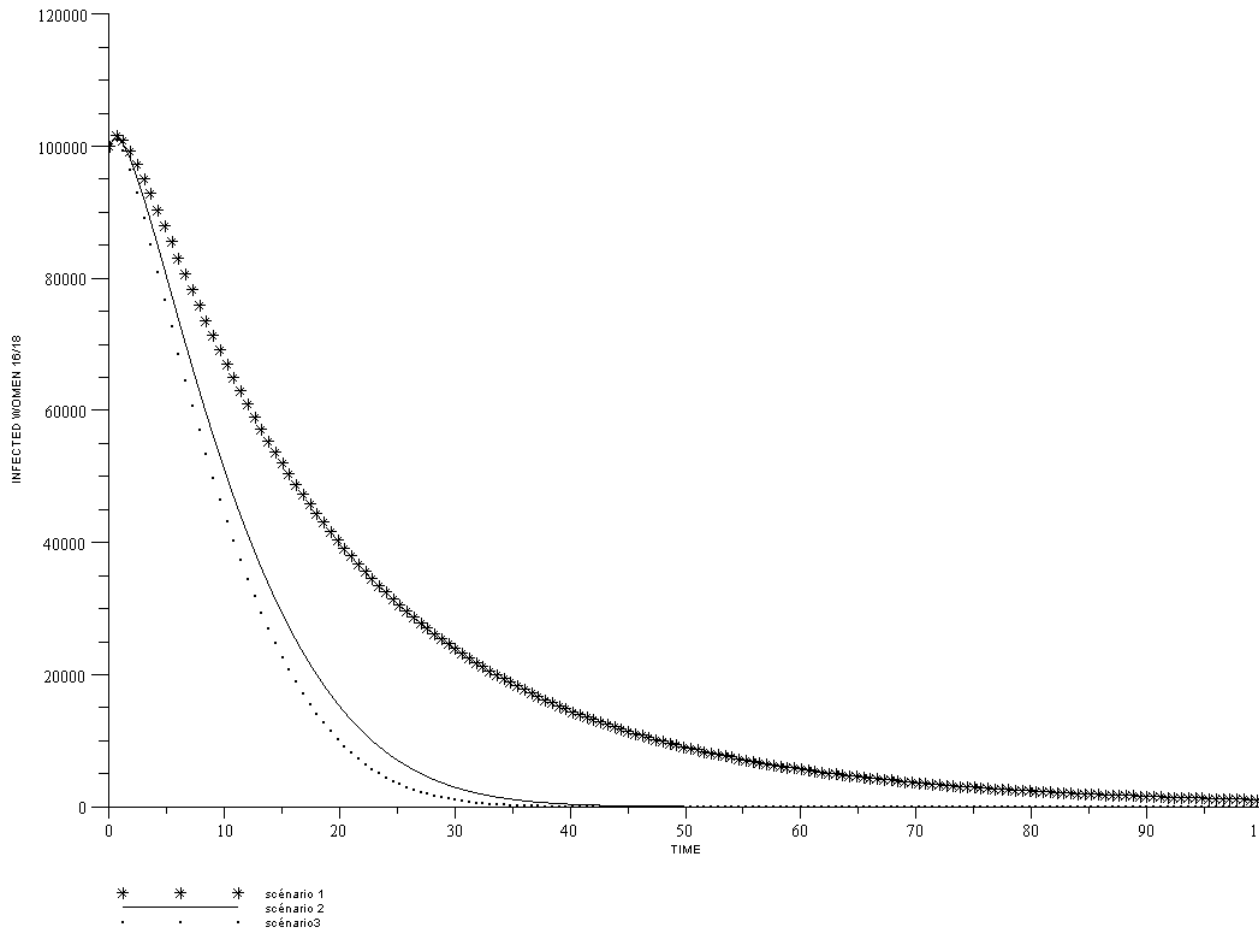


Figure 3. Prevalences of HPV-16/18 infected women considering 3 scenarios of vaccination. At $t=0$ introduction of vaccine, stars represent the scenario 1, solid line represents the scenario 2, dashed line represents the scenario 3.

Tables

Table 1. Description of variables and parameters

Symbol	Description
Variables	
Non-vaccinated (Vaccinated population)	
$X_{00}(t)$ ($V_{00}(t)$)	Susceptible women
$X_{01}(t)$ ($V_{01}(t)$)	Infected women with HPV 6/11
$X_{10}(t)$ ($V_{10}(t)$)	Infected women with HPV 16/18
$X_{11}(t)$ ($V_{11}(t)$)	Infected women with HPV 6/11/16/18
$Y_{00}(t)$ ($W_{00}(t)$)	Susceptible men
$Y_{01}(t)$ ($W_{01}(t)$)	Infected men with HPV 6/11
$Y_{10}(t)$ ($W_{10}(t)$)	Infected men with HPV 16/18
$Y_{11}(t)$ ($W_{11}(t)$)	Infected men with HPV 6/11/16/18
Demographic parameters	
Λ	New recruits into the sexually active population
μ	Death or remove rate from the sexually active population
Biological parameters	
σ_f	Infection rate for women
σ_m	Infection rate for men
δ_{01}	Clearance rate for HPV 6/11
δ_{10}	Clearance rate for HPV 16/18
δ_{11}	Clearance rate for HPV 6/11/16/18
Vaccines Parameters	
φ_f	female vaccination rate
φ_m	male vaccination rate
τ	degree of vaccine protection

Table 2. Model's parameters

Parameters	Values	Reference number(s)
Demographic		
Size of women population N_f	500,000	*
Size of men population N_m	500,000	*
New recruits into the sexually active population (per year) Λ	30,000	$\frac{1}{2}\mu N$ †
Death or remove rate from the sexually active population (per year) μ	6%	[15]
Natural history ‡		Parameter range
Infection rate for women σ_f	0-5	Assumption
Infection rate for men σ_m	0-5	Assumption
Clearance rate for HPV 6/11 (δ_{01}), 16/18 (δ_{10})	0.6-2	[11, 13, 15, 20, 21, 28, 31]
Clearance rate for HPV 6/11/16/18 (δ_{11})	= δ_{10}	longest duration
Vaccines		
Degree of vaccine protection τ	90%	[8]
Vaccination rate	Female	Male
Scenario 1	50%	0%
Scenario 2	50%	50%
Scenario 3	90%	0%

* compartment size large enough to apply a deterministic model

† assumption to have a constant population size in the model

‡ The natural history parameters are annual transition rates

Table 3. Combinations of parameters which product results within the prespecified target

	1	2	3†	4	5	6
Infection rate for women*	1.02	1.14	1.49	1.57	2.36	2.37
Infection rate for men*	0.75	0.68	0.90	0.95	1.75	1.52
Clearance rate HPV-6/11*	0.64 (18.8)	0.65 (18.5)	0.87 (13.8)	0.91 (13.2)	1.55 (7.7)	1.46 (8.2)
Clearance rate HPV-16/18*	0.62 (19.4)	0.63 (19.0)	0.84 (14.3)	0.88 (13.6)	1.5 (8.0)	1.42 (8.4)

*Annual rates

Duration of infection are in parentheses (in months)

† combination used in the sensitivity analyses and the comparison of vaccination scenarios.



Laureen RIBASSIN MAJED

MODÉLISATION DÉTERMINISTE DE
LA TRANSMISSION
DES INFECTIONS A
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN.
IMPACT DE LA VACCINATION.



Résumé :

Les infections à Papillomavirus Humain (HPV) sont des infections sexuellement transmissibles très fréquentes. La persistance de ces infections est un facteur causal du cancer du col de l'utérus et est aussi à l'origine d'autres cancers de la zone ano-génitale et de verrues génitales chez les femmes et chez les hommes. Depuis l'introduction de deux vaccins bivalent et quadrivalent permettant de prévenir certains types d'HPV, de nombreux modèles mathématiques ont été développés afin d'estimer l'impact potentiel de différentes stratégies de vaccination. L'objectif de ce travail de thèse a été d'estimer l'impact potentiel de la vaccination en France sur l'incidence de certains cancers liés à l'HPV, notamment le cancer du col de l'utérus et le cancer anal chez les femmes françaises ; ainsi que sur la prévalence des infections à HPV 6/11/16/18.

Différents modèles dynamiques de type déterministe ont été développés. Ils sont représentés par des systèmes d'équations différentielles ordinaires. Une étude théorique du comportement asymptotique d'un premier modèle comportant peu de strates a été réalisée. Le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 et le nombre de reproduction avec vaccination \mathcal{R}_v ont été estimés. Des modèles plus complexes ont intégré une structure d'âge et de comportement sexuel.

Les modélisations réalisées permettent de conclure à l'impact important de la vaccination sur la prévalence des infections à HPV et sur l'incidence des cancers du col de l'utérus et de la zone anale chez les femmes françaises dans un délai de quelques décennies, si l'on prend en compte les taux de vaccination observés en France au début de la campagne de vaccination.

Mots clés :

Modèle déterministe ; Cancer ; Vaccin ; Papillomavirus Humain ; Nombre de reproduction de base.

Abstract :

Human Papillomavirus infection (HPV) is the most frequent sexually transmitted disease. Epidemiological studies have established a causal relationship between HPV infections and occurrence of cervical cancer. These infections have also been incriminated in anogenital cancers and anogenital warts among women and men.

Since the introduction of bivalent and quadrivalent vaccines which offer protection against some HPV genotypes, many mathematical models have been developed in order to assess the potential impact of vaccine strategies.

The aim of this thesis work was to assess the potential impact of HPV vaccination in France on the incidence of some cancers linked with HPV, particularly cervical cancer and anal cancer in French women, and on the prevalence of HPV 6/11/16/18 infections.

Different deterministic dynamic models have been developed. They are represented by systems of ordinary differential equations. A theoretical analysis of the asymptotic behavior for a first model with few strata is realized. The basic reproduction number \mathcal{R}_0 and the vaccinated reproduction number \mathcal{R}_v are assessed. More complex models taking into account age and sexual behavior have been developed.

Using vaccination rates observed in France at the launch of the vaccination campaign, our modeling shows the large impact of vaccination on HPV prevalences, on cervical cancer and anal cancer incidences among French women within a few decades.

Keywords :

Deterministic model ; Cancer ; Vaccine ; Human Papillomavirus ; Basic reproduction number.