



Modélisation dynamique des infections et co-infections génitales à papillomavirus humain (HPV) et de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV

Mélanie Bonneault

► To cite this version:

Mélanie Bonneault. Modélisation dynamique des infections et co-infections génitales à papillomavirus humain (HPV) et de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR002 . tel-03231970

HAL Id: tel-03231970

<https://theses.hal.science/tel-03231970>

Submitted on 21 May 2021

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.

Modélisation dynamique des infections et
co-infections génitales à papillomavirus
humain (HPV) et de l'impact à long terme
de la vaccination anti-HPV

*Dynamic modelling of genital human
papillomavirus (HPV) infections and co-infections
and the long-term impact of HPV vaccination*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : santé publique - biostatistique

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP,
94807, Villejuif, France

Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay, le 11 mars 2021, par

Mélanie BONNEAULT

Composition du Jury

Jean-Luc PRÉTET

PU-PH, Université Bourgogne Franche-Comté

Président

Marie-Claude BOILY

PR, Imperial College London

Rapporteuse & Examinatrice

Benjamin ROCHE

DR, Université de Montpellier

Rapporteur & Examineur

Josiane WARSZAWSKI

MCU-PH, Université Paris Saclay

Examinatrice

Direction de la thèse

Anne THIÉBAUT

CR, Université Paris Saclay

Directrice de thèse

Lulla OPATOWSKI

PU, Université Paris Saclay

Co-directrice de thèse

Ndeindo NDEIKOUNDAM

Médecin épidémiologiste, Santé Publique France

Invité

Modélisation dynamique des infections et co-infections génitales à papillomavirus humain (HPV) et de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV

*Dynamic modelling of genital human papillomavirus
(HPV) infections and co-infections and the long-term
impact of HPV vaccination*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : santé publique - biostatistique

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France

Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay, le 11 mars 2021, par

Mélanie BONNEAULT

Composition du Jury

Jean-Luc PRÉTET

PU-PH, Université Bourgogne Franche-Comté

Marie-Claude BOILY

PR, Imperial College London

Benjamin ROCHE

DR, Université de Montpellier

Josiane WARSZAWSKI

MCU-PH, Université Paris Saclay

Président

Rapportrice & Examinatrice

Rapporteur & Examineur

Examinatrice

Direction de la thèse

Anne THIÉBAUT

CR, Université Paris Saclay

Lulla OPATOWSKI

PU, Université Paris Saclay

Ndeindo NDEIKOUNDAM

Médecin épidémiologiste, Santé Publique France

Directrice de thèse

Co-directrice de thèse

Invité

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement le jury pour l'intérêt qu'il a porté à mon sujet de thèse et pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci à Marie-Claude Boily et Benjamin Roche d'avoir accepté d'en être les rapporteurs ainsi qu'à Josiane Warszawski et Ndeindo Ndeikoundam pour avoir accepté de faire partie du jury et enfin à Jean-Luc Prétet d'être président de ce jury.

Je tiens ensuite à remercier chaleureusement mes deux directrices de thèse, Anne Thiébaut et Lulla Opatowski sans qui, et cela chacune à votre manière, je n'aurais pas pu mener ce projet jusqu'à son terme. Merci à vous deux d'avoir cru en moi, et de m'avoir guidée tout au long de ce chemin. Lulla, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler et apprendre à tes côtés. J'ai beaucoup hésité avant de faire une thèse, merci de m'avoir donné le déclic qui me manquait. Tu es une source d'inspiration pour moi, j'apprécie en particulier ta manière de nous encadrer. Anne, je te remercie d'avoir accepté de prendre part à ce projet, de m'avoir épaulé tout au long de celui-ci, merci pour ta confiance en moi, ta rigueur, tes questionnements et tes conseils qui m'ont permis de présenter aujourd'hui ce travail.

Elisabeth, plus qu'une collaboratrice, tu as été présente du début jusqu'à la fin de ce projet, en apportant toujours ton soutien, tes connaissances et tes conseils précieux qui m'ont beaucoup aidés à avancer. Ta capacité à surmonter les obstacles financiers et administratifs forcent l'admiration ! Merci pour tous ces bons moments partagés à Montigny et dans la N. Je n'oublie pas tes conseils sur la rue Delambre et le marché Edgar Quinet.

Merci Chiara Poletto d'avoir su m'accompagner et me guider sur un sujet où je n'étais pas forcément très à l'aise et à un moment où je me demandais si j'atteindrais un jour le sommet de la montagne (= « la calibration du modèle »). J'ai appris beaucoup à tes côtés, cela a été réellement un plaisir de collaborer avec toi et je te remercie aussi de m'avoir donné la possibilité de partager ces bons moments dans ton laboratoire où chantonne l'Italie.

Thank you Hans Bogaards for welcoming me to the RIVM, knowing that other researchers are interested in your project has been very motivating throughout my thesis.

Merci Marga Pons-Salort pour ton travail de recherche et de réflexion sur ce sujet qui a permis d'initier mon travail de thèse. Je te remercie aussi Maxime pour avoir débuté ce travail en développant ce programme, pas toujours évident à comprendre mais qui m'a permis de débiter sur de bonnes bases.

Merci Pascale Tubert-Bitter et Didier Guillemot de m'avoir accueilli dans vos équipes respectives et pour votre soutien tout au long de ce projet.

Merci à l'équipe EMEA pour votre accueil et de m'avoir permis d'évoluer dans un environnement très agréable. Je tiens à remercier en particulier mes co-bureaux : Annick, pour ton accueil et toutes nos conversations professionnelles et personnelles ; Audrey, c'était vraiment un plaisir de partager ces années, un grand merci pour m'avoir montré la voie de la thèse, de Montigny, pour tes enseignements, ta patience, ta disponibilité, la reine des codes bash, des ggplots stylés et surtout des petits Bonhommes ; Aurélien, merci pour nos conversations grâce à toi je savais qui était Didier Raoult avant qu'il passe à BFM ! Un grand merci aussi à la Team de Montigny pour votre courage d'affronter le Transilien (c'était plus

sympa avec vous) et ces bons moments, Marion, Jeanne, Laura, Mehdi, Marie et Laurence. Merci à la Team de Pasteur, les vraies pasteuriennes Bich-Tram, Lénaig (merci de ton aide pour mon intégration dans ma belle-famille) ; pour votre accueil et nos discussions, Hélène, Anna, Felix, Matthieu ; pour ma réintégration à Pasteur, pour ces bons déjeuners et pause-café, Lison, David, Jonathan, Armiya, Paul, Salam, Solen, Sophie, Aleksandra, Eve et à ceux avec qui j'ai surtout passé de bons moments en visio : Ajmal, Antoine, George, Wilfried...

Je remercie toutes les personnes de l'équipe de Villejuif pour votre accueil et pour nos conversations : Étienne, Émeline, Hong, Ismaïl, Liliane, Lucas, Matthieu, Sylvie (un de ces jours à l'Alpe d'huez ?) Dommage que le confinement ait limité ma venue.

Je tiens à remercier les personnes de l'EDSP pour le suivi de ma thèse et votre aide précieuse dans les démarches, Fabienne Renoirt, Jean Bouyer, Florence Menegaux et Lucie Penda.

Je tiens aussi à remercier Matthieu Sourdeval qui m'a donné l'opportunité d'enseigner. Je m'imaginais mal devant le tableau mais ça a été une vraie révélation et un véritable plaisir d'enseigner.

Merci les copains pour votre soutien et aussi parce qu'il n'y a pas que la thèse dans la vie : Les Swaggy pour votre accueil, les copains de Grenoble, Amandine, Léa, Nina, Antoine, Rémi, Grégoire, Hugo, Aurélie et Nico pour les souvenirs passés, présents et futurs : Apéro, rando, bivouac, ski de rando, skating etc. ; ma confidente Chloé, les BIMBOS Alice, Juliana, Emma, Alexis et Marine pour tous ces bons moments et ces weekend à droite à gauche et les anciennes parisiennes-insaliniennes Marion, Adèle, Élise, Laure et Emma, merci aussi pour ces bons moments partagés et votre engagement, j'ai aussi beaucoup appris à vos côtés.

Merci à mes parents pour leur soutien depuis toujours dans ce que j'entreprends. Ça ne doit pas être tous les jours évident d'avoir deux filles qui travaillent dans le domaine de la santé pour deux électroniciens ! Une petite mention spéciale pour nous avoir supporté pendant le premier confinement, Saint Martin de la Cluze un havre de nature, de paix et de productivité pour ma thèse. Signe-t-on pour un deuxième ? ...

Pas tous les jours facile d'être la petite sœur d'une grande vétérinaire ! Merci Clémentine d'avoir ouvert la voie des longues études et de la thèse. J'espère qu'on aura l'occasion de se voir un peu plus à l'avenir ! À quand le retour en Rhône-Alpes ?

Merci aussi à Mannick, Didier, Anastasie, Gutch, Salomé et Lancelot, pour votre soutien et ces bons moments en famille !

Merci Laurence, Roger, Camille et Nicolas pour votre soutien et de m'avoir fait redécouvrir ce beau pays Breton, les weekends où l'on oublie la thèse participent tout autant à sa réussite. Laurence, je tiens en particulier à vous remercier pour votre intérêt pour mon sujet et nos débats.

Simon, tout simplement merci pour ton soutien depuis le début. Comme tu le dis, ce n'est pas facile de vivre avec les humeurs d'une femme qui atteint les 36 mois de grossesse de thèse ... mais tu as été présent dans les bons comme dans les moments plus difficiles. On pourrait difficilement rêver meilleur compagnon de thèse. Est-ce que le vent de la Bretagne nous poussera vers la montagne ? Quelle que soit la prochaine aventure, j'ai hâte de la partager avec toi.

Productions scientifiques

Articles soumis et en préparation

Bonneault M, Poletto C, Flauder M, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E, Thiébaut ACM, Opatowski L. Contact patterns and HPV-genotype interactions yield heterogeneous HPV-vaccine impacts depending on sexual behaviours: an individual-based model. (soumis)

Bonneault M, Delarocque-Astagneau E, Flauder M, Bogaards J, Guillemot D, Opatowski L, Thiébaut ACM. Ability of epidemiological study designs to detect prevalence evolution of non-vaccine genotypes after anti-HPV vaccine introduction. (soumis)

Bonneault M, Flauder M, Delarocque-Astagneau E, Thiébaut ACM, Opatowski L. An individual-based model to simulate vaccine and non-vaccine HPV genotypes co-circulation on partnership network (soumis)

Conférences

Communications orales :

Bonneault M, Flauder M, Pons-Salort M, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E, Thiébaut ACM, Opatowski L. Modelling the co-circulation of two HPV genotypes using an individual-based model of partnership network. Conférence *Network Science Society* (NetSci), *satellite workshop "Networks in Disease Ecology: Modeling interacting pathogens, multiple host layers, and evolution"*, 11 juin 2018 à Paris.

Bonneault M, Poletto C, Flauder M, Pons-Salort M, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E, Thiébaut ACM, Opatowski L. Modelling the co-circulation of non-vaccine and vaccine HPV genotypes using an individual-based model of partnership network. Conférence *HPV infection & genital microbiota dynamics*, 19-20 mars 2019 à Montpellier.

Communication affichée :

Bonneault M, Poletto C, Flauder M, Pons-Salort M, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E, Thiébaud ACM, Opatowski L. Interactions between vaccine and non-vaccine human papillomavirus genotypes in a partnership network: an individual-based model. Conférence *Epidemics, International Conference on Infectious Disease Dynamics*, 3-6 décembre 2019 à Charleston, SC, USA.

Autres productions scientifiques publiées durant la thèse

Rousseau E, Bonneault M, Fabre F, Moury B, Mailleret L, Grogard F (2019). Virus epidemics, plant-controlled population bottlenecks and the durability of plant resistance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 374(1775), 20180263.

Bonneault M, Andrianoelina VH, Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Garin B, Breurec S, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Andrianirina ZZ, Collard JM, Huynh BT, Opatowski L (2019). Transmission routes of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a neonatology ward in Madagascar. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(6), 1355-1362.

Table des matières

Remerciements	5
Productions scientifiques	7
Table des matières	9
Liste des figures	13
Liste des tableaux	17
Liste des abréviations	18
Introduction générale, objectif et plan de la thèse.....	19
I. Revue des connaissances sur l'infection génitale à HPV	21
A. Histoire naturelle de l'infection génitale à HPV	23
1. La transmission – rôle majeur de l'activité sexuelle	24
2. L'infection	25
3. Clairance, immunité naturelle, réinfection, latence	26
4. Développement de cancers liés à l'infection à HPV	28
B. Épidémiologie de l'infection	29
1. Détection de l'infection	29
2. Prévalence de l'infection	31
3. Age à l'acquisition de l'infection.....	31
4. Incidence des lésions et cancers.....	32
5. Distribution des génotypes dans l'infection et les lésions cancéreuses	32
C. Stratégies de prévention des cancers liés aux infections à HPV	34
1. Modalités de dépistage et recommandations en France	34
2. Vaccination anti-HPV	35
D. Coexistence des génotypes et interactions écologiques	39
1. Mécanismes d'interaction entre génotypes.....	40
2. Mise en évidence d'interactions génotypiques dans les études observationnelles	41
3. Modifications écologiques liées à la vaccination.....	43
II. État de l'art de la modélisation mathématique de la transmission de pathogènes sur un réseau de contacts sexuels.....	45
A. Modélisation de la transmission des IST	47
1. Définition des modèles mathématiques	47
2. Modélisation compartimentale	48
3. Modélisation individu-centrée	50
4. Modélisation de la transmission multi souches	51
5. Particularité des IST.....	53
B. Réseau de contacts - Le support de la transmission.....	54
1. Données de réseau de contacts.....	54
2. Définition des réseaux de contacts.....	56
3. Composantes d'un réseau.....	57
4. Réseaux dynamiques.....	58
5. Réseaux de contacts sexuels	59

6. Analyse d'un réseau de contacts pour comprendre les infections multiples	60
III. Revue de l'utilisation des modèles mathématiques pour l'étude de la transmission de HPV et choix de modélisation	61
A. Pour quel(s) usage(s) les modèles HPV ont-ils été développés ?	64
1. Simulation de scénarios pour la prévention de l'infection et des cancers associés aux infections à HPV	66
2. Compréhension des mécanismes de l'infection	70
3. Étude écologique prenant en compte la diversité des génotypes	71
B. Choix méthodologiques et de modélisation.....	73
1. Approches mathématiques utilisées	74
2. Hypothèses sur les mécanismes considérés	75
a. Choix relatifs à la démographie	75
b. Modélisation des contacts entre individus.....	75
c. Paramètres concernant l'histoire naturelle de l'infection à HPV	78
IV. Développement d'un modèle individu-centré de la co-circulation des génotypes HPV vaccinaux et non-vaccinaux sur un réseau de contacts sexuels.....	81
A. Introduction	83
B. Matériel et méthode	83
1. Vue d'ensemble du modèle.....	83
2. Les agents et leurs caractéristiques.....	84
3. Déroulement des processus	85
4. Modélisation des interactions entre génotypes.....	87
5. Paramètres nécessaires à la simulation.....	88
6. Description et calibration des paramètres : Modèle appliqué aux données et au contexte français	89
a. Paramètres liés au processus de partenariat	91
b. Paramètres liés au processus d'infection	97
7. Simulations.....	98
8. Analyses complémentaires	100
a. Impact de la force d'interaction et de la probabilité de transmission β_{NV} sur les prévalences d'infection et de co-infection avant et après la vaccination.....	100
b. Impact des paramètres choisis à l'issue de la calibration.....	101
C. Résultats	102
1. Résultats des calibrations	102
2. Dynamiques d'infection et de co-infection par sexe et âge avant introduction du vaccin	104
3. Évolution des prévalences chez les femmes par groupe d'âge suite à l'introduction du vaccin.....	106
4. Impact de la vaccination : Réduction de la prévalence des V, immunité de groupe et remplacement génotypique par sexe.....	108
5. Impact de la vaccination sur la prévalence globale des HPV et le risque d'acquérir un HPV.....	109
6. Impacts de la force d'interaction et de la probabilité de transmission β_{NV} sur l'infection et la co-infection avant et après la vaccination.....	111
a. Prévalence et de co-infection pré-vaccinales.....	111
b. Prévalences d'infection et de co-infection post-vaccinales.....	112

c.	Différences relatives de prévalence : Prévalence post-vaccinale moins prévalence pré-vaccinale	113
7.	Impact des paramètres choisis à l'issue de la calibration sur la dynamique des prévalences suite à l'introduction du vaccin	114
a.	Paramètres liés au processus de partenariat	114
a.	Des paramètres liés au processus d'infection	115
D.	Discussion	116
1.	Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature	116
2.	Limites du modèle	118
3.	Conclusion	120
V.	Étude du rôle du réseau de contacts hétérogène et des interactions entre génotypes dans la dynamique d'infection par HPV avant et après introduction de la vaccination	121
A.	Introduction	123
B.	Matériel et méthode	123
1.	Modélisation des interactions entre génotypes et calibration des scénarios.	123
2.	Scénarios d'introduction de la vaccination.	125
3.	Comment caractériser et catégoriser le réseau de contacts sexuels ?	126
4.	Caractérisation de la dynamique d'infection	127
C.	Résultats	131
1.	Caractérisation du réseau de contacts simulé.....	131
2.	Analyse de la transmission sur le réseau de contacts	132
3.	Évolution des prévalences et comparaison avant et après introduction de la vaccination par groupe d'activité sexuelle (définition 1 des interactions)	137
4.	Impact des paramètres choisis à l'issue de la calibration sur l'évolution des prévalences par groupe d'activité sexuelle.....	142
a.	Paramètres liés au processus de partenariat.....	142
b.	Paramètres liés au processus d'infection	144
5.	Impact du mécanisme d'interaction entre les génotypes (définition 2 des interactions)	145
a.	Rappel des scénarios d'interaction et calibration.....	145
b.	Comparaison des scénarios d'interaction avant et après introduction de la vaccination	146
D.	Discussion	151
1.	Synthèse et interprétation des résultats.....	151
2.	Limites de cette étude	153
3.	Conclusions	154
VI.	Évaluation de la performance des études observationnelles à détecter des variations de prévalence	155
A.	Introduction	157
B.	Matériel et méthode	157
1.	Revue des études épidémiologiques.....	157
2.	Simulations à partir du modèle individu-centré.....	161
C.	Résultats	164
1.	Évolution de la prévalence des génotypes V.....	164
2.	Évolution de la prévalence des génotypes NV	166
3.	Comparaison des nombres de sujets nécessaires pour détecter les variations de V et NV	170

4. Différence de prévalence en fonction de l'activité sexuelle	170
5. Analyse complémentaire sur un génotype NV en fonction de l'activité sexuelle.....	171
D. Discussion.....	173
1. Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature	173
2. Limites et conclusion	177
Perspectives et conclusion de la thèse.....	179
A. Principaux résultats et retombées potentielles.....	179
1. Intérêt méthodologique du travail	179
2. Compréhension de l'épidémiologie de l'infection à HPV.....	180
3. Implication en termes de santé publique et perspectives	181
B. Perspectives de modélisation.....	182
1. Prise en compte des vaccinations successives.....	183
2. Modélisation de l'évolution de l'infection jusqu'au développement de lésions cancéreuses	184
3. Interaction avec d'autres IST	185
C. Conclusion	186
Annexe	187
Bibliographie.....	208

Liste des figures

Figure I.1. Schéma de l'évolution histologique de l'infection par HPV jusqu'au développement d'un cancer invasif du col de l'utérus [19].....	26
Figure I.2. Schéma de l'évolution dans le temps de l'infection par HPV jusqu'au développement d'un cancer invasif [44]	29
Figure I.3. Distribution des génotypes dans les infections à HPV par région du monde [51]	33
Figure I.4. Couverture vaccinale HPV chez les filles de 11 à 14 ans en Europe [78].....	38
Figure I.5. Schéma représentant l'évolution temporelle de prévalence d'un génotype vaccinal (en rouge) et d'un génotype non-vaccinal (en bleu) suite à l'introduction d'un vaccin, en fonction du type d'interaction entre les deux génotypes.....	43
Figure II.1. Schéma illustrant un modèle compartimental SIR à trois compartiments	49
Figure II.2. Schéma illustrant un modèle compartimental SIS de co-infection par deux pathogènes 1 et 2.	52
Figure II.3. Schéma illustrant un modèle agent de transmissions de deux pathogènes I1 et I2.	53
Figure III.1. Diagramme PRISMA détaillant la sélection des articles de modèles mathématiques qui ont examiné la dynamique des infections à HPV	64
Figure III.2. Evolution depuis 2002 du nombre de publications portant sur la modélisation mathématique de la dynamique des infections à HPV.....	65
Figure III.3. Répartition des modèles mathématiques sur HPV en fonction de leur usage	66
Figure III.4. Répartition des modèles publiés de transmission dynamique de HPV selon les approches de modélisation mathématique	74
Figure IV.1. Schéma des processus de partenariat et d'infection aux HPV.....	84
Figure IV.2. Représentation schématique du mécanisme d'interaction entre les génotypes V et NV affectant la durée d'infection.	88
Figure IV.3. Proportions de femmes (à gauche) et d'hommes (à droite) sexuellement actifs selon l'âge.....	92
Figure IV.4. Distribution des différences d'âge entre partenaires calibrées	94
Figure IV.5. Distribution du nombre de partenaires depuis l'âge de 15 ans par sexe et catégories d'âge	103
Figure IV.6. Calibration des prévalences des génotypes NV et V pour le scénario d'interaction neutre	104
Figure IV.7. Infections et co-infections par des génotypes NV et V selon l'âge.....	105
Figure IV.8. Proportion d'individus jamais infectés, infectés au moins une fois par des génotypes V exclusivement, des génotypes NV exclusivement, ou à la fois des génotypes V et NV en fonction de l'âge avant l'introduction du vaccin dans le scénario neutre.	106
Figure IV.9. Évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V selon les scénarios d'interaction.	107
Figure IV.10. Différences relatives des prévalences d'infection à HPV avant et après introduction de la vaccination pour les génotypes V (A) et NV (B) chez les femmes et les hommes en fonction de la couverture vaccinale en cas d'interaction compétitive ($\gamma = 0,5$).	108

Figure IV.11. Différences relatives de prévalences d'infection à HPV après-avant vaccination en fonction des scénarios d'interaction.....	110
Figure IV.12. Proportion d'individus jamais infectés, infectés par des génotypes V exclusivement, par des génotypes NV exclusivement ou par des génotypes V et NV (V-NV) après introduction du vaccin (A) en fonction de l'âge pour le scénario neutre, (B) à 29 ans pour différentes forces d'interaction.....	111
Figure IV.13 . Prévalence du génotype NV et proportion de co-infections par le génotype NV, NV > 1 et NV-V chez les personnes infectées par le NV avant (1ère ligne) et après (2ème ligne) introduction de la vaccination, en fonction des valeurs de force d'interaction (γ) et de la probabilité de transmission β_{NV}	112
Figure IV.14. Différence relative de prévalence des génotypes NV après et avant la vaccination et co-infection NV-V.....	113
Figure IV.15. Évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V avant/après introduction du vaccin selon les combinaisons de paramètres (couleurs) et pour une interaction compétitive à 0.5 (A) et pour une interaction synergique à 1.5 (B) pour une couverture vaccinale de 60 %	114
Figure IV.16. Évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V avant/après introduction du vaccin en fonction de la durée d'immunité pour une couverture vaccinale de 60 % et une interaction compétitive de force 0.5	115
Figure V.1. Nombre cumulé de partenaires dans le réseau de contacts simulé.	132
Figure V.2. Réseau de partenaires et de transmission de HPV agrégé sur une année (à l'équilibre de prévalence) pour une population simulée composée de 1 058 individus et 565 connexions.....	133
Figure V.3. Distribution des nouveaux partenariats (A) et des transmissions-acquisitions de HPV (B)..	135
Figure V.4. Distribution des infections et co-infections des génotypes NV et V selon le nombre annuel de partenaires.....	136
Figure V.5. Prévalences des génotypes NV et V en fonction du temps de simulation pour chaque scénario d'interaction.	138
Figure V.6. Différences relatives de prévalences post- et pré-vaccinale des génotypes V (A & C) et NV (B & D) pour une couverture vaccinale de 25 % (A & B) et de 65 % (C & D) par groupe d'activité sexuelle et par scénario d'interaction.....	139
Figure V.7. Différences relatives de prévalences des génotypes V (A & B) et NV (C & D) après et avant la vaccination avec 3,4 % de couverture vaccinale uniforme (A & C) ou dans l'hypothèse d'une vaccination ciblant les femmes de 15 ans ayant >3 partenaires (B & D) par groupe d'activité sexuelle et scénario d'interaction.	141
Figure V.8. Différences relatives de prévalences post- et pré-vaccinale des génotypes V (A) et NV (B & C) pour une couverture vaccinale de 65 % par groupe d'activité sexuelle et par combinaisons de calibrations pour une interaction à 0.67 (A & B) et 1.5 (C) (résultats identiques pour les génotypes V quel que soit la valeur d'interaction).....	143
Figure V.9. Différences relatives de prévalences post- et pré-vaccinale des génotypes V (A) et NV (B) en fonction de la durée d'immunité pour une couverture vaccinale de 65 % par groupe d'activité sexuelle pour une interaction à 0.67.....	144
Figure V.10. Différences relatives de prévalence des génotypes V (A & C) et NV (B & D) pour les scénarios d'interaction compétitive et neutre pour une couverture vaccinale de 25 % (A & C) et de 65 % (B & D) selon le nombre de partenaires au cours de l'année.	147

Figure V.11. Différences relatives de prévalence des génotypes V (A & C) et NV (B & D) pour les scénarios d'interaction synergique et neutre pour une couverture vaccinale de 25 % (A & C) et de 65 % (B & D) selon le nombre de partenaires au cours de l'année.	149
Figure V.12. Prévalence des génotypes V pour les scénarios neutre, compétitif (A) et synergique (B) au sein de la population sexuellement active.....	150
Figure VI.1. Diagramme de flux des articles sélectionnés pour la revue systématique des études épidémiologiques observationnelles utilisés pour évaluer l'évolution des infections par les génotypes NV selon les recommandations PRISMA.....	158
Figure VI.2. Différences de prévalence dans les études observationnelles présentant une analyse pour les génotypes V selon la comparaison Pre/Post (A) et Vac/Unvac (B) en fonction des couverture vaccinale (couleur dégradée de jaune, faible couverture à violet, forte couverture) et de la taille d'échantillon (petit point, faible taille et grand point grande taille d'échantillon)	160
Figure VI.3. Différences de prévalence dans les études observationnelles présentant une analyse pour les génotypes NV selon la comparaison Pre/Post (A) et Vac/Unvac (B) en fonction des couverture vaccinale (couleur dégradée de jaune, faible couverture à violet, forte couverture) et de la taille d'échantillon (petit point, faible taille et grand point grande taille d'échantillon)	160
Figure VI.4. Proportion de femmes concernées par la vaccination selon l'année suivant l'introduction du vaccin.	162
Figure VI.5. Résultats de la simulation des prévalences des génotypes V et NV dans le temps (valeurs médianes sur 100 itérations) en supposant une couverture vaccinale de 60 % et pour plusieurs forces d'interaction entre les génotypes V et NV.....	165
Figure VI.6. Valeurs médianes et intervalles empiriques à 90 % des différences de prévalence pour les génotypes V (A et B) et nombre de sujets nécessaires correspondant (C et D) en fonction du délai depuis l'introduction de la vaccination selon les schémas d'étude observationnelle (A et C : comparaison période post-vaccinale vs. pré-vaccinale, B et D : comparaison vaccinées vs. non-vaccinées) et la couverture vaccinale.	166
Figure VI.7. Valeurs absolues de la différence de prévalence pour les génotypes NV (A) et le nombre de sujets nécessaires correspondant (B) dans le temps en fonction de la force des interactions compétitives, neutres et synergiques, de la conception de l'étude épidémiologique et de la couverture vaccinale. .	167
Figure VI.8. Différence de prévalence pour les génotypes NV (A, B & C en valeurs absolues) et le nombre de sujets nécessaires correspondant (D, E & F) selon la force de l'interaction à 5 (A & D), 10 (B & E) et 20 ans (C & F) après l'introduction du vaccin.	168
Figure VI.9. Nombre de sujets nécessaires à l'époque pré-vaccinale pour le schéma d'étude Pre/Post selon le délai entre la date de l'étude et l'introduction du vaccin pour différentes hypothèses relatives à la force d'interaction et la couverture vaccinale.....	169
Figure VI.10. Différence de prévalence des génotypes V (A) et NV (B) dans le temps en cas de forte interaction compétitive (=0,5) et synergique (=1,5) selon le nombre individuel de partenaires au cours de l'année écoulée des individus considérés dans l'étude, le schéma d'étude épidémiologique et la couverture vaccinale.	171
Figure VI.11. Différence de prévalence d'un génotype NV (A, B) et taille de l'échantillon correspondant (C, D) dans le temps en cas de forte interaction compétitive (A, C) (=0,5) et synergique (B, D) (=1,5) selon le nombre individuel de partenaires au cours de l'année écoulée des individus considérés dans l'étude, le schéma d'étude épidémiologique et la couverture vaccinale.....	172

Liste des tableaux

Tableau I.1. Couverture vaccinale (%) du vaccin anti-HPV chez les jeunes filles pour au moins une dose, à 15 ans et pour le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018 [77]	37
Tableau IV.1. Caractéristiques des individus	85
Tableau IV.2. Paramètres du modèle	90
Tableau IV.3. Distribution du nombre de partenaires sur la vie entière par sexe et par âge au moment de l'enquête CSF (en %)[116]	91
Tableau IV.4. Répartition des individus par sexe, âge et classe d'activité sexuelle dans le modèle (pourcentages en ligne) suite à la calibration pour les 15-17 ans (en italique, fixé pour 0 partenaire par an) et pour les 18-29 ans, les données de l'enquête CSF pour les autres [116]	93
Tableau IV.5. Distribution des durées de partenariat et de célibat en fonction de la classe d'activité sexuelle	96
Tableau IV.6. Distribution de la durée de partenariat par sexe et catégorie d'âge pour les individus avec un partenaire par an (en %), données calibrées pour les 15-17 ans (en italique) et données issues de l'enquête CSF pour les autres catégories [116]	96
Tableau V.1. Définition de scénarios d'interaction supposant une altération soit de la durée de l'infection soit de la probabilité d'acquérir l'infection, selon trois degrés d'interaction entre génotypes	145
Tableau V.2. Calibration des scénarios d'interaction	146
Tableau VI.1 : Description synthétique des études Pre/Post et Vac/Unvac	159
Tableau VI.2. Valeur de k en fonction de la couverture vaccinale pour l'analyse Vac/Unvac pour tenir compte de la disponibilité des femmes vaccinées et non vaccinées	163

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ASCUS : *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*

CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*

CSF : Contexte de la Sexualité en France

ELISA : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

et coll. : et collaborateurs

HPV : *Human papillomavirus*

HSIL : *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*

IBM : *Individual-based model*

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LSIL : *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*

Natsal : *National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles*

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*

NV : non-vaccinaux

ODD: *Overview, Design concepts, Details*

OR : *Odds-Ratio*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PRISMA : *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis*

SIL : *Squamous Intraepithelial Lesion*

SNDS : Système National des Données de Santé

V : vaccinaux

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction générale, objectif et plan de la thèse

La vaccination contre le papillomavirus humain (HPV pour *Human papillomavirus*) a été introduite dans un contexte où la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection n'était pas complète. De nombreuses zones d'ombre subsistent aujourd'hui notamment en ce qui concerne les mécanismes liés à la persistance des infections, à l'immunité naturelle et aux interactions qui pourraient exister entre génotypes HPV lors de co-infections des hôtes. Si de telles interactions existent, elles pourraient conduire après mise en place de la vaccination à une évolution inattendue de la prévalence de certains génotypes non inclus dans les vaccins. Il semble donc important de surveiller l'impact de l'introduction de la vaccination sur la dynamique de l'ensemble des génotypes HPV. Les premières études réalisées en population dans les années qui ont suivi l'introduction des vaccins bi- et quadrivalents n'ont pas permis de conclure à l'augmentation ou à la diminution des génotypes non vaccinaux. Les questions qui en découlent sont donc de savoir à quelle échelle de temps et comment détecter ces éventuelles variations dans la population. La modélisation mathématique de la transmission des génotypes HPV entre les individus et des interactions génotypiques intra-hôte permet d'étudier par la simulation les effets de la prévention vaccinale sur la population au cours du temps.

L'objectif de cette thèse est d'étudier, grâce à la modélisation mathématique, quel serait l'impact d'interactions entre génotypes HPV lors de co-infections intra-hôte sur l'évolution des prévalences des génotypes vaccinaux (V) et non vaccinaux (NV). Est-il possible d'identifier ces interactions en population avant l'introduction de la vaccination ? Chez qui observe-t-on ces modifications ? Au bout de combien d'années ? Comment faire pour détecter ces variations ?

Les trois premiers chapitres de cette thèse introduisent le contexte de mon travail. La partie I fait un état des connaissances sur l'histoire naturelle de l'infection aux papillomavirus humains et les méthodes de prévention de ces infections. Dans la partie II, je présente les techniques possibles de modélisation mathématique de la transmission de pathogènes sur un réseau de contacts sexuels. Dans la partie III, je me suis concentrée uniquement sur les modèles de transmission de HPV en présentant un état de l'art des usages et des choix de modélisation.

Dans les parties suivantes, je présente les travaux développés dans le cadre de cette thèse pour répondre à l'objectif énoncé ci-dessus. Ces travaux s'appuient sur le développement d'un modèle individu-centré permettant de reproduire à la fois l'hétérogénéité des comportements sexuels et les dynamiques de transmission de génotypes V et NV en fonction de l'âge.

Tout d'abord, je décris dans la partie IV le nouveau modèle stochastique développé qui simule la propagation des génotypes V et NV en interaction. Les choix des paramètres et la validation du modèle grâce à des données d'enquêtes y sont présentés. Des premiers résultats de simulations aident à mieux comprendre l'épidémiologie de l'infection à HPV et l'impact global des interactions entre génotypes sur les prévalences.

Dans un deuxième temps, partie V, j'explore, par une étude de simulations, comment l'introduction de la vaccination modifie la diffusion de l'infection dans le réseau de contacts. En effet, les comportements des individus peuvent jouer un rôle majeur dans les dynamiques de transmission de l'infection. L'étude du réseau de contacts permet de mieux comprendre comment les effets des interactions entre génotypes se répartissent dans la population.

Enfin dans un troisième temps, partie VI, je présente une analyse de simulations dans laquelle j'utilise le modèle pour émuler les schémas d'études épidémiologiques afin de déterminer les conditions (nombre de sujets, délai après l'introduction du vaccin) nécessaires à la détection d'une diminution ou augmentation des prévalences de HPV suite à l'introduction de la vaccination dans la population.

Dans un dernier chapitre, je discute les apports de cette thèse et propose des perspectives pour les années à venir.

I. Revue des connaissances sur l'infection génitale à HPV

Les papillomavirus sont des petits virus à ADN très fréquemment observés dans la nature et infectant de nombreux mammifères. Ils sont transmis par la peau et les muqueuses entre les hôtes d'une même espèce. Ce sont des virus très anciens, stables qui ont probablement évolué lentement dans les différents épithéliums de leur hôte avec une faible moyenne de substitution de l'ordre de 10^{-7} /site/an [1]. La classification des papillomavirus a été définie pour l'ensemble des mammifères à partir de la spécificité de l'hôte et du génome du virus [2, 3]. Ainsi, la famille des *papillomaviridae* est divisée en 5 sous-familles appelées genres : alpha, bêta, gamma, mu et nu papillomavirus.

Chez l'Homme, les papillomavirus (HPV pour *Human papillomavirus*) sont caractérisés par leur tropisme cellulaire (épithélial cutané ou muqueux) et leur potentiel oncogène, c'est-à-dire leur capacité d'intégration dans les chromosomes de la cellule hôte provoquant la dégénérescence cellulaire [4]. Plus de 150 types de papillomavirus humains ont été identifiés et séquencés. Les 40 types infectant la région anogénitale appartiennent au groupe alpha [5] ; ils ont été évalués en fonction de leur potentiel oncogène et catégorisés selon la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer. Parmi eux, une douzaine ont été identifiés comme à haut risque pour le cancer, en particulier celui du col de l'utérus (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) [6]. Les HPV à faible risque oncogène, en particulier HPV 6 et 11, peuvent néanmoins être impliqués dans des lésions bénignes, les condylomes ou verrues génitales [7]. La diversité des hôtes, des génotypes et des sites d'infection rend l'analyse du système entier très complexe. Dans ce travail, nous nous concentrerons uniquement sur les virus génitaux à haut risque pour le cancer chez l'Homme.

A. Histoire naturelle de l'infection génitale à HPV

L'histoire naturelle de l'infection génitale à HPV correspond à la description des différentes étapes à partir de l'entrée du virus dans l'épithélium génital. Depuis la découverte du lien causal entre infections par HPV et développement de lésions cervicales chez la femme [8], la compréhension des différentes étapes, de l'infection au développement du cancer du col de l'utérus, est devenue essentielle pour classer les lésions, les traiter et mettre en place des stratégies de dépistage et de vaccination. Suite à cette découverte majeure (comme en atteste

le prix Nobel de physiologie ou médecine décerné à Harald zur Hausen en 2008), les recherches sur l'infection à HPV et celles sur le développement de cancers cervicaux se sont rapprochées. Bien que cette dichotomie disparaisse, des zones d'ombre subsistent sur certains processus de l'infection génitale à HPV. En effet, l'étude des infections à HPV se heurte à deux difficultés principales. La première est l'impossibilité de produire ces virus par culture cellulaire. La seconde est l'impossibilité de transposer les études de l'infection réalisées chez l'animal à l'Homme, les processus d'infection étant différents [9]. Dans la littérature, le cycle de vie du HPV est surtout décrit pour des papillomavirus à haut risque infectant le col de l'utérus ; il est supposé que ces grands principes sont communs aux HPV infectant d'autres parties anatomiques [10].

1. La transmission – rôle majeur de l'activité sexuelle

La voie sexuelle est la principale voie de transmission des HPV génitaux. La transmission peut avoir lieu lors de rapports sexuels vaginaux, oraux, anaux ou par simple contact entre les organes génitaux avec un partenaire infecté. En fonction des pratiques sexuelles, la muqueuse infectée peut être le pénis, le col de l'utérus, la vulve, le vagin, l'anus et la muqueuse de l'appareil oro-pharyngé. La transmission sexuelle pouvant avoir lieu même sans pénétration, l'utilisation du préservatif contribue à réduire les risques de transmission mais ne permet pas de les faire disparaître totalement. La primo-infection est inapparente et en général transitoire.

De nombreuses études épidémiologiques confirment que les comportements sexuels de l'individu et de son ou ses partenaires sont déterminants dans le risque d'acquisition d'un HPV. Les trois principaux facteurs mis en évidence sont le nombre de partenaires au cours de la vie, l'âge du premier rapport et le changement récent de partenaire [11, 12].

D'autres types de transmission pourraient être possibles comme la transmission verticale et périnatale de la mère à l'enfant [13]. Néanmoins, nous nous concentrerons ici uniquement sur les transmissions des HPV génitaux par voie sexuelle.

2. L'infection

Pour chaque HPV, la probabilité de développer une infection peut dépendre du site d'infection ainsi que du microenvironnement local [14]. Dans de nombreux cas, la formation d'une lésion semble commencer par une brèche épithéliale ou un autre traumatisme épithélial suivi de l'infection d'une cellule souche basale épithéliale, la longévité de ces cellules déterminant la persistance de la lésion. Pour ce qui est de l'infection du col de l'utérus, l'acquisition du HPV se fait généralement dans la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol qui est caractérisée par sa fragilité mécanique et immunitaire. C'est dans cette zone que le virus profite de microlésions provoquées par le rapport sexuel pour pénétrer dans l'épithélium [15]. Le mécanisme d'entrée du virus dans la cellule basale n'est pas complètement compris et plusieurs hypothèses sont proposées [16, 17]. Les étapes suivantes du cycle de vie du virus consistent en l'implantation, le maintien et la production (Figure I.1).

Après pénétration dans la cellule basale, le virus s'établit dans la cellule sous forme d'un faible nombre de copies d'ADN et se maintient dans la cellule (état non réplcatif). La réplcation complète du virus ne peut avoir lieu que dans une cellule épithéliale différenciée. Lorsque le processus de différenciation est activé naturellement ou par le virus, celui-ci se réplique par synthèse protéique [10, 18]. Le renouvellement des couches superficielles de l'épiderme conduit à l'élimination des cellules différenciées. Lorsque le virus est présent dans une de ces cellules, il peut infecter d'autres cellules de l'organe ou d'organes en contact comme la vulve et le vagin (phénomène d'auto-inoculation, transmission intra-hôte).

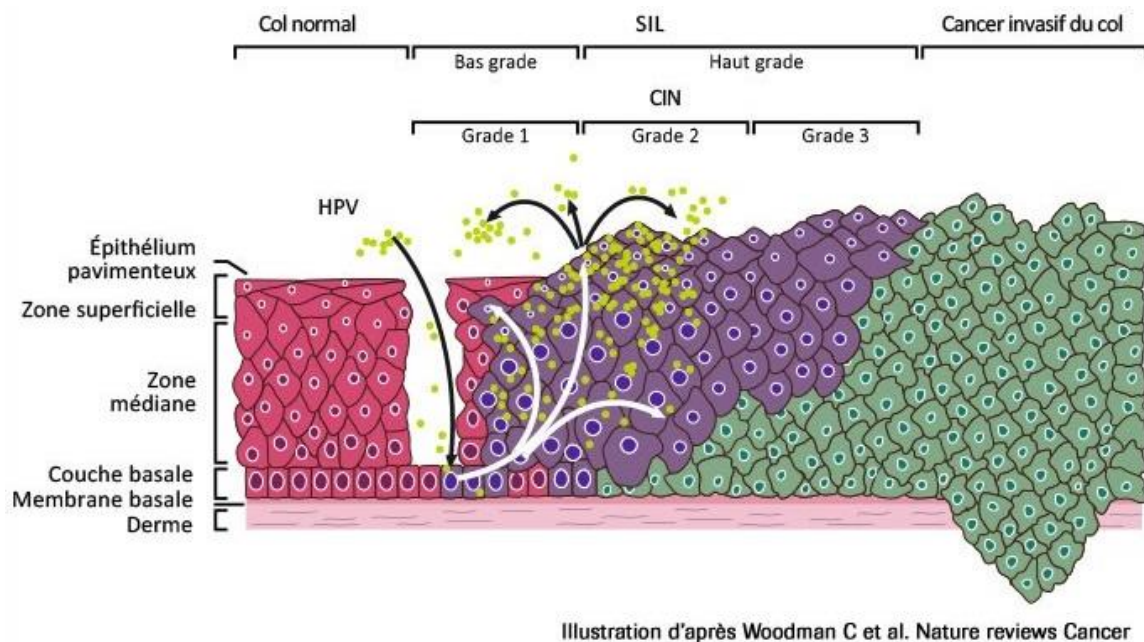


Figure I.1. Schéma de l'évolution histologique de l'infection par HPV jusqu'au développement d'un cancer invasif du col de l'utérus [19]

3. Clairance, immunité naturelle, réinfection, latence

Comme pour la plupart des bactéries ou virus, l'infection par HPV s'accompagne d'une réponse immunitaire cellulaire locale. On pourrait s'attendre à ce qu'elle s'accompagne également d'une réponse immunitaire adaptée. La persistance de l'infection étant observée, les premières hypothèses pour l'expliquer reposaient sur un dysfonctionnement ou une réponse immunitaire insuffisante, permettant par la suite le développement de lésions cancéreuses [20]. Toutefois, il a été mis en évidence que les HPV, en particulier à haut risque, ont développé plusieurs mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et persister dans l'organisme [21]. Le maintien dans une cellule intraépithéliale à un niveau bas permet de limiter un signal pro-inflammatoire [22, 23]. De plus, comme la réplication du virus ne se fait que lorsque la cellule est différenciée, la libération de HPV en dehors de la cellule n'est pas provoquée par le virus lui-même mais par la mort naturelle de la cellule, ne déclenchant ainsi pas de signal qui appellerait une réponse immunitaire [21]. Le virus est aussi capable d'inhiber la production d'interférons activant la réponse immunitaire adaptée [24].

De nombreuses études de cohorte décrivent une infection transitoire, c'est-à-dire qui disparaît spontanément après 6 à 16 mois [25–28]. Néanmoins, l'estimation de la durée de l'infection

peut varier d'une étude à l'autre du fait de différences méthodologiques telles que l'intervalle de temps entre les prélèvements, la définition de la clairance, les méthodes statistiques utilisées (moyenne ou médiane, avec ou sans ajustement) ou la performance de la méthode de détection de l'ADN HPV utilisée [27–29]. Des différences de durée d'infection sont aussi observées en fonction du génotype, du nombre de génotypes distincts présents dans l'infection, ou du site infecté [25–28]. Il a été rapporté qu'après une infection, les HPV pouvaient être détectés de façon fluctuante aussi bien à court terme qu'à long terme [30, 31]. Ces fluctuations de détection du virus peuvent être liées comme dit précédemment à la technique de détection mais aussi à une réactivation d'un virus après une phase de latence ou à une nouvelle exposition à ce même génotype.

En général, la réponse immunitaire est impliquée à la fois dans la clairance de l'infection mais aussi dans le développement d'une immunité naturelle permettant la protection contre une réinfection. En ce qui concerne HPV, il semble que la réponse immunitaire induite par une infection naturelle génère des anticorps neutralisants spécifiques du génotype de l'infection en quantité assez faible et chez seulement 60 % à 70 % des personnes infectées [32, 33]. On note ainsi que le dosage d'anticorps est bien plus faible suite à une réponse immunitaire naturelle qu'après la vaccination contre le HPV [34, 35]. Contrairement à l'immunité observée chez les animaux [36], il n'est pas certain que les anticorps produits à la suite d'une infection naturelle protègent contre une nouvelle infection du même type [24]. Cette question fait encore l'objet de controverses. Dans la littérature, certaines études montrent que la présence d'anticorps ne permet pas de protéger contre une nouvelle infection [37, 38] tandis que d'autres suggèrent le contraire [32, 39]. Ces observations contradictoires peuvent être liées aux populations d'études qui sont de petite taille ou à des techniques de détection des anticorps différentes [40]. Néanmoins la protection semble limitée. Deux études suggèrent que la protection contre une réinfection n'est possible que si le taux d'anticorps est élevé [32, 39]. Une revue systématique de la littérature sur l'immunité naturelle acquise contre l'infection génitale par HPV a relevé des estimations de séroprévalence contre HPV 16 allant de 6,2 % à 45,5 % [41]. De plus, une protection contre la réinfection significative est observée chez les femmes mais pas chez les hommes qui présentent en moyenne des taux d'anticorps plus faibles que les femmes.

Une difficulté majeure pour mieux comprendre le rôle de l'immunité naturelle dans l'infection et la réinfection à un même génotype est de pouvoir différencier la réinfection, c'est-à-dire une nouvelle acquisition du même type, d'une nouvelle détection. En effet, seule l'absence de relation sexuelle pendant la période de suivi permettrait de différencier une réactivation du virus d'une réinfection [42]. Une étude observationnelle suggère que l'immunité naturelle pourrait protéger contre une nouvelle acquisition mais pas contre la réactivation du virus [43]. Sous cette hypothèse, la réponse immunitaire en cas de réinfection pourrait être contrôlée grâce aux anticorps alors que le contrôle d'une infection existante réactivée se ferait par une réponse immunitaire cellulaire [41].

4. Développement de cancers liés à l'infection à HPV

Après la mise en place de mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire et persister au sein de l'hôte, les HPV peuvent, par un ensemble de processus, conduire à la dérégulation du cycle cellulaire de l'épithélium et créer un environnement favorable à la transformation des cellules épithéliales menant à un phénotype de cancer invasif (Figure I.1).

Les lésions cervicales sont classées selon différentes terminologies. Les lésions intra-épithéliales cervicales (SIL pour *Squamous Intraepithelial Lesion*), appelées aussi néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN pour *Cervical intraepithelial neoplasia*), représentent des changements cellulaires précancéreux au niveau de la muqueuse du col de l'utérus. Les grades LSIL/HSIL (*Low-grade/high-grade squamous intraepithelial lesion*) sont utilisés surtout pour exprimer les résultats de la cytologie, alors que les grades CIN 1 à 3 représentent des diagnostics histologiques. Lorsqu'il n'est pas possible de classer la lésion observée lors d'une cytologie cervicale, celle-ci est classée ASCUS (pour *Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance* ou cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée) [9].

A chaque grade, les lésions peuvent se transformer en lésions de plus haut grade ou régresser naturellement ou par chirurgie. Si les lésions perdurent et qu'elles ne sont pas traitées, l'infection peut mener à un cancer dans 15 à 20 ans en moyenne (Figure I.2).

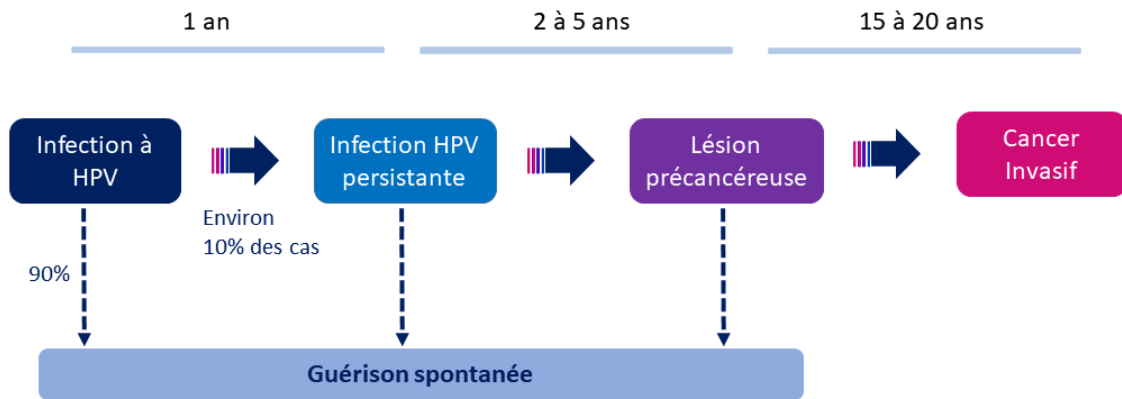


Figure I.2. Schéma de l'évolution dans le temps de l'infection par HPV jusqu'au développement d'un cancer invasif [44]

B. Épidémiologie de l'infection

Les infections par HPV sont reconnues par l'Organisation Mondiale de la Santé comme les IST les plus fréquentes [45]. Les données présentées ici concernent la période avant l'introduction de la vaccination dans le monde fin 2006 [46]. Avant de synthétiser les principaux indicateurs épidémiologiques (prévalence d'infection, âge d'acquisition, distribution des génotypes de l'infection au cancer), je décris les méthodes utilisées pour détecter l'infection par HPV dans les études épidémiologiques.

1. Détection de l'infection

La détection des HPV chez les femmes peut se faire par différents types de prélèvements : écouvillonnage cervico-vaginal, recueil de cellules cervico-vaginales à l'aide d'une cytobrosse, prélèvement tissulaire par biopsie ou exérèse [9]. En fonction du type de prélèvement et de l'information recherchée, différents outils permettent ensuite de détecter la présence d'ADN HPV, d'identifier les génotypes ou de détecter la présence d'ARN messenger spécifique par exemple des HPV à haut risque. Il est possible de classer les méthodes de détection en trois classes : essais d'hybridation des acides nucléiques, amplification du signal et amplification des acides nucléiques [47].

- Les essais d'hybridation des acides nucléiques sont une méthode par radio marqueur procurant une information de grande qualité mais faiblement sensible et nécessitant de disposer de quantités importantes d'ADN purifié et du temps pour réaliser les étapes de détection. Exemples : le *Southern blot*, l'hybridation *in situ* et l'hybridation *dot-blot*
- Les méthodes d'amplification du signal sont basées sur l'hybridation de l'ADN du HPV cible à des sondes d'ARN marquées en solution. Néanmoins elles n'ont pas été conçues pour l'identification des génotypes spécifiques. Exemple : Hybrid Capture®, Cervista® HPV HR
- L'amplification des acides nucléiques est une technique d'amplification dont la méthode est la réaction en chaîne de la polymérase (PCR pour *Polymerase Chain Reaction*), c'est-à-dire l'amplification de l'ADN soit grâce à des amorces des régions conservées du génome des HPV ou par exemple des gènes marqueurs des génotypes à haut risque (gènes E6 et E7) soit grâce à une amorce spécifique d'un seul génotype. Différentes techniques permettent ensuite d'identifier le ou les génotypes HPV amplifiés en s'appuyant notamment sur la longueur du fragment obtenu après digestion par des enzymes spécifiques, les sondes linéaires servant de marqueurs d'un HPV ou d'un groupe de HPV spécifique ou encore le séquençage. L'inconvénient de ces techniques PCR est qu'une des séquences en particulier peut être amplifiée au détriment des autres dans le cas d'infections multiples, ce qui complique la détection de tous les génotypes.

Chez l'homme, un prélèvement des cellules de la surface de l'épithélium de la zone souhaitée est réalisé grâce à un écouvillon humidifié, suivi de la détection des HPV par une des méthodes présentées ci-dessus.

Alternativement à la détection d'ADN, on peut rechercher des anticorps dans le sérum notamment par test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) [32, 40]. Néanmoins, cette méthode de détection est peu utilisée car elle n'est pas très fiable pour la détection des HPV. Elle dépend en effet d'une réponse immunitaire à laquelle les HPV cherchent à échapper comme vu précédemment.

2. Prévalence de l'infection

On estime que 80 % des individus sexuellement actifs sont infectés par un HPV au moins une fois au cours de leur vie [48]. La prévalence de l'infection génitale ainsi que son incidence ont été principalement étudiées chez la femme. Deux méta-analyses menées entre 1995 et 2009 ont estimé la prévalence mondiale de HPV chez les femmes présentant des résultats cytologiques normaux à 10,4% et 11,7 % [49, 50]. Les régions où la prévalence détectée est la plus haute sont l'Afrique subsaharienne (24,0 %), l'Europe de l'Est (21,4 %) et l'Amérique latine (16,1 %) [50]. Une autre méta-analyse de 2005 estimait la prévalence mondiale des HPV à haut risque à 7,6 % [51]. En France, la prévalence des HPV à haut risque chez les femmes âgées de 15 à 76 ans était comprise entre 14,3 % et 20,8 % selon des études menées sur différentes périodes allant de 1997 à 2002 [52–54].

Moins de données sont disponibles dans la littérature concernant la prévalence chez les hommes. Une revue de la littérature menée jusqu'en 2009 présente des prévalences tous génotypes confondus allant de 1 % à 93 % en fonction de la région, du site de l'infection, du type de prélèvement et de la population étudiée, le maximum étant atteint dans une étude clinique canadienne sur une population d'hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [55]. En se concentrant uniquement sur les études menées en Europe, les prévalences obtenues chez les hommes variaient entre 8,3 % et 62,0 % pour les HPV à haut risque, le maximum étant rapporté dans une étude menée chez des hommes ayant une partenaire féminine positive à HPV [55].

3. Age à l'acquisition de l'infection

L'infection survient généralement très tôt après le début de la vie sexuelle. Ainsi on estime que 60 % des femmes seraient infectées dans les 5 ans suivant leur premier rapport sexuel [15]. Bien qu'il existe des disparités de prévalence entre les pays, pour des pays comparables à la France, un pic de prévalence est observé chez les femmes entre 15-24 ans puis la prévalence diminue et enfin augmente de nouveau légèrement chez les 45 ans et plus [49, 56–58]. Chez les hommes, rappelons que moins de données sont disponibles, mais il semble que le pic de prévalence est plus étendu et que le maximum de prévalence est observé à un âge un peu plus avancé [55]. Néanmoins la prévalence varie largement, selon les comportements sexuels et au

sein même des groupes d'individus à haut risque ou à faible risque d'acquisition du virus, et selon la région géographique.

4. Incidence des lésions et cancers

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le second cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence annuelle de plus d'un demi-million de cas et environ 300 000 décès en 2002 [59]. Néanmoins, les taux d'incidence sont contrastés selon les régions, les taux les plus élevés étant rapportés en Afrique subsaharienne, en Mélanésie, en Amérique latine et dans les Caraïbes, en Asie centrale du Sud et en Asie du Sud-Est [59]. En France, les cancers liés à une infection à HPV représentent plus de 6 300 cancers incidents par an dont 2 900 sont des cancers du col de l'utérus (44 %) [60]. Les autres cancers majoritaires en lien avec une infection à HPV sont les cancers de l'anus (24 %) et de l'oropharynx (22 %). Les femmes semblent donc les plus concernées par les cancers liés aux HPV ; seulement un tiers de ces cancers touche les hommes (1 060 cancers de l'oropharynx, 360 cancers de l'anus et plus de 300 cancers de la cavité orale, du larynx et du pénis) alors que la proportion d'hommes infectés par HPV est identique à celle des femmes [60].

5. Distribution des géotypes dans l'infection et les lésions cancéreuses

Distribution de l'infection

Une méta-analyse des données mondiales avant introduction de la vaccination a montré que le géotype le plus prévalent était HPV 16 avec des disparités géographiques de prévalences variant de 3,3 % en Amérique centrale et latine à 5,8 % en Amérique du Nord [50]. En proportion d'infection par type, HPV 16 était deux fois plus fréquent que tout autre type à haut risque dans toutes les régions, sauf en Afrique subsaharienne où HPV 35 était aussi fréquent (Figure I.3) [51].

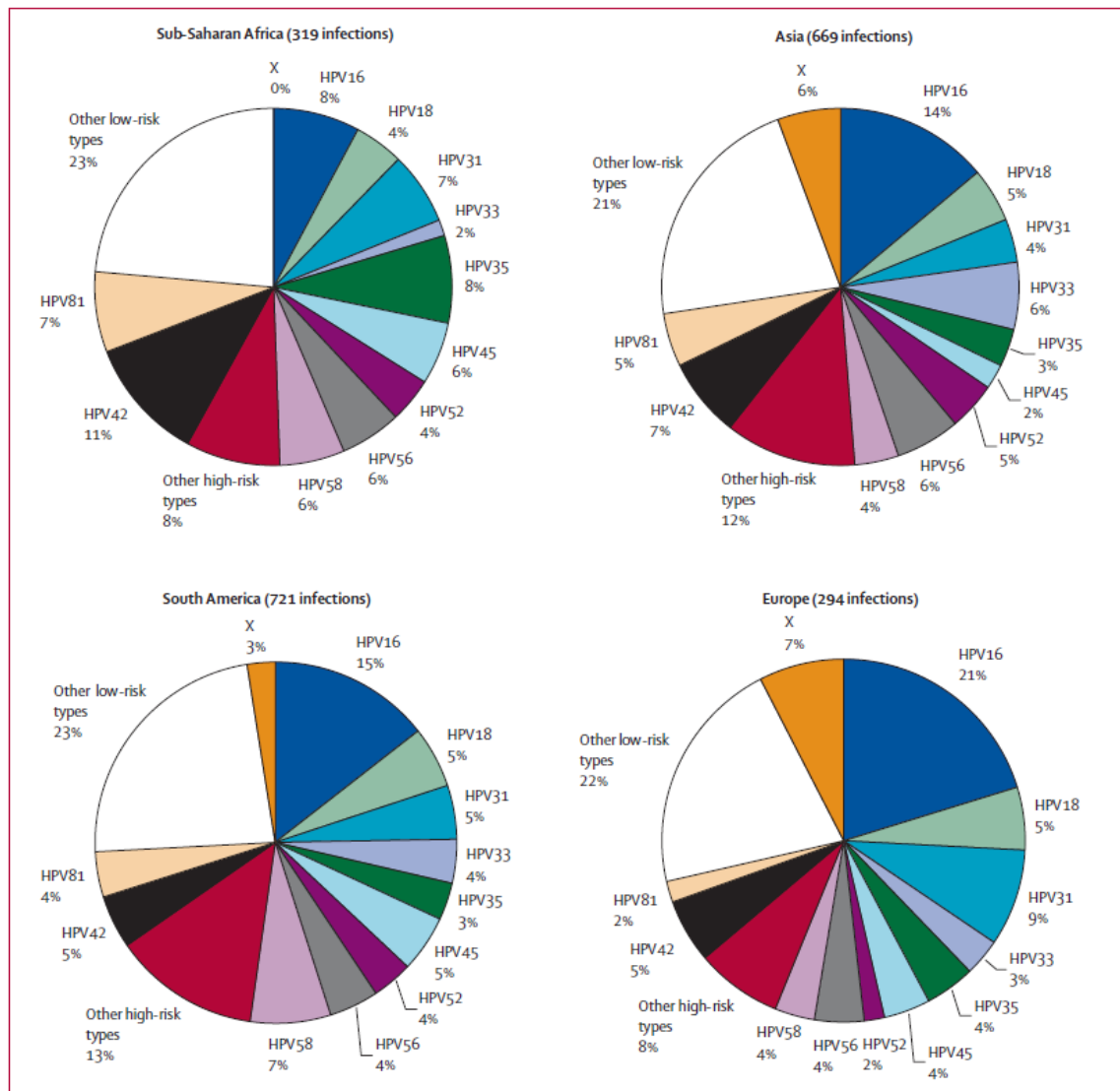


Figure I.3. Distribution des génotypes dans les infections à HPV par région du monde [51]

En France, une étude menée chez 657 femmes dont 5,3 % étaient infectées par un HPV à haut risque a rapporté une répartition de HPV 16, 58, 18, 30, 33, 31, 39 et 68 (du plus au moins fréquent) de respectivement 34,3 %, 20,0 %, 17,1 %, 14,3 %, 8,6 %, 2,9 %, et 2,9 % des infections à haut risque [61].

Il faut noter par ailleurs que des infections multiples (détection de deux génotypes distincts dans un même prélèvement) sont rapportées dans 20 % à 70 % des infections avant l'introduction du vaccin [62–65]. En particulier, dans l'analyse des données mondiales où les co-infections représentaient 27,2 % des infections, HPV 16 était le génotype le plus souvent impliqué, dans 24,5 % des co-infections [51].

Distribution des génotypes dans les cancers et potentiel oncogène

Dans le monde, avant l'introduction des vaccins, on estimait que les HPV 16 et 18 étaient responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus et que HPV 31, 33, 35, 45, 52 et 58 étaient impliqués dans 20 % supplémentaires. La fraction de HPV 16 et 18 était légèrement plus élevée dans les pays développées (72-77 %) que dans les pays en voie de développement (65-72 %) [66]. HPV 16 et 18 étaient observés dans environ 41 % à 67 % des lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade (HSIL) et dans 16 % à 32 % des lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL), ce qui souligne le potentiel oncogène de ces deux types [66]. Une méta-analyse des études comparant la prévalence chez des femmes avec un cancer du col de l'utérus à celle chez des femmes ayant une cytologie normale confirme le potentiel oncogène de HPV 18 relativement à HPV 16, suivi de HPV 31, 33, 39, 45, 52, 58 et 59 [67].

C. Stratégies de prévention des cancers liés aux infections à HPV

1. Modalités de dépistage et recommandations en France

En France, un frottis (cytologie cervico-utérine) est recommandé depuis 2010 tous les 3 ans pour toutes les femmes de 25 à 65 ans après deux frottis négatifs à un an d'intervalle. Il existe trois types de méthodes pour détecter des lésions de l'épithélium cervical [9] :

- La colposcopie : méthode d'observation de l'aspect macroscopique de l'épithélium cervical ;
- La cytologie : méthode d'observation des cellules de la surface de l'épithélium par prélèvement non invasif à l'aide d'une cytobrosse. Cette méthode est néanmoins peu sensible avec seulement 50 % des lésions détectées [9, 68].
- L'histologie : méthode de diagnostic des lésions par étude au microscope d'un prélèvement tissulaire pouvant modifier l'évolution de la lésion.

La recommandation de frottis régulier est encore aujourd'hui en place malgré l'introduction de la vaccination car l'examen cytologique permet de dépister aussi bien les lésions précancéreuses de génotypes inclus dans les vaccins que de génotypes non inclus dans les vaccins. Cette recommandation s'appuie depuis 2018 sur un programme national de dépistage organisé.

Depuis 2019, la Haute Autorité de Santé recommande le test HPV en première intention chez les jeunes femmes de plus de 30 ans pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, ce test étant plus sensible pour la détection des lésions précancéreuses que l'examen cytologique [68]. Pour les femmes qui ne se font pas dépister régulièrement ou qui sont éloignées du système de soins, le test présente l'avantage de pouvoir se faire par auto-prélèvement vaginal. De plus, l'intervalle entre deux tests est allongé à 5 ans lorsque le dernier est négatif. Le test HPV est une méthode de détection moléculaire pour rechercher la présence de HPV à haut risque de lésion cervicale précancéreuse et cancéreuse.

Il n'existe pas à ce jour de recommandation spécifique pour un dépistage des cancers liés à HPV chez l'homme. Pour la détection des lésions sur les organes génitaux externes, un examen clinique attentif avec un grossissement et un bon éclairage est conseillé [9].

Il semble important de rappeler ici qu'il faut prêter attention à l'évolution des recommandations de dépistage qui peuvent avoir un effet sur les estimations de prévalence de l'infection à HPV et d'incidence de cancers. Ainsi en Australie où la sensibilité de la technique de dépistage a été nettement améliorée, en particulier en passant au test HPV, un rebond de l'incidence du cancer du col de l'utérus est attendu entre deux et trois ans après le changement de la recommandation de dépistage [69].

2. Vaccination anti-HPV

Vaccins disponibles et évolution des recommandations

Tout d'abord, deux vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché à partir de fin 2006 : un vaccin bivalent ciblant les génotypes HPV 16 et 18 (Cervarix® commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline) et un vaccin quadrivalent ciblant HPV 16 et HPV 18 mais aussi HPV 6 et HPV 11 pour la prévention des condylomes (Gardasil® commercialisé par le laboratoire MSD). Les essais randomisés préalables à la commercialisation de ces vaccins ont montré leur efficacité pour prévenir l'infection prolongée par HPV 16 et 18 lorsqu'ils sont administrés chez les jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle [70, 71]. En revanche, leur efficacité est nettement moindre chez les jeunes filles déjà infectées par HPV [70, 71]. En 2018 un vaccin nonovent ciblant sept génotypes à haut risque HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 et deux génotypes à bas risque HPV 6 et 11 a ensuite été commercialisé (Gardasil 9®).

En France la recommandation de 2007 du Haut Conseil de la Santé Publique pour la vaccination contre le papillomavirus était de vacciner les jeunes filles de 14 ans avant toute exposition au risque d'infection à HPV avec un rattrapage possible de 15 à 23 ans pour les femmes qui n'auraient pas eu leur premier rapport sexuel jusqu'au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle. Depuis 2012, la vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage vaccinal possible entre 15 et 19 ans. Pour les garçons, la vaccination est recommandée jusqu'à 26 ans pour les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes. A partir du 1^{er} janvier 2021, la vaccination contre les HPV devient paritaire, les recommandations concernant les filles étant étendues à tous les garçons [72].

Suite à l'avis du Comité technique des vaccinations, les deux vaccins disponibles, le bivalent (HPV 16 et 18) et le quadrivalent (HPV 16, 18, 6 et 11) ont été recommandés sans distinction d'indication. En 2019, la Haute Autorité de Santé a recommandé le vaccin nonavalent [73]. Quel que soit le vaccin, le schéma vaccinal recommandé consiste en 2 injections, ou 3 pour la vaccination en rattrapage. Chaque vaccin est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 65 %.

Le choix de vacciner ou non et le choix du vaccin sont laissés à l'appréciation des parents et des médecins. Cette stratégie vaccinale diffère d'autres pays en Europe et ailleurs qui ont privilégié le seul vaccin quadrivalent (Italie, Danemark, Norvège, Suède, Royaume-Uni), ciblé une seule cohorte d'âge sans vaccination de rattrapage (Pays-Bas, Croatie Portugal depuis 2017), inclus les garçons dès la mise en place du programme de vaccination (Autriche depuis 2014, Croatie depuis 2016) et/ou mis en place des programmes de vaccination à l'école (Norvège, Suède, Royaume-Uni) [74, 75].

Couverture vaccinale en France, en Europe et au-delà

Depuis l'introduction de la vaccination et la mise en place des premières recommandations, la couverture vaccinale en France est restée faible avec en moyenne 28,8 % de filles vaccinées par cohorte de naissance (Tableau I.1). Ceci pourrait être lié à l'absence de programme national ainsi qu'à la méfiance quant aux effets indésirables de la vaccination d'une part importante de la population [76].

Tableau I.1. Couverture vaccinale (%) du vaccin anti-HPV chez les jeunes filles pour au moins une dose, à 15 ans et pour le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018 [77]

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
N*	419 021	414 432	418 843	415 561	408 345	409 566	407 927	421 011	414 723	408 183	406 194
Année de mesure	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Couverture 1 dose à 15 ans	17,8	28,8	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4
Année de mesure	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Couverture Schéma complet** à 16 ans	18,6	23,3	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	
Année de mesure	2013	2014	2015	2016	2017	2018					
Couverture Schéma complet** à 20 ans	31,9	33,3	33,0	29,8	24,9	22,8					

* : Ces effectifs incluent les jeunes filles nées en France ainsi que celles de même âge nées hors de France.

** : Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et à 2 doses pour celles nées ensuite.

Source : SNDS-DCIR, Sante publique France, données mises à jour au 31/12/2018.

La couverture vaccinale en France est l'une des plus faibles d'Europe (Figure I.4). Pour chaque pays les schémas de vaccination sont différents et évoluent dans le temps. Dans certains pays d'Europe des couvertures vaccinales supérieures à 70 % sont rapportées et attribuées à la mise en place de programmes nationaux. C'est le cas du Portugal avec 87 % de couverture vaccinale en 2014 [75]. En Norvège et en Suède, la couverture vaccinale a atteint respectivement 83 % en 2016-2017 et 71,1 % en 2017, à la faveur de la mise en place de la vaccination gratuite en milieu scolaire [75].

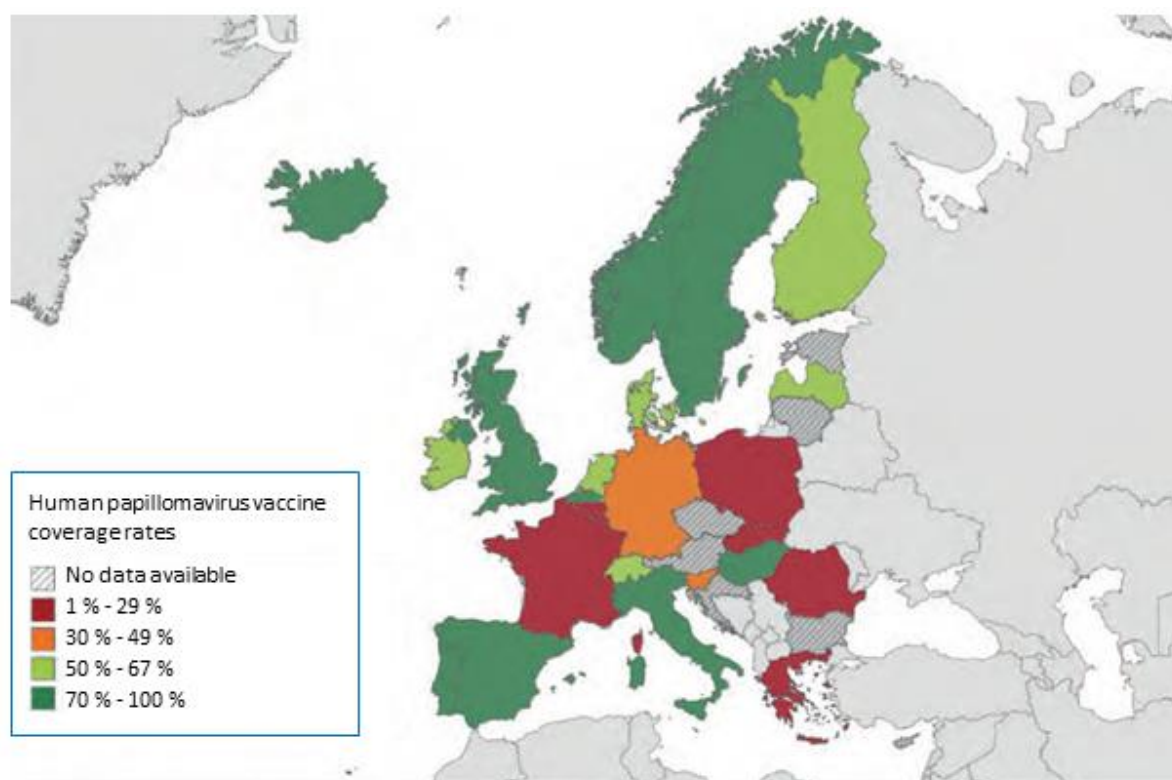


Figure I.4. Couverture vaccinale HPV chez les filles de 11 à 14 ans en Europe [78]

En dehors de l'Europe, il est intéressant de rapporter la situation en Australie et aux Etats-Unis où de nombreuses études ont été conduites. L'Australie se démarque par une couverture vaccinale parmi les plus élevées : 86 % des filles et 78 % des garçons avaient reçu au moins une dose de vaccin à 15 ans en 2015 [74]. Les Etats-Unis ont quant à eux une couverture vaccinale un peu plus faible avec 60 % des filles et 42 % des garçons de 13 à 17 ans vaccinés par une dose au moins en 2014 [74].

Mesure de l'efficacité vaccinale

Les données des essais cliniques randomisés et le suivi des jeunes femmes recrutées à plus long terme sont utiles pour estimer l'efficacité vaccinale en ce qui concerne la prévalence des infections dues aux géotypes HPV visés par les vaccins ainsi que l'impact sur les maladies liées aux HPV au niveau individuel [79–82]. Parallèlement, des études observationnelles permettent de mesurer l'impact de la vaccination anti-HPV sur les infections et les lésions précancéreuses en population. En particulier, deux méta-analyses comparent les résultats des études épidémiologiques mesurant la réduction de la prévalence des géotypes vaccinaux en fonction du temps écoulé depuis l'introduction de la vaccination, de la couverture vaccinale et du vaccin utilisé [74, 83]. Ainsi, en Australie, où la vaccination a été introduite en 2007 chez les jeunes filles et où la couverture vaccinale est supérieure à 80 %, on observe une diminution de la prévalence des infections à HPV de 90 % [84] et des lésions précancéreuses du col de l'utérus de 70 % dès l'année suivant l'introduction du vaccin chez les moins de 20 ans et de 50 % chez les 20-24 ans entre 2010 et 2016 [85]. Comme le délai entre l'infection et le développement du cancer est d'au moins 10 ans, les résultats sur l'incidence de cancers sont encore peu nombreux. Une première étude en Suède suggère une réduction importante du risque de cancer du col de l'utérus associée au vaccin quadrivalent [86].

D. Coexistence des géotypes et interactions écologiques

Comme nous l'avons vu au début de cette partie, la pluralité des géotypes HPV est remarquable avec plus d'une centaine de géotypes identifiés. Il a été suggéré que la diversité des géotypes observés chez l'Homme pourrait être liée à la multiplicité des sites d'infection et à une évolution des géotypes par site [9]. Cependant, cette explication paraît insuffisante puisqu'une grande diversité de géotypes est observée au sein d'un même site d'infection : pour les infections génitales en particulier, on dénombre une quarantaine de géotypes dont une douzaine à haut risque pour le développement de cellules cancéreuses. Les mécanismes conduisant à la coexistence de ces multiples géotypes HPV dans les populations n'ont pas encore été élucidés. Néanmoins, ce questionnement sur leur coexistence nous pousse à vouloir mieux comprendre comment ces virus interagissent avec leur écosystème. En particulier, au

regard du nombre d'infections présentant de multiples génotypes HPV, la question de potentielles interactions entre ces derniers se pose.

1. Mécanismes d'interaction entre génotypes

La présence de deux génotypes simultanément infectant un même site anatomique de l'hôte pourrait conduire à des échanges entre ces génotypes et affecter leur façon d'infecter les cellules. Ces processus d'échanges entre les génotypes correspondent à des interactions directes entre les génotypes. Les génotypes pourraient aussi interagir de façon indirecte notamment via l'immunité naturelle de l'hôte en protégeant complètement ou partiellement l'hôte d'une seconde infection par un génotype différent. Cette hypothèse d'immunité croisée implique une réponse immunitaire acquise suite à la première infection qui soit efficace contre le génotype concerné. En l'état actuel des connaissances sur l'immunité pour HPV, il semble assez complexe de considérer cette hypothèse d'interaction ; nous avons donc choisi de nous concentrer sur les interactions directes lors de co-infections.

Les interactions biologiques entre les génotypes peuvent être neutres, synergiques ou compétitives. En cas d'interaction neutre, la présence de deux génotypes simultanément ne modifie pas l'infection par l'un, l'autre ou les deux génotypes. En cas d'interaction synergique, la présence d'un HPV d'un premier génotype aiderait un second génotype à s'implanter et à infecter l'hôte plus longtemps par l'un des deux ou les deux génotypes. En cas d'interaction compétitive, la présence d'un génotype pourrait empêcher le second de s'implanter ou diminuerait la durée d'infection par un ou les deux génotypes.

D'un point de vue biologique, des études se sont intéressées à différentes hypothèses d'interaction compétitive entre génotypes montrant que la co-infection pourrait affecter notamment la charge virale de chaque génotype, la capacité d'infection des cellules et/ou la durée de l'infection [87–89]. Ainsi, McLaughlin-Drubin et Meyers ont mis en évidence, par expérimentation, que la coexistence de HPV 45 avec un second HPV à haut risque pourrait être nuisible au cycle de vie des deux génotypes [87]. Xi *et coll* ont quant à eux étudié la charge virale chez des femmes positives à HPV 16 ou 18 avec un ASCUS ou un LSIL. Ils observent que les femmes présentant une co-infection avec un autre génotype que HPV 16 ou 18 ont une

charge virale plus faible pour respectivement HPV 16 ou HPV 18 que les femmes présentant une infection simple [88]. Enfin, Biryukov et Meyers ont mis en évidence, par une étude *in vitro*, qu'il existe un phénomène empêchant deux génotypes distincts d'infecter la même cellule [89]. Bien que ceci n'empêche pas les co-infections à l'échelle de l'individu (deux génotypes infectant des cellules différentes), cette étude suggère que les virus peuvent entrer en compétition pour infecter un tissu particulier.

2. Mise en évidence d'interactions génotypiques dans les études observationnelles

D'un point de vue épidémiologique, nous avons pu noter dans les études observationnelles que la répartition des génotypes dans les infections montre une surreprésentation de HPV 16 dans les infections et les lésions précancéreuses et cancéreuses, plus ou moins marquée selon les régions du monde. Cette surreprésentation de HPV 16 pourrait être liée à des caractéristiques intrinsèques de ce génotype le rendant plus transmissible et plus oncogène. Alternativement ou parallèlement, HPV 16 pourrait aussi être favorisé par un ou plusieurs autres génotypes dans sa capacité à infecter et à développer des lésions cancéreuses. Par ailleurs, les co-infections incluant HPV 16 ou non sont observées plus souvent qu'attendu, ce qui suggère aussi la possibilité d'interaction synergique entre les génotypes pour se maintenir au sein de l'hôte [90].

Pour évaluer l'existence d'interactions entre HPV, Tota *et coll.* proposent trois types d'approches, s'intéressant en particulier aux interactions compétitives, à partir de données observationnelles : approche probabiliste, approche par régression, analyse de cohorte [91].

L'approche probabiliste consiste à calculer la fréquence attendue de co-infection pour chaque combinaison impliquant une paire de génotypes sous l'hypothèse que les distributions de ces génotypes sont indépendantes, et à la comparer à la fréquence observée. Cette approche a été utilisée pour la première fois à la fin des années 1980 pour évaluer la prévalence des infections multiples à HPV dans une population brésilienne [92] et a depuis été utilisée par d'autres chercheurs [63, 93, 94].

L'approche par régression quant à elle consiste à estimer l'*odds-ratio* associé à chaque paire de génotypes à l'aide de modèles de régression logistique dans lesquels la variable expliquée correspond à la présence/absence de chaque génotype considéré séparément et les variables explicatives sont la présence/absence des autres génotypes en prenant en compte d'éventuels facteurs de confusion (âge, comportements sexuels, etc.). Ces analyses statistiques cherchent donc à identifier des surreprésentations de certaines paires de génotypes dans les co-infections. Toutefois, à ce jour, elles n'ont pas permis d'identifier de regroupements particuliers (*clusters*) [64, 65, 90, 95, 96].

Enfin, les études de cohorte permettent de documenter les infections simples et multiples au cours du temps plus précisément que les études transversales. En effet, les études transversales mesurent de la co-détection, c'est-à-dire la présence simultanée de plusieurs génotypes. Seule une approche longitudinale pourrait permettre d'en documenter la chronologie, à savoir si les 2 génotypes ont été co-transmis ou si l'individu a été infecté d'abord par l'un puis par l'autre (à la limite près de la fréquence des prélèvements). L'analyse de données de cohorte a notamment suggéré que les femmes ayant déjà été infectées par un génotype donné comparées à celles encore jamais infectées pourraient avoir un risque supérieur d'être infectées par un autre génotype que ce soit pendant la première infection (de façon concurrente) ou après clairance de cette première infection (de façon séquentielle) [63, 93, 97]. De plus, des analyses de données de cohorte suggèrent que la durée d'infection par des génotypes en co-infection pourrait être allongée par rapport à la durée d'infection par un seul génotype [26, 27].

A partir de ces différentes études observationnelles, certains chercheurs suggèrent que l'observation simultanée de génotypes distincts est due à des interactions entre génotypes [62, 64, 97], tandis que d'autres affirment que la coexistence des HPV est cohérente avec des génotypes agissant indépendamment les uns des autres lors de co-infections [65, 95]. En particulier, Smith *et coll.* considèrent que le fait de détecter des génotypes en co-infection reflèterait l'activité sexuelle des individus qui exposerait davantage au virus certains individus plus actifs, ainsi que des facteurs biologiques en lien notamment avec la réponse immunitaire [98]. S'il est vraisemblable que les facteurs comportementaux et biologiques jouent un rôle important dans la co-infection, les études épidémiologiques menées jusque-là ne permettent

pas de trancher sur l'existence ou non de mécanisme d'interaction se produisant lorsque différents génotypes infectent un même tissu.

3. Modifications écologiques liées à la vaccination

Bien qu'il soit difficile d'établir leur réalité à partir de données observationnelles, les interactions entre génotypes, si elles existent, peuvent fortement influencer la dynamique des infections. En particulier, si certains génotypes interagissent de façon compétitive ou synergique, l'introduction d'une perturbation écologique forte telle que la vaccination contre un sous-groupe limité de génotypes (dits vaccinaux) peut avoir des conséquences sur l'écologie de HPV en général et notamment sur celle des génotypes non vaccinaux. En effet, lors de l'introduction de la vaccination, si la couverture vaccinale est suffisante, il est attendu que la prévalence des génotypes vaccinaux diminue dans la population. La diminution de la prévalence des génotypes vaccinaux pourrait entraîner la diminution en cas d'interaction synergétique, ou l'augmentation en cas d'interaction compétitive, de la prévalence de génotypes non vaccinaux (appelée remplacement génotypique) (Figure I.4). Une meilleure compréhension des phénomènes d'interaction est donc nécessaire pour mieux comprendre, mesurer et anticiper l'impact de la vaccination sur la prévalence des infections à HPV.

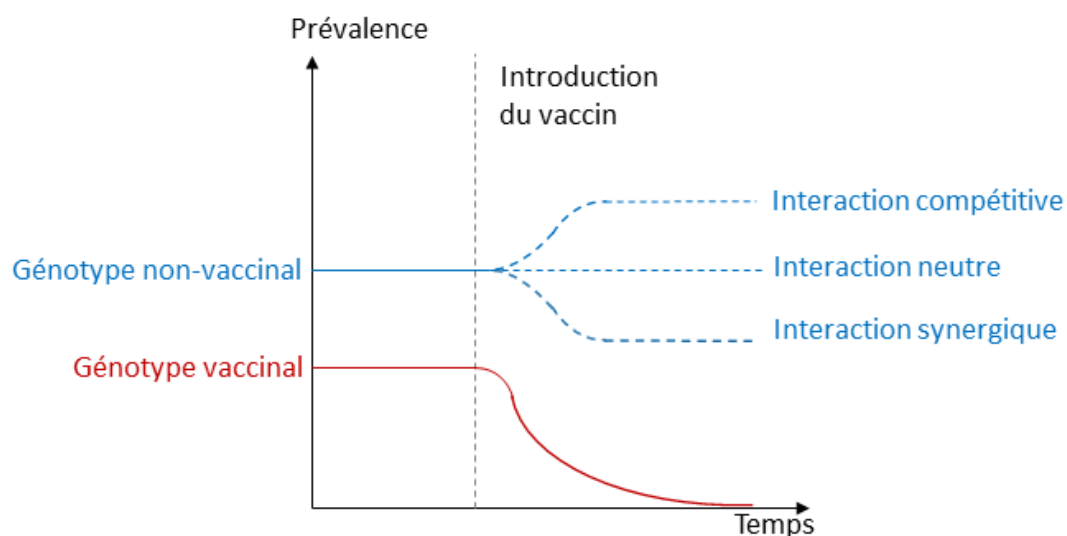


Figure I.5. Schéma représentant l'évolution temporelle de prévalence d'un génotype vaccinal (en rouge) et d'un génotype non-vaccinal (en bleu) suite à l'introduction d'un vaccin, en fonction du type d'interaction entre les deux génotypes

II. État de l'art de la modélisation mathématique de la transmission de pathogènes sur un réseau de contacts sexuels

A. Modélisation de la transmission des IST

1. Définition des modèles mathématiques

En épidémiologie des maladies infectieuses, les modèles mathématiques formalisent à l'aide d'équations la transmission d'agents infectieux au sein d'une population. Ces équations sont formulées en fonction de connaissances et d'hypothèses sur l'agent infectieux et la population d'étude. Par définition, un modèle n'est qu'une simplification de la réalité quel que soit son niveau de complexité. Il permet néanmoins de mieux comprendre comment les phénomènes complexes se produisent, notamment en testant la vraisemblance de différentes hypothèses. Ils permettent aussi de simuler des scénarios plausibles d'événements futurs basés sur les connaissances actuelles ou d'évaluer des stratégies dans le contrôle d'une infection. Ainsi, pour la première fois en 1760, la modélisation mathématique a été utilisée par Daniel Bernoulli afin d'évaluer l'impact de stratégies de prévention contre la variole [99].

Modélisation statique ou dynamique

L'opposition des notions de modèles statique et dynamique est liée à la prise en compte ou non des évolutions au cours du temps. La modélisation statique vise à étudier des phénomènes indépendamment du temps. En général, en épidémiologie des maladies infectieuses, les modèles dynamiques sont privilégiés du fait de l'importance temporelle de la dynamique épidémique et du phénomène de transmission.

Modélisation déterministe ou stochastique

Une modélisation peut être déterministe ou stochastique. Le choix de l'approche dépend de la question à laquelle le modèle s'efforce de répondre.

L'approche déterministe permet de décrire une évolution moyenne d'un phénomène dont le résultat sera toujours le même si les valeurs des paramètres d'entrée et les conditions initiales sont fixées. L'utilisation d'un modèle déterministe est privilégiée lorsque les événements aléatoires n'ont que peu d'impact sur le phénomène étudié. Cette modélisation peut notamment être utilisée lorsque la population d'étude est très grande ou le temps d'observation très long.

L'approche stochastique permet de prendre en compte la variabilité d'un phénomène en introduisant des événements aléatoires. L'événement aléatoire peut être défini par une probabilité de se produire. L'exécution d'un modèle stochastique peut mener à des résultats différents bien que les valeurs des paramètres d'entrée et les conditions initiales soient fixées.

Si l'on se concentre sur la dynamique de transmission d'un ou plusieurs pathogènes, les deux grandes classes de modèles utilisés sont les modèles compartimentaux et les modèles individus-centrés.

2. Modélisation compartimentale

Dans un modèle compartimental, la population est répartie dans différents compartiments (boîtes) selon le statut infectieux des individus. Le modèle permet de prédire l'évolution temporelle du nombre d'individus dans chaque compartiment. Au sein d'un compartiment, les individus sont indiscernables les uns des autres, la population simulée est donc supposée homogène. La dynamique de ce type de modèle est régie par un ensemble d'équations différentielles lorsque le modèle est déterministe, ou par des processus de Markov s'il est stochastique.

Le modèle compartimental le plus connu en épidémiologie est le modèle « SIR », qui comporte trois compartiments : « S » pour susceptible, « I » pour infecté et « R » pour rétabli (Figure II.1.). Le passage des compartiments S à I est fonction du paramètre β correspondant au taux de transmission efficace. Le passage de I à R se fait en fonction du paramètre γ correspondant au taux de clairance ou guérison, soit l'inverse de la période infectieuse. Des paramètres démographiques tels que les taux de natalité (ν) et de mortalité (μ) peuvent être pris en compte.

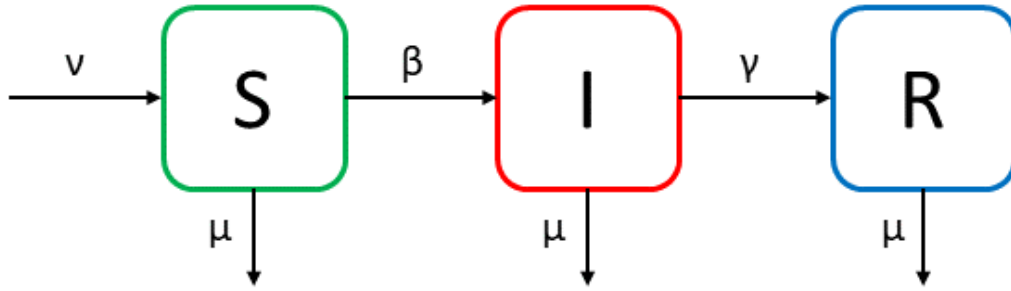


Figure II.1. Schéma illustrant un modèle compartimental SIR à trois compartiments (S : susceptible, I : infecté et R : rétabli) et des paramètres démographiques (taux de naissance v et de mortalité μ). Le passage de S à I est défini par le taux de transmission efficace β et de I à R par le taux de clairance γ .

Ce modèle dynamique peut être décrit par le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = vN - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu I - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \\ N = S + I + R \end{cases} \quad (\text{II.1})$$

Le processus de transmission se traduit au travers du terme non linéaire βSI décrivant les contacts entre des individus des deux compartiments S et I. La force d'infection du pathogène représente le taux d'individus passant de l'état susceptible à l'état infecté, qui dépend du nombre de personnes infectées au temps t . Ainsi décrite, elle dépend de la densité de la population ($\lambda = \beta I$). Si la transmission ne dépend pas de la densité de la population, la force d'infection est divisée par la taille de la population ($\lambda = \beta I/N$).

Selon le théorème du Seuil [100], pour qu'une épidémie se produise, il faut que :

$$R = \beta \frac{S}{(\gamma + \mu)} > 1 \quad (\text{II.2})$$

où R est le nombre de reproduction effectif, c'est-à-dire le nombre de cas secondaires généré par un cas infectieux à l'équilibre. En pratique, c'est le nombre de reproduction de base, R_0 qui est le plus souvent utilisé. Il représente le nombre d'infections secondaires générés par

l'introduction d'un individu infecté dans une population entièrement susceptible au pathogène considéré [100]. Dans le cas du modèle SIR, le nombre de reproduction de base est donné par :

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \quad (\text{II.3})$$

Différentes variantes du modèle SIR ont pu être envisagées : modèle SIS sans le compartiment des rétablis, modèle SEIR avec un compartiment de latence (« exposé »), etc. Le choix du nombre de compartiments dépend du pathogène étudié et de la compréhension de sa transmission.

3. Modélisation individu-centrée

Les modèles individus-centrés (IBM pour *individual-based model*), appelés aussi modèles agents, sont de plus en plus utilisés afin de prendre en compte l'hétérogénéité des individus et de leurs comportements. Ce type de modélisation permet de décrire explicitement les trajectoires de vie de chaque individu ainsi que les interactions interindividuelles. Un IBM est constitué d'un ensemble d'agents et des lois qui régissent leurs trajectoires et leurs interactions. Le modèle est défini grâce à des algorithmes et des processus. L'apport de données détaillant les informations individuelles peut permettre de rendre le modèle le plus réaliste possible.

La particularité de ce type de modélisation est qu'il permet de caractériser les agents de façon individuelle, en les associant à des comportements qui les définissent. Ces caractéristiques peuvent être par exemple l'âge de l'individu, son sexe, son statut d'infection, son réseau social, etc. Un comportement d'un agent est une action que cet agent va réaliser et qui peut avoir un impact sur un autre agent, sur son environnement ou sur lui-même. La mise en place de ces actions et les changements d'état de chaque agent sont définis selon des règles conditionnant la transition d'un état à l'autre. Les transitions peuvent être déterministes (changement intervenant à un instant donné), conditionnées par un signal ou régies par des lois de probabilité (tirage aléatoire de la durée au bout de laquelle va se passer l'événement selon une

distribution donnée ou de la survenue d'un événement selon la probabilité que l'événement se produise à un instant donné). Dans le cadre de la modélisation de maladies infectieuses, les modèles agents permettent en outre de prendre en compte la progression de l'infection de façon individuelle. La modélisation individu-centrée permet donc de reproduire toute la diversité d'une population et d'étudier la dynamique globale qui émerge des comportements individuels [101]. Ainsi, en comparaison avec un modèle compartimental SIR, un pseudo-code d'un IBM pourrait être :

Etape 0 : Initialisation des variables et des individus (avec au moins un individu infecté)

A chaque pas de temps, pour chaque individu i de la population modélisée :

Etape 1 : Si i est infecté, tirage aléatoire d'une transmission du pathogène oui/non aux individus en contact avec l'individu i

Etape 2 : Si un individu j a transmis un pathogène à i et si i est susceptible à ce pathogène, tirage aléatoire de l'acquisition oui/non et, si acquisition, tirage aléatoire d'une durée d'infection

Etape 3 : Si la date de fin d'infection de i est atteinte, alors tirage aléatoire d'une durée d'immunité

Etape 4 : Si la date de fin d'immunité de i est atteinte, alors retour à l'état susceptible

C'est grâce à la programmation informatique qu'il est possible de concevoir et de développer des modèles très complexes. Néanmoins, un inconvénient majeur de ce type de formalisation est qu'il peut nécessiter, notamment pour des grandes populations, des temps de calcul longs et d'importantes ressources informatiques.

4. Modélisation de la transmission multi souches

Pour mieux comprendre les dynamiques de transmission de différents pathogènes infectant un même organe (site d'infection), il est possible de modéliser la transmission de plusieurs pathogènes simultanément. Avec la modélisation compartimentale, il est possible par exemple d'adapter un modèle de type SIS pour prendre en compte la transmission et la co-circulation de deux pathogènes (Figure II.2).

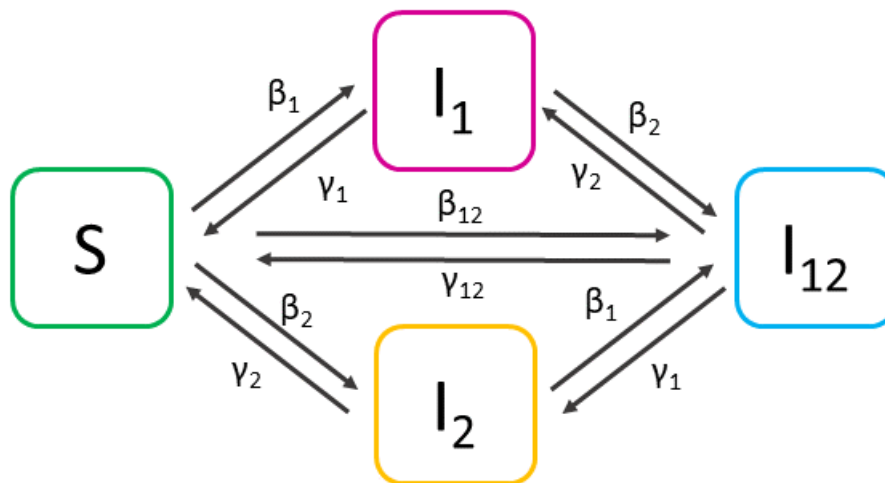


Figure II.2. Schéma illustrant un modèle compartimental SIS de co-infection par deux pathogènes 1 et 2.

Les compartiments S, I1, I2 et I12 correspondent respectivement aux individus susceptibles aux deux pathogènes, infectés par le pathogène 1, infectés par le pathogène 2 et infectés par les deux pathogènes.

La population est alors répartie en quatre compartiments : les individus susceptibles aux deux pathogènes (S), les individus infectés par un seul pathogène (I1 et I2) et les individus infectés par les deux pathogènes (I12). β_1 , β_2 et β_{12} désignant respectivement les taux de transmission du pathogène 1, du pathogène 2 et des pathogènes 1 et 2 simultanément, et γ_1 , γ_2 et γ_{12} les taux de guérison correspondants.

Plus l'on souhaite prendre en compte de pathogènes dans un même modèle, plus le nombre de compartiments devient important. Si de plus l'infection modélisée nécessite une stratification par âge et sexe, on peut obtenir un système d'équations très complexe avec un nombre de compartiments et de paramètres très important.

Dans un IBM, la prise en compte de la transmission de plusieurs pathogènes peut se faire plus facilement en spécifiant une liste de pathogènes infectant l'individu, ainsi que leurs caractéristiques et leurs probabilités de transmission (Figure II.3).

Transmissions et état infectieux de l'individu

- Sans infection
- Infection par I_1
- Infection par I_2
- Infection par I_1 et I_2

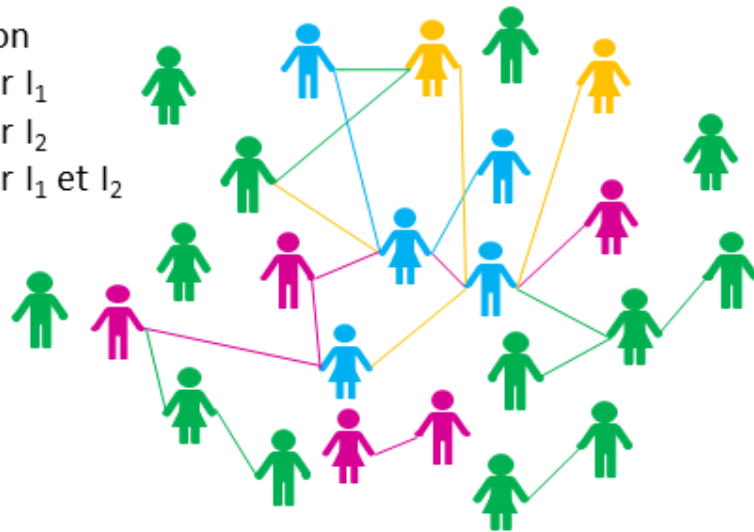


Figure II.3. Schéma illustrant un modèle agent de transmissions de deux pathogènes I_1 et I_2 . Les individus susceptibles aux deux pathogènes sont représentés en vert, les individus infectés par le pathogène 1 en rose, les individus infectés par le pathogène 2 en jaune et les individus infectés par les deux pathogènes en bleu. Les liens de couleur verte représentent un couple sans transmission d'aucun pathogène, ceux de couleur rose représentent la transmission du pathogène 1, ceux de couleur jaune la transmission du pathogène 2 et ceux de couleur bleue la transmission des deux pathogènes.

5. Particularité des IST

Les modèles compartimentaux supposent souvent que les individus soient mélangés de façon homogène, c'est-à-dire que chaque individu a la même probabilité de rencontrer tous les autres. Quand il s'agit de modéliser la transmission d'un agent infectieux par voie aérienne par exemple, la modélisation de contacts homogènes peut dans certains cas être suffisante. Au besoin, il est possible d'introduire des hétérogénéités partielles dans les modèles compartimentaux, notamment après stratification de la population par sexe ou classes d'âge par exemple et intégration de matrices de contacts entre les groupes d'individus ainsi définis [100]. En particulier, les modèles « pairwise » permettent de prendre en compte la formation et la dissolution de partenariats dans les processus d'infection dans un modèle compartimental [102].

Dans le cadre de la modélisation d'IST, les comportements humains peuvent jouer un rôle particulièrement important dans la transmission, potentiellement plus encore que dans une

transmission par voie aérienne. En effet, les agents pathogènes pour une IST ne peuvent se propager que lors d'une union sexuelle entre personnes, comprenant une personne infectieuse et une autre susceptible de contracter une infection par ce pathogène. Il paraît difficile de représenter l'hétérogénéité des contacts sexuels dans une population avec des modèles compartimentaux homogènes ou à hétérogénéités partielles. En comparaison, la modélisation individu-centrée présente l'avantage de prendre en compte un véritable réseau de contacts, ce qui peut améliorer le réalisme de la modélisation et la compréhension des dynamiques épidémiques [103, 104]. La prise en compte du réseau de contacts permet de considérer non seulement le statut infectieux des individus comme dans les modèles compartimentaux mais aussi comment les individus sont connectés entre eux [105].

B. Réseau de contacts - Le support de la transmission

L'étude formelle des relations sociales entre les individus de la population trouve ses racines dans la sociologie, dans les années 1930. L'idée de représenter visuellement les liens au sein de petits groupes de personnes vient de Moreno *et coll.* [106]. La définition de ces liens permet d'étudier la structure d'un groupe d'individus, la position d'un individu au sein de cette structure ainsi que la dynamique globale du groupe [107].

1. Données de réseau de contacts

Dans les recueils de données épidémiologiques, les informations sur les contacts des individus sont souvent limitées, ne précisant par exemple qu'un nombre de contacts moyen par individu sur une période définie. Certaines études ont recueilli des informations concernant l'âge des individus en contact [108–110]. Ces données ont été utilisées pour informer sur les taux de mélange dans les modèles structurés par âge [110]. Lorsque l'observation des contacts entre individus se fait dans un cadre défini, par exemple un hôpital, un réseau de contacts peut être facilement dessiné en recrutant dans l'étude l'ensemble des personnels et des patients et en enregistrant leurs contacts. Différents moyens sont possibles notamment grâce à des emplois du temps et des questionnaires ou carnets de bord des contacts [108]. Il est possible aussi de

faire des observations directes mobilisant alors un nombre important de personnes en tant qu'observateurs [111]. Enfin, grâce à la technologie, il est possible de placer des capteurs de proximité sur chaque individu afin d'enregistrer leurs contacts dans le temps avec précision et de reconstruire le réseau de contacts [112].

Concernant les contacts sexuels, il est en général plus compliqué d'obtenir les informations pour reconstruire le réseau support de la transmission des IST. De nombreuses études épidémiologiques renseignent sur les comportements sexuels. Ce sont des approches égocentriques où l'individu nomme et décrit ses contacts, constituant un premier pas pour la reconstruction de réseaux [113]. Les informations obtenues sur chaque partenaire peuvent comprendre la durée de la relation, le type de partenaire (par exemple, régulier ou occasionnel), la fréquence et les types d'activités sexuelles, etc., sans jamais recueillir les informations auprès des partenaires. Ce type d'approche basée sur du déclaratif sans donner l'identité des partenaires permet une certaine adhésion et une liberté d'expression des individus inclus dans l'étude. Il existe notamment des études à l'échelle populationnelle comme Natsal en Angleterre [114] ou NHANES aux Etats-Unis [115] qui enregistrent les comportements sexuels et leur évolution au cours du temps. En France, l'enquête la plus récente sur la sexualité des Français à partir d'un échantillon représentatif de la population remonte à 2008 [116]. Dans toutes ces enquêtes, les données peuvent être recueillies par questionnaire papier, entretien individuel en face-à-face ou par téléphone [116–118]. Néanmoins, ces méthodes peuvent introduire des biais déclaratifs. En particulier, le nombre de partenaires déclarés par les hommes dans ces études est souvent supérieur à celui déclaré par les femmes [116, 119]. Par ailleurs, ce type d'approche égocentrique ne permet pas de reconstruire un réseau complet.

Alternativement, l'approche sociométrique consiste à recruter dans une étude un nombre maximum de contacts de l'individu. Bien que cette méthode tente de reconstruire des réseaux précis, elle est généralement confrontée à des limites liées à la réticence des individus à nommer tous leurs partenaires sexuels, leur incapacité à fournir des informations sur tous les partenaires ou le refus des partenaires d'être recrutés [113].

Des études utilisent d'autres méthodes pour comprendre les voies de transmission des IST en contournant les limites décrites ci-dessus. De façon intéressante, une étude s'intéressant aux

données de communication téléphonique, aux déplacements et aux prévalences par département du VIH en Côte d'Ivoire permet de mieux comprendre les variations spatiales de la transmission de ce virus [120]. De plus, bien que les possibilités de rencontre ainsi que les comportements sexuels aient évolué avec l'accès à internet, la coordination des échanges sur la toile permet d'en étudier les comportements. Par exemple, l'accès à des données anonymes d'un site web permettant la rencontre entre des prostituées et des hommes au Brésil a permis d'étudier la structure du réseau correspondant [121]. Enfin, lorsque les données de contacts et qu'un certain nombre de prélèvements manquent pour suivre une épidémie, la reconstruction du réseau de contacts est possible grâce à des techniques permettant de suivre l'évolution des pathogènes comme la phylodynamique moléculaire [122].

2. Définition des réseaux de contacts

Un réseau peut être formalisé de façon mathématique comme un graphe $G(V_n, E)$ composé de n nœuds (V_n) et d'un ensemble E d'arêtes reliant les nœuds entre eux. Dans l'étude de réseaux sociaux, les nœuds correspondent à des individus et les arêtes à des connexions entre ces individus.

Une arête entre les nœuds i et j est désignée par (i, j) . Un réseau peut être constitué d'arêtes dirigées (réseau asymétrique) ou non dirigées (réseau symétrique). Si une direction est associée aux arêtes, chaque arête (i, j) se distingue de l'arête réciproque (j, i) . Les arêtes connectant un nœud à lui-même ainsi que les connections multi-arêtes ne seront pas prises en compte dans ce travail.

Un réseau non dirigé est dit connexe s'il existe un chemin (c'est-à-dire un ensemble de nœuds successifs) joignant chaque paire de nœuds. Au lieu d'un chemin unique, le réseau peut être constitué de composantes connexes multiples, c'est-à-dire de plusieurs regroupements de nœuds et/ou de nœuds isolés. Les réseaux empiriques sont généralement caractérisés par une grande composante connexe qui comprend la plupart des nœuds, plus un certain nombre de plus petites composantes connexes.

Les arêtes d'un réseau peuvent être pondérées par un poids w_{ij} modulant le lien entre les nœuds i et j en fonction d'une caractéristique définie, par exemple une durée de contact ou un type de contact.

Le réseau de contacts est généralement caractérisé par une matrice d'adjacence A de taille $n \times n$, où chaque élément représente le lien entre les individus i et j . La matrice d'un graphe non orienté est toujours symétrique. Ainsi, l'élément a_{ij} de la matrice d'adjacence a pour valeur :

$$a_{ij} = \begin{cases} w_{ij} & \text{s'il existe un lien entre } i \text{ et } j \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (\text{II.4})$$

où w_{ij} vaut 1 si les arêtes ne sont pas pondérées.

3. Composantes d'un réseau

Le nombre de voisins d'un nœud est appelé degré. Lorsqu'un graphe est dirigé, les connexions entre les nœuds peuvent être entrantes ou sortantes pour chacun des nœuds. Ce type de formalisation permet notamment d'étudier les chaînes de transmission de l'infection. Une mesure importante dans un réseau est la distribution des degrés $P(k)$, à savoir la loi de probabilité qu'un nœud tiré au hasard ait un degré k . Dans le contexte épidémiologique, il a été montré que la distribution des degrés peut jouer un rôle important dans la dynamique et la taille de l'épidémie [105]. Dans de nombreux réseaux, les valeurs que peut prendre k sont très variables et $P(k)$ peut couvrir plusieurs ordres de grandeur. C'est pourquoi ces réseaux sont souvent modélisés avec une distribution des degrés $P(k)$ selon des puissances de k . Si certains nœuds ont beaucoup de connexions, ils sont susceptibles de jouer un rôle important dans la transmission.

L'assortativité d'un graphe, qui correspond à la propension des nœuds à créer des liens avec des nœuds du même type, peut aussi avoir un impact sur le risque d'infection. Un réseau est dit assortatif quand la corrélation entre les degrés des sommets et ceux de leurs voisins est élevée. Pour les réseaux de contacts sexuels assortatifs, les nœuds très connectés ont un risque plus important de devenir infectés s'ils sont connectés à des nœuds qui ont aussi un degré élevé [123].

D'autres caractéristiques du réseau peuvent apporter des informations utiles à la compréhension de la transmission dans ce réseau telles que :

- La densité du réseau qui correspond au rapport entre le nombre d'arêtes présentes dans le réseau et le plus grand nombre d'arêtes possible si tous les nœuds étaient connectés.
- La plus courte distance entre deux nœuds i et j d'un réseau qui correspond à la somme minimale des poids des arêtes permettant de relier i et j .
- La centralité qui permet de mesurer à quel point un nœud est relié aux autres nœuds. Plusieurs quantités permettent de mesurer la centralité d'un nœud :
 - La centralité intermédiaire (*betweenness centrality*), qui représente la proportion des plus courts chemins entre tous les nœuds du réseau qui passent par le nœud i
 - La centralité de proximité (*closeness centrality*), qui représente l'inverse de la somme de toutes les distances d'un nœud aux autres nœuds du réseau.
- Le coefficient de *clustering* qui est défini comme la proportion de triplets, c'est-à-dire de trois nœuds connectés deux à deux (trois arêtes).

4. Réseaux dynamiques

Les réseaux de contacts sexuels dans les populations humaines sont dynamiques par nature, les partenariats se formant et se rompant continuellement au fil du temps. Prendre en compte l'aspect dynamique du réseau est essentiel pour mieux comprendre la propagation des épidémies [124, 125]. Grâce à l'étude de la dynamique des réseaux, il a notamment été mis en évidence que, lorsque la durée d'infection par un pathogène est courte, ce sont principalement les nœuds très connectés qui sont infectés [126].

La représentation d'un réseau au cours du temps peut se faire de plusieurs façons en modifiant la définition d'une arête. Par exemple, un réseau temporel en temps discrets peut être représenté par une séquence de graphiques statiques $\{G_1, \dots, G_T\}$. Chaque graphe G_t ($t = 1, \dots, T$) peut être considéré comme un instantané d'un réseau temporel variable au pas de temps t ; ainsi les arêtes représentent les contacts qui ont lieu à l'instant t . Les réseaux de contacts

peuvent aussi être agrégés sur le temps. Dans ce cas les arêtes signifieront que les individus ont été en contact durant un intervalle de temps de façon séquentielle ou concurrentielle.

5. Réseaux de contacts sexuels

Les réseaux sexuels sont façonnés par des normes sociales, économiques, culturelles ainsi que par les progrès technologiques, à l'échelle d'un pays, d'une région ou même d'une plus petite communauté [113]. Les études épidémiologiques portant sur des IST recueillent généralement le comportement sexuel des individus recrutés mais pas de leur(s) partenaire(s), ce qui empêche de reconstruire des réseaux sexuels complets. Ces données sont pourtant essentielles pour comprendre les dynamiques de transmission des IST. Ainsi, l'étude des liens entre les personnes, en particulier de la structure et de la qualité de ces liens, montre qu'ils ont un impact sur la propagation des IST [103, 104, 127]. La structure du réseau peut notamment jouer sur la transmission et par conséquent sur l'évolution temporelle de l'épidémie dans la population [127, 128]. En simulant différents niveaux d'assortativité d'un graphe dynamique, pour une même probabilité de transmission, Anderson *et coll.* montrent que l'incidence de l'infection au cours du temps dépend de cette caractéristique. Tout d'abord, l'incidence est plus importante dans le cas le plus assortatif, où les nœuds sont fortement connectés entre eux, mais au bout d'un certain temps c'est pour le graphe le moins assortatif, où des nœuds peu connectés sont connectés à des nœuds très connectés, que l'incidence est la plus importante [127].

Il a été montré que les réseaux de contacts sexuels peuvent généralement être modélisés par des réseaux invariants d'échelle (*scale-free networks*) permettant une approche descriptive de la répartition du nombre cumulé de partenaires [103, 129]. En effet, les réseaux de contacts sexuels empiriques, comme les graphes invariants d'échelle, présentent généralement une distribution des degrés suivant une loi puissance [130]. Ce type de réseau est caractérisé par quelques nœuds très connectés et une majorité faiblement connectée.

Lorsque seules les relations hétérosexuelles sont considérées, le graphe est dit bipartite, c'est-à-dire que l'ensemble des individus peut être divisé en deux sous-ensembles, sans connexion au sein de chaque sous-ensemble. Le coefficient de *clustering*, c'est-à-dire la proportion de triplets connectés, est donc toujours nul dans cette configuration.

6. Analyse d'un réseau de contacts pour comprendre les infections multiples

Très peu d'études analysent l'impact du réseau de contacts sexuels sur la transmission de pathogènes multiples. De plus, la plupart des travaux se sont concentrés sur deux agents pathogènes seulement qui sont soit en compétition soit en synergie. La compréhension du rôle du réseau de contacts dans la diversité des pathogènes reste incomplète. Ainsi, il a été montré que la structure du réseau peut influencer non seulement la diffusion des pathogènes mais aussi les interactions entre ces pathogènes et leur diversité [131]. Notamment, un réseau composé de contacts hétérogènes monogames pourrait faciliter la coexistence à long terme de deux agents pathogènes s'excluant mutuellement et ayant un nombre de reproduction de base différent. Chaque pathogène serait alors prédominant dans une partie spécifique de la population en fonction des caractéristiques des individus : l'agent pathogène hautement transmissible dominerait dans le groupe à haut risque alors que l'agent pathogène faiblement transmissible dominerait dans le groupe à faible risque, où les liens sexuels persistent plus longtemps [131].

Quelques travaux ont étudié l'impact de la structure du réseau sur le maintien de la diversité de pathogènes multi-souches. Ainsi, une étude de modélisation suggère qu'une structure de réseau de type communautaire, c'est-à-dire un réseau composé de plusieurs groupements de nœuds densément connectés entre eux, jouerait un rôle limité dans le maintien de la diversité [132]. En revanche, la structure du réseau semble avoir un impact sur la phylogénie des agents pathogènes. En effet, une étude de simulations a permis d'étudier la propagation de plusieurs souches sur des réseaux de contacts de structures différentes. Les résultats montrent qu'un réseau composé de degrés hétérogènes génère une plus grande diversité des souches phylogénétiques qu'un réseau composé de degrés plus homogènes, lorsque la structure de contacts est statique [133].

Ces quelques éléments démontrent l'importance de considérer et d'analyser la structure du réseau de contacts dans la modélisation pour aider à mieux comprendre comment les pathogènes se répandent sur le réseau et coexistent, quel que soit leur mode d'interaction.

III. Revue de l'utilisation des modèles mathématiques pour l'étude de la transmission de HPV et choix de modélisation

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les modèles mathématiques peuvent avoir de nombreuses utilités. Dans cette partie, nous allons dans un premier temps recenser pour quels usages les modèles mathématiques sur HPV ont été développés. Nous détaillerons ensuite les choix de modélisation et les hypothèses sous-jacentes des modèles pour formaliser les processus liés à la transmission et à l'infection par HPV.

Pour justifier au mieux mon propos dans cette partie, j'ai réalisé une revue de la littérature afin d'identifier toutes les publications concernant les modèles dynamiques de l'infection à HPV. La recherche a été effectuée en sondant la base de données Medline jusqu'au 20 novembre 2020 avec la combinaison de termes suivante :

```
(model[Title/Abstract] OR models[Title/Abstract] OR "models, theoretical"[MeSH Terms] OR
"models, biological"[MeSH Terms] OR modeled [Title/Abstract] OR modelled[Title/Abstract]
OR stochastic[Title/Abstract] OR "stochastic processes"[MeSH Terms] OR
deterministic[Title/Abstract] OR "individual-based"[Title/Abstract] OR
prediction[Title/Abstract] OR simulation[Title/Abstract] OR "computer-
generated"[Title/Abstract] OR "computer simulation"[MeSH Terms] OR
computer[Title/Abstract] OR computational[Title/Abstract] OR mathematical[Title/Abstract]
OR modeling[Title/Abstract] OR modelling[Title/Abstract] OR predict*[Title/Abstract] OR
"agent-based"[Title/Abstract]) AND (dynamic[Title/Abstract] OR dynamics[Title/Abstract] OR
dissemination[Title/Abstract] OR disseminate[Title/Abstract] OR disseminates[Title/Abstract]
OR disseminated[Title/Abstract] OR propagation[Title/Abstract] OR
propagations[Title/Abstract] OR propagate[Title/Abstract] OR propagates[Title/Abstract] OR
propagating[Title/Abstract] OR propagated[Title/Abstract] OR propagative[Title/Abstract]
OR transmission[Title/Abstract] OR transmitting[Title/Abstract] OR
transmitted[Title/Abstract] OR transmissibility[Title/Abstract] OR spread[Title/Abstract] OR
diffusion[Title/Abstract] OR diffused[Title/Abstract] ) AND (papillomavirus[Title/Abstract] OR
HPV [Title/Abstract]) NOT (workshop[Title/Abstract] OR "feasibility study"[Title/Abstract] OR
pilot study*[Title/Abstract] OR PCR [Title/Abstract] OR DNA[Title/Abstract] OR "meta-
analyses"[Title/Abstract]OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR blood [Title/Abstract] OR
classification*[Title/Abstract] OR survey[Title/Abstract])
```

La sélection des études pertinentes a été effectuée en trois étapes, d'abord à partir des titres, puis des résumés et enfin des textes complets des articles. Les critères d'exclusion et les effectifs à chaque étape de la sélection des articles sont détaillés dans la Figure III.1. Au final, 186 publications ont été identifiées comme présentant des travaux de modélisation de l'infection

à HPV, que ce soit de nouveaux modèles ou des modèles existants adaptés aux besoins de l'étude.

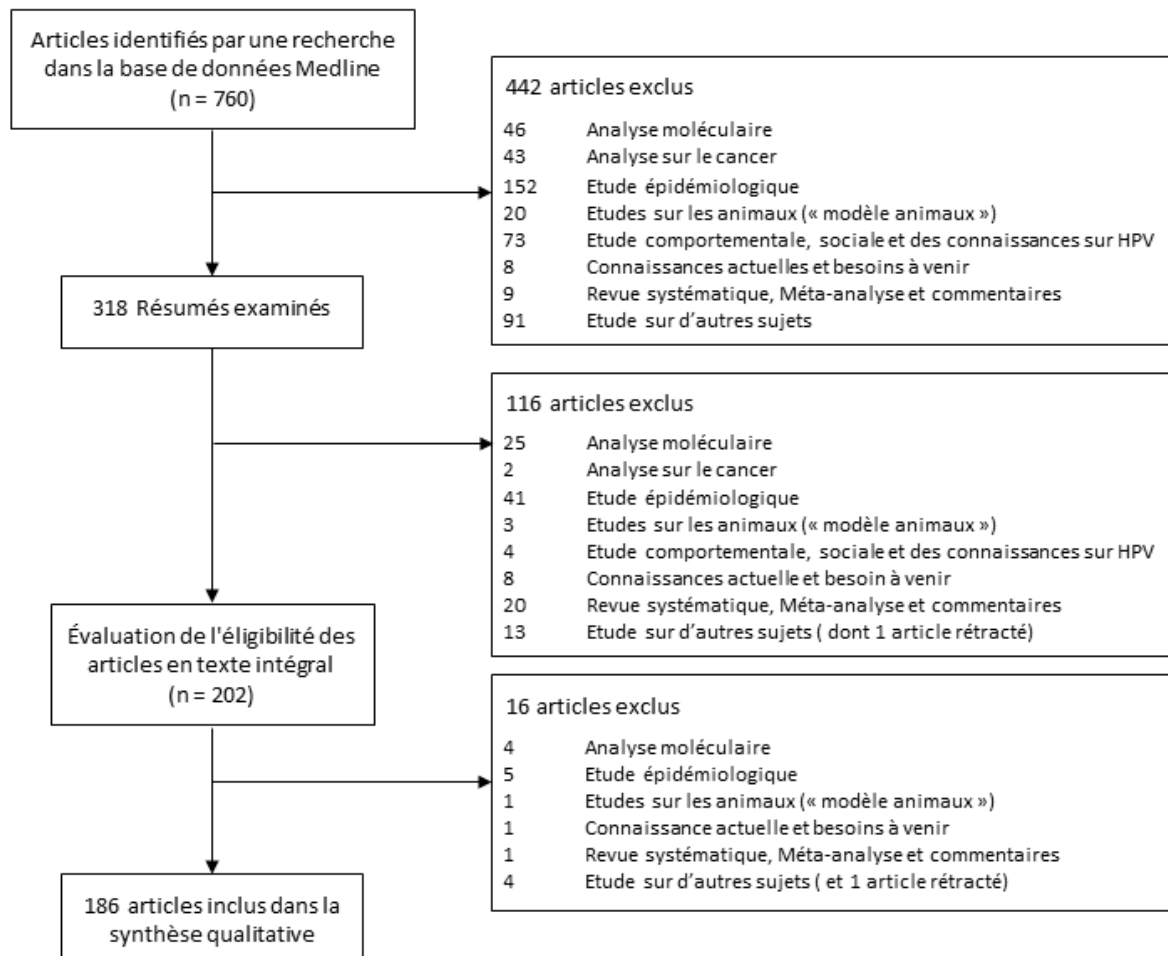


Figure III.1. Diagramme PRISMA détaillant la sélection des articles de modèles mathématiques qui ont examiné la dynamique des infections à HPV
PRISMA *Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis* [134]

A. Pour quel(s) usage(s) les modèles HPV ont-ils été développés ?

La littérature sur la modélisation mathématique de l'infection à HPV est devenue très abondante suite au développement des vaccins. Comme en atteste la Figure III.2, le nombre de publications a commencé à augmenter autour des premières introductions des vaccins bi- et quadrivalent avec en moyenne 14 publications par an. La volonté d'anticiper l'impact des mesures de prévention a poussé les modélisateurs à explorer aussi l'histoire naturelle de l'infection à HPV et les spécificités écologiques de ces virus.

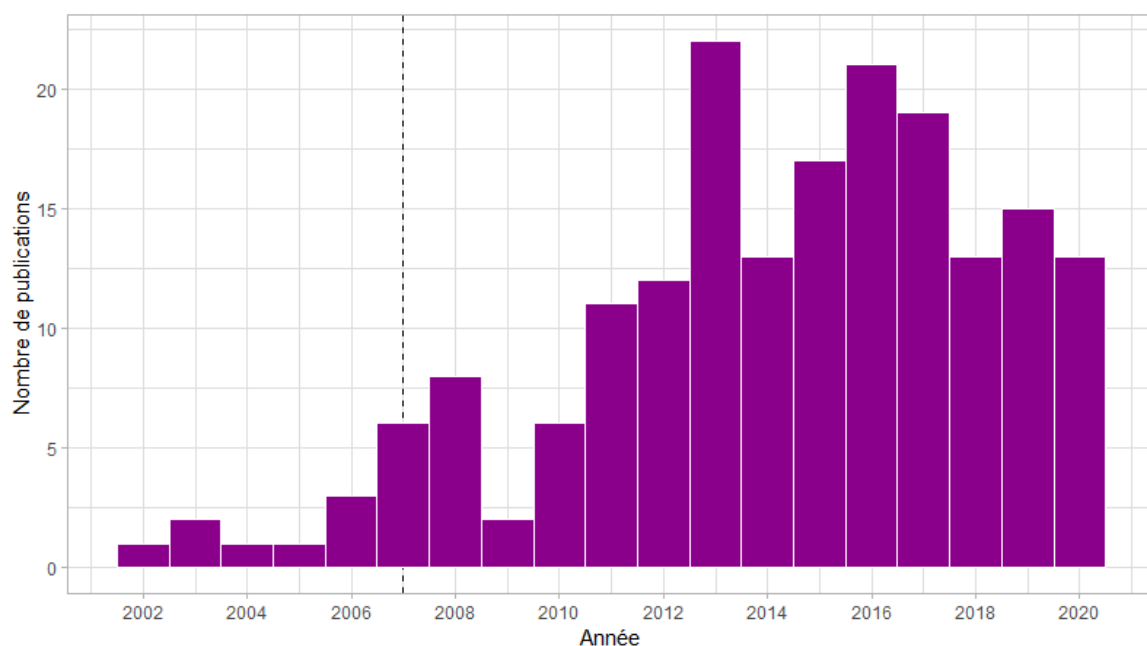


Figure III.2. Evolution depuis 2002 du nombre de publications portant sur la modélisation mathématique de la dynamique des infections à HPV.
La ligne verticale en pointillés représente la date d'introduction des vaccins bi- et quadrivalent dans le monde.

Les publications de modélisation mathématique de l'infection à HPV peuvent être réparties en quatre catégories distinctes d'usage (Figure III.3) :

- Les modèles évaluant le rapport coût-efficacité de la vaccination et/ou du dépistage (37,1 % des publications)
- Les modèles évaluant l'efficacité de la vaccination et/ou du dépistage (34,9 %)
- Les modèles portant sur la compréhension du virus, du processus d'infection, de la transmission et des comportements avec ou sans médicament contre HPV (22,0 %)
- Les modèles portant sur l'étude de l'évolution des génotypes, des co-infections (génotypes HPV entre eux ou avec le VIH) et la coexistence des types (5,9 %)

Sur les 186 publications, 134 (72,0 %) ont un lien avec la vaccination en population.

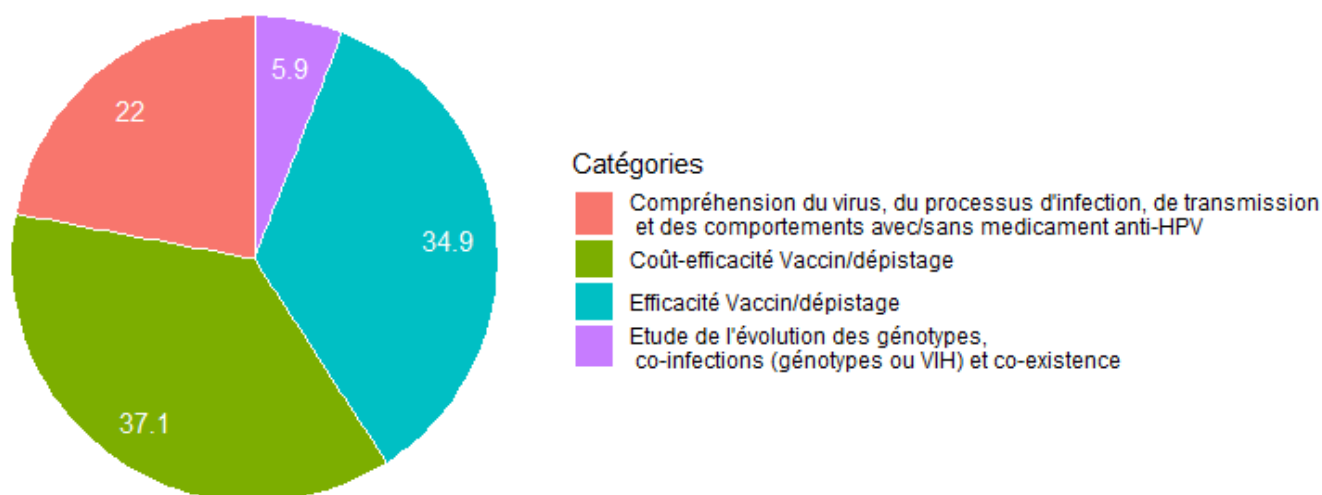


Figure III.3. Répartition des modèles mathématiques sur HPV en fonction de leur usage
Proportion dans chaque catégorie (en % sur 186 publications).

1. Simulation de scénarios pour la prévention de l'infection et des cancers associés aux infections à HPV

Jusqu'à aujourd'hui, un peu plus de deux tiers des modèles mathématiques sur HPV sont destinés à l'évaluation de l'efficacité ou du coût-efficacité de la vaccination et/ou du dépistage sur les infections à HPV [135–142]. Ces modèles sont devenus de plus en plus complexes au cours du temps, intégrant une modélisation détaillée de la transmission et de la progression de l'infection vers des maladies associées à HPV. Les modèles qui prennent en compte à la fois la vaccination et les politiques de dépistage permettent de mesurer l'impact de l'association des mesures de prévention de l'infection à HPV sur l'incidence des cancers [138, 143, 144]. Le nombre important de publications concernant l'efficacité de mesures de prévention s'explique par deux facteurs. Tout d'abord, comme les contextes socio-économiques varient selon les pays, soit les modèles de transmission de HPV ont été développés et utilisés pour un pays en particulier [138, 145, 146], soit ils ont été calibrés et adaptés aux données épidémiologiques, sociales et/ou économiques et aux stratégies de prévention de différents pays [144, 147]. Par ailleurs, différentes stratégies d'introduction du vaccin ont pu être simulées grâce à la modélisation afin de mesurer laquelle serait la plus adaptée pour réduire la prévalence des HPV et l'incidence des cancers associés. Les modèles ont permis d'évaluer des stratégies différant sur les critères suivants :

- **Age de la population cible de la vaccination en fonction de la durée de protection du vaccin.** Des questions sur l'âge des jeunes filles ciblées par la vaccination se sont posées notamment en fonction de la durée de protection du vaccin. Günther *et coll.* ont pu montrer par exemple que, si la protection de la vaccination ne dure que 10 ans, il est plus efficace de vacciner les adolescent(e)s que les petites filles ou les garçons [148].

- **Vaccination par cohorte d'âge *versus* multi-cohortes.** La vaccination par cohorte d'âge consiste à ne vacciner que les individus d'un âge défini (par exemple les jeunes filles de 11 à 14 ans révolus) durant une année. Par opposition, la vaccination multi-cohortes consiste à vacciner des individus de différents âges (en ajoutant par exemple un rattrapage chez les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus). Selon le modèle international de Jit *et coll.*, la vaccination de plusieurs cohortes d'âge augmenterait l'efficacité de la vaccination [149]. Néanmoins, selon une étude britannique, vacciner les femmes déjà infectées pourrait réduire le rapport coût-efficacité du vaccin, en particulier si l'immunité naturelle de l'infection protège contre la réinfection [150]. D'après ces deux positionnements, il semble envisageable de vacciner plusieurs cohortes d'âge, en particulier au moment de l'introduction du vaccin, pour augmenter plus rapidement la couverture vaccinale de la population. Néanmoins, il paraît plus judicieux de vacciner avant tout risque d'infection, c'est-à-dire avant le premier rapport sexuel, pour s'assurer d'une bonne protection.

- **Nombre de doses.** Au début de la commercialisation des vaccins bi- et quadrivalent, le schéma vaccinal recommandé comprenait trois doses. Rapidement, des données supplémentaires ont cependant suggéré que deux doses pourraient être suffisantes pour assurer une protection [151]. Des travaux de modélisation ont alors permis d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'administration de deux en comparaison à trois doses. Jit *et coll.* ont ainsi mis en évidence que la vaccination avec deux doses était l'option la plus rentable, à condition que la protection dure au moins 20 ans [152]. Leurs résultats sont donc dépendants des hypothèses sur la durée de protection en fonction du nombre de doses administrées et de l'âge d'administration.

- **Choix du vaccin bivalent, quadrivalent ou nonavalent.** Plusieurs modèles ont d'abord comparé les vaccins bivalent (anti-HPV 16 et 18) et quadrivalent (anti-HPV 16, 18, 6 et 11) développés au même moment. Jit *et coll.*, en testant différentes durées de protection des

vaccins, montrent que, pour que les deux vaccins aient le même rapport coût-efficacité, il faut que le bivalent, ne protégeant pas contre les verrues ano-génitales, soit moins cher que le quadrivalent [139]. Par la suite, le vaccin nonavalent protégeant contre 5 HPV à haut risque supplémentaires (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) a aussi été pris en compte dans les modélisations. Leurs résultats suggèrent qu'une vaccination universelle (des filles et des garçons) par le vaccin nonavalent entraînerait une plus grande réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus que les vaccins bivalent et quadrivalent [140, 144]. De plus, Tay *et coll.* montrent que vacciner toutes les adolescentes de 11-12 ans avec deux doses de vaccin serait très coût-efficace à Singapour [153]. Enfin, en Australie, un modèle a mesuré l'impact des vaccins successifs recommandés dans la population en suggérant que, si les couvertures vaccinale et de dépistage étaient maintenues, l'Australie pourrait ne plus avoir de cas incidents de cancer du col de l'utérus dans les 20 prochaines années [69].

- Vaccination des filles seulement *versus* vaccination universelle (filles et garçons).

Comme c'est le lien entre infection à HPV et cancer du col de l'utérus qui a mené au développement des vaccins anti-HPV, les recommandations de vaccination ont d'abord concerné uniquement les femmes dans de nombreux pays. Néanmoins, l'infection étant sexuellement transmissible, la question de vacciner les garçons se pose pour protéger les filles indirectement par immunité de groupe et protéger les garçons directement des infections ano-génitales et des cancers associés aux infections. Les modèles qui se sont intéressés à cette question suggèrent une incrémentation assez faible du bénéfice sur l'infection à HPV [154], sur l'incidence de cancer du col de l'utérus chez la femme [142, 148, 155–157] et sur l'incidence des cancers liés à l'infection à HPV chez la femme et chez l'homme [156]. Bogaards *et coll.* précisent qu'il est plus efficace pour prévenir l'infection à HPV d'augmenter la couverture vaccinale chez les femmes que d'ajouter au programme actuel la recommandation de vacciner les garçons [154]. Au Danemark, les modélisateurs montrent que la vaccination universelle est coût efficace et permettrait de prévenir plus rapidement des infections ano-génitales et des cancers associés aux infections chez les femmes et les hommes [142].

- Couverture vaccinale et immunité de groupe. Dans le cas de la vaccination, l'immunité de groupe ou collective correspond à la protection indirecte d'une certaine proportion de la population par les personnes vaccinées. On dit notamment qu'on a atteint l'immunité de

groupe de la population lorsqu'une couverture vaccinale inférieure à 100 % suffit à protéger l'ensemble de la population. Simuler des valeurs croissantes de couverture vaccinale dans un modèle dynamique peut être intéressant pour détecter à partir de quelle proportion de la population vaccinée une immunité de groupe se produit et quelle couverture vaccinale il faudrait atteindre pour protéger toute la population. S'agissant d'une IST contre laquelle la vaccination n'a d'abord été proposée qu'aux jeunes filles, une immunité de groupe apparaît dès 30 % de couverture vaccinale des jeunes filles, immunité qui bénéficie principalement aux femmes plus âgées (non ciblées par la vaccination) et aux hommes selon des modèles simulant des populations hétérosexuelles [158–160]. Après la commercialisation des vaccins bi- et quadrivalent, des modèles mathématiques ont aussi été développés pour permettre de mieux comprendre l'effet réel de la vaccination, notamment en fonction des variations régionales de couverture vaccinale. Par exemple, une analyse réalisée en Suisse montre que les variations de couverture vaccinale entre cantons diminuent légèrement l'effet global de la vaccination sur la prévalence de HPV 16 par rapport à une couverture vaccinale homogène sur le territoire [161].

- **Dépistage associé.** La vaccination a généralement été introduite dans un contexte où des recommandations de dépistage du cancer du col de l'utérus préexistaient. Pour mesurer l'impact de la vaccination sur l'incidence de cancer, une part importante des modèles ont donc pris en compte non seulement l'évolution de l'infection en lésions précancéreuses puis en cancer mais aussi les mesures de dépistage en vigueur au moment de l'introduction de la vaccination [69, 136, 138, 139, 144, 145, 150, 162]. Des modèles ont également permis d'évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité de modifications des recommandations de dépistage, notamment suite à la mise sur le marché des tests HPV [163]. De plus, Hall *et coll.*, comme ils l'avaient fait pour l'introduction du vaccin nonavalent après les vaccins bi- et quadrivalent, ont pris en compte la modification des recommandations de dépistage pour mesurer l'impact de ces évolutions sur l'incidence des cancers [69].

- **Désignation du génotype causal.** La détection des génotypes peut aussi avoir un impact sur la mesure de l'efficacité vaccinale en population, en particulier sur l'incidence de cancers. Comme le mettent en évidence Choi *et coll.*, il y a un risque de *unmasking*, c'est-à-dire de détecter davantage de génotypes non vaccinaux dans les lésions précancéreuses et cancéreuses [164]. En effet, lors d'un dépistage, l'ADN de plusieurs génotypes HPV oncogènes

peut être détecté dans un échantillon alors que seulement un génotype est responsable d'une lésion cervicale. Si l'attribution du génotype causal de la lésion avant l'introduction du vaccin se faisait préférentiellement pour un génotype vaccinal, une augmentation de l'incidence de cancer dû aux génotypes HPV non vaccinaux pourrait apparaître lorsque la vaccination aura fait diminuer l'incidence de cancers par les génotypes vaccinaux.

En conclusion, quels que soient les critères considérés, ces études nombreuses et variées ont joué un rôle majeur dans l'évaluation de l'impact de la vaccination et des mesures de prévention associées à l'échelle de la population. Néanmoins la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection à HPV et les hypothèses de modélisation qui en découlent peuvent avoir un impact sur les résultats de ces travaux de modélisation.

2. Compréhension des mécanismes de l'infection

Anticiper l'impact de la vaccination nécessite de bien comprendre la biologie de la transmission du virus. Ainsi, c'est dans le cadre de la mise en place de la vaccination que se sont développés la plupart des modèles mathématiques cherchant à mieux comprendre les mécanismes biologiques complexes et la dynamique des infections. Ils représentent 22 % des modèles identifiés. Comme l'information sur certains paramètres biologiques ne peut être mesurée directement à partir de données empiriques, la modélisation mathématique aide à mieux comprendre les différentes étapes du processus régissant l'infection.

Bogaards *et coll.* se sont notamment intéressés à la transmissibilité des HPV et à la résistance naturelle à l'infection, identifiées comme des facteurs déterminants pour évaluer l'impact de la vaccination sur la diffusion de l'infection dans la population [165]. Leurs résultats montrent une forte transmissibilité des HPV et une perte progressive de l'immunité spécifique à chaque génotype au fil du temps. Ils recommandent donc une couverture vaccinale importante pour réduire l'incidence de cancer du col de l'utérus [165].

Au-delà de cette étude néerlandaise [165], la question de l'efficacité de la réponse immunitaire et de la mémoire immunitaire pour protéger contre une réinfection revient régulièrement dans des publications de modélisation comparant différentes hypothèses d'immunité naturelle, par

exemple à vie pour une proportion définie de la population ou durant un intervalle de temps [159, 164–167]. Ainsi, plusieurs modèles suggèrent que la diminution de la prévalence de l'infection à HPV après le pic d'infection chez les 20-24 ans ne peut pas s'expliquer uniquement par l'activité sexuelle et le dépistage et que l'hypothèse d'une immunité naturelle partielle contre la réinfection est nécessaire pour reproduire les données [165–167].

3. Étude écologique prenant en compte la diversité des génotypes

Les vaccins anti-HPV n'incluant qu'une fraction des HPV circulant dans la population, de nouvelles questions d'ordre écologique se sont posées au moment de leur introduction. Notamment, une meilleure compréhension des processus se produisant au cours d'une co-infection participerait aussi à mesurer de façon plus précise l'impact de la vaccination sur l'ensemble des prévalences de génotypes HPV. Quelques modèles se sont intéressés à cette question des co-infections ainsi qu'aux raisons de la coexistence de nombreux génotypes (5,9 % des modèles identifiés).

Tout d'abord, la modélisation peut contribuer à une meilleure compréhension des résultats d'études observationnelles sur les co-infections. En particulier, Malagon *et coll.*, ont utilisé un modèle mathématique pour mettre en évidence un biais dans les résultats d'analyses de *clustering* des génotypes HPV [168]. Leurs simulations montrent que le fait d'observer des infections multiples est fortement corrélé aux périodes à risque d'acquisition simultanée de plusieurs génotypes. Par opposition aux périodes de célibat où le risque est nul, le fait d'avoir un nouveau partenaire correspond à une période à risque d'acquisition accrue du ou des génotypes du partenaire s'il est infecté. Si le partenaire est infecté par plusieurs génotypes, il y a de fortes chances qu'il les transmette tous dans un temps restreint. Comme les infections durent plusieurs mois, il est ainsi probable d'observer des co-infections sans qu'elles ne soient dues à des interactions génotypiques. Néanmoins, cette étude ne permet pas de conclure sur l'existence d'interactions biologiques entre les génotypes HPV.

Plusieurs travaux ont étudié les conditions de coexistence des génotypes dans la population et les modifications d'équilibre engendrées par la vaccination. Tout d'abord, selon Waters *et coll.*, une grande disparité dans la distribution des HPV associée à de faibles prévalences permettrait

d'expliquer l'absence d'exclusion compétitive entre les génotypes [169]. Elbasha et Galvani ont étudié les conditions de coexistence de deux génotypes à l'équilibre avant introduction du vaccin en fonction du nombre de reproduction de base de chacun des deux génotypes modélisés, c'est-à-dire pour chaque génotype le nombre d'infections secondaires générées par l'introduction d'un individu infecté [170]. Ils ont ensuite exploré comment les interactions potentielles entre génotypes pourraient améliorer ou diminuer l'efficacité des programmes de vaccination destinés à réduire la prévalence des génotypes HPV associés au cancer du col de l'utérus.

De leur côté, Orlando *et coll.* ont fait l'hypothèse d'un mécanisme différent d'infection entre les génotypes à haut risque pour le cancer et les génotypes à faible risque, chaque groupe touchant une population différente [171]. Les génotypes à faible risque produiraient beaucoup de virions permettant une transmission rapide dans une population avec une rotation de partenaires importante, avant clairance. Les génotypes à haut risque produiraient quant à eux peu de virions et seraient peu transmis, caractéristique d'une infection plus longue qui toucherait donc davantage une population avec des relations longues. La coexistence de ces deux populations de virus s'expliquerait donc par la coexistence de deux types d'activité sexuelle dans la population. Les auteurs suggèrent que l'élimination des génotypes à haut risque inclus dans le vaccin pourrait induire un remplacement génotypique, c'est-à-dire promouvoir d'autres génotypes à haut risque non vaccinaux.

Des travaux antérieurs de notre équipe, de Pons-Salort *et coll.* [172], ont examiné l'influence des dynamiques de co-infection (élimination simultanée ou séquentielle des co-infections) sur l'évolution des prévalences non-vaccinales après la vaccination et abordé aussi la question du remplacement génotypique. Ils montrent que les hypothèses décrivant la dynamique de l'infection influencent fortement l'évolution des prévalences des génotypes vaccinaux. L'évolution de la prévalence des génotypes non-vaccinaux sous l'hypothèse de clairance séquentielle dépend de la nature des interactions entre génotypes vaccinaux et non vaccinaux, réduisant ou favorisant l'acquisition par l'un ou l'autre. Dans le cas de la clairance simultanée, un remplacement génotypique est toujours observé quelle que soit la nature de l'interaction entre les génotypes.

Enfin, s'appuyant sur des hypothèses écologiques, Murall *et coll.* se questionnent sur une réponse évolutive des génotypes à la pression de sélection imposée par la réponse immunitaire induite par la vaccination [173]. Ils font l'hypothèse d'un mécanisme par lequel le vaccin favoriserait une expression oncogène plus élevée, c'est-à-dire que le vaccin induirait chez le virus la capacité d'augmenter sa charge virale et d'infecter une large population de cellules avant d'être éliminé par le vaccin, améliorant ainsi ses chances de transmission. Cette stratégie permettrait d'augmenter la circulation du virus entre les hôtes ayant un nombre moyen à élevé de partenaires sexuels même s'ils sont vaccinés.

B. Choix méthodologiques et de modélisation

Quelle que soit la question d'étude qui a conduit à la modélisation mathématique de HPV, les techniques de modélisation utilisées couvrent un large éventail de méthodes et les choix de modélisation peuvent avoir un impact sur les résultats obtenus [159].

Tout d'abord, on recense dans la revue de littérature 4 échelles de modélisation des HPV : l'échelle moléculaire, des tissus cellulaires, de l'hôte et des populations humaines, certains modèles combinant plusieurs échelles [174]. Pour ce qui est des trois échelles allant de la molécule à l'hôte, les modèles sont généralement dynamiques : j'ai pu identifier notamment des modèles compartimentaux stochastiques [175, 176], un modèle déterministe [177] et un modèle spatial et dynamique [178]. Compte tenu de leur faible nombre mais de leur grande diversité, nous laisserons ces études de côté pour nous concentrer sur les modèles prenant en compte la transmission de l'infection à HPV à l'échelle populationnelle (156 des 186 publications identifiées).

A cette échelle, une revue systématique des modèles de transmission des HPV publiés entre 2009 et 2015 a été effectuée par Brisson *et coll.* [160]. Ces auteurs ont comparé par méta-analyse les réductions relatives de prévalences avant/après introduction de la vaccination obtenues pour différentes couvertures vaccinales et mis en exergue une hétérogénéité substantielle des résultats [160]. Les variations concernent notamment la nature du modèle utilisé (déterministe ou stochastique), les processus de contact (hypothèses sur l'activité sexuelle, la formation et la dissolution des couples) et d'infection (transmission, clairance et

immunité naturelle), le nombre de génotypes HPV inclus dans le modèle et comment ils sont modélisés (groupés ou individuellement). De plus, les prévalences d'infection à HPV avant l'introduction de la vaccination sont variables entre les dix pays considérés (Australie, Canada, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Royaume-Uni et États-Unis).

Partant de ce constat, nous étayons par la suite la diversité d'une part des choix méthodologiques employés pour la modélisation, d'autre part des hypothèses et mécanismes considérés dans les modèles pour formaliser les processus à l'origine de la transmission et de l'infection par le virus.

1. Approches mathématiques utilisées

En considérant uniquement les modèles de transmission dynamique de HPV à l'échelle populationnelle, nous obtenons la répartition des approches présentée dans la Figure III.4.

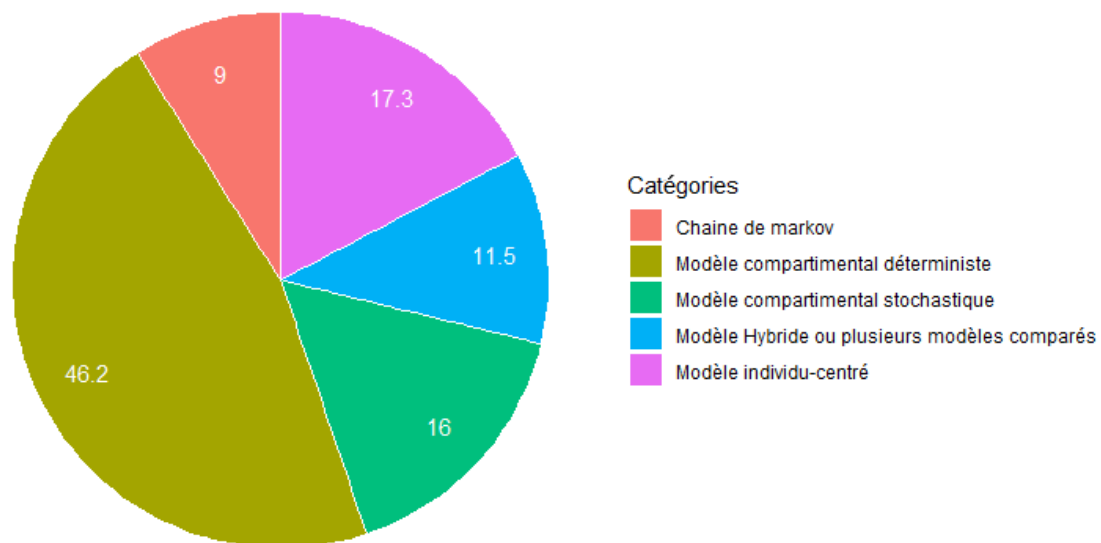


Figure III.4. Répartition des modèles publiés de transmission dynamique de HPV selon les approches de modélisation mathématique
Proportion dans chaque catégorie (en % sur 156 publications).

Pratiquement la moitié des publications considère un modèle compartimental déterministe, 16,0 % des publications, un modèle compartimental stochastique, 17,3 % un modèle individuel-centré et 9,0 % un processus sous forme de chaîne de Markov. Certains modèles considérés

comme hybrides combinent généralement une partie compartimentale pour la transmission des infections à HPV et une partie de modélisation individuelle stochastique pour l'infection et la progression vers le cancer du col de l'utérus [138, 164, 179]. Enfin plusieurs publications considèrent différents modèles dont ils comparent les résultats. Par exemple, Jit *et coll.* comparent un modèle compartimental stochastique et un modèle individu-centré et trouvent des résultats similaires quand ils explorent un scénario identique avec la même paramétrisation des données économiques pour une analyse coût-efficacité de deux ou trois doses du vaccin bivalent [152].

2. Hypothèses sur les mécanismes considérés

Dans cette sous-partie, nous nous concentrons sur les modèles compartimentaux et individu-centrés pour comparer leurs hypothèses sous-jacentes concernant les mécanismes nécessaires à la modélisation de la transmission et de l'infection à HPV. Etant donné leur intérêt spécifique pour la suite de ce travail, les caractéristiques et les choix de modélisation effectués dans les modèles individus-centrés publiés à ce jour sont détaillés dans le Tableau A.1 présenté en annexe.

a. Choix relatifs à la démographie

Une grande majorité des modèles de transmission de l'infection à HPV, compartimentaux comme individu-centrés, sont structurés par sexe (pour les modèles hétérosexuels) et par âge. Lorsque les modèles simulent un large intervalle d'âge, un taux de mortalité est souvent appliqué. Par ailleurs, Johnson *et coll.* ont pris en compte des disparités par ethnicité des comportements des femmes envers la vaccination et le dépistage, ainsi que de l'incidence de cancers du col de l'utérus, pour mesurer l'impact de la vaccination sur le développement de cancers associés à l'infection à HPV en Angleterre [180].

b. Modélisation des contacts entre individus

Comme le virus considéré ici se transmet par voie sexuelle, un aspect critique du modèle concerne la modélisation des contacts sexuels. Une modélisation précise de ces contacts peut avoir un impact sur la qualité de la reproduction des prévalences d'infection à HPV par âge.

Dans le cas des modèles compartimentaux, la transmission est définie selon une force d'infection pouvant prendre en compte différentes caractéristiques des individus, comme l'âge, le niveau d'activité sexuelle, etc. La modélisation individu-centrée permet quant à elle de prendre en compte les caractéristiques de l'association entre les individus dans le temps telles que la durée de partenariat. La transmission du virus n'est donc possible que si l'individu susceptible à un génotype HPV est en couple avec un partenaire infecté par ce génotype.

Que la modélisation soit compartimentale ou individu-centrée, il est possible de préciser les modalités suivantes relatives aux contacts sexuels :

- **Age au premier rapport.** L'âge au premier rapport peut être pris en compte aussi bien dans les modèles compartimentaux que dans les modèles individu-centrés. Dans les modèles compartimentaux, la stratification par âge et par classe d'activité sexuelle permet de prendre en compte la proportion d'individus actifs et donc à risque d'acquérir un HPV par groupe d'âge [138]. Dans un modèle agent, une date de premier rapport ou une durée à l'issue de laquelle l'individu va chercher un premier partenaire peut être définie par tirage au sort dans une loi de probabilité permettant de tenir compte des différences entre hommes et femmes [166, 180].
- **Comportement sexuel.** Des niveaux ou des groupes d'activité sexuelle sont généralement pris en compte pour modéliser l'hétérogénéité des profils que ce soit dans les modèles déterministes ou agents. Le nombre de niveaux ou de groupes, définis en fonction du nombre de partenaires annuel ou sur la vie ou/et sur la durée des relations, varie généralement de deux à quatre [58, 141, 162]. Dans le cadre des modèles compartimentaux, deux options ont été envisagées. Soit le modèle est structuré selon l'activité sexuelle ; ainsi, lorsqu'un individu a un nouveau partenaire, il change de compartiment [135]. Soit la force d'infection dépend formellement du niveau d'activité sexuelle ; ainsi une proportion de la population ayant un nombre limité de partenaires a une probabilité faible de passer des compartiments « susceptible » à « infecté » alors que le reste de la population, qui a un nombre de partenaires plus élevé, a une probabilité plus importante de devenir infecté [138].
- **Différences d'âge entre les partenaires.** L'âge du partenaire peut aussi jouer un rôle dans le risque d'infection puisque nous avons vu que, dans le cas de l'infection à HPV, la prévalence chez les jeunes filles est plus élevée chez les 20-24 ans que dans les autres classes d'âge [56].

De plus, les enquêtes suggèrent, selon les populations étudiées, des différences d'âge au sein des couples hétérosexuels : en France il a été rapporté que les hommes sont souvent un peu plus âgés que leur partenaire [116]. L'âge de l'individu et de son/sa partenaire sont souvent pris en compte dans la formation des couples et/ou dans le risque d'acquisition d'un HPV [144, 150, 154, 181].

- **Mélange entre les groupes d'activité sexuelle.** Une matrice de mélange entre les groupes correspond aux probabilités qu'une femme d'âge et de niveau d'activité sexuelle donnés rencontre un homme d'âge et de niveau d'activité sexuelle identique ou différent. Lorsque des différences d'âge et/ou d'activité sexuelle entre les partenaires hommes et femmes sont prises en compte dans la formation des couples ou dans la force d'infection, les études définissent généralement de telles matrices de mélange [143, 144, 150, 154, 159, 166, 180, 181].
- **Probabilité de transmission.** La probabilité de transmission dépend des hypothèses de modélisation des contacts. En particulier lorsque les partenaires sont en contact de façon ponctuelle comme dans les modèles compartimentaux de Turner *et coll.* et de Vanska *et coll.* [135, 150], la probabilité de transmission peut être définie par partenaire. Dans le cas des modèles agents, où une durée de partenariat est modélisée, la probabilité de transmission peut être définie par acte sexuel [141, 144, 166, 180]. Notons que, contrairement à d'autres IST (VIH en particulier), un seul modèle ici prend en compte l'usage du préservatif et montre que cela ne permet pas de mieux reproduire les données observées, l'usage du préservatif ne réduisant en réalité que faiblement la transmissibilité du HPV [182].

La modélisation compartimentale ne permettant pas de distinguer les comportements et trajectoires entre un individu et un autre, les individus formant un couple ne peuvent être caractérisés que par la définition du compartiment auquel ils appartiennent. A l'inverse, les modèles agents permettent d'intégrer une information plus fine dans la modélisation des partenariats considérant en plus :

- **Recherche de partenaires.** Modéliser la recherche de partenaires et la formation des couples peut s'avérer complexe. Parmi les modèles hétérosexuels, certains ont fait le choix de modéliser la recherche d'un partenaire uniquement du point de vue des femmes [144, 159, 180], d'autres

uniquement par les hommes [143], d'autres enfin l'ont implémenté sans distinction chez les hommes et les femmes [141, 166]. Il ne semble pas évident de mesurer l'impact de ce choix de modélisation sur le processus de couple en lui-même mais il peut impliquer différentes hypothèses dans la construction du processus. Dans ces modèles, pour un individu donné, la recherche du partenaire se fait principalement selon son sexe, son âge et la disponibilité du candidat au couple (s'il n'a pas déjà un partenaire) lorsque les couples sont définis de façon séquentielle.

- **Partenaires séquentiels ou concurrentiels.** Deux modèles agents autorisent la concurrence des partenaires, avec par exemple un nombre maximum fixé à deux [141, 143].
- **Formation et séparation des couples.** Après avoir identifié un partenaire, une durée de couple est définie. Elle est souvent tirée aléatoirement dans une loi de probabilité normale [141, 143] ou exponentielle [166]. Elle peut aussi être tirée dans des intervalles de temps en fonction du type de relation (occasionnelle, longue, pour la vie) et peut dépendre de l'âge des partenaires au début de la relation [144, 159, 180].

c. Paramètres concernant l'histoire naturelle de l'infection à HPV

La connaissance de l'histoire naturelle de l'infection à HPV, issue par exemple des études biologiques et épidémiologiques, étant encore parcellaire, une partie non négligeable des processus en jeu reste encore peu comprise. Dans ce cadre, la conception de modèles mathématiques requiert de faire des choix et des hypothèses fortes sur l'histoire naturelle de l'infection ou sur l'écologie du virus. Ces choix de modélisation peuvent avoir un effet plus ou moins marqué sur les résultats des simulations [159]. Ils peuvent aussi dépendre des objectifs pour lesquels le modèle a été développé.

- **Modélisation des génotypes considérés, individuellement ou par groupe.** Le nombre de génotypes inclus dans les modélisations varie largement selon les études. Avec l'introduction des vaccins contre au moins HPV 16 et 18, ces deux génotypes sont le plus souvent modélisés, soit seuls [166], soit en présence d'autres génotypes [141]. Ces derniers peuvent alors être

modélisés individuellement [58, 135, 159, 165, 170, 181] ou par groupe [139, 145, 150, 183, 184]. Le regroupement des génotypes permet de simplifier les modèles si cela n'affecte pas les résultats.

- **Transmission du virus.** De façon similaire, la définition d'un taux de transmission peut être par génotype ou par groupe de génotype. Lorsque les génotypes sont modélisés de façon groupée, il va de soi qu'un seul taux de transmission est défini. Lorsque les génotypes sont modélisés de façon séparée, ils peuvent avoir chacun un taux de transmission ou un taux par groupe. Par exemple, Olsen *et coll.* proposent un taux de transmission pour HPV 6, 11 et 16 groupés et un autre uniquement pour HPV 18 [141]. Certains travaux de modélisation ont fait le choix de considérer des taux de transmission différents selon le sexe des individus ainsi que le sens de la transmission, de l'homme à la femme ou de la femme à l'homme [144, 159, 166, 180].
- **Modélisation des co-infections.** La modélisation de la co-infection, c'est-à-dire le fait qu'un individu soit infecté par deux génotypes au même moment, est un problème complexe en écologie des maladies infectieuses [185]. La modélisation groupée des génotypes rend difficile la prise en compte des co-infections entre génotypes du même groupe. Notamment, Goldhaber-Fiebert *et coll.* ont exclu la possibilité de co-infection entre les groupes de génotypes dans leur modèle [145]. Parmi les travaux modélisant les génotypes individuellement, certains ont autorisé les co-infections en supposant une totale indépendance dans l'histoire naturelle de ces infections à génotypes multiples [141, 144, 159, 166, 180]. D'autres ont considéré la co-infection et des processus d'interaction modifiant l'histoire naturelle de l'infection, par exemple en modifiant la clairance d'un ou des deux génotypes ou en autorisant une immunité croisée [170, 172, 186]. Pour ce qui est de la transmission simultanée de plusieurs génotypes, l'information n'est généralement pas disponible dans les publications.
- **Durée d'infection ou taux de clairance.** La durée d'infection par un génotype est souvent définie par un taux de clairance par année [144, 159, 180]. Dans les modèles compartimentaux, ce taux permet de déterminer le nombre d'individus qui quittent le compartiment infecté à

chaque instant. Comme déjà mentionné concernant le taux de transmission, la clairance peut également être définie spécifiquement par génotype, par âge et par sexe [143]. Il est également possible de définir la clairance du HPV à partir de la durée d'infection tirée aléatoirement, par exemple selon une loi de probabilité exponentielle [141].

- **Immunité naturelle.** De nombreuses questions se posent sur la capacité de l'immunité acquise naturellement suite à une première infection à protéger contre une infection secondaire. De nombreuses hypothèses ont été utilisées pour définir l'immunité naturelle acquise à la suite d'une infection [187]. Lorsque l'immunité naturelle a été prise en compte, elle a été définie par :

- Une probabilité d'acquérir une immunité avec une protection complète à vie [159, 162]
- Une protection partielle à vie [167, 188]
- Une protection décroissante dans le temps [58, 135, 150]
- Une protection acquise pendant une période définie [166]
- Une protection augmentant avec le nombre d'infections passées [143, 181]

D'après les connaissances actuelles sur l'immunité, il est difficile de dire si une hypothèse est meilleure qu'une autre. Néanmoins, Matthijsse *et coll.* ont montré dans leur modèle que l'hypothèse d'une immunité naturelle était nécessaire pour reproduire les prévalences d'infection à HPV par classe d'âge [166]. De plus, les travaux de Turner *et coll.* ont suggéré que considérer une immunité ou non peut avoir un impact en termes de recommandations de prévention, par exemple pour la vaccination des femmes déjà infectées [150].

- **Développement du cancer.** Quelle que soit la nature de modèle (agent comme compartimental), de nombreux modèles (101 sur les 156 publications identifiées) formalisent les étapes successives de l'infection jusqu'au développement du cancer. Ceux-ci prennent alors en compte les étapes de lésions précancéreuses, des CIN 1 à 3 puis du cancer avec des probabilités de régression à chaque étape de l'infection [58, 69, 136, 138, 144, 145, 180].

IV. Développement d'un modèle individu-centré de la co-circulation des génotypes HPV vaccinaux et non-vaccinaux sur un réseau de contacts sexuels

A. Introduction

Les modèles de transmission du HPV formalisant les interactions entre génotypes jusqu'ici publiés reposent sur l'hypothèse que les contacts sexuels sont homogènes [170, 172, 186], une hypothèse peu réaliste compte tenu des variations observées dans les enquêtes selon les individus et leur âge. Or il est possible que la diversité des comportements ait un impact marqué sur la dynamique de co-circulation des génotypes au niveau de la population puisqu'elle affecte le risque d'infection [189]. Par conséquent, une reproduction fidèle des comportements sexuels pourrait s'avérer essentielle pour interpréter correctement les observations sur les prévalences de HPV et fournir des projections plus précises des conséquences épidémiologiques et écologiques de la vaccination. Parmi les modélisations possibles, l'approche individu-centrée (modèle-agent ou IBM pour *individual based model*) paraît la plus à même de reproduire l'hétérogénéité des comportements individuels et de simuler leurs effets à l'échelle populationnelle [101]. Les IBM existants à ce jour n'ayant pas considéré d'éventuelles interactions entre génotypes [141, 143, 144, 159, 166, 180], nous avons entrepris de développer notre propre modèle et de l'adapter au contexte français. Dans cette première partie des résultats de la thèse, je présente un nouveau modèle individu-centré, développé pour reproduire la transmission des génotypes vaccinaux et non vaccinaux sur un réseau de contacts hétérosexuels réaliste.

B. Matériel et méthode

Nous détaillons tout d'abord la conception du modèle en partie inspirée du protocole ODD (pour *Overview, Design concepts, Details*) proposé par Grimm *et coll.* [190], puis sa paramétrisation et la calibration des paramètres. Nous présentons ensuite les choix de simulation et les calculs nécessaires pour analyser les sorties brutes du modèle présentées dans les résultats.

1. Vue d'ensemble du modèle

L'objectif général de ce modèle individu-centré est de simuler de façon stochastique la co-circulation de génotypes HPV vaccinaux (V) et non-vaccinaux (NV) en interaction sur un réseau de contacts hétérosexuels virtuel. Il est ensuite utilisé afin de comprendre comment la vaccination affecte la dynamique de l'infection, en particulier en présence d'une interaction

génomique. Ci-dessous, nous détaillons tout d'abord les caractéristiques des agents, puis le déroulement des processus principaux du modèle ; enfin, nous détaillons les choix réalisés concernant l'initialisation et les paramètres d'entrée du modèle.

2. Les agents et leurs caractéristiques

Chaque individu humain est explicitement modélisé et caractérisé par différents paramètres définis dans le Tableau IV.1. Un individu est caractérisé par son sexe, son âge, sa classe d'activité sexuelle (qui définit le nombre de partenaires qu'aura l'individu au cours de l'année), son statut de partenariat (en trois catégories : vierge, avec un partenaire, célibataire), son statut vaccinal et son statut d'infection pour chaque génotype g (en quatre catégories : susceptible, infecté, naturellement immunisé contre le génotype g , ou vacciné si g est un génotype V). Les statuts des individus peuvent évoluer à chaque pas de temps (semaine) via les processus de partenariat et d'infection aux HPV dans l'ordre présenté sur la Figure IV.1.

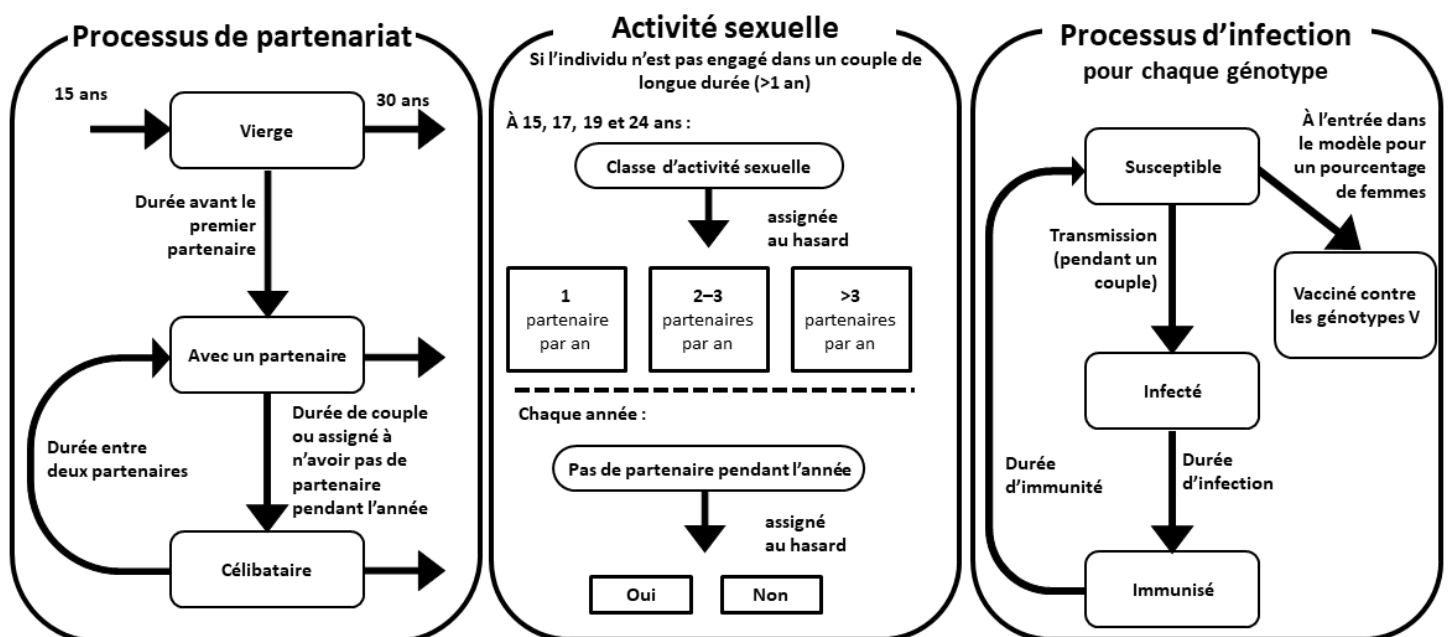


Figure IV.1. Schéma des processus de partenariat et d'infection aux HPV.

Le processus de partenariat est guidé par les règles d'activité sexuelle définissant les périodes actives et inactives des individus.

Tableau IV.1. Caractéristiques des individus

Variable	Type	Temps de mise à jour
Identifiant	Nombre	A l'initialisation de l'individu
Sexe	Booléen	A l'initialisation de l'individu
Age	Nombre d'années et de semaines	A chaque pas de temps (semaine)
Vacciné	Booléen	A l'initialisation de l'individu
Relié au processus de partenariat		
Classe d'activité sexuelle	Nombre	A 15, 17, 19 et 24 ans
Aucun partenaire prévu pendant l'année	Booléen	Chaque année
Statut de partenariat	Caractère	A chaque nouveau statut
Identifiant du partenaire	Pointeur	Au début et à la fin de chaque partenariat
Date de la fin du statut partenarial en cours	Nombre de semaines	A chaque nouveau statut
Compteur du nombre de partenaires dans l'année	Nombre	A chaque nouveau partenaire et remis à zéro chaque année
Compteur du nombre de partenaires depuis le début de l'activité sexuelle	Nombre	A chaque nouveau partenaire
Relié au processus infectieux – Pour chaque génotype g		
Statut infectieux	Booléen	A chaque début et fin d'infection
Date de la fin de l'infection	Nombre de semaines	A chaque nouvelle infection
Statut d'immunité naturelle	Booléen	A la fin de l'infection et à la fin de l'immunité naturelle
Date de la fin du statut d'immunité naturelle	Nombre de semaines	A la fin de chaque infection
Compteur du nombre d'infections	Nombre	A chaque nouvelle infection

3. Déroulement des processus

Du point de vue de l'algorithme du modèle, certains processus sont planifiés chaque semaine, d'autres annuellement, et se déroulent dans l'ordre suivant (certains sont détaillés par la suite) :

Liste des processus hebdomadaires : le premier jour de chaque semaine,

– Processus démographique

- Vieillissement d'une semaine des individus
- Dynamique de sortie et d'entrée des individus du modèle

– Processus de partenariat

- Mise à jour de la liste des célibataires

- Recherche d'un partenaire pour les célibataires → Définition de la durée de partenariat

- Séparation des partenaires → Définition des durées de célibat

– Processus infectieux

- Test de transmission pour chaque génotype g → Définition d'une durée d'infection

- Fin de l'infection → Définition d'une durée d'immunité naturelle

- Fin de l'immunité naturelle

Liste des processus annuels : le premier jour de chaque année _{t}

- **Remise à zéro des compteurs du nombre annuel de partenaires**

- **Changement de classe d'activité sexuelle**

– Dynamique de sortie et d'entrée des individus du modèle

Lorsqu'ils atteignent l'âge maximum $A_{\max}$, les individus quittent le modèle. Les individus qui quittent la population sont directement remplacés par de nouveaux individus d'âge minimum $A_{\min}$, ce qui permet de maintenir la population stable dans le temps. Les individus entrants voient leurs statuts et compteurs initialisés. Leur classe d'activité sexuelle qui définit le nombre de partenaires annuel et la date de recherche du premier partenaire est tirée au sort. De plus, si une campagne de vaccination est en cours à la date d'entrée d'une femme, celle-ci peut être vaccinée selon une probabilité définie par la couverture vaccinale ; la vaccination la protège alors contre les génotypes V avec une efficacité de 100 % jusqu'à la fin de son suivi.

– Recherche d'un partenaire pour les célibataires → Définition de la durée de partenariat

Chaque individu dans la liste de célibataires recherche un partenaire du sexe opposé en fonction de sa classe d'activité sexuelle et de son âge. Si aucun partenaire ne correspond aux critères de la recherche, l'individu reste célibataire pour ce pas de temps. S'il est resté célibataire depuis une période prédéfinie sans avoir trouvé de partenaire dans sa classe d'activité sexuelle, il est autorisé à effectuer des recherches dans d'autres classes d'activité sexuelle. Si plusieurs individus sont éligibles parmi les célibataires disponibles, le partenaire est tiré au sort de façon équiprobable. Les statuts de partenariat des deux partenaires concernés sont alors mis à jour et la date de fin du partenariat est définie. Chaque individu ne peut avoir qu'un partenaire à la fois.

– Séparation des partenariats → Définition des durées de célibat

Les partenaires qui ont atteint la fin de leur relation sont séparés et leur statut de partenariat est modifié. Chaque individu se voit définir une durée de célibat pendant laquelle il n'aura pas de partenaire. Il rejoindra la liste des célibataires à la fin de son temps de célibat.

– Test de transmission des génotypes → Définition d'une durée d'infection

Lorsqu'un individu qui a un partenaire est infecté par un ou plusieurs génotypes, ces génotypes peuvent être transmis à son/sa partenaire si il/elle n'est pas déjà infecté(e) ou immunisé(e) par ce génotype (naturellement ou par le vaccin) selon une probabilité de transmission supposant 2 actes sexuels par semaine en moyenne. Si le virus est transmis au partenaire, la durée d'infection de ce dernier est alors définie.

– Fin d'infection → Définition d'une durée d'immunité naturelle

Lorsque l'individu arrive à la fin de son état infectieux pour un génotype g , on suppose qu'il acquiert une immunité naturelle, conférant une protection totale contre le même génotype g pour une durée définie.

– Fin d'immunité naturelle

Lorsque l'individu arrive à la fin de son état immunisé pour un génotype g , il redevient pleinement susceptible à ce génotype g .

– Changement de classe d'activité sexuelle

Si un individu a 17, 19 ou 24 ans (qui correspondent aux bornes des classes d'âge considérées) et qu'il n'est pas engagé dans un partenariat de longue durée (c'est-à-dire >1 an), il peut être sélectionné au hasard pour être affecté à une nouvelle classe d'activité sexuelle selon la proportion d'individus dans chaque classe d'activité sexuelle par catégorie d'âge. De plus, chaque année, il peut être choisi au hasard selon une probabilité définie pour n'avoir aucun partenaire pendant cette année, quelle que soit sa classe d'activité sexuelle.

4. Modélisation des interactions entre génotypes

Une interaction est modélisée entre deux génotypes lorsque ceux-ci infectent simultanément un individu. On suppose que l'interaction affecte la durée d'infection. Ainsi, lorsqu'un individu déjà infecté par un génotype V est infecté de façon secondaire par un génotype NV , la durée

moyenne d'infection par le génotype NV est multipliée par un facteur γ , que l'on appelle la force de l'interaction. Une interaction compétitive réduit la durée d'infection du génotype NV, soit $\gamma < 1$, tandis qu'une interaction synergique allonge la durée d'infection, soit $\gamma > 1$ (Figure IV.2).

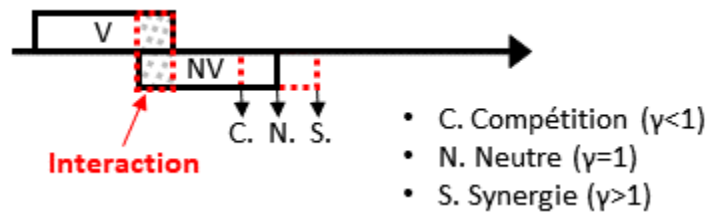


Figure IV.2. Représentation schématique du mécanisme d'interaction entre les génotypes V et NV affectant la durée d'infection.

Les flèches verticales indiquent la date de fin d'infection selon le sens de l'interaction.
 γ , force de l'interaction

D'autres hypothèses de mécanisme d'interaction ont également été considérées dans le cadre de cette thèse et seront précisées dans les parties suivantes.

5. Paramètres nécessaires à la simulation

Initialisation du modèle

L'initialisation se fait en plusieurs étapes successives. D'abord, les variables concernant l'ensemble de la population sont initialisées ; N individus sont ensuite créés et leurs statuts et compteurs sont initialisés. Pour chaque individu, on tire aléatoirement son sexe (distribution équiprobable) et son âge selon une loi uniforme entre l'âge minimum $A_{\min}$ et l'âge maximum $A_{\max}$. L'individu peut être infecté par un génotype V et/ou NV selon une probabilité donnée en respectant une proportion maximum de co-infections V/NV définie pour l'initialisation.

Entrée

Les paramètres d'entrée nécessaires (qui doivent obligatoirement être spécifiés) pour la simulation sont :

Paramètres globaux :

- Nombre d'individus de la population N
- Age minimum de la population $A_{\min}$ (en années)
- Age maximum de la population $A_{\max}$ (en années)
- Date d'introduction de la vaccination
- Couverture vaccinale

Paramètres de partenariat :

- Age moyen au premier partenaire (par sexe)
- Distribution de la proportion d'individus par classe d'activité sexuelle par sexe et par âge
- Durée moyenne de partenariat en fonction de la classe d'activité sexuelle (du sexe et de l'âge ; en semaines)
- Durée moyenne de célibat en fonction de la classe d'activité sexuelle (du sexe ; en semaines)

Paramètres associés à l'infection :

- Nombre de génotypes V et NV modélisés
- Probabilités de transmission moyenne des génotypes V et NV, β_V et β_{NV} (par contact sexuel)
- Durée d'infection moyenne, D_{INF} (en semaines)
- Proportion maximum de co-infection à l'initialisation
- Prévalence à l'initialisation (%)
- Durée d'immunité moyenne, D_{IM} (en semaines)
- Force de l'interaction, γ

6. Description et calibration des paramètres : Modèle appliqué aux données et au contexte français

La paramétrisation et la calibration du modèle ont été réalisées à partir de données de la littérature. La calibration a été réalisée par étape, tout d'abord le processus de partenariat, puis celui d'infection. Au total, environ 60 000 combinaisons ont été testées pour le modèle sans interaction entre génotypes. Les paramètres concernant l'ensemble des individus sont récapitulés dans le Tableau IV.2.

Tableau IV.2.Paramètres du modèle

Définition	Loi de probabilité	Stratifié par	Valeur par défaut	Référence
Taille de population, N			800000	Fixé
Age minimum de la population $A_{\min}$			15 ans	Fixé
Age maximum de la population $A_{\max}$			29 ans	Fixé
Paramètres de partenariat				
Age au premier partenaire (semaines)	$A_{first} \sim \exp(\lambda_{first}) + delay_{first}$ $\lambda_{first} + delay_{first}$: âge moyen au premier partenaire	Sexe	Figure 4.3	Calibré sur la proportion de la population active [116]
Proportion d'individus par classe d'activité sexuelle		Sexe; classe d'âge (15–17; 18–19; 20–24; 25–29)	Tableaux 4.4 & A1	[116]& calibré pour le groupe d'âge 15–17
Proportion d'individus sans partenaire durant l'année		Sexe; classe d'âge	Tableaux 4.4 & A1	[116] & fixé pour les 15–17 ans
Âge moyen des partenaires sélectionnés	$A_{new_partner} = a_i + \mathcal{N}(\pm M_{a_p}, \sigma_{a_p}^2)$ a_i : âge de l'individu i (années) M_{a_p} : moyenne de la distribution des différences d'âge entre les partenaires (Si le partenaire est une femme $M_{a_p} > 0$ sinon $M_{a_p} < 0$) $\sigma_{a_p}^2$: variance de la distribution des différences d'âge entre les partenaires	Sexe	Figure 4.4	Calibré
Durée de partenariat (semaines)		Classe d'activité sexuelle	Tableau 4.5, 4.6 et A1	Calibré
Durée de célibat (semaines)		Classe d'activité sexuelle	Tableau 4.5 et A1	Calibré
Durée de la recherche d'un partenaire avant le mélange entre les groupes d'activité sexuelle (semaines)		Classe d'activité sexuelle	Tableau A4.1	Calibré
Taux de contacts sexuels par semaine			2	Fixé
Paramètres d'infection				
Probabilité de transmission (β_{NV}/β_V)		Type vaccinal (NV/V)	0,125 & 0,16 (Tableau A4.1)	Calibré
Durée d'infection D_{INF} (semaines)	$D_{INF} \sim \exp(\lambda_{D_inf})$ λ_{D_inf} : Durée d'infection moyenne		52	Fixé [27]
Durée d'immunité D_{IM} (semaines)	$D_{IM} \sim \exp(\lambda_{D_im})$ λ_{D_im} : durée d'immunité moyenne		12 (Tableau A4.1)	Calibré
Proportion maximum de co-infections V/NV à l'initialisation (%)			40	Fixé
Prévalence initiale V & NV (%)			8.0 & 2.0	Fixé
Force d'interaction entre génotypes, γ			Neutre: 1 Synergie: 1,1 ; 1,2 ; 1,25 ; 1,3 ; 1,4 ; 1,5 Compétition: 0,5 ; 0,6 ; 0,67 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9	Fixé
Couverture vaccinale (%)			20, 25, 40, 60, 65, 80	Fixé
Date d'introduction du vaccin			T=0 ans	Fixé

a. Paramètres liés au processus de partenariat

La calibration des paramètres et des processus nécessaires pour reproduire un réseau de contacts réaliste a été effectuée à partir des données françaises de l'étude *Contexte de la Sexualité en France* (CSF) [116].

Excepté lorsque cela est précisé, la calibration des paramètres est obtenue par minimisation numérique d'une distance définie comme la somme des carrés des différences (*SCD*) entre les résultats obtenus par simulation et ceux observés dans l'enquête CSF. Les résultats considérés sont issus de la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels depuis l'entrée dans la vie sexuelle présentée dans le Tableau IV.3 [116]. Le calcul est le suivant :

$$SCD = \sum_{i=1}^M (y_i - S_i)^2 \quad (IV.1)$$

où y_i correspond à la valeur pour le point i observée dans les données d'enquête qui comprennent M points de données et S_i à la valeur pour le point i obtenue par simulation. Pour le tableau IV.3, ce sont 42 points de données (2 sexes x 3 classes d'âge x 7 catégories de nombre de partenaires connus) qui ont été ajustés simultanément. Les intervalles de valeurs des paramètres évalués dans l'algorithme de minimisation et les valeurs sélectionnées sont présentés dans le Tableau A.2 en annexe.

Tableau IV.3 Distribution du nombre de partenaires sur la vie entière par sexe et par âge au moment de l'enquête CSF (en %)[116]

Sexe Classe d'âge (années)	Nombre de partenaires depuis l'entrée dans la vie sexuelle							
	0	1	2-3	4-5	6-9	10-14	≥15	Inconnu
Femmes								
18-19	25,1	25,5	31,4	8,7	5,4	3,2	0,5	0,3
20-24	12,8	28,1	31,5	14,8	7,8	2,7	2,3	0,0
25-29	2,7	24,0	28,6	17,8	15,8	5,9	4,6	0,6
Hommes								
18-19	20,9	24,4	23,2	11,4	8,9	4,8	6,4	0,0
20-24	7,7	14,8	25,3	15,6	15,6	9,2	11,1	0,8
25-29	4,4	13,2	14,9	16,5	14,0	15,4	19,8	1,8

Les choix de modélisation et les calibrations réalisées pour décrire tous les mécanismes liés à la formation et à la séparation des partenaires sont présentés ci-dessous selon les différentes

étapes de la vie des individus définissant ainsi les périodes où l'individu a un partenaire et celles où il n'en a pas.

Age au premier partenaire

À l'entrée dans la population, chaque individu se voit attribuer un âge auquel il pourra avoir son premier/sa première partenaire, A_{first} . Cet âge est tiré d'une distribution exponentielle en fonction du sexe de l'individu.

$$A_{first} \sim \exp(\lambda_{first}) + delay_{first} \quad (IV.2)$$

où λ_{first} est la moyenne de la loi exponentielle et la constante $delay_{first}$ représente un âge minimum d'entrée dans la vie sexuelle, la somme des deux valeurs correspondant à l'âge moyen du premier partenaire. Ces deux valeurs ont été calibrées afin que les proportions d'individus sexuellement actifs par âge et par sexe reproduisent les données de l'enquête CSF [116]. Avec une bonne reproduction des données, les meilleurs ajustements aux données CSF ont été obtenus pour des moyennes λ_{first} de 3,8 et 4,0 ans et des intervalles de temps $delay_{first}$ de 13,0 et 13,5 ans pour les hommes et les femmes, respectivement (Figure IV.3).

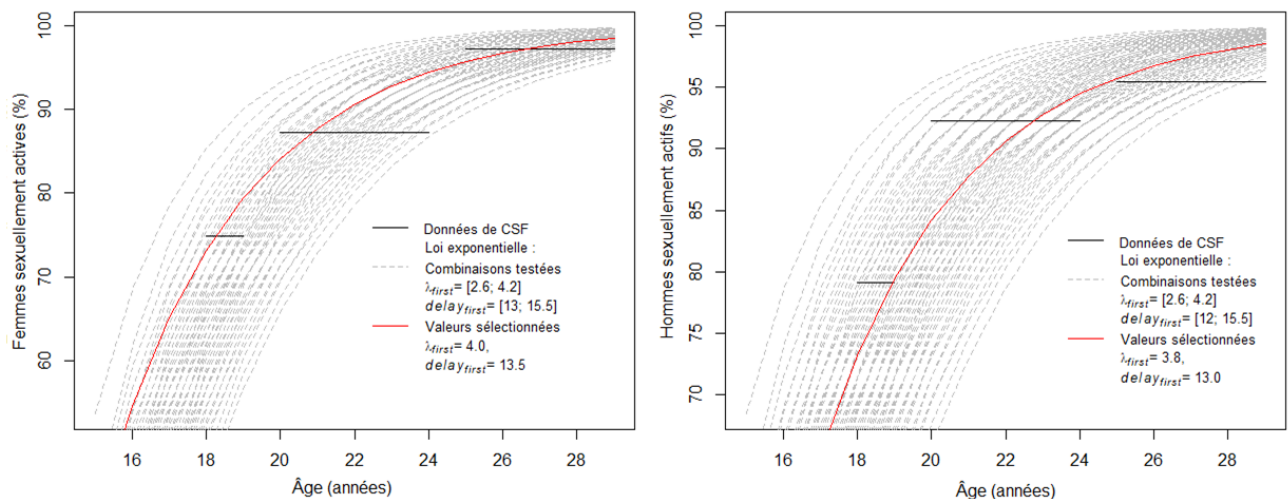


Figure IV.3. Proportions de femmes (à gauche) et d'hommes (à droite) sexuellement actifs selon l'âge. Les données CSF par intervalle d'âge sont représentées par un trait horizontal gris [116], les courbes obtenues en faisant varier les paramètres de la loi exponentielle (moyenne λ_{first} et constante $delay_{first}$) par des traits pointillés et la courbe la mieux ajustée en rouge.

En pratique, cela correspond à ce que les hommes aient leur première partenaire à 16,8 ans et les femmes leur premier partenaire à 17,5 ans en moyenne.

Activité sexuelle

Trois classes d'activité sexuelle correspondant au nombre de partenaires au cours de l'année ont été définies : 1 unique partenaire, 2 ou 3 partenaires, 4 partenaires et plus dans l'année.

Pour les individus de 18 à 30 ans, les proportions d'individus dans chaque classe d'activité sexuelle en fonction du sexe et de l'âge sont définies par la distribution des individus actifs en fonction du nombre annuel de partenaires présenté dans les données CSF (Tableau IV.4). Pour pallier le manque de données chez les 15-17 ans, les proportions ont été ajustées par sexe de façon à reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière (Tableau IV.3). Les valeurs estimées sont présentées dans le Tableau IV.4.

La probabilité qu'un individu n'ait pas de partenaire pendant cette année est donnée par la proportion d'individus actifs avec 0 partenaire durant l'année par sexe et catégorie d'âges (pour les 15-17 ans, la valeur des 18-19 ans est fixée par sexe) [116].

Tableau IV.4. Répartition des individus par sexe, âge et classe d'activité sexuelle dans le modèle (pourcentages en ligne) suite à la calibration pour les 15-17 ans (en italique, fixé pour 0 partenaire par an) et pour les 18-29 ans, les données de l'enquête CSF pour les autres [116]

Sexe	Nombre de partenaires par an			
Classe d'âge	Répartition en 3 classes d'activité sexuelle (total en ligne des 3 cases = 100 %)			
(années)	1	2-3	≥4	0*
Femme				
<i>15-17</i>	<i>85</i>	<i>12</i>	<i>3</i>	3,63
18-19	68,99	24,72	6,29	3,63
20-24	75,84	21,56	2,60	7,24
25-29	85,75	11,07	3,18	5,59
Homme				
<i>15-17</i>	<i>75</i>	<i>19</i>	<i>6</i>	<i>14,38</i>
18-19	60,42	27,59	11,99	14,38
20-24	61,85	28,15	10,00	10,89
25-29	76,30	17,23	6,47	6,69

* Les personnes sans partenaire sont sélectionnées aléatoirement chaque année parmi l'ensemble de la population.

Pour les changements de classe d'activité sexuelle, une unique proportion maximale MC_c d'individus qui passent d'une classe extrême (1 partenaire par an ou ≥ 4 partenaires) à une autre classe est ajustée par sexe quel que soit l'âge de façon à reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière (Tableau IV.3). Ces proportions ont été estimées à 45 % pour les hommes et 95 % pour les femmes.

Différence d'âge entre les partenaires

Lors de la recherche d'un partenaire, l'âge du partenaire est un critère important. Ainsi, pour un individu à appairer d'âge a_i , on recherche un partenaire d'âge moyen $A_{new_partner}$ défini tel que :

$$A_{new_partner} = a_i + \mathcal{N}(|M_{a_p}|, \sigma_{a_p}^2) \quad (IV.3)$$

où a_i est l'âge de l'individu à appairer et M_{a_p} est la moyenne de différence d'âge recherchée, positive pour un partenaire masculin, négative pour une femme, et $\sigma_{a_p}^2$ la variance associée. Le partenaire recherché doit avoir un âge égal à $A_{new_partner}$ plus ou moins 100 semaines.

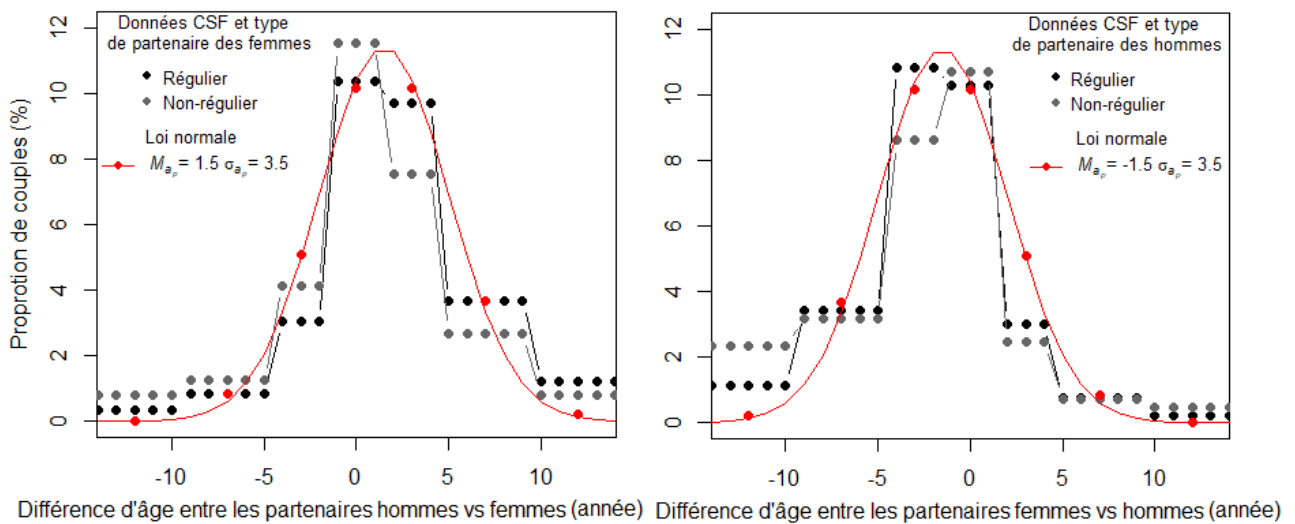


Figure IV.4. Distribution des différences d'âge entre partenaires calibrées (homme recherchant une femme à gauche, femme recherchant un homme à droite).

Les données CSF sont représentées en noir pour le partenaire régulier (conjoint ou partenaire principal) et en gris pour le partenaire non régulier (nouveau ou occasionnel) et concernent les hommes et les femmes de 18 à 69 ans qui ont eu un rapport sexuel dans les 12 derniers mois. Les distributions reproduites par le modèle après calibration des paramètres sont en rouge.

Moyenne et variance sont ajustées par sexe pour reproduire les distributions des différences d'âge entre partenaires déclarés par les femmes (Figure IV.4 graphique de gauche) et par les hommes (Figure IV.4 graphique de droite) dans l'enquête CSF [116]. Les valeurs moyennes obtenues sont de +1,5 an pour une femme, -1,5 an pour un homme et 3,5 pour la variance (Figure IV.4).

Dans le cas où un individu ne trouve pas de partenaire dans un délai D_{mix} , il peut alors chercher son/sa partenaire dans une classe d'activité sexuelle différente. Ce délai est calibré afin de reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière issue des données CSF (Tableau IV.3).

Durées de partenariats et de célibat

Les durées de partenariat et de célibat sont définies respectivement à chaque formation pour les deux partenaires et à chaque séparation pour chacun des partenaires, ce en fonction de la classe d'activité sexuelle et du sexe des individus comme récapitulé dans le Tableau IV.5. Lorsqu'un partenariat est formé, sa durée est définie en fonction de la classe d'activité sexuelle du plus actif des deux partenaires. Si les deux partenaires appartiennent à la même classe d'activité sexuelle, c'est l'individu qui trouve son partenaire qui détermine la durée du partenariat. Pour rappel, aucun autre partenaire en simultané (partenaire concurrent) n'est autorisé.

Pour les individus avec un unique partenaire par an, la durée de partenariat est définie en deux étapes. Tout d'abord, un intervalle de durée de partenariat est tiré au hasard parmi des intervalles de temps définis selon une loi multinomiale dont les paramètres sont les proportions par catégorie d'âge de femmes ou d'hommes ayant eu un partenariat d'une durée <1 an, comprise entre 1 et 4 ans, entre 5 et 9 ans ou ≥ 10 ans selon les données CSF (Tableau IV.6). Ensuite, une valeur précise de durée de partenariat est tirée aléatoirement dans cet intervalle de temps selon une loi uniforme. La durée de célibat est, quant à elle, calculée de manière à ce qu'il ne puisse y avoir aucun autre partenaire au cours de la même année selon la formule présentée dans le Tableau IV.5.

Pour les individus avec 2-3 partenaires par an, la durée de partenariat et celle de célibat sont tirées dans une loi gamma $\Gamma(14, 8)$ calibrée par sexe (valeurs obtenues identiques, Tableau

IV.5), pour reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière (Tableau IV.3).

Pour les individus avec ≥ 4 partenaires par an, la durée de partenariat et celle de célibat sont identiques et tirées une seule fois par an dans une loi gamma $\Gamma(5,5)$ pour les hommes et $\Gamma(3,5)$ pour les femmes, afin d'obtenir des comportements hétérogènes parmi les individus (Tableau IV.5). Ces valeurs ont aussi été calibrées pour reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière (Tableau IV.3).

Tableau IV.5. Distribution des durées de partenariat et de célibat en fonction de la classe d'activité sexuelle

	Classe d'activité sexuelle (nombre de partenaires dans l'année)		
	1	2-3	≥ 4
Distribution des durées de partenariat	- Tirage de l'intervalle de durée de partenariat dans distribution Tableau IV.6 - Tirage dans cet intervalle de temps selon une loi uniforme	Tirage dans une loi gamma à chaque partenariat ou célibat : $\Gamma(14^*, 8)$	Tirage dans une loi gamma une fois par an : - Hommes $\Gamma(5^*, 5)$ - Femmes $\Gamma(3^*, 5)$
Distribution des durées de célibat	Tirage à la fin de chaque couple (pour que les individus ne puissent avoir qu'un partenaire par an) : $D_s = 52 - (\text{semaine}(t) - \text{Année}_{n+1}) + U[1:52]$		

*Valeurs calibrées par sexe pour reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels depuis l'âge de 15 ans (Tableau IV.2).

Tableau IV.6. Distribution de la durée de partenariat par sexe et catégorie d'âge pour les individus avec un partenaire par an (en %), données calibrées pour les 15-17 ans (en italique) et données issues de l'enquête CSF pour les autres catégories [116]

Sexe Classe d'âge (années)	Durée de partenariat (années)			
	≤ 1	1-4	5-9	≥ 10
Femme				
<i>15-17</i>	<i>65</i>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>25</i>
18-19	24,62	40,45	20,00	14,93
20-24	17,35	27,01	26,95	21,54
25-34	3,76	10,14	44,07	42,02
Homme				
<i>15-17</i>	<i>50</i>	<i>15</i>	<i>15</i>	<i>20</i>
18-19	36,32	26,78	20,79	16,11
20-24	30,15	26,30	24,64	18,91
25-34	6,76	9,74	43,26	40,23

Afin de reproduire la distribution par sexe et classe d'âge du nombre de partenaires sexuels sur la vie entière (en sept catégories : 0, 1, 2-3, 4-5, 6-9, 10-14, >14 partenaires) de l'enquête CSF [116], les paramètres suivants sont calibrés : tout d'abord, le délai avant la recherche d'un partenaire dans une autre classe d'activité sexuelle ; et ensuite la répartition des 15 à 17 ans par classe d'activité sexuelle ; les proportions de personnes changeant de classe d'activité sexuelle à leur changement de classe d'âge ; et les durées de partenariat et de célibat chez les plus actifs.

Il faut noter qu'il n'a pas été possible de reproduire simultanément les comportements des femmes et des hommes, peut-être pour des raisons de biais déclaratif dans les données [118, 119]. Ainsi, nous avons calibré le modèle dans un premier temps aux données correspondant aux déclarations des femmes, puis nous avons choisi la meilleure combinaison parmi les jeux de paramètres sélectionnés permettant au mieux de reproduire les données rapportées par les hommes. De plus, la distribution par sexe et par classe d'âge du nombre de partenaires sexuels durant les 12 derniers mois (en sept catégories : 0, 1, 2-3, 4-5, 6-9, 10-14, >14 partenaires) obtenue par simulation a été comparée à celle de l'enquête CSF [116] pour vérifier leur concordance.

b. Paramètres liés au processus d'infection

En l'absence de données pré-vaccinales détaillées sur la prévalence des génotypes V et NV par âge en France, j'ai choisi de calibrer les paramètres du modèle à l'aide de données de prévalence avant l'introduction de la vaccination rapportées par une grande étude en population aux Etats-Unis [56]. Cette étude présente par classe d'âge la prévalence de 2 génotypes V à haut-risque et de 12 génotypes NV à haut-risque pour le cancer. Ainsi, 14 génotypes sont modélisés de façon indépendante dans le modèle. Les paramètres de probabilité de transmission sont définis par groupes de génotypes V et NV, respectivement β_V et β_{NV} , et calibrés pour reproduire les prévalences rapportées dans Markowitz *et coll.* [56]. On suppose que la durée d'infection, quel que soit le génotype, suit une loi exponentielle de moyenne 52 semaines d'après la littérature [27]. Enfin, à la fin de l'infection, on suppose que l'individu acquiert une immunité naturelle, lui conférant une protection totale contre le même

génotype. La durée d'immunité à ce génotype est supposée suivre une loi exponentielle dont la valeur moyenne a été calibrée.

Calibration des taux de transmission dans le scénario neutre (sans interaction)

Les paramètres de probabilité de transmission, β_V et β_{NV} , et la durée d'immunité moyenne sont calibrés pour reproduire les données de prévalence avant l'introduction de la vaccination [56], en simulant un scénario sans vaccin et sous l'hypothèse initiale que les génotypes sont indépendants en ce qui concerne la transmission et l'infection (scénario d'interaction neutre). Pour comparer les données simulées aux données de l'étude de Markowitz *et coll.* [56], nous avons considéré les prévalences simulées des génotypes V et NV chez les femmes par catégorie d'âge (14-19, 20-24 et 25-29 ans), définies comme le rapport entre le nombre de femmes infectées par au moins un génotype du groupe V ou NV et le nombre total de femmes dans la même catégorie d'âge. Les fluctuations hebdomadaires sont lissées en calculant la moyenne des prévalences V et NV par catégorie d'âge sur 10 simulations après obtention de l'équilibre pour la prévalence.

Calibration des taux de transmission dans les autres scénarios d'interaction

Sauf si cela est précisé, pour chaque scénario d'interaction alternatif considéré, les valeurs de probabilité de transmission β_V et de durée d'immunité obtenues ont été conservées et seul le paramètre de probabilité de transmission β_{NV} a été à nouveau calibré afin de reproduire les mêmes prévalences de l'infection NV avant introduction de la vaccination [56]. Ces calibrations successives permettent de fournir un ensemble de combinaisons de paramètres également compatibles avec les données rapportées par Markowitz *et coll.* [56], dans des scénarios totalement distincts, allant d'une co-circulation totalement indépendante des génotypes à une compétition épidémiologique de ceux-ci ou encore à l'inverse une synergie à infecter l'hôte.

7. Simulations

Simulations informatiques

Le modèle a été développé en C++. Pour chaque scénario d'interaction et de couverture vaccinale, 100 simulations ont été réalisées. Pour une simulation sur 70 années, le temps

d'exécution peut varier de 1 à 3 heures en fonction du nombre de fichiers de sortie. Les simulations ont été effectuées sur les serveurs de calcul et de stockage (cluster TARS) fournis par le département informatique de l'Institut Pasteur, Paris. Les analyses statistiques et les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R (version 3.5.2).

Simulation des scénarios d'interaction et de couverture vaccinale

Une population de 800 000 individus a été simulée. Sept scénarios d'interaction ont été considérés : le scénario d'interaction neutre ($\gamma = 1$), trois scénarios avec une interaction synergique dans la gamme des valeurs pouvant être calibrées de manière satisfaisante ($\gamma = 1,1$; 1,3 et 1,5) et trois scénarios d'interaction compétitive symétrique ($\gamma = 0,9$; 0,7 et 0,5). Pour chacun de ces scénarios, quatre taux de couverture vaccinale ont été considérés, chez les jeunes femmes uniquement : 20 %, 40 %, 60 %, 80 %. La vaccination est introduite à une date définie comme $t=0$, choisie après que l'équilibre a été atteint pour la prévalence. La période de simulation est ensuite étendue à 50 années supplémentaires après introduction de la vaccination.

Observations

Plusieurs types de données sont recueillis au cours de la simulation. Nous enregistrons des variables associées aux comportements humains (nombre de partenaires pendant l'année et la vie des individus) ainsi que des caractéristiques de l'infection au fil du temps et selon l'âge, le sexe et l'activité sexuelle des individus.

Évaluation de l'impact de la vaccination

Afin d'examiner comment l'introduction du vaccin affecte la dynamique de prévalence des génotypes V ainsi que ses conséquences sur l'écologie des génotypes NV, nous avons calculé, pour chaque scénario d'interaction et de couverture vaccinale, les différences relatives entre prévalences post- et pré-vaccinales, comme suit :

$$D^V = \frac{P_1^V - P_0^V}{P_0^V} \quad \& \quad D^{NV} = \frac{P_1^{NV} - P_0^{NV}}{P_0^{NV}} \quad (\text{IV.4})$$

avec P_0^V et P_0^{NV} les prévalences de génotypes V et NV, respectivement, avant l'introduction du vaccin et P_1^V et P_1^{NV} les prévalences de génotypes V et NV après l'introduction du vaccin.

Pour chacune des 100 simulations, les prévalences pré- et post-vaccinale ont été calculées sur une mesure à l'équilibre de prévalence avant et une mesure à l'équilibre après l'introduction de la vaccination.

Prévalence globale et différence relative avant-après vaccination

Nous avons ensuite examiné comment un scénario d'interaction hypothétique affecterait la prévalence globale des génotypes HPV après l'introduction du vaccin par rapport au scénario neutre. Pour ce faire, nous avons calculé les prévalences globales :

$$P = \frac{N(I > 0)}{N} \quad (\text{IV.5})$$

où $N(I > 0)$ est le nombre d'individus avec au moins une infection à HPV quel qu'en soit le génotype et N le nombre d'individus dans la population.

Comme précédemment, nous avons calculé des différences relatives de prévalence globale après-avant vaccination, pour chaque scénario d'interaction et de couverture vaccinale, selon la formule :

$$D = \frac{P_1 - P_0}{P_0} \quad (\text{IV.6})$$

avec P_0 la prévalence globale avant vaccination et P_1 la prévalence globale après vaccination.

8. Analyses complémentaires

a. Impact de la force d'interaction et de la probabilité de transmission β_{NV} sur les prévalences d'infection et de co-infection avant et après la vaccination

Avec la procédure précédemment décrite, nous observons des variations de prévalences d'infection et co-infection selon les scénarios d'interaction qui pourraient en partie résulter de la plus ou moins bonne calibration du paramètre de transmission β_{NV} . Pour évaluer l'impact spécifique de l'interaction entre génotypes sur les profils d'infection et de co-infection sans qu'il y ait confusion par d'autres variations de paramètres dues à la calibration, nous avons simulé le modèle pour toutes les combinaisons de forces d'interaction γ considérées dans l'analyse principale (0,67, 0,8, 1, 1,25 et 1,5) et de probabilités de transmission β_{NV} obtenues à

partir des scénarios calibrés (0,072, 0,095, 0,125, 0,21 et 0,28). La vaccination a été introduite avec une couverture vaccinale de 65 % après avoir atteint l'équilibre de prévalence.

b. Impact des paramètres choisis à l'issue de la calibration

Pour évaluer l'impact du choix du meilleur jeu de paramètres sur nos résultats concernant le temps nécessaire après introduction du vaccin pour observer des variations de prévalence et l'amplitude de ces variations, une analyse de robustesse a été réalisée consistant à faire varier les jeux de paramètres associés aux processus de partenariat et d'infection.

Paramètres liés au processus de partenariat

À partir des résultats de calibration, les 10 meilleurs jeux de paramètres qui minimisaient la distance entre les distributions du nombre de partenaires sexuels depuis l'entrée dans la vie sexuelle obtenus par simulation et celles observées dans l'enquête CSF ont été évalués. Parmi les meilleurs jeux de paramètres permettant de reproduire les déclarations des femmes, nous avons sélectionné les 10 jeux de paramètres permettant de reproduire au mieux les données rapportées par les hommes (intégrant le jeu sélectionné pour l'analyse principale). Pour rappel les paramètres qui varient ici sont : les moyennes des lois gamma pour les durées de partenariat et de célibat chez les femmes et les hommes avec 2-3 partenaires par an, les moyennes des lois gamma pour les durées de partenariat et de célibat chez les femmes et les hommes avec >3 partenaires par an, les proportions maximales de femmes et d'hommes changeant d'une classe extrême à une autre à 17, 19 et 24 ans et concernant les 15-17 ans : les proportions de femmes et d'hommes avec 1 partenaire par an, celles avec >3 partenaires par an et la distribution de la durée de partenariat (<1 ans, 1-4 ans, 5-9 ans et >10 ans) pour les femmes et les hommes avec un partenaire par an (Tableau A. 3 en annexe).

Pour chacun de ces scénarios, 20 simulations ont été relancées en conservant les valeurs de paramètres d'infection et de transmission de l'analyse principale (Tableau IV.2). Pour chaque simulation sont évalués dans ce chapitre : le temps nécessaire après introduction du vaccin pour observer des variations de prévalence et l'amplitude de ces variations.

Paramètres liés au processus d'infection

Afin d'évaluer l'impact des hypothèses sur les durées d'immunité, de nouvelles calibrations des probabilités de transmission ont été réalisées en faisant varier la durée moyenne d'immunité.

Quatre durées ont été investiguées, 0, 6, 12 et 24 semaines dans trois scénarios d'interaction, scénario neutre et deux scénarios d'interaction compétitive (0.5 et 0.67).

Après calibration de chacune des combinaisons de scénarios (4 durées x 3 interactions), le modèle est simulé en intégrant la vaccination pour évaluer la dynamique génotypique. Pour chaque scénario, 20 simulations stochastiques ont été réalisées.

C. Résultats

Les résultats des calibrations sont tout d'abord présentés. Puis nous explorerons la prévalence des infections selon les génotypes avant l'introduction du vaccin. Nous comparerons ensuite l'impact de l'introduction du vaccin sur les infections à HPV selon les scénarios d'interaction et de couverture vaccinale.

1. Résultats des calibrations

Les simulations du modèle reproduisent les distributions observées du nombre cumulé de partenaires par catégorie d'âge et par sexe. Après calibration, le modèle reproduit relativement bien les distributions de l'enquête CSF, en termes de nombre total de partenaires par âge (Figure IV.5) [116].

On peut cependant noter une sous-estimation de la proportion de femmes ayant <4 partenaires pour les catégories 20-24 et 25-29 ans et une sous-estimation de la proportion d'hommes ayant >3 partenaires quelle que soit la catégorie d'âge. Les valeurs des paramètres obtenus par calibration sont présentées dans le Tableau A.2 en annexe.

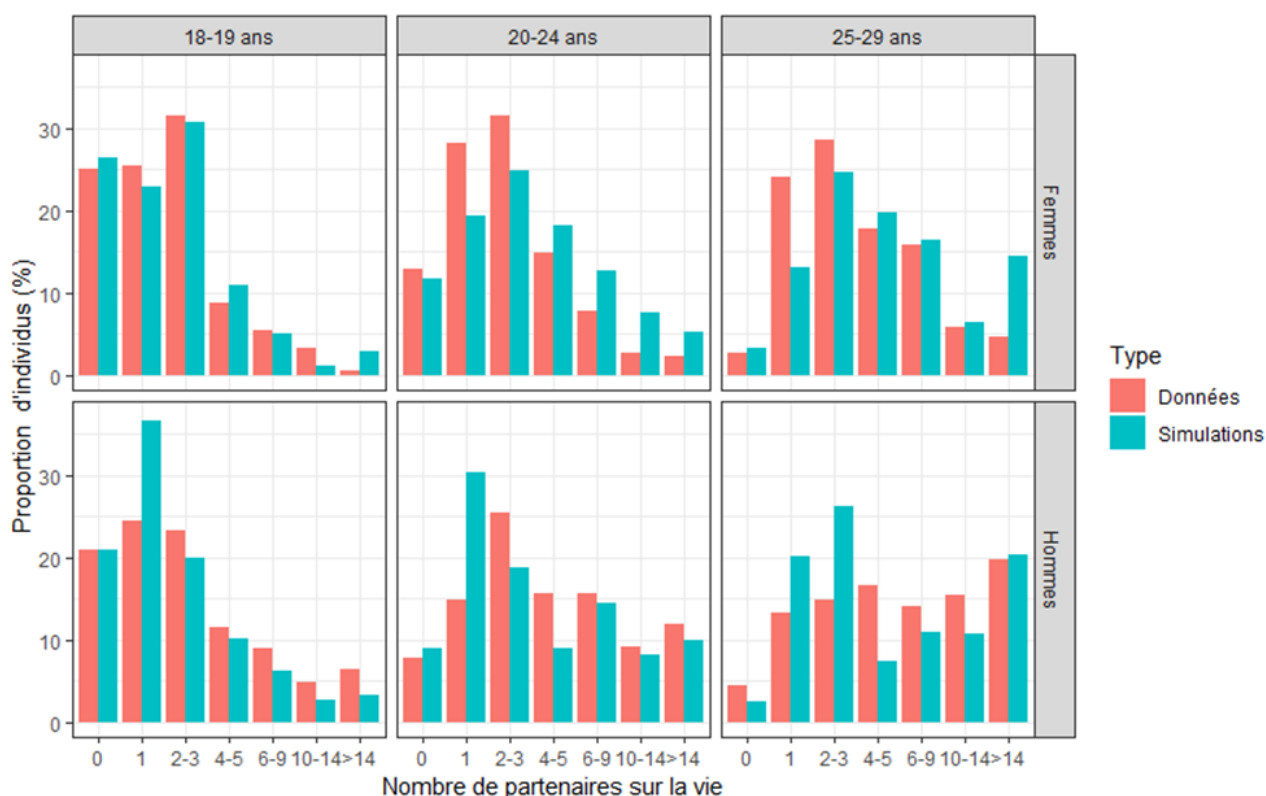


Figure IV.5. Distribution du nombre de partenaires depuis l'âge de 15 ans par sexe et catégories d'âge dans les données CSF [116] (rouge) et les simulations (moyenne de 10 simulations, en bleu)

Sous l'hypothèse d'indépendance (scénario d'interaction neutre), le modèle calibré permet de reproduire les courbes en cloche caractéristiques et les pics de prévalence entre 20 et 24 ans (Figure IV.6). Les valeurs des paramètres obtenues sont $\beta_V = 0,16$ par acte sexuel pour la probabilité de transmission des génotypes V, $\beta_{NV} = 0,125$ par acte sexuel pour la probabilité de transmission des génotypes NV, et $\lambda_{D_inf} = 12$ semaines pour la durée d'immunité moyenne. On note que la probabilité de transmission des deux génotypes V est 1,3 fois plus élevée que celle des 12 génotypes NV.

En ce qui concerne les scénarios d'interaction non neutres, les valeurs obtenues pour la probabilité de transmission des génotypes NV sont présentées dans le Tableau A.4 en annexe. De façon générale, les scénarios considérés permettent de reproduire les données de prévalence pré-vaccinales. Il n'est donc pas possible ici de privilégier une hypothèse d'interaction plutôt qu'une autre.

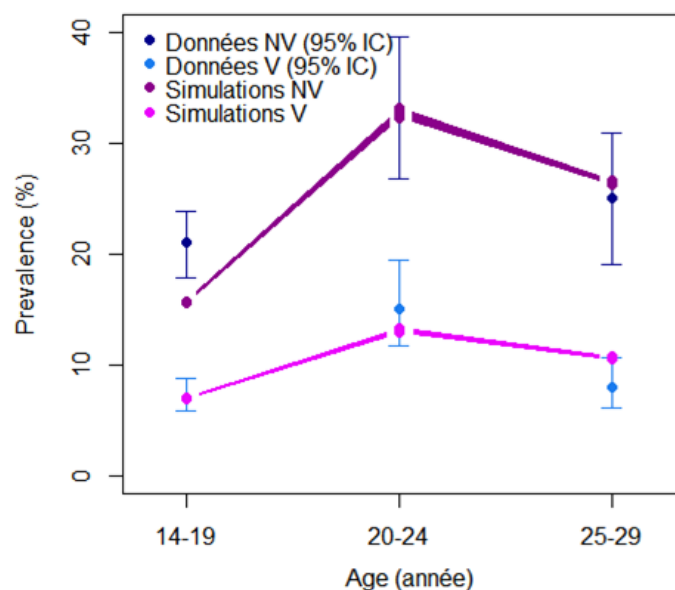


Figure IV.6. Calibration des prévalences des génotypes NV et V pour le scénario d'interaction neutre. Les points disjointes sont les valeurs rapportées dans [56] avec leur intervalle de confiance (IC) à 95 % (traits verticaux), les résultats de 20 simulations, chacune obtenue comme valeur moyenne sur 10 ans à l'équilibre de prévalence sont représentés par des points reliés entre eux.

Avec ce modèle, nous simulons donc une population de femmes et d'hommes qui se connectent, peuvent se transmettre un ou plusieurs génotypes HPV si l'un des deux partenaires est infecté et se séparent. Une fois le modèle calibré, différentes sorties peuvent en être obtenues. Dans cette partie, nous nous concentrons sur l'infection et la co-infection et détaillons l'évolution des prévalences au cours du temps selon le sexe et l'âge. L'analyse en fonction du nombre de partenaires sera présentée dans la partie suivante.

2. Dynamiques d'infection et de co-infection par sexe et âge avant introduction du vaccin

Avant l'introduction du vaccin, comme les scénarios d'interaction sont calibrés, les simulations montrent des résultats similaires quelle que soit la force d'interaction ; je ne présente donc ici que le scénario neutre.

L'étude des prévalences par âge de l'ensemble des génotypes montre des différences entre les hommes et les femmes (Figure IV.7.A). Chez les femmes un pic de prévalence est très marqué à 20 ans alors que chez les hommes, le pic est plus arrondi entre 20-24 ans. La proportion de co-infections par âge semble évoluer proportionnellement à la proportion d'individus infectés.

Parmi les individus infectés (Figure IV.7.B), la proportion de co-infections varie en fonction de l'âge allant de 54,4 % à 66,0 % chez les femmes et de 49,8 % à 70,5 % chez les hommes.

Considérant la population dans son ensemble, cela représente en moyenne 59,8 % de co-infections chez les femmes infectées et 61,7 % de co-infections chez les hommes infectés. De façon intéressante, environ la moitié des co-infections implique à la fois un génotype V et un génotype NV. Les co-infections avec seulement les deux génotypes V sont très rares et non observables sur ces Figures.

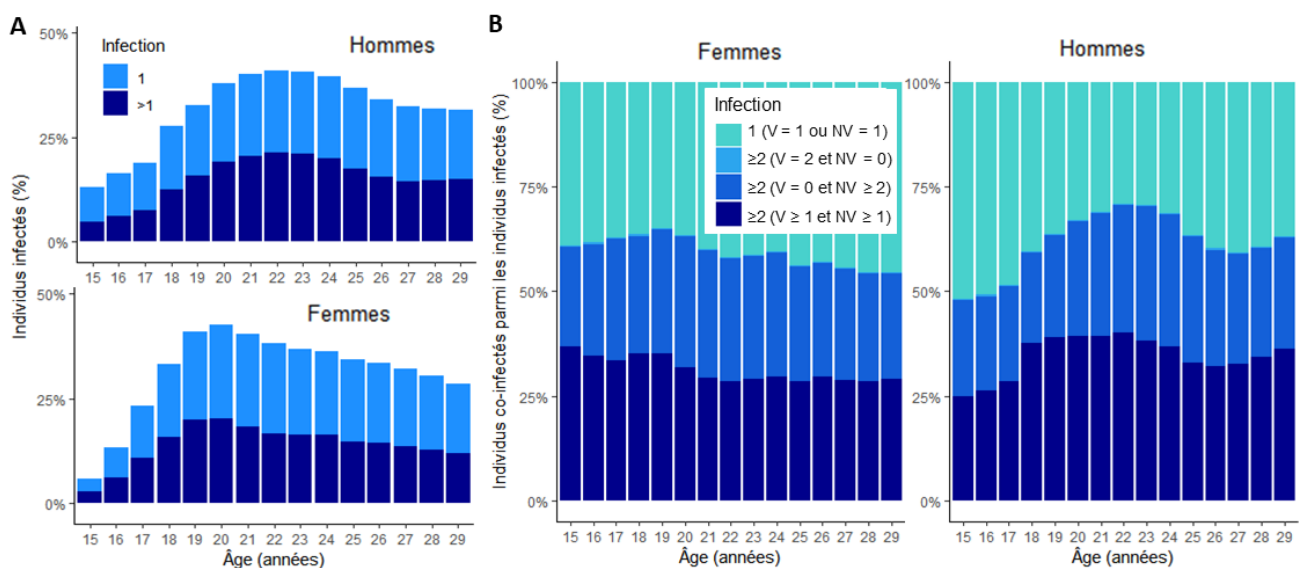


Figure IV.7. Infections et co-infections par des génotypes NV et V selon l'âge. A. Proportions d'infections simples et multiples chez les hommes (haut) et chez les femmes (bas), B. Proportions d'individus infectés à un instant donné par un seul génotype NV ou V, par les deux types V mais pas par un type NV, par plusieurs types NV distincts mais pas par un type V, et par des types V et NV chez les hommes infectés (droite) et chez les femmes infectées (gauche). Les proportions représentées sont les moyennes de 100 simulations à T=15 ans quand la prévalence est à l'équilibre.

En cumulé, les proportions d'individus ayant déjà été infectés par un ou les deux génotypes V exclusivement, par un ou des génotypes NV exclusivement, ou par à la fois des génotypes V et NV au cours de leur vie sont présentées en fonction de l'âge Figure IV.8. Comme attendu, la proportion moyenne de personnes ayant eu au moins une infection augmente avec l'âge, atteignant 71,1 % à 29 ans pour tous les scénarios d'interaction. De plus, on remarque que la proportion d'individus qui ont déjà été infectés par à la fois des génotypes V et NV augmente avec l'âge et représente dès 18 ans plus de la moitié des individus infectés au moins une fois.

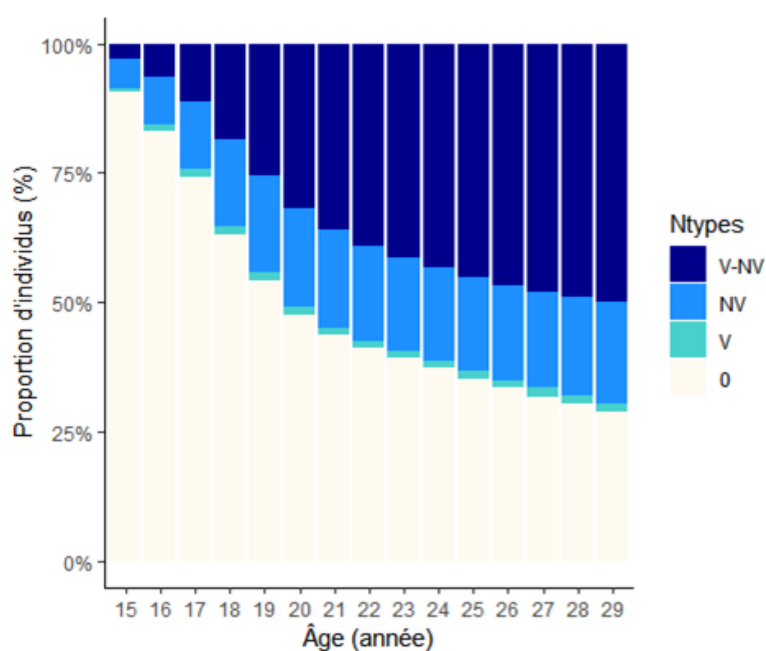


Figure IV.8. Proportion d'individus jamais infectés, infectés au moins une fois par des génotypes V exclusivement, des génotypes NV exclusivement, ou à la fois des génotypes V et NV en fonction de l'âge avant l'introduction du vaccin dans le scénario neutre.

Pour chaque âge, les résultats présentent la valeur moyenne de 100 simulations 10 ans avant l'introduction du vaccin (prévalence à l'équilibre).

3. Évolution des prévalences chez les femmes par groupe d'âge suite à l'introduction du vaccin

Prévalences des génotypes V

Après l'introduction du vaccin, on observe une diminution de la prévalence des génotypes V chez les femmes, qui se stabilise au bout de 15-20 ans (Figure IV.9). Aucune différence n'est observée en fonction des scénarios d'interaction. En revanche, des différences apparaissent selon les classes d'âge. Les diminutions de la prévalence des génotypes V apparaissent de façon marquée dans une classe d'âge quand celle-ci inclut les jeunes filles qui ont eu l'opportunité de se faire vacciner, soit 1 à 5 ans après pour les 15-19 ans, 6 à 10 ans après pour les 20-24 ans, etc. De légères diminutions sont observées chez les 15-19 ans après 5 ans et chez les 25-29 ans avant 10 ans, ce qui indique un effet de groupe de la vaccination.

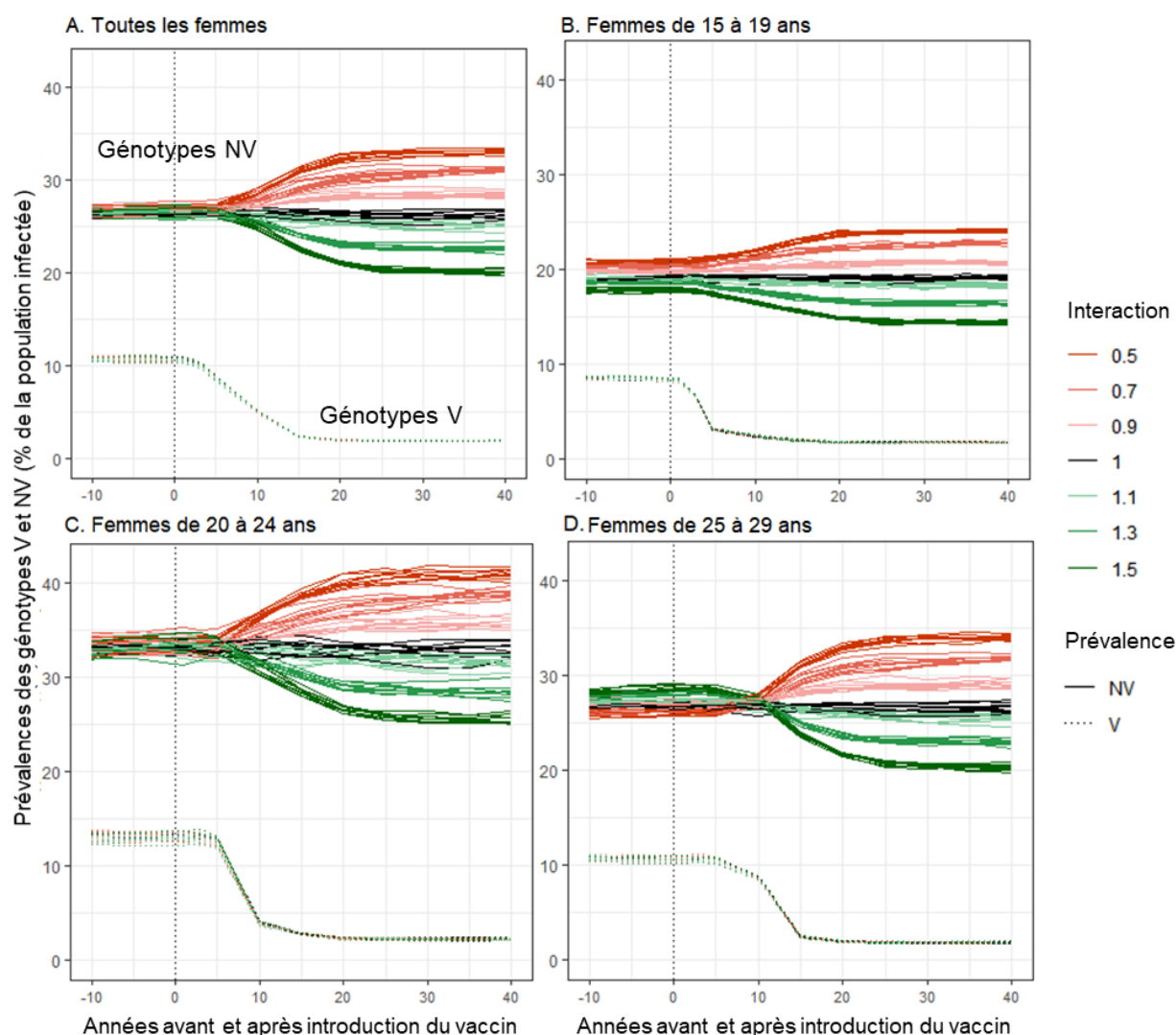


Figure IV.9. Évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V selon les scénarios d'interaction. (A) Toutes les femmes ; (B) Femmes de 15 à 19 ans ; (C) Femmes de 20 à 24 ans ; (D) Femmes de 25 à 29 ans. Le vaccin est proposé à partir de $t = 0$ à toutes les femmes < 15 ans avec une couverture vaccinale de 60 %. Pour chaque scénario d'interaction, les résultats de 10 simulations sont affichés.

Prévalence des génotypes NV

L'évolution de la prévalence des génotypes NV dépend tout d'abord du scénario d'interaction (Figure IV.9). Dans le cas du scénario neutre, la prévalence des génotypes NV reste constante au cours du temps. Lorsque l'interaction est compétitive ($\gamma < 1$), la prévalence des génotypes NV augmente et, inversement, lorsque l'interaction est synergique ($\gamma > 1$), la prévalence des génotypes NV diminue. L'amplitude des changements de prévalence dépend de la force d'interaction : plus la force d'interaction s'éloigne de 1, plus la prévalence des génotypes NV s'écarte de celle du scénario neutre. L'amplitude de l'augmentation ou de la diminution semble aussi proportionnelle à la valeur de la prévalence avant l'introduction du vaccin. En effet, les

prévalences avant introduction du vaccin étant plus élevées chez les 20-24 ans et plus faibles chez les 15-19 ans pour les femmes, c'est chez les 20-24 ans que les différences de prévalence avant-après apparaissent les plus marquées.

Variabilité des simulations

D'un point de vue technique, on peut remarquer qu'il y a peu de stochasticité dans les précédentes simulations (Figure IV.9). La stochasticité est néanmoins un peu plus marquée pour les prévalences chez les femmes de 20-24 ans (Figure IV.9C).

4. Impact de la vaccination : Réduction de la prévalence des V, immunité de groupe et remplacement génotypique par sexe

A l'instar d'autres modèles publiés qui ont servi à mesurer l'impact de la vaccination sur la prévalence (cf. partie III), nous examinons ici l'évolution des prévalences des génotypes V et NV chez les femmes et les hommes lorsque l'équilibre des prévalences est à nouveau atteint après l'introduction du vaccin (Figure IV.10).

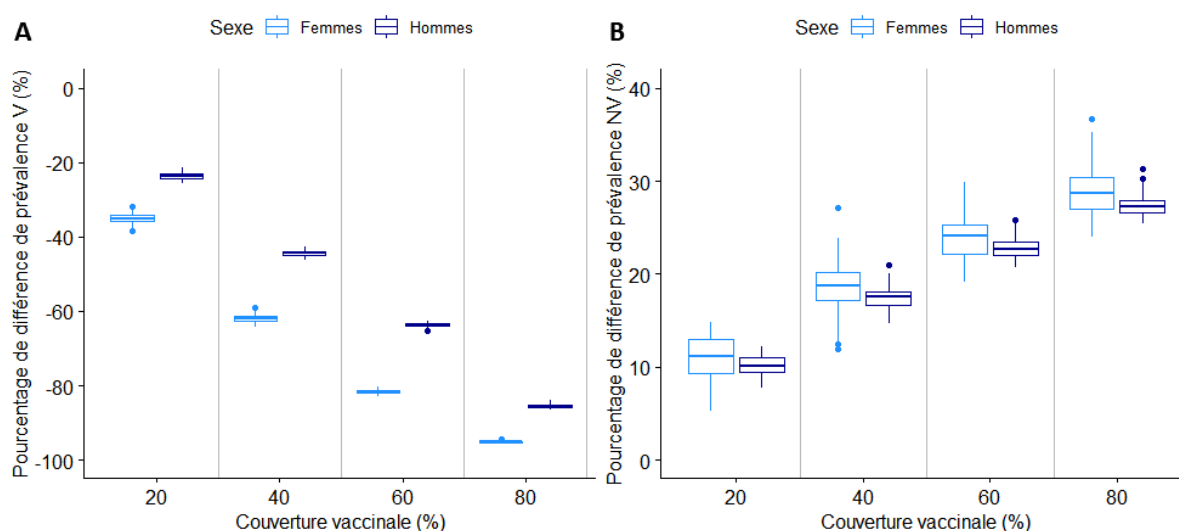


Figure IV.10. Différences relatives des prévalences d'infection à HPV avant et après introduction de la vaccination pour les génotypes V (A) et NV (B) chez les femmes et les hommes en fonction de la couverture vaccinale en cas d'interaction compétitive ($\gamma = 0,5$).

Le vaccin est introduit à $t = 0$ pour les femmes < 15 ans. Pour chaque couverture vaccinale, 100 simulations sont affichées. Les résultats représentent la comparaison des prévalences 10 ans avant avec celles 30 ans après l'introduction du vaccin (prévalence à l'équilibre).

Les différences relatives de prévalences des génotypes V chez les femmes sont d'autant plus importantes que la couverture vaccinale l'est (Figure IV.10 A). La vaccination des femmes entraîne aussi une diminution de la prévalence des génotypes V chez les hommes, quoique plus faible que chez les femmes. On remarque ainsi que l'immunité de groupe est visible dès 20 % de couverture vaccinale chez les femmes, avec un effet indirect à la fois chez les femmes non-vaccinées et chez les hommes.

Pour un scénario d'interaction non neutre, l'évolution de la prévalence des génotypes NV dépend aussi de la couverture vaccinale. Prenant ici l'exemple d'une interaction compétitive de force $\gamma=0,5$ (Figure IV.10 B), la différence relative de prévalences des génotypes NV augmente avec la couverture vaccinale. De plus cette augmentation s'observe aussi bien chez les femmes que chez les hommes sans différence significative. Les analyses réalisées par la suite seront donc sans distinction de sexe.

5. Impact de la vaccination sur la prévalence globale des HPV et le risque d'acquérir un HPV

Nous avons observé l'impact de la vaccination sur les prévalences des génotypes V et NV séparément. Néanmoins il me semble intéressant ici de considérer la prévalence globale à HPV (quel que soit le génotype V ou NV). Avant l'introduction du vaccin, la prévalence globale est de 28,4 %, sans grande variation selon les scénarios d'interaction. Dans le scénario neutre, 30 ans après l'introduction du vaccin, la prévalence globale diminue jusqu'à 5,84 % pour une couverture vaccinale de 60 % (Figure IV.11). Cette diminution peut être multipliée par 4,5 avec une interaction synergique ($\gamma=1,5$).

Cependant, si l'interaction est compétitive, la prévalence globale n'est pratiquement pas diminuée (moins de 2 % avec $\gamma=0,9$), voire elle peut augmenter jusqu'à 13,5 % pour l'interaction la plus forte ($\gamma=0,5$) et 60 % de couverture vaccinale. De façon intéressante, la couverture vaccinale ne modifie pas les observations de diminution et d'augmentation, seulement leur amplitude.

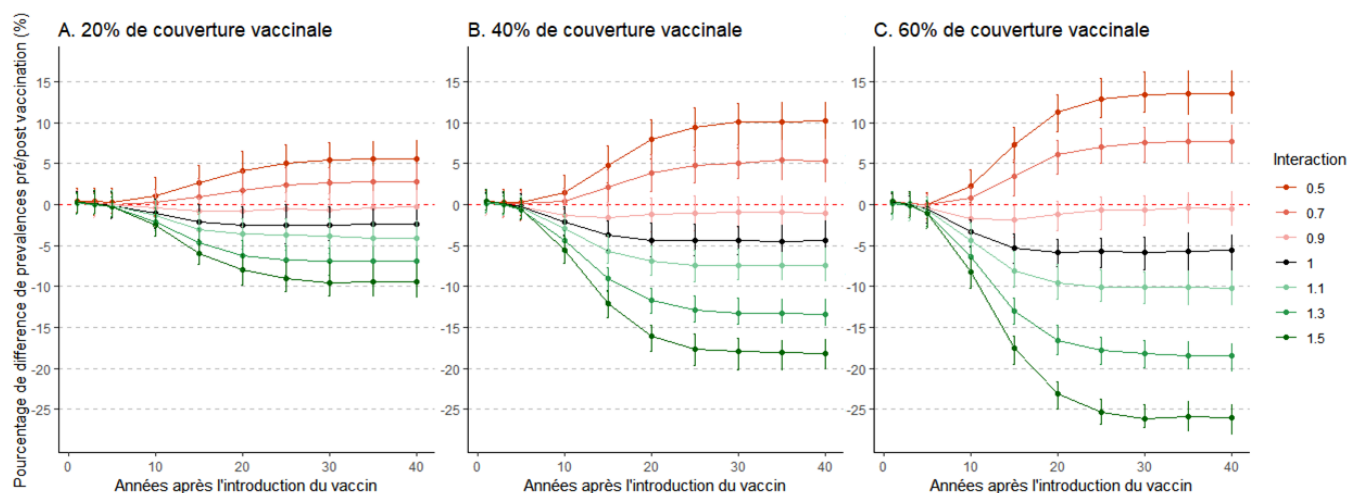


Figure IV.11. Différences relatives de prévalences d'infection à HPV après-avant vaccination en fonction des scénarios d'interaction.

Le vaccin est introduit à $t = 0$ pour les femmes <15 ans avec une couverture vaccinale de 20, 40 ou 60 %. Pour chaque scénario d'interaction, les résultats présentés sont la valeur médiane et l'intervalle empirique à 90 % sur 100 simulations.

Les proportions d'individus ayant déjà été infectés par un ou les deux génotypes V exclusivement, par un ou des génotypes NV exclusivement, ou par à la fois des génotypes V et NV au cours de leur vie sont présentées en fonction de l'âge après introduction du vaccin Figure IV.12. Comparé à la figure IV.8 avant introduction du vaccin, la proportion d'individus infectés par des génotypes V exclusivement au cours de la vie est fortement diminuée, de même que la proportion d'individus ayant eu à la fois des génotypes V et NV et cela quel que soit le scénario d'interaction. De plus, on remarque que la proportion d'individus déjà infectés par plusieurs génotypes NV augmente fortement avec l'âge et représente plus de la moitié des individus infectés au moins une fois. Néanmoins la proportion d'individus infectés au moins une fois au cours de la vie ne varie pratiquement pas dans le scénario neutre, représentant 69,9 % des individus de 29 ans après l'introduction du vaccin comparé à 71,1 % des individus de 29 ans avant l'introduction du vaccin. Par conséquent, les variations de prévalence suite à l'introduction du vaccin ont peu d'impact sur la proportion d'individus infectés au moins une fois au cours de la vie. Il n'y a qu'en cas d'interaction synergique que la proportion est diminuée, à 64,0 % des individus de 29 ans pour $\gamma=1,5$, alors qu'elle augmente à 75,0 % des individus pour une interaction compétitive à $\gamma=0,5$.

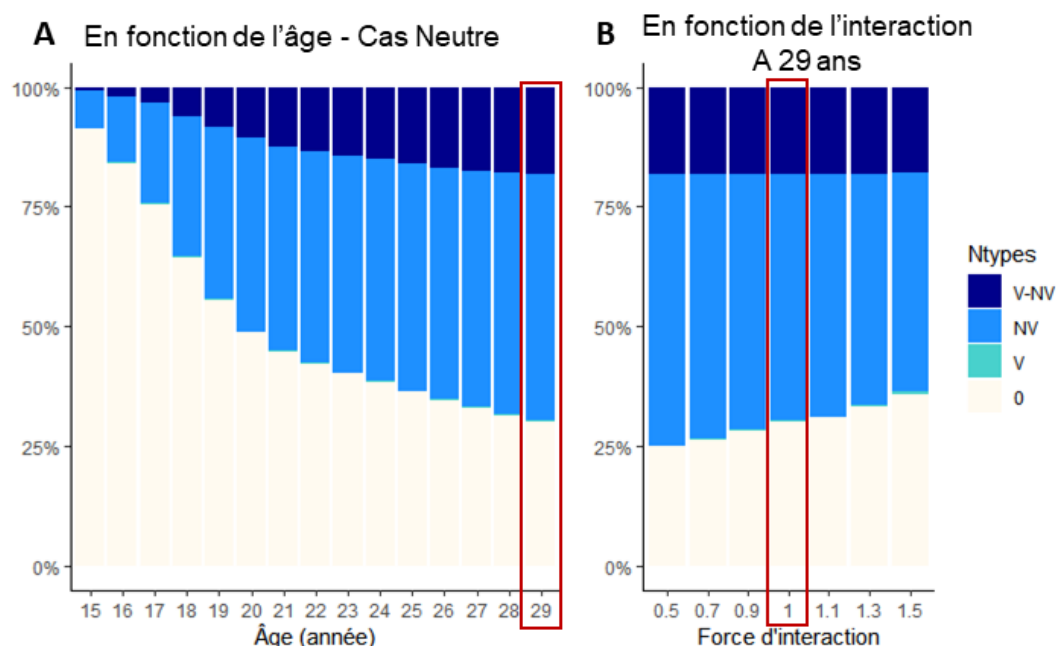


Figure IV.12. Proportion d'individus jamais infectés, infectés par des génotypes V exclusivement, par des génotypes NV exclusivement ou par des génotypes V et NV (V-NV) après introduction du vaccin (A) en fonction de l'âge pour le scénario neutre, (B) à 29 ans pour différentes forces d'interaction.

Le vaccin a été introduit pour les femmes <15 ans avec une couverture vaccinale de 60 %. Pour chaque âge ou force d'interaction, les résultats présentés sont la valeur moyenne sur 100 simulations, 30 ans après l'introduction du vaccin (prévalence à l'équilibre).

6. Impacts de la force d'interaction et de la probabilité de transmission β_{NV} sur l'infection et la co-infection avant et après la vaccination

a. Prévalence et de co-infection pré-vaccinales

Avant l'introduction du vaccin (figure1 A-C), la prévalence des NV augmente avec la force d'interaction et la probabilité de transmission β_{NV} . De plus, les proportions de co-infections par plusieurs NV et par au moins un V et au moins un NV (« V-NV ») sont similaires pour une valeur de prévalence donnée obtenue avec différentes combinaisons de force d'interaction et de probabilité de transmission β_{NV} . Ces résultats confirment que des profils similaires de prévalence des NV et de co-infections peuvent être obtenus dans des scénarios d'interaction synergique, neutre et compétitive.

b. Prévalences d'infection et de co-infection post-vaccinales

Après l'introduction du vaccin, la prévalence des NV diminue dans le scénario d'interaction synergique et augmente en compétition (figure 1). Néanmoins, le même niveau de prévalence pourrait toujours être obtenu pour différentes forces d'interaction. De plus, après l'introduction du vaccin, les proportions de co-infections avec plusieurs NV chez les personnes infectées par au moins un génotype NV conservent le même coefficient de proportionnalité avec la prévalence des NV qu'avant l'introduction du vaccin. Après l'introduction du vaccin, seule la proportion de co-infections NV-V est impactée différemment selon le type d'interaction : la diminution de la proportion de co-infections NV-V est plus prononcée dans les scénarios compétitifs que synergiques.

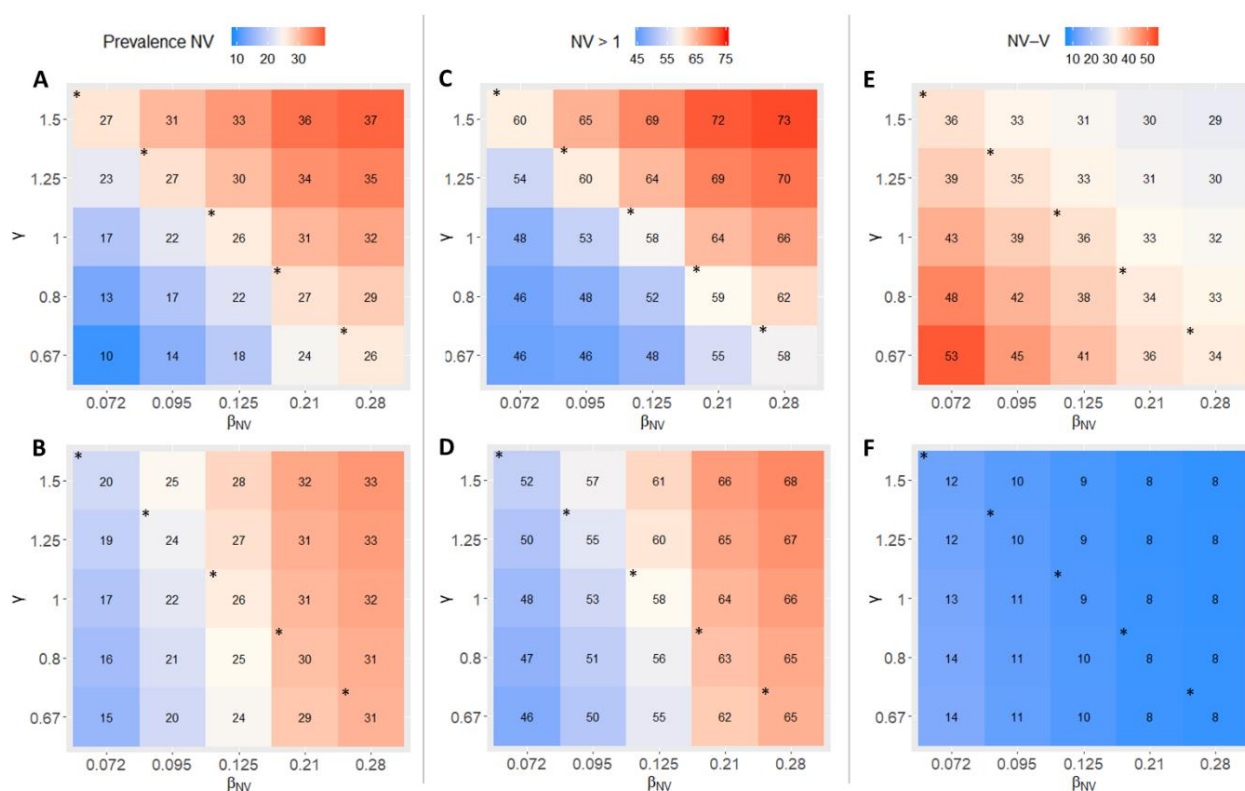


Figure IV.13 . Prévalence du génotype NV et proportion de co-infections par le génotype NV, NV > 1 et NV-V chez les personnes infectées par le NV avant (1ère ligne) et après (2ème ligne) introduction de la vaccination, en fonction des valeurs de force d'interaction (γ) et de la probabilité de transmission β_{NV} .

Prévalences moyennes des NV sur 20 simulations (A et B) ; parmi les personnes infectées par le NV, proportions (%) de personnes infectées par les génotypes NV > 1 (C et D) ou co-infectées par des génotypes NV-V (E et F), avant (A, C et E) et après la vaccination (B, D et F).

Les pourcentages moyens (valeurs arrondies dans chaque case) ont été évalués à trois moments distincts avant et après l'introduction du vaccin et 20 simulations pour chaque combinaison interaction-force et probabilité de transmission β_{NV} . (*pour les scénarios calibrés).

c. Différences relatives de prévalence : Prévalence post-vaccinale moins prévalence pré-vaccinale

Les différences relatives de prévalences post-vaccinales vs pré-vaccinales montrent que les scénarios de compétition ou de synergie ont conduit à des prévalences de NV respectivement plus ou moins élevées par rapport au modèle neutre (figure 2 A). Pour une probabilité de transmission donnée β_{NV} , plus la force d'interaction γ est forte (plus elle s'écarte de 1), plus la différence en proportion des prévalences de NV est importante. De plus, il existe une corrélation positive entre les différences absolues de prévalences des NV après et avant la vaccination et la proportion de co-infections NV-V parmi les personnes infectées par NV avant la vaccination (figure IV.14, coefficient de corrélation de rang de Spearman $r = 0,84$).

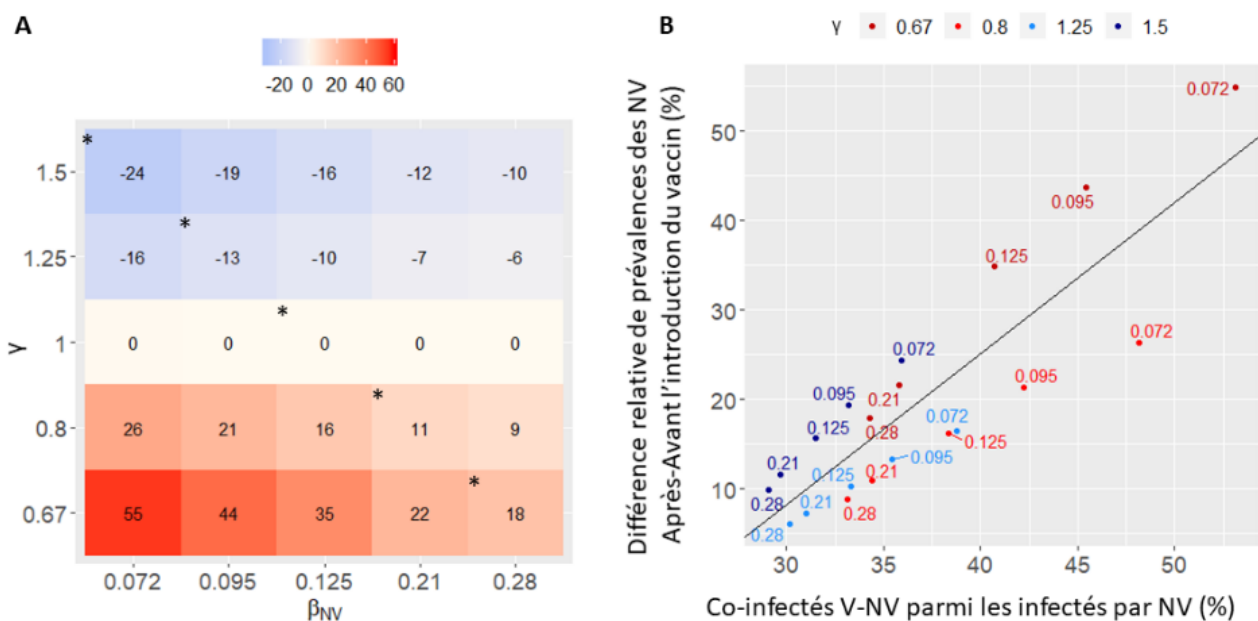


Figure IV.14. Différence relative de prévalence des génotypes NV après et avant la vaccination et co-infection NV-V.

(A) La différence relative entre les prévalences post-vaccinales et pré-vaccinales du génotype NV, en fonction de la force d'interaction (γ) et de la probabilité de transmission β_{NV} . Le vaccin a été introduit à $t = 20$ ans. Les prévalences moyennes ont été évaluées en faisant la moyenne de trois points de mesure distincts avant et après l'introduction du vaccin sur 20 simulations pour chaque scénario (*pour les scénarios calibrés). (B) Les différences relatives de prévalence des NV entre avant et après l'introduction du vaccin selon la proportion de co-infection NV-V chez les personnes infectées par au moins un NV avant la vaccination. Les cercles sont des valeurs simulées pour les combinaisons de force d'interaction (en rouge pour l'interaction compétitive et en bleu pour l'interaction synergique) et probabilité de transmission β_{NV} (valeurs écrites à côté du cercle). La ligne droite est la ligne de régression du modèle linéaire associée aux observations de la forme $y = 1,687x - 42,317$. Le coefficient de corrélation de Spearman était de 0,84 ($p = 2,2 \times 10^{-6}$).

7. Impact des paramètres choisis à l'issue de la calibration sur la dynamique des prévalences suite à l'introduction du vaccin

a. Paramètres liés au processus de partenariat

Les 10 meilleurs jeux de paramètres sélectionnés sont présentés dans le tableau A.5.

L'évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V avant/après introduction du vaccin (figure IV.15) n'est pas affectée par le choix de combinaison de la calibration. En effet, il n'y a pas une combinaison de la calibration qui se différencie plus d'une autre que l'interaction soit compétitive (Figure IV.15.A) ou synergique (Figure IV.15.B). Les variations de prévalence des V se produisent avec la même temporalité et la même amplitude quelle que soit la combinaison de calibration. Les évolutions temporelles de prévalences des génotypes NV semblent assez similaires entre combinaisons bien qu'il y ait une variabilité importante entre les simulations d'une même combinaison.

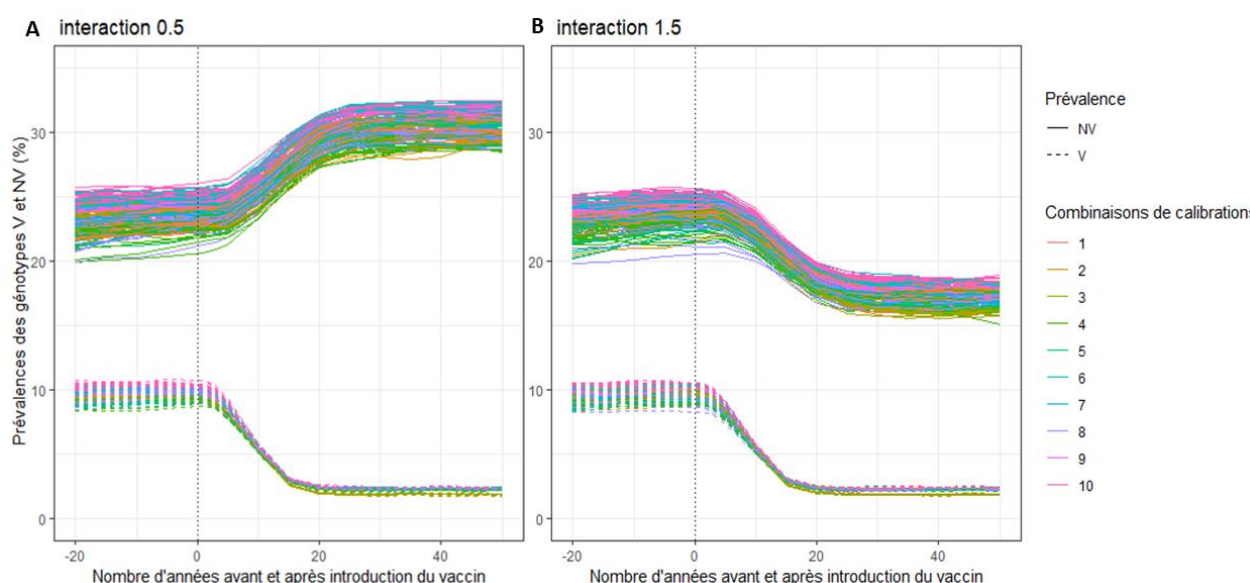


Figure IV.15. Évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V avant/après introduction du vaccin selon les combinaisons de paramètres (couleurs) et pour une interaction compétitive à 0.5 (A) et pour une interaction synergique à 1.5 (B) pour une couverture vaccinale de 60 % (20 simulations sont représentées par combinaison de calibration)

a. Des paramètres liés au processus d'infection

Les résultats de la calibration du processus infectieux pour différentes valeurs de durée d'immunité et d'interaction génotypique sont présentés dans le Tableau A.6. Lorsque la durée d'immunité est nulle quelle que soit la force d'interaction et pour une durée d'immunité moyenne de 24 semaines avec une interaction compétitive à 0,5, la calibration est moins bonne. Ces scénarios ne sont pas réalistes ; pour cette raison, ils seront exclus dans la suite des analyses.

L'évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V avant/après introduction du vaccin (Figure IV.16) en fonction de la durée d'immunité montre des différences d'amplitude liées à la fois à la qualité de la calibration et à la valeur de durée d'immunité, avec une amplitude de variation des V et des NV plus importante lorsque la durée d'immunité est plus faible. Pour 6 et 12 semaines d'immunité où la calibration est satisfaisante, les deux amplitudes sont comparables. De plus, les variations de prévalences des V d'une part, des NV d'autre part se produisent au même moment quelle que soit la durée d'immunité.

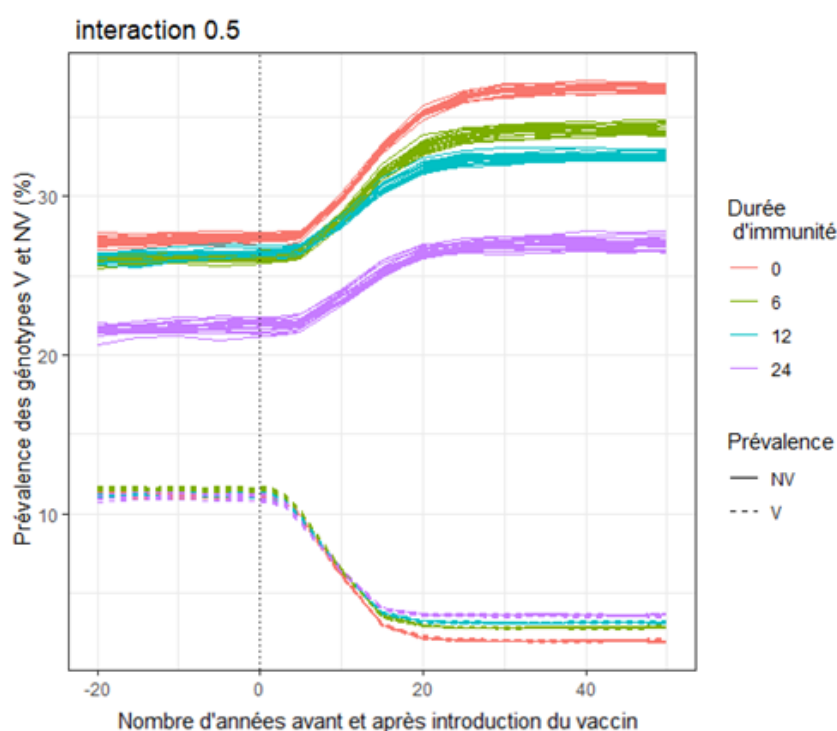


Figure IV.16. Évolution temporelle des prévalences des génotypes NV et V avant/après introduction du vaccin en fonction de la durée d'immunité pour une couverture vaccinale de 60 % et une interaction compétitive de force 0.5

D. Discussion

1. Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature

J'ai développé un modèle individu-centré capable de reproduire simultanément des comportements sexuels hétérogènes tels que ceux décrits dans l'enquête CSF [116] et la courbe en cloche typique de la prévalence de l'infection par les génotypes HPV V et NV par catégorie d'âge chez la femme. Les scénarios d'interaction calibrés n'ont révélé aucune différence notable en termes de schémas d'infection et de co-infection avant l'introduction du vaccin. Après introduction du vaccin, ces scénarios permettent de simuler comment des interactions compétitives entre les génotypes pourraient entraîner une augmentation significative de la prévalence des génotypes NV, limitant la diminution voire augmentant la prévalence globale, et comment des interactions synergiques pourraient contribuer à la diminution de la prévalence globale. Après l'introduction du vaccin, seule la proportion de co-infections NV-V a évolué différemment selon le type d'interaction, avec diminution plus marquée en compétition qu'en synergie.

D'après nos simulations, en période pré-vaccinale, 71,1 % des individus étaient infectés par au moins un génotype HPV à l'âge de 29 ans. Ce résultat de simulation concorde avec les rapports précédents selon lesquels 80 % des personnes sont infectées au moins une fois au cours de leur vie [48], en prenant en compte qu'un nombre limité de nouvelles infections peuvent être acquises après 30 ans et que seuls 14 HPV à haut risque parmi les 37 génotypes sexuellement transmissibles détectables ont été modélisés ici.

En outre, les co-infections étaient fréquentes dans nos résultats, représentant environ deux tiers des femmes infectées quelle que soit la force d'interaction testée (résultat présenté pour le scénario neutre ici). Ce résultat, bien qu'il se situe à la limite supérieure de l'intervalle, correspond aux valeurs décrites dans les études observationnelles et qui sont comprises entre 20 % et 70 % de co-infections parmi les individus infectés [62–65]. Il faut noter qu'ici toutes les co-infections sont supposées être détectées et comptabilisées dans les sorties du modèles, contrairement aux études observationnelles dans lesquelles on peut supposer que, selon les techniques utilisées, la détection d'infections multiples peut être plus ou moins sensible [191].

En ce qui concerne les probabilités de transmission dans le cadre du scénario d'interaction neutre, les estimations des probabilités de transmission β_{NV} et β_V obtenues par calibration du modèle étaient respectivement de 0,125 et 0,16 par acte sexuel. En considérant deux actes sexuels par semaine en moyenne, nos résultats sont du même ordre de grandeur que les valeurs d'autres IBM, soit 0,048-0,95 par acte sexuel [141, 144, 159, 166, 180]. Néanmoins, ces estimations dépendent fortement de la durée de l'infection et de la définition de l'immunité. Notamment, les modèles qui ont supposé que l'immunité naturelle n'est pas systématique mais acquise tout au long de la vie pour un type spécifique par certains individus, obtiennent des probabilités de transmission plus élevées, de l'ordre de 0,5 à 0,95 [144, 159, 180]. De plus, lorsque les modèles ont considéré que l'immunité naturelle était acquise pendant une période limitée, comme on le suppose ici, ou qu'il n'y avait pas d'immunité naturelle, la modélisation a montré des probabilités de transmission plus faibles, comprises entre 0,048 et 0,3 [141, 166].

La méta-analyse de Brisson *et coll.* met en commun les résultats de réductions relatives des prévalences de HPV 16 obtenus 70 ans après l'introduction du vaccin pour 16 modèles de transmission HPV différents [160]. Pour une couverture vaccinale chez les femmes de respectivement 40 % et 80 %, les réductions médianes obtenues sont de 53 % [IC80 % 46-68 %] et 93 % [IC80 % 90-100 %] chez les femmes et de 36 % [IC80 % 28-61 %] et 83 % [IC80 % 75-100 %] chez les hommes. Avec notre modèle, pour les mêmes valeurs de couverture vaccinale, nous obtenons respectivement 62 % et 95 % pour les femmes et 44 % et 85 % pour les hommes en médiane. Bien que HPV 16 et 18 ne soient pas différenciés dans notre analyse, nos résultats paraissent concordants avec la littérature.

Enfin, il semble compliqué de comparer l'amplitude des variations de génotypes NV obtenue dans nos simulations en fonction des scénarios d'interaction puisque ces résultats sont basés sur des choix de mécanismes et de forces d'interaction différents. Néanmoins, de façon intéressante, les modèles étudiant les variations de prévalence de génotypes NV obtiennent aussi des signaux au moins 10 ans après l'introduction du vaccin [172, 186]. Dans nos simulations, nous supposons que l'interaction des génotypes a un effet sur la durée d'infection d'un deuxième virus acquis. Les mécanismes d'interaction entre génotypes HPV restant inconnus, nous pourrions explorer d'autres hypothèses. J'ai choisi ici de ne présenter qu'un mécanisme avec plusieurs forces pour simplifier la compréhension de ce système complexe.

J'explorerai d'autres hypothèses d'interaction et les comparerai au premier mécanisme dans la partie suivante.

De façon intéressante, les analyses de robustesse montrent que les résultats obtenus pour le délai de variations de prévalence des génotypes V et NV ne dépendent pas de la calibration du réseau ni de celle du processus d'infection. L'amplitude des variations de prévalence quant à elle peut dépendre de la calibration avec d'avantage de variabilité en fonction de la calibration du réseau et une amplitude plus importante avec une durée d'immunité plus faible mais qui correspondent moins bien aux données.

2. Limites du modèle

Les simulations et les résultats obtenus dans cette partie et les suivantes grâce à ce modèle doivent et devront être interprétés à la lumière des limites suivantes. Premièrement, des données publiées agrégées issues d'une enquête transversale ont été utilisées pour la calibration, ce qui rend difficile la description précise de trajectoires individuelles tout au long de la vie sexuelle, comme le passage d'une classe d'activité sexuelle à une autre et la durée de partenariat et de célibat. Comme souligné précédemment dans d'autres études, le modèle présenté ici n'a pas pu reproduire parfaitement les distributions du nombre de partenaires pour les deux sexes. En effet, les données CSF comprenaient plus d'hommes que de femmes ayant un nombre élevé de partenaires [116]. Un biais de déclaration différentiel entre les individus des deux sexes a été rapporté précédemment [118, 119] et peut, en partie, être à l'origine de la divergence entre le modèle et les données. Pour surmonter cette difficulté, nous nous sommes concentrés sur les données relatives aux femmes afin d'adapter le modèle et les paramètres d'estimation, tout en essayant de le conformer aux données relatives aux hommes en termes de nombre cumulé de partenaires.

Deuxièmement, nous avons choisi de ne pas prendre en compte les partenariats concurrents faute d'information suffisante dans les données CSF [116]. Lorsque l'on s'intéresse aux facteurs de risque d'IST, un nombre important de partenaires ou des partenaires concurrents sont deux facteurs de risque qui sont généralement associés à un risque équivalent [192, 193]. Dans nos simulations, l'absence de partenaires concurrents n'empêche pas une circulation élevée des virus dans le groupe des individus avec >3 partenaires par an. La limite est davantage à

considérer pour les individus en partenariat de longue durée qui ont peu de risque d'acquisition. L'ajout d'un partenaire concurrent augmente pour eux fortement le risque d'acquisition.

Ensuite, comme je n'ai pas trouvé de données sur la prévalence de l'infection à HPV par âge et par groupe de génotypes V ou NV en période pré-vaccinale en France, j'ai utilisé les distributions rapportées pour les États-Unis, dont l'épidémiologie avant introduction du vaccin anti-HPV était similaire [49, 50]. Les simulations de prévalence des NV semblent avoir été sous-estimées pour les 15-19 ans, par rapport aux données américaines [56]. Malheureusement, les données sur les partenariats et les infections sont rares pour cette catégorie d'âge, ce qui rend la calibration difficile. Nous pensons que la sous-estimation pour les 15-19 ans a peu d'impact sur nos résultats, tous âges confondus. La prévalence moyenne de 27,7 % pour l'ensemble des femmes de 15 à 30 ans obtenue dans nos simulations avant vaccination est comparable à celle rapportée dans les études épidémiologiques en France, soit 25,1 %-28,5 % pour les femmes de 15-79 ans dont la cytologie des frottis vaginaux est normale [53, 194, 195].

Quatrièmement, pour que notre modèle reste relativement simple, seuls deux paramètres de probabilité de transmission ont été estimés pour tous les génotypes. Des études ont pourtant signalé que les prévalences de HPV 16 et 18 peuvent différer l'une de l'autre et de celles d'autres génotypes à haut risque oncogène [56]. Ainsi, notre paramètre de probabilité de transmission β_V peut être considéré comme une probabilité moyenne pour HPV 16 et 18, et le paramètre β_{NV} comme une probabilité moyenne pour les 12 génotypes NV à haut risque. De même, comme les résultats des études épidémiologiques n'ont pas encore démontré de différences claires entre les génotypes pour la durée de l'infection [27, 28], un paramètre unique a été défini pour tous les génotypes.

Cinquièmement, bien que l'on ignore encore beaucoup de choses sur l'immunité après une infection à HPV [196], nous avons choisi de définir l'immunité comme une protection totale contre la réinfection par le même génotype pendant une durée déterminée, identique pour tous les génotypes, conformément aux résultats suggérant un certain degré de protection contre la réinfection [39, 197]. Les modélisations précédentes de la transmission de HPV prenaient en compte soit une immunité complète à vie, soit une immunité partielle ou décroissante, soit une immunité acquise pendant une période définie, soit une protection

augmentant avec le nombre d'infections passées [187]. Matthijsse *et coll.* ont montré que l'hypothèse d'une immunité naturelle était nécessaire dans leur modèle pour reproduire les données de prévalence d'infection à HPV spécifiques à l'âge et que l'hypothèse d'une immunité complète spécifique au génotype donnait les meilleurs résultats de calibration [166]. Nous avons fait la même observation ici, après avoir testé différentes hypothèses d'immunité au cours de la calibration (résultats non présentés).

3. Conclusion

Pour conclure, le modèle présenté ici est un outil performant qui va nous permettre d'étudier comment la vaccination pourrait modifier la prévalence de l'infection génitale à HPV sur le réseau de contacts hétérogènes en prenant en compte de potentielles interactions entre génotypes HPV et comment observer ces phénomènes. Les simulations et les analyses préliminaires montrent ici que même une faible interaction entre les génotypes pourrait réduire la capacité du vaccin à diminuer la prévalence globale des HPV. Il semble donc important de mieux comprendre comment les infections sont distribuées au sein de la population et comment les interactions des génotypes HPV impactent la transmission de l'infection sur le réseau de contacts dans le contexte de l'introduction du vaccin contre une partie des génotypes circulants.

V. Étude du rôle du réseau de contacts hétérogène et des interactions entre génotypes dans la dynamique d'infection par HPV avant et après introduction de la vaccination

A. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, la diversité des comportements pourrait avoir un impact marqué sur la dynamique de co-circulation des génotypes au niveau de la population puisqu'elle affecte le risque d'infection [189]. Les résultats d'études théoriques suggèrent que le réseau de contacts a un impact sur l'écologie des populations de pathogènes [131, 198]. Du fait de la complexité des mécanismes en jeu, une étude reposant sur la modélisation des dynamiques attendues des infections et co-infections à HPV en fonction des comportements sexuels pourrait être essentielle pour interpréter correctement les données concernant les évolutions récentes des infections à HPV et fournir des projections plus précises des conséquences épidémiologiques et écologiques de la vaccination.

Cette partie présente une analyse, réalisée à partir de simulations du modèle individu-centré, du rôle de la diversité des contacts entre les individus et des interactions entre génotypes HPV dans la dynamique d'infection et de co-infection avant et après l'introduction de la vaccination dans la population.

B. Matériel et méthode

À partir du modèle calibré présenté dans la partie précédente, la transmission des génotypes V et NV sur le réseau de contacts sexuels a été simulé pour de nouveaux scénarios d'interaction détaillés ci-dessous. La taille de la population simulée est de 800 000 individus sauf si cela est précisé.

1. Modélisation des interactions entre génotypes et calibration des scénarios.

Dans cette partie de la thèse, deux séries différentes d'analyse sont proposées : la première considérant un mécanisme d'interaction avec plusieurs forces d'interaction, la seconde explorant différentes hypothèses de mécanismes et de degrés d'interaction.

• Définition 1 des interactions : Un mécanisme, plusieurs forces d'interaction

Dans une première analyse, le mécanisme d'interaction présenté dans la partie précédente est conservé : lorsqu'un individu est déjà infecté par un génotype V, la durée naturelle d'une infection consécutive par un génotype NV est modifiée du fait de la présence de V dans l'organisme. On suppose que la durée d'infection moyenne par un génotype NV est multipliée par γ , la force de l'interaction :

$$D_{INF}^{eff} = D_{INF} \times \gamma \quad (V.1)$$

Cinq scénarios d'interaction sont considérés ici : le scénario d'interaction neutre ($\gamma = 1$), deux scénarios avec une interaction synergique dans la gamme des valeurs pouvant être calibrées de manière satisfaisante ($\gamma = 1,25$ et $1,5$) et deux scénarios d'interaction compétitive symétrique ($\gamma = 0,8$ et $0,67$). Pour chaque scénario d'interaction non neutre, les valeurs de probabilité de transmission β_V et de durée d'immunité obtenues pour le scénario neutre ont été conservées et, le paramètre de probabilité de transmission β_{NV} , a été à nouveau calibré afin de reproduire les prévalences de l'infection aux génotypes NV avant introduction de la vaccination [56].

• Définition 2 des interactions : Impact du mécanisme modélisé

Dans une deuxième partie d'analyse, pour évaluer l'impact de l'hypothèse choisie dans la première partie des analyses, deux hypothèses de mécanismes d'interaction ont été évaluées :

- Un mécanisme supposant qu'une infection en cours par un génotype affecte la durée de l'infection par un autre génotype (identique à la définition précédente). Lorsque le mécanisme d'interaction affecte la durée spécifique de l'infection D_{INF} (mécanisme appelé "Dur"), la durée a été définie de telle sorte que :

$$D_{INF}^{eff} = D_{INF} \times \gamma_D \quad (V.2)$$

avec γ_D le paramètre d'interaction par rapport à la durée.

- Un mécanisme supposant qu'une infection en cours par un génotype modifie la probabilité d'acquisition d'un autre génotype. Lorsque le mécanisme d'interaction

affecte la probabilité d'acquisition du génotype P_{Acq} (mécanisme appelé "Acq"), la probabilité a été définie de telle sorte que :

$$P_{Acq}^{eff} = P_{Acq} \times \gamma_P \quad (V.3)$$

avec γ_P le paramètre d'interaction par rapport à la probabilité d'acquisition.

De plus, trois degrés d'interaction entre les génotypes ont été intégrés :

- Interaction unilatérale, par laquelle l'infection au génotype V modifie l'infection consécutive au génotype NV
- Interaction bilatérale, l'infection par le génotype NV pouvant modifier une infection consécutive par le génotype V et réciproquement
- Interaction universelle, par laquelle toute infection par un génotype peut modifier l'infection consécutive avec un autre génotype du même ou de l'autre groupe V/NV.

Pour tous ces mécanismes, deux scénarios sont évalués : compétition (valeur du paramètre γ_D ou $\gamma_P = 0,8$) et synergie (valeur du paramètre γ_D ou $\gamma_P = 1,25$). Après avoir calibré le scénario neutre, les scénarios alternatifs, dans lesquels l'interaction concerne la durée de l'infection, ont d'abord été optimisés pour un paramètre d'interaction γ_D fixé à 0,8 pour la compétition ou 1,25 pour la synergie en calibrant les probabilités de transmission β_{NV} et β_V (uniquement pour les interactions bilatérales et universelles). Pour garantir des niveaux d'interaction similaires, dans les scénarios où l'interaction concernait la probabilité d'acquisition, les probabilités de transmission ont été fixées aux valeurs obtenues à partir du scénario d'interaction de durée d'infection correspondant (compétitive ou synergique ; unilatérale, bilatérale ou universelle) tandis que la force d'interaction γ_P a été optimisée pour reproduire les prévalences d'infection aux génotypes V et NV.

2. Scénarios d'introduction de la vaccination.

On suppose toujours dans cette partie que la vaccination est introduite chez les jeunes femmes uniquement avant 15 ans et qu'elle confère une protection complète (efficacité à 100 %) pendant toute la durée du suivi. En revanche, dans la définition 1 des interactions, nous examinons également l'impact d'une stratégie alternative théorique consistant à vacciner avant

leurs 15 ans les femmes les plus à risque d'infection et de transmission, à savoir celles qui auront comme classe d'activité sexuelle >3 partenaires dès leur entrée dans le modèle.

Pour chaque scénario des deux définitions d'interaction, la vaccination est introduite à $t=20$ ans, après que l'équilibre a été atteint pour la prévalence, pour deux valeurs de couverture vaccinale chez les jeunes femmes : 25 % et 65 %. La période de simulation est étendue à 50 années supplémentaires après introduction du vaccin.

3. Comment caractériser et catégoriser le réseau de contacts sexuels ?

Caractérisation du réseau de contacts sexuels

Pour décrire le réseau simulé, nous avons tout d'abord considéré la distribution des degrés, analyse classiquement réalisée dans les travaux d'analyse et de simulation de réseaux de contacts sexuels [103, 125]. Nous nous intéressons ici à la distribution cumulée du nombre total de partenaires sexuels des individus âgés de 18 à 30 ans. Cette distribution cumulée s'obtient comme la probabilité que, à un âge donné, un individu ait eu au moins x partenaires au cours de sa vie :

$$F_X(x) = P(X \geq x) = \sum_{x_i \geq x} P(X = x_i) = \sum_{x_i \geq x} p(x_i) \quad (V.4)$$

avec $p(x_i)$ la proportion d'individus ayant des partenaires en nombre x_i . Les distributions cumulées sont calculées à partir des données simulées pour les hommes et pour les femmes.

Catégorisation des individus du réseau de contacts

Pour étudier les dynamiques d'infection sur le réseau de contacts sexuels, nous avons besoin de différencier des catégories d'individus du réseau. Pour cela, je me suis basée sur la caractéristique majeure permettant de différencier les comportements sexuels, à savoir le nombre de partenaires qu'ont eus les individus durant les 12 derniers mois. J'ai choisi de répartir les individus en 3 groupes d'activité sexuelle selon leur activité réelle au cours de l'année : 0-1 partenaire, 2-3 partenaires et >3 partenaires.

Il est important ici de préciser que ces groupes peuvent être différents des classes d'activité sexuelle qui sont attribuées à 15, 17, 19 et 24 ans et définissent pour chaque individu le nombre de partenaires qu'il doit avoir durant l'année (paramètre d'entrée du modèle). Avec les groupes d'activité sexuelle, on s'intéresse au nombre de partenaires que les individus ont eus en réalité ; il s'agit d'une sortie du modèle.

La proportion de nouveaux partenariats P_G^P en fonction du groupe d'activité sexuelle G est calculée sur une année de la façon suivante :

$$P_G^P = \frac{(N_{GF}^P + N_{GH}^P)}{2 * N^P} \quad (V.5)$$

où N_{GF}^P et N_{GH}^P sont les nombres de nouveaux partenariats avec une femme et un homme respectivement appartenant au groupe d'activité sexuelle G et N^P le nombre total de nouveaux partenariats

4. Caractérisation de la dynamique d'infection

Définition de la transmission-acquisition en fonction de l'activité sexuelle

Tout d'abord, pour évaluer les comportements présentant un risque de transmission et/ou d'acquisition, les proportions d'infections transmises et acquises quel que soit le génotype HPV par les individus en fonction de leur groupe d'activité sexuelle sont calculées sur une année de la manière suivante :

- Proportion d'infections transmises par un groupe d'activité sexuelle

$$P_G^T = \frac{N_G^T}{N^T} \quad (V.6)$$

où N_G^T est le nombre de génotypes transmis par le groupe d'activité sexuelle G (une infection multiple compte donc plusieurs fois) et N^T le nombre total de génotypes transmis au cours d'une année de simulation.

- Proportion d'infections acquises par un groupe d'activité sexuelle

$$P_G^A = \frac{N_G^A}{N^A} \quad (V.7)$$

où N_G^A est le nombre de génotypes acquis par le groupe d'activité sexuelle G et N^A le nombre de génotypes acquis au total au cours d'une année de simulation (avec $N^T = N^A$ puisque lorsqu'un virus est transmis, la probabilité de l'acquérir est de 1).

- Proportion d'infections acquises d'un groupe d'activité sexuelle par le même ou un autre groupe d'activité sexuelle

$$P_G^A = \frac{N_G^A}{N_{G0}^T} \quad (V.8)$$

où N_G^A est le nombre de génotypes acquis par le groupe d'activité sexuelle G et N_{G0}^T le nombre de génotypes transmis par le groupe d'activité sexuelle G0.

Définition de l'infection et de la co-infection en fonction de l'activité sexuelle

Afin d'étudier comment l'infection se propage sur le réseau de contacts, nous mesurons la proportion d'individus infectés et co-infectés en fonction des groupes d'activité sexuelle.

Tout d'abord, une première distribution des personnes infectées dans chaque groupe d'activité sexuelle est définie par trois proportions calculées de la manière suivante à un instant donné (à l'équilibre des prévalences) :

- Proportion d'individus non infectés ("0")

$$P_G^0 = \frac{N_G^0}{N_G} \quad (V.9)$$

où N_G^0 est le nombre d'individus non infectés dans le groupe d'activité sexuelle G et N_G le nombre d'individus du groupe G.

- Proportion d'individus infectés par un seul génotype ("1")

$$P_G^1 = \frac{N_G^1}{N_G} \quad (V.10)$$

où N_G^1 est le nombre d'individus infectés par un seul génotype dans le groupe d'activité sexuelle G et N_G le nombre d'individus du groupe G

- Proportion d'individus co-infectés simultanément par plus d'un génotype (" > 1 ")

$$P_G^C = \frac{N_G^C}{N_G} \quad (\text{V.11})$$

où N_G^1 est le nombre d'individus infectés par au moins deux génotypes distincts dans le groupe d'activité sexuelle G et N_G le nombre d'individus du groupe G

Ensuite, nous avons restreint l'analyse à la population infectée afin de mieux comprendre comment les individus infectés sont répartis entre les groupes d'activité sexuelle. On définit I le nombre de génotypes infectant un individu donné. La proportion d'individus infectés par au moins un génotype pour chaque groupe d'activité sexuelle, $P_G(I \geq 1)$ est calculée comme suit :

$$P_G(I \geq 1) = \frac{N_G(I \geq 1)}{N(I \geq 1)} \quad (\text{V.12})$$

où $N_G(I \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype dans le groupe d'activité sexuelle G et $N(I \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype dans l'ensemble des groupes d'activité sexuelle

La distribution des individus co-infectés parmi les individus infectés pour chaque groupe d'activité sexuelle est définie par quatre proportions calculées de la manière suivante à un instant donné (à l'équilibre des prévalences) :

- Proportion d'individus infectés par un seul génotype

$$P_G(I = 1) = \frac{N_G(I = 1)}{N_G(I \geq 1)} \quad (\text{V.13})$$

où $N_G(I = 1)$ est le nombre d'individus infectés par un génotype dans le groupe d'activité sexuelle G et $N_G(I \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype dans le groupe d'activité sexuelle G

On définit V comme le nombre de génotypes V infectant l'individu et NV comme le nombre de génotypes NV infectant l'individu.

- Proportion d'individus co-infectés par les deux génotypes V (" $V-V$ ($NV = 0$)")

$$P_G(V = 2 \& NV = 0) = \frac{N_G(V = 2 \& NV = 0)}{N_G(I \geq 1)} \quad (V.14)$$

où $N_G(V = 2 \& NV = 0)$ est le nombre d'individus infectés par les 2 génotypes V et aucun NV dans le groupe d'activité sexuelle G et $N_G(I \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype dans le groupe d'activité sexuelle G

- Proportion d'individus co-infectés par au moins 2 génotypes NV ("NV-NV (V = 0)")

$$P_G(V = 0 \& NV > 1) = \frac{N_G(V = 0 \& NV > 1)}{N_G(I \geq 1)} \quad (V.15)$$

où $N_G(V = 0 \& NV > 1)$ est le nombre d'individus infectés par aucun génotype V et au moins deux génotypes NV dans le groupe d'activité sexuelle G et $N_G(I \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype dans le groupe d'activité sexuelle G

- Proportion d'individus co-infectés par les deux groupes de génotypes ("V-NV")

$$P_G(V \geq 1 \& NV \geq 1) = \frac{N_G(V \geq 1 \& NV \geq 1)}{N_G(I \geq 1)} \quad (V.16)$$

où $N_G(V \geq 1 \& NV \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype V et au moins un génotype NV dans le groupe d'activité sexuelle G et $N_G(I \geq 1)$ est le nombre d'individus infectés par au moins un génotype dans le groupe d'activité sexuelle G

Définition des prévalences des génotypes V et NV

Les prévalences des génotypes V et NV par groupe d'activité sexuelle sont définies à un temps donné t comme le rapport entre le nombre d'individus infectés par au moins un génotype V ou NV et le nombre total d'individus appartenant au même groupe d'activité sexuelle G :

$$P_G^V(t) = \frac{N_G^V(t)}{N_G(t)} \quad \& \quad P_G^{NV}(t) = \frac{N_G^{NV}(t)}{N_G(t)} \quad (V.17)$$

où $N_G^V(t)$ et $N_G^{NV}(t)$ sont les nombres d'individus du groupe d'activité sexuelle G infectés par, respectivement, au moins un génotype V et au moins un génotype NV et N_G est le nombre d'individus dans ce même groupe d'activité sexuelle G au temps t .

Critère d'évaluation de l'impact de la vaccination

Afin d'examiner comment un scénario d'interaction affecte l'écologie de la diffusion des génotypes HPV après l'introduction du vaccin par rapport au scénario sans interaction, nous avons, comme dans la partie précédente (équation IV.4), évalué les différences relatives entre prévalences post- et pré-vaccinales pour chaque scénario :

$$D^V = \frac{P_1^V - P_0^V}{P_0^V} \text{ et } D^{NV} = \frac{P_1^{NV} - P_0^{NV}}{P_0^{NV}} \quad (\text{V.18})$$

où P_0^V et P_0^{NV} sont les prévalences des génotypes V et NV, respectivement, avant l'introduction du vaccin et P_1^V et P_1^{NV} les prévalences des génotypes V et NV, respectivement, après l'introduction du vaccin pour tout scénario d'interaction et groupe d'activité sexuelle réelle donnés.

Pour chacune des 20 simulations, la prévalence pré- et post-vaccinale a été calculée en moyennant trois mesures à l'équilibre de prévalence.

C. Résultats

1. Caractérisation du réseau de contacts simulé

Dans un premier temps, nous avons observé les caractéristiques de partenariats simulés avec le modèle pour les femmes et les hommes (Figure V.1). Ce sont des distributions inversées par rapport aux distributions habituellement représentées puisque le point en haut à gauche correspond à « 100% des individus ont eu au moins 0 partenaire au cours de la vie ».

Les distributions du nombre total de partenaires depuis le début de leur vie sexuelle sont assez proches pour les femmes et pour les hommes, excepté à partir d'environ 30 partenaires où la proportion de femmes à avoir plus de partenaires est plus élevée que chez les hommes. Cela signifie que, pour obtenir une proportion légèrement plus importante d'hommes ayant entre 5 et 10 partenaires (lorsque la courbe pour les hommes se situe au-dessus de celle des femmes), il est nécessaire d'imposer qu'une certaine proportion de femmes ait un nombre très important de partenaires. Dans l'ensemble, ces courbes reproduisent assez bien la forme caractéristique d'un réseau de contacts sexuels, dont la distribution approche celle d'une loi puissance [103, 129].

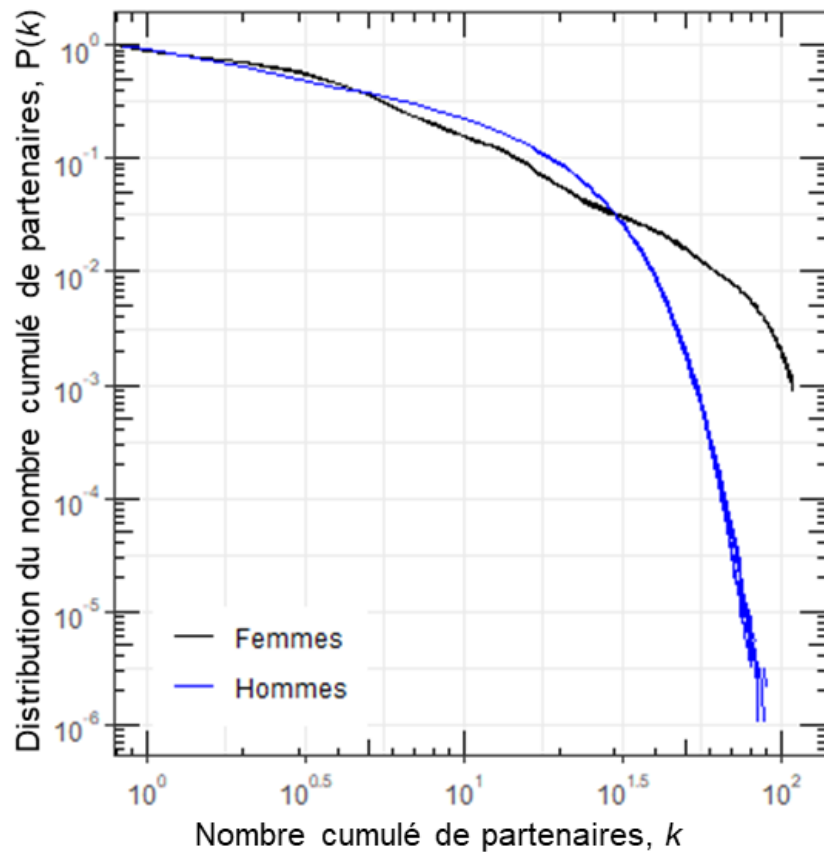


Figure V.1. Nombre cumulé de partenaires dans le réseau de contacts simulé. Comparaison des distributions cumulées du nombre de partenaires sexuels des femmes (en noir) et des hommes (en bleu) âgés de 18 à 30 ans (10 simulations issues du modèle agent)

2. Analyse de la transmission sur le réseau de contacts

L'analyse de la répartition de l'infection est présentée ici pour le scénario neutre uniquement car aucune différence marquée n'a été observée en fonction des scénarios d'interaction avant l'introduction du vaccin. Nous avons suivi les personnes en fonction de leur nombre de partenaires au cours de l'année écoulée : les individus ayant 0-1 partenaire représentent la majorité de la population (78,7 % de la population sexuellement active représentant 83,3 % de l'ensemble de la population), suivis par ceux avec 2-3 partenaires (17,9 %), et une faible proportion de la population à >3 partenaires (3,4 %).

Représentation de la dynamique d'infection sur le réseau de contacts

Tout d'abord, pour faire le lien entre le réseau de contacts et l'infection, nous illustrons ici la transmission des HPV par simulation d'un réseau de contacts restreint d'environ un millier

d'individus sur une année (Figure V.2). Sur ce réseau, nous pouvons observer qu'un certain nombre d'individus ne sont pas ou peu connectés à d'autres individus et présentent un nombre de transmissions (figurés par la taille des cercles) faible ou nul. Au centre de la Figure V.2, on observe un noyau d'individus très connectés et transmettant de façon importante, à la fois à des individus très connectés et à des individus peu connectés.

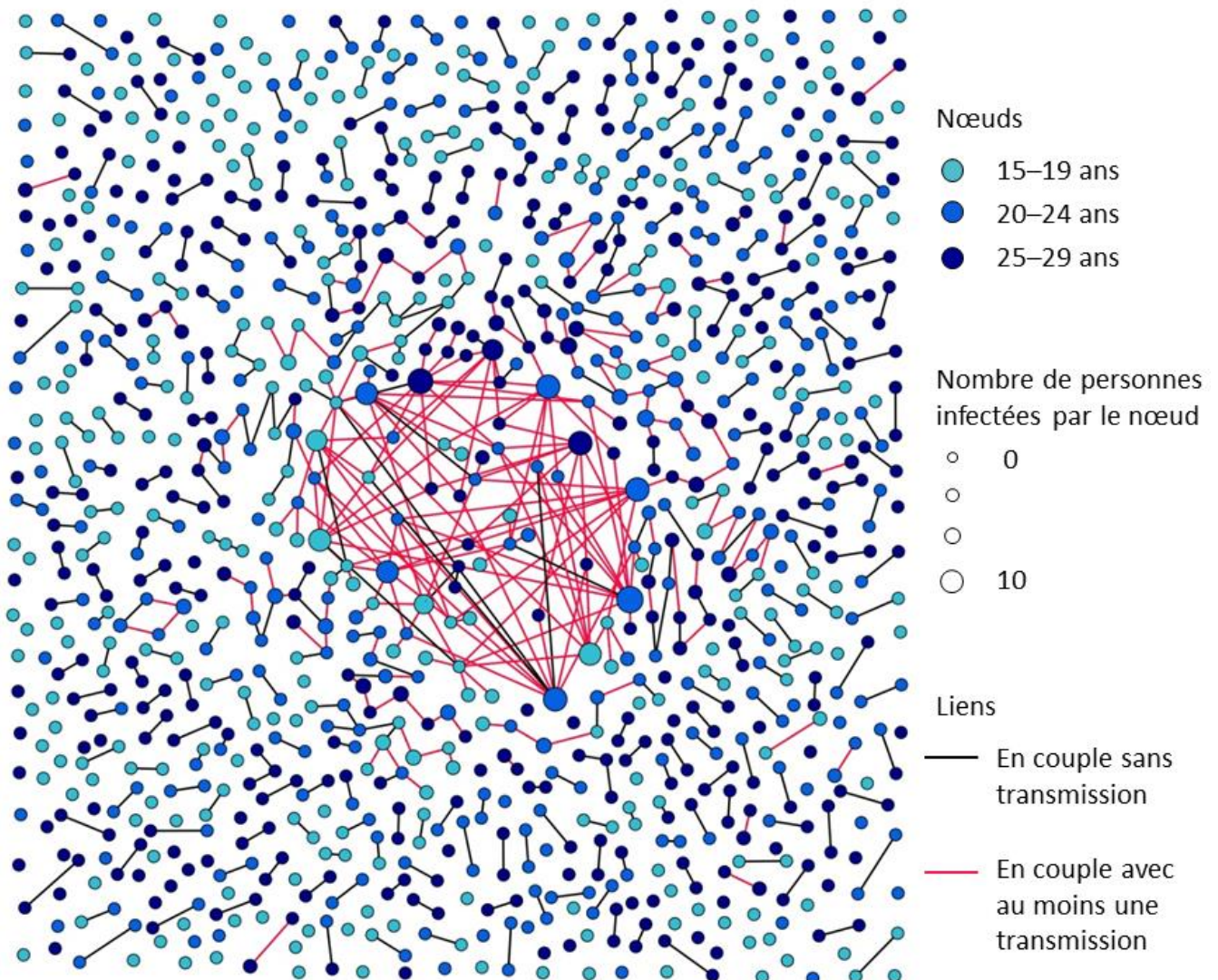


Figure V.2. Réseau de partenaires et de transmission de HPV agrégé sur une année (à l'équilibre de prévalence) pour une population simulée composée de 1 058 individus et 565 connexions. Les nœuds représentent les individus de la population. Les couleurs des nœuds représentent la classe d'âge des individus. Les diamètres des nœuds correspondent au nombre de personnes infectées par le nœud concerné sur la période de simulation. Si deux individus étaient en relation au cours de l'année, une ligne de liaison est tracée entre eux, colorée en rouge si au moins une transmission s'est produite entre eux, sinon en noir.

Suite à ces observations d'hétérogénéité de la transmission du virus en fonction de l'activité sexuelle sur une population réduite, nous allons chercher à caractériser de façon plus précise les prévalences d'infection en fonction de l'activité sexuelle des individus sur la population simulée de 800 000 individus.

Distributions des nouveaux partenariats et des transmissions-acquisitions : analyse et comparaison

Nous commençons tout d'abord par l'analyse des distributions des nouveaux partenariats et des transmissions-acquisitions séparément. Sur la Figure V.3 A, la distribution des nouveaux partenariats durant une année est représentée avec, en abscisse, les proportions de nouveaux partenariats selon le groupe d'activité sexuelle effectif de chaque individu (0-1, 2-3 et >3 partenaires) et, en ordonnée, les proportions de partenariats définies selon les groupes d'activité sexuelle des partenaires correspondants. Par exemple, un partenariat entre un individu ayant 0-1 partenaire et son partenaire ayant >3 partenaires est comptabilisé à la fois parmi les « 0-1 partenaire » en abscisse et les « >3 partenaires » en ordonnée et parmi les « >3 partenaires » en abscisse et les « 0-1 partenaire » en ordonnée. Cette figure montre qu'une part importante des nouveaux partenariats (42,2 %) est composée d'individus ayant eu 2 ou 3 partenaires au cours de l'année. Les 3,4 % d'individus ayant >3 partenaires sont impliqués dans 33,2 % des nouveaux partenariats. Comme attendu, la proportion de nouveaux partenariats impliquant des individus avec 0-1 partenaire est assez faible. Au final, 75,0 % des partenariats sont formés avec des individus appartenant au même groupe d'activité sexuelle.

Quant à la distribution des transmissions-acquisitions (Figure V.3.B), elle montre que les HPV sont principalement transmis par des individus ayant ≥ 2 partenaires : 41,2 % par des individus ayant 2-3 partenaires et 47,5 % par des individus ayant >3 partenaires dans l'année. Rapportées au groupe d'activité sexuelle, ces proportions représentent la majorité des individus ayant >3 partenaires (95,5 %) et la moitié des individus ayant 2-3 partenaires (48,3 %). En outre, les transmissions se produisent majoritairement au sein d'un même groupe d'activité sexuelle.

Finalement, en comparant les transmissions-acquisitions avec l'activité sexuelle (distribution des nouveaux partenariats de l'année), on remarque que les distributions diffèrent, en

particulier pour les groupes d'activité sexuelle extrêmes, c'est-à-dire chez les individus les moins actifs et chez les individus les plus actifs (Figure V.3). Pour les individus ayant eu 0-1 partenaire au cours de l'année écoulée, la proportion de nouveaux partenariats (24,6 %) est davantage reflétée par la proportion de virus qu'ils ont acquis (22,9 %) que celle, plus faible, de virus qu'ils ont transmis (12,9 %). Pour les personnes ayant eu 2 ou 3 partenaires au cours de l'année, la proportion de nouveaux partenariats est comparable à celle des virus transmis et acquis (respectivement 42,2 %, 39,6 % et 41,2 %). Enfin, pour les personnes ayant eu >3 partenaires au cours de l'année, la proportion de nouveaux partenariats est plus proche de celle des virus acquis que de celle, plus élevée, des virus transmis (respectivement, 33,2 %, 35,9 % et 47,5 %).

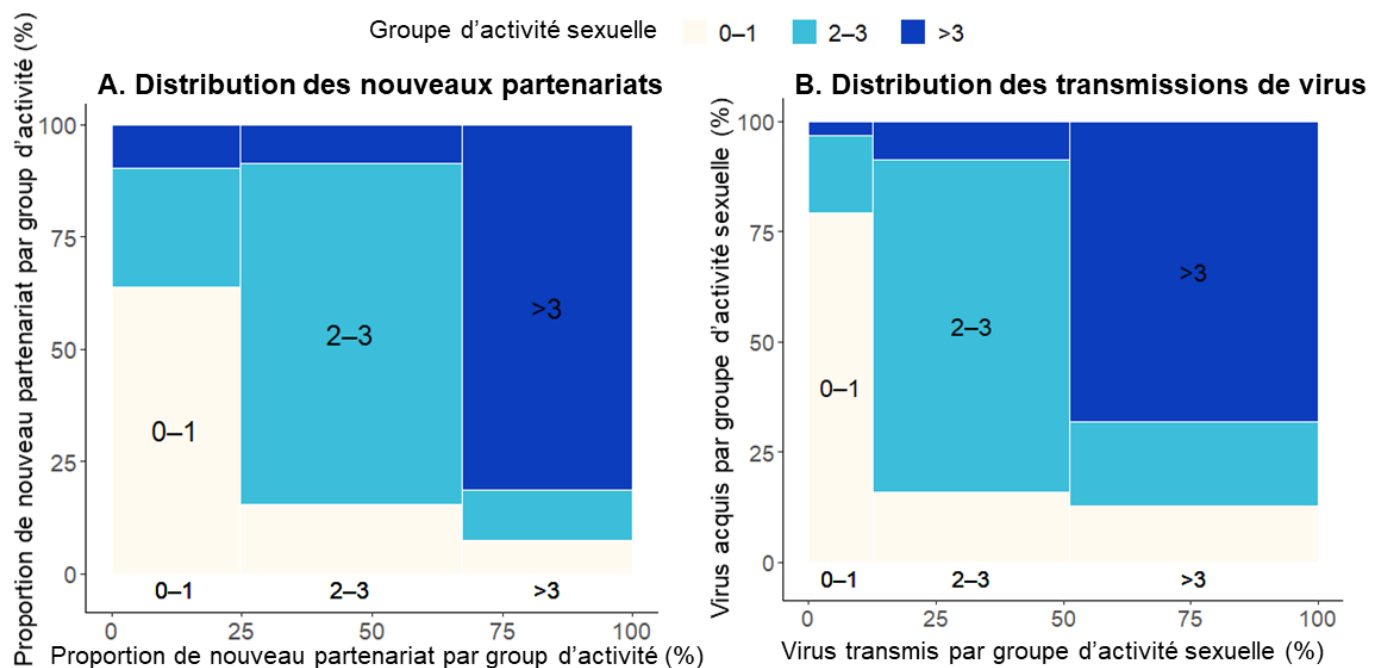


Figure V.3. Distribution des nouveaux partenariats (A) et des transmissions-acquisitions de HPV (B). Les couleurs et libellés correspondent aux groupes d'activité sexuelle effectifs, 0-1 partenaire (en beige), 2-3 partenaires (en bleu clair) et >3 partenaires (en bleu foncé).

A. Proportion de nouveaux partenariats selon le groupe d'activité sexuelle de chaque partenaire au cours de l'année. Pour chaque groupe de nouveaux partenariats (axe des abscisses), la distribution des groupes d'activité sexuelle du partenaire est représentée sur l'axe des ordonnées.

B. Proportion de transmission du virus selon le groupe d'activité sexuelle du transmetteur au cours de l'année. Pour chaque groupe de transmission (axe des abscisses), la distribution des groupes d'activité sexuelle des acquéreurs est représentée sur l'axe des ordonnées.

Les infections et co-infections ne sont pas distribuées de manière homogène dans le réseau.

La Figure V.4.A illustre la répartition dans la population des individus infectés par un ou plusieurs génotype(s) selon leur nombre de partenaires au cours de l'année écoulée. A l'équilibre de prévalence, un tiers de la population sexuellement active a été infecté (27,7 %) et 20,3 % ont été co-infectés (61,5 % de la population infectée). Parmi la population infectée (Figure V.4.B), 45,2 % ont eu au plus un partenaire au cours de l'année écoulée, 43,2 % ont eu 2 ou 3 partenaires et 11,6 % ont eu >3 partenaires. Toujours parmi la population infectée, la proportion de co-infections augmente avec l'activité sexuelle annuelle : environ 40 % des individus avec 0-1 partenaire étaient co-infectés contre >70 % des individus ayant ≥ 2 partenaires.

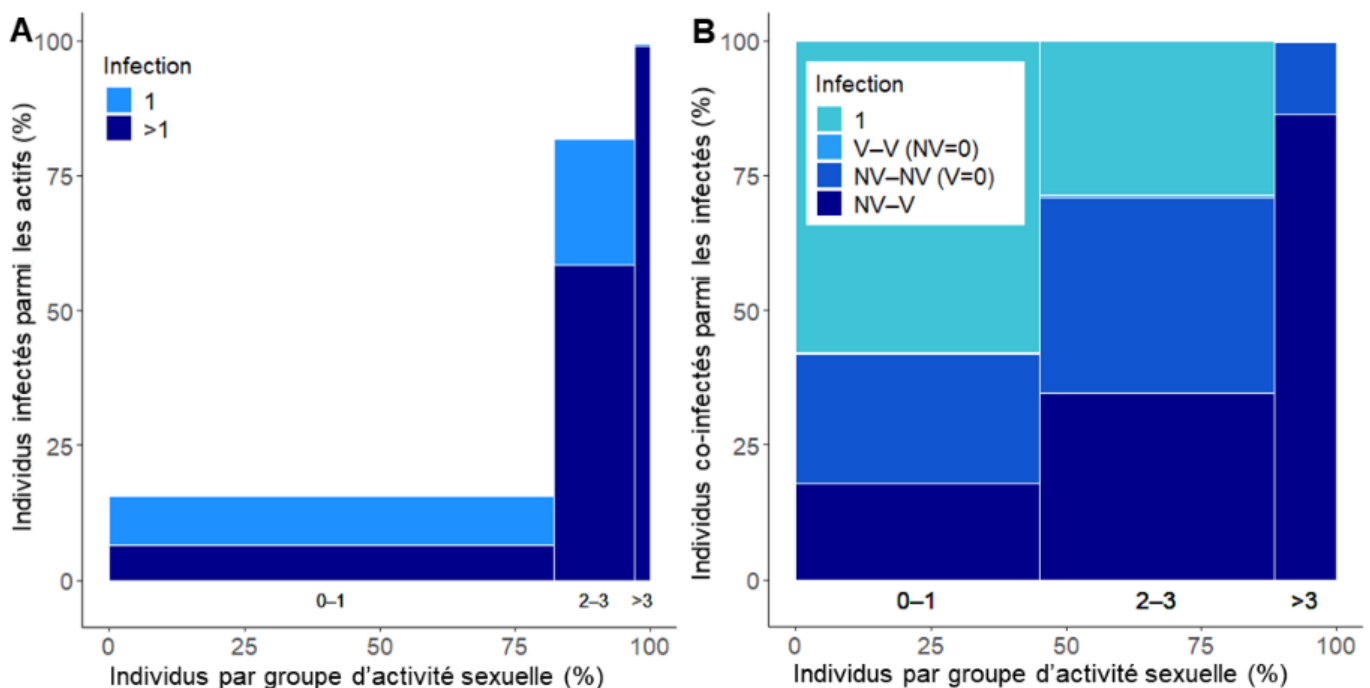


Figure V.4. Distribution des infections et co-infections des génotypes NV et V selon le nombre annuel de partenaires.

(a) Proportions d'individus présentant des infections simples et multiples dans la population active en fonction de leur nombre de partenaires au cours de l'année écoulée. (b) Proportions d'individus infectés par un seul génotype NV ou V, par les deux génotypes V mais pas par un génotype NV, par plusieurs génotypes NV distincts mais pas par un génotype V, et par des génotypes V et NV dans la population infectée en fonction du nombre annuel de partenaires. Les proportions présentées sont des moyennes sur 20 simulations à l'équilibre de prévalence $t = 640$ semaines.

Comme vu dans la partie précédente, les co-infections impliquant uniquement les deux génotypes V (aucun génotype NV) étaient extrêmement rares (0,35 % des individus infectés) ; les co-infections avec un génotype V impliquaient plus généralement un génotype NV (dans 33,1 % de la population infectée).

3. Évolution des prévalences et comparaison avant et après introduction de la vaccination par groupe d'activité sexuelle (définition 1 des interactions)

Nous étudions tout d'abord les variations de prévalences des génotypes NV et V suite à l'introduction de la vaccination pour la définition 1 des interactions (la présence d'un génotype V altère la durée d'une infection secondaire par un génotype NV). Ces variations dépendent des scénarios d'interaction mais aussi du groupe d'activité sexuelle. La Figure V.5 montre l'évolution temporelle des prévalences des génotypes V et NV avant et après introduction du vaccin pour une couverture vaccinale de 65 %.

Avant introduction du vaccin, les prévalences de génotypes V et NV diffèrent peu selon le scénario d'interaction et augmentent avec l'activité sexuelle. Après introduction de la vaccination, pour chaque groupe d'activité sexuelle annuelle, les prévalences de génotypes V diminuent de manière similaire, quels que soient les scénarios d'interaction. À l'inverse, les prévalences de génotypes NV sont nettement modifiées après l'introduction du vaccin pour toutes les forces d'interaction par rapport au scénario neutre, augmentant pour les scénarios d'interaction compétitive et diminuant pour les scénarios d'interaction synergique. Néanmoins, on peut noter qu'aucune diminution de prévalence des génotypes NV en synergie (le maximum de prévalence étant déjà atteint pour la compétition) n'est observable chez les personnes ayant plus de trois partenaires au cours de l'année. Vingt ans après l'introduction du vaccin, de nouveaux équilibres de prévalence sont atteints pour les génotypes V et NV, montrant que la vaccination induit bien un bouleversement écologique des génotypes circulants.

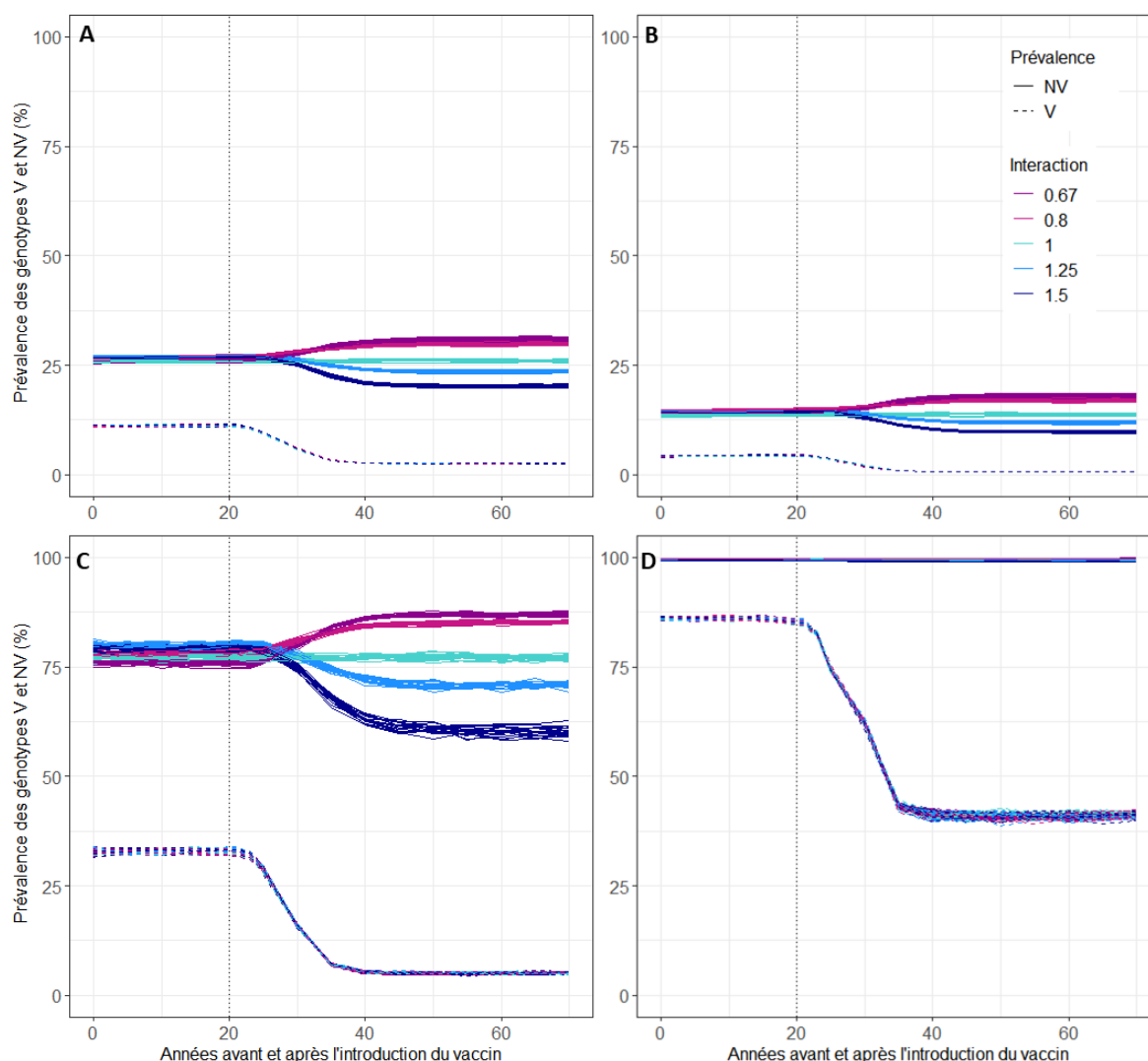


Figure V.5. Prévalences des génotypes NV et V en fonction du temps de simulation pour chaque scénario d'interaction.

(A) Tous les individus ; (B) Individus avec 0-1 partenaire au cours de l'année, (C) 2-3 partenaires, (D) >3 partenaires. Le vaccin a été introduit à $t = 20$ ans pour toutes les femmes <15 ans avec une couverture vaccinale de 65 %. Pour chaque scénario d'interaction, les résultats de 20 simulations sont affichés.

Après l'introduction du vaccin, les différences relatives de prévalences de V et de NV varient en fonction des groupes d'activité sexuelle

Comme vu précédemment dans les représentations au cours du temps (Figure V.5), après l'introduction de la vaccination, les hypothèses relatives à l'interaction entre les génotypes n'affectent pas de façon différentielle la dynamique d'infection par des génotypes V (Figures V.6.A pour 25 % de couverture vaccinale et V.6.C pour 65 % de couverture vaccinale).

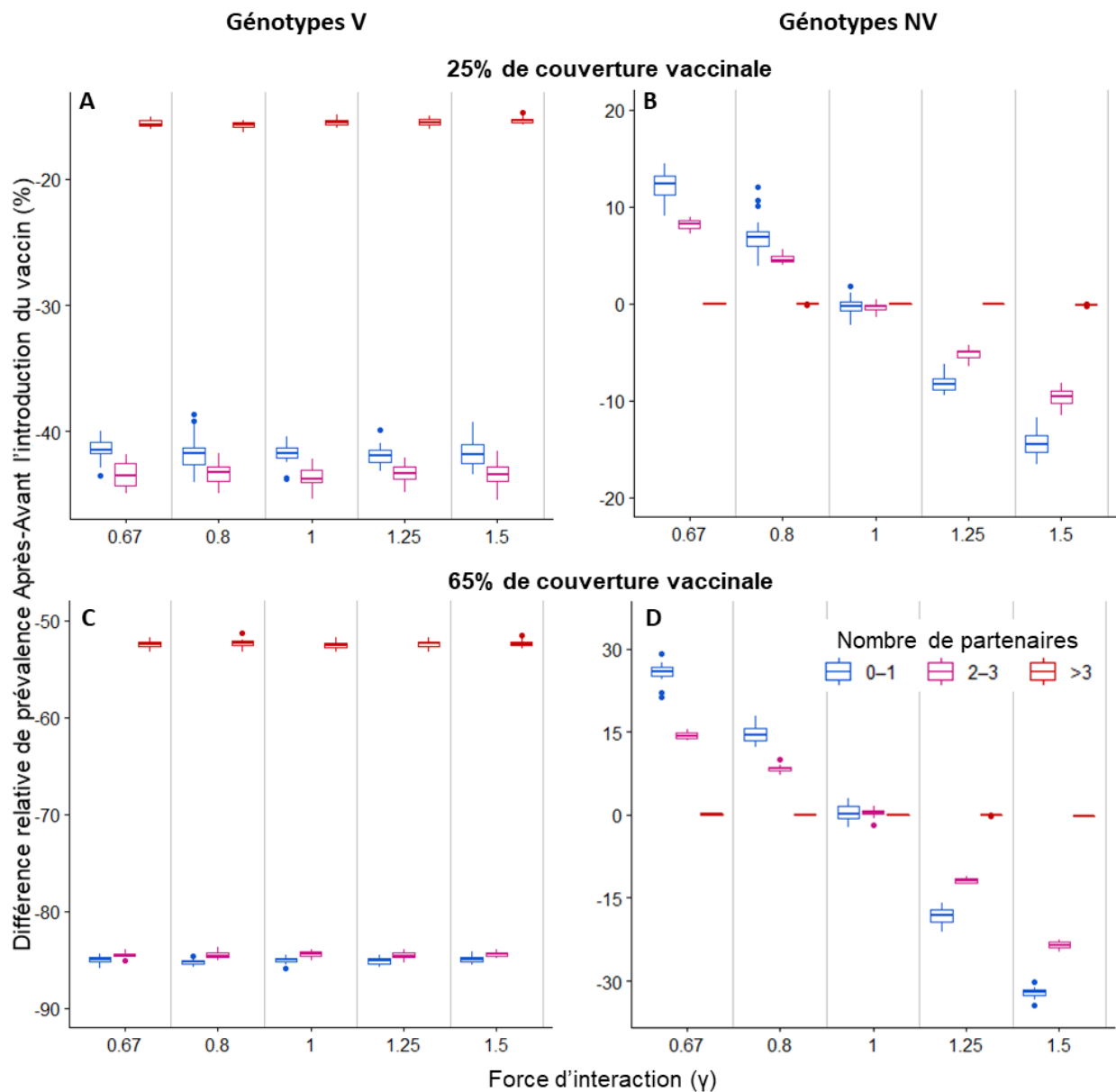


Figure V.6. Différences relatives de prévalences post- et pré-vaccinale des génotypes V (A & C) et NV (B & D) pour une couverture vaccinale de 25 % (A & B) et de 65 % (C & D) par groupe d'activité sexuelle et par scénario d'interaction.

Le vaccin a été introduit après avoir atteint l'équilibre de prévalence. Les prévalences ont été évaluées à trois moments distincts avant et après l'introduction du vaccin et moyennées. Les *boxplots* montrent la variabilité sur 20 simulations pour chaque scénario d'interaction (pour chaque boîte, la ligne horizontale en gras correspond à la médiane, les limites inférieure et supérieure aux premier et troisième quartiles respectivement, les extrémités des moustaches à 1,5 fois l'intervalle interquartile, les cercles marquent les valeurs en dehors de cet intervalle).

Quel que soit le scénario d'interaction, les différences relatives de prévalence des génotypes V montrent une diminution de la prévalence de 36,0 % en médiane pour 25 % de couverture vaccinale et respectivement de 76,7% pour 65% de couverture vaccinale. Cependant, cette

diminution est plus importante pour les individus ayant ≤ 3 partenaires variant de 83,7 % à 85,9 % avec 65 % de couverture vaccinale (respectivement 38,7% à 45,4% avec 25% de couverture vaccinale), contre une diminution de seulement 51,3 % à 53,2 % pour les individus ayant >3 partenaires (14,7% à 16,3% respectivement).

À l'inverse, les prévalences de génotypes NV après l'introduction du vaccin sont très différentes du scénario neutre en cas d'interaction, et ce quelle que soit la force d'interaction. Les scénarios d'interaction compétitive (respectivement, synergique) conduisent dans les simulations à une augmentation (respectivement, une diminution) de la prévalence NV par rapport au scénario neutre (Figures V.5, V.6.B-D). Comme attendu, plus la force d'interaction est forte (plus elle s'écarte de 1), plus la différence relative de prévalence des NV est importante. De façon notable, quelle que soit la couverture vaccinale, l'effet sur la prévalence des NV est plus important chez les individus ayant 0-1 partenaire (médiane 25,9 % pour une interaction compétitive de force $\gamma = 0,67$; -32,0 % pour une interaction synergique de force $\gamma = 1,5$ pour 65 % de couverture vaccinale) que chez les individus ayant 2-3 partenaires (14,2 % pour $\gamma = 0,67$ et -23,5 % pour $\gamma = 1,5$) (Figure V.5.D). Pour les individus ayant >3 partenaires au cours de l'année, les différences relatives de prévalence ne sont pas observables sur les figures (médiane <1 %).

Impact du groupe d'activité sexuelle vacciné

J'ai évalué l'impact d'une vaccination ciblée des femmes de 15 ans ayant théoriquement >3 partenaires. Elles représentent 3,4 % des femmes. Pour mieux évaluer l'effet de cette stratégie de vaccination, j'ai comparé ce scénario de vaccination ciblée à un scénario de vaccination uniforme avec une couverture vaccinale identique quel que soit le groupe d'activité sexuelle assigné à l'entrée dans la vie sexuelle. Comme attendu, la vaccination uniforme de 3,4 % des femmes a eu un impact négligeable sur la prévalence des génotypes V et NV (Figure V.7.A-C). Les différences relatives pour les V ou les NV sont en effet inférieures à 10 % pour tous les scénarios et tous les groupes d'activité sexuelle. Le ciblage des femmes très actives a eu un effet beaucoup plus marqué (Figures V.7.C-D). En effet, cette stratégie de vaccination a permis d'obtenir une prévalence des génotypes V beaucoup plus faible chez les individus ayant plus de trois partenaires (différence relative médiane : 47,1 %) que chez ceux ayant moins de partenaires.

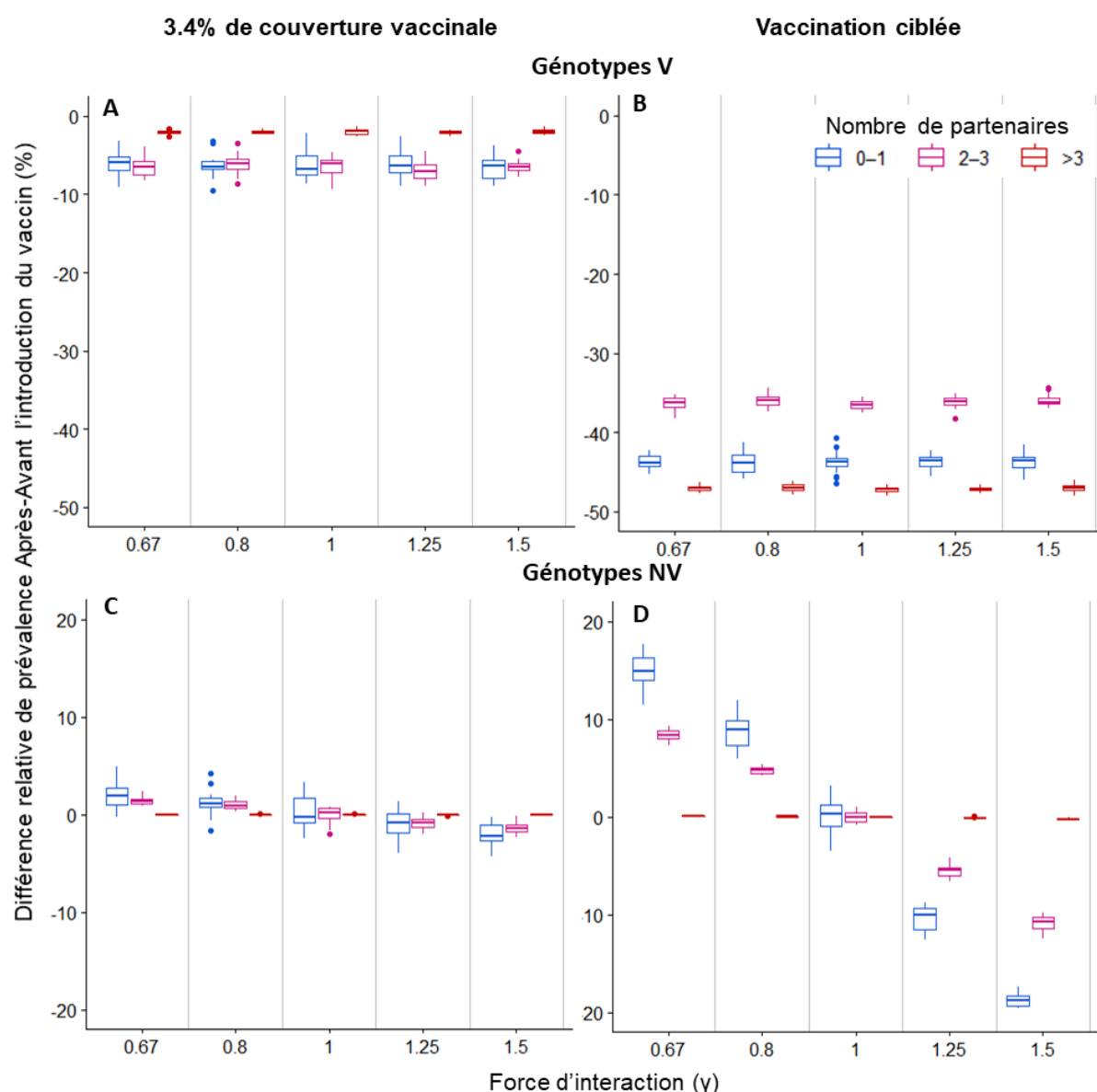


Figure V.7. Différences relatives de prévalences des génotypes V (A & B) et NV (C & D) après et avant la vaccination avec 3,4 % de couverture vaccinale uniforme (A & C) ou dans l'hypothèse d'une vaccination ciblant les femmes de 15 ans ayant >3 partenaires (B & D) par groupe d'activité sexuelle et scénario d'interaction.

Le vaccin est introduit au temps $t = 20$ ans. Les prévalences sont évaluées à trois moments distincts avant et après l'introduction du vaccin et moyennées. Les *boxplots* montrent la variabilité sur 20 simulations pour chaque scénario d'interaction (cf. notes de la Figure V.6 pour plus de détails).

De même, les différences relatives de prévalence pour les génotypes NV dans tous les scénarios d'interaction sont plus marquées dans le cadre d'une stratégie de vaccination ciblée (Figure V.7.D) que dans celui d'une stratégie de vaccination uniforme (Figure V.7.C). Néanmoins, de façon intéressante, les tendances observées pour les différences relatives de prévalence des

génotypes NV entre groupes d'activité sexuelle sont similaires aux tendances observées dans le cadre d'une stratégie de vaccination uniforme. Le fait de cibler pour la vaccination le groupe d'activité sexuelle à haut risque ne modifie donc pas la structure des variations de prévalence de génotypes NV en fonction des groupes d'activité sexuelle.

4. Impact des paramètres choisis à l'issue de la calibration sur l'évolution des prévalences par groupe d'activité sexuelle

a. Paramètres liés au processus de partenariat

Quelle que soit la combinaison de paramètres évaluée, les profils de variations de prévalence des V (figure V.8.A) et des NV (figures V.8.B et C) selon le groupe d'activité sexuelle sont similaires à ceux obtenus dans l'analyse principale (représentée sur la figure V.8 comme la combinaison 1). Il en est de même pour les différences relatives, excepté pour la combinaison 3 dont les différences relatives sont plus marquées pour V et en synergie pour NV. La combinaison 3 se différencie des autres combinaisons par une durée de partenariat et de célibat plus longue en moyenne pour les femmes avec >3 partenaires par an.

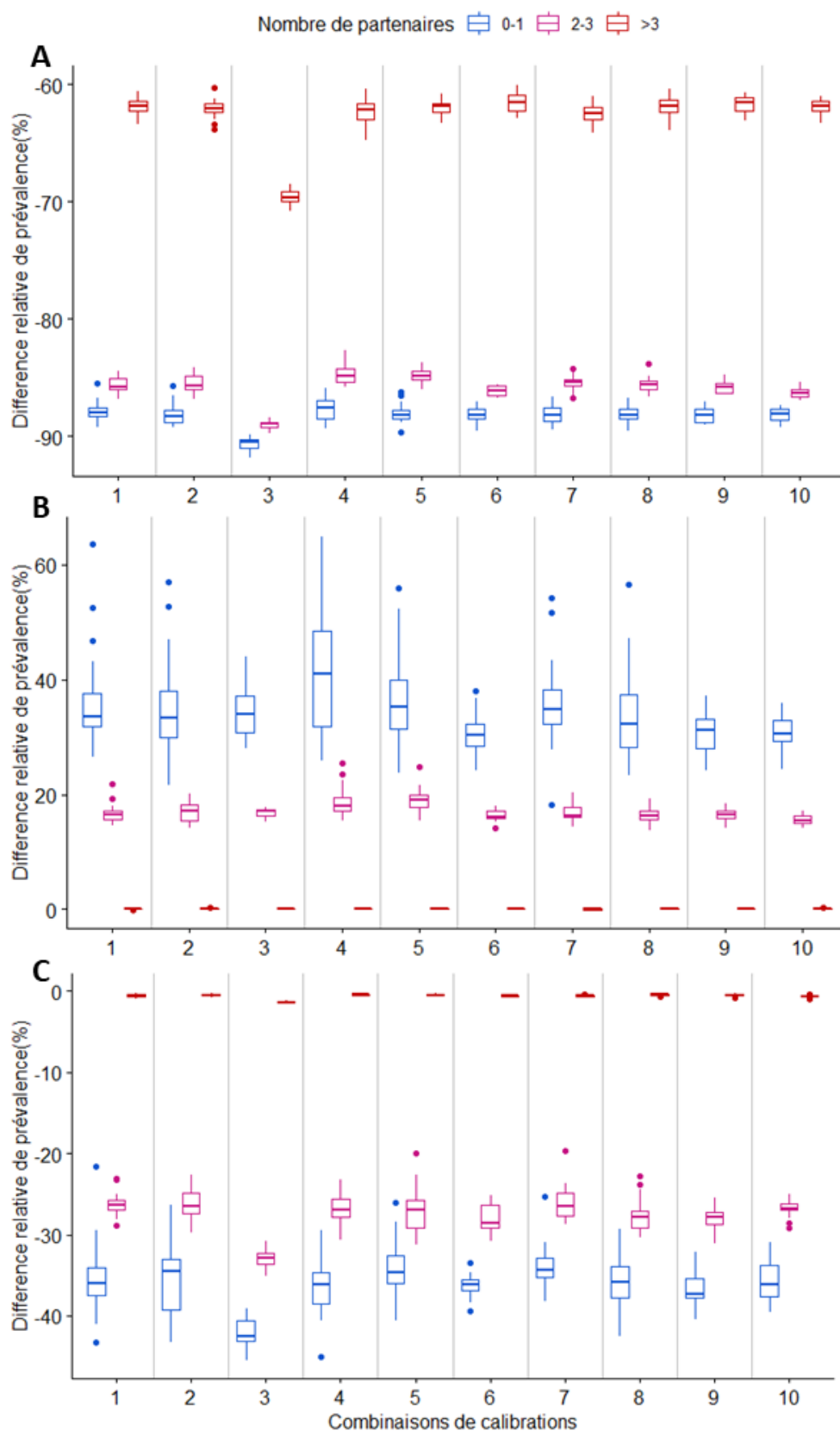


Figure V.8. Différences relatives de prévalences post- et pré-vaccinale des génotypes V (A) et NV (B & C) pour une couverture vaccinale de 65 % par groupe d'activité sexuelle et par combinaisons de calibrations pour une interaction à 0.67 (A & B) et 1.5 (C) (résultats identiques pour les génotypes V quel que soit la valeur d'interaction).

b. Paramètres liés au processus d'infection

Pour la calibration du processus d'infection en fonction des groupes l'activité sexuelle, les profils de variations des V (figure V.9.A) et des NV (figures V.9.B) observés dans l'analyse principale sont conservés. Néanmoins, les variations décrites en ce qui concerne l'évolution temporelle des prévalences s'observent ici aussi : une réduction de la prévalence des V plus marquée et par conséquent une augmentation de la prévalence des NV plus marquée à mesure que la durée d'immunité diminue.

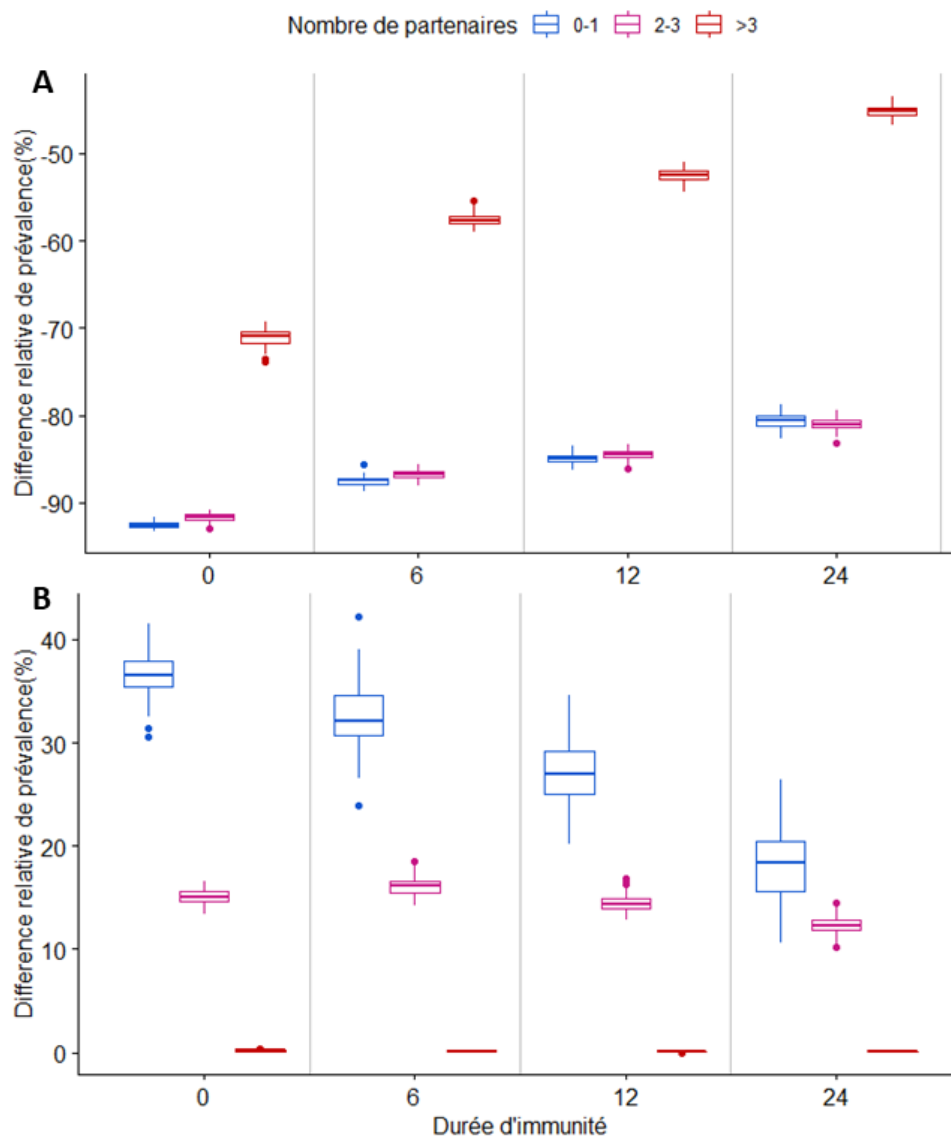


Figure V.9. Différences relatives de prévalences post- et pré-vaccinale des génotypes V (A) et NV (B) en fonction de la durée d'immunité pour une couverture vaccinale de 65 % par groupe d'activité sexuelle pour une interaction à 0.67.

5. Impact du mécanisme d'interaction entre les génotypes (définition 2 des interactions)

a. Rappel des scénarios d'interaction et calibration

Nous souhaitons ici évaluer dans quelle mesure l'hypothèse mécanistique prise concernant les interactions entre génotypes affecte les évolutions prédites. Les scénarios d'interaction considérés sont récapitulés dans le Tableau V.1. Les libellés utilisés dans les résultats y sont aussi précisés.

Tableau V.1. Définition de scénarios d'interaction supposant une altération soit de la durée de l'infection soit de la probabilité d'acquérir l'infection, selon trois degrés d'interaction entre génotypes

Mécanisme d'interaction	Degrés d'interaction entre génotypes	Interaction écologique et libellé de scénario	
		Compétition (C)	Synergie (S)
Modifie la durée de l'infection (Dur)	1) Acquisition du génotype NV en présence d'un génotype V	1C_Dur	1S_Dur
	2) Acquisition d'un génotype d'un groupe en présence d'un génotype de l'autre groupe	2C_Dur	2S_Dur
	3) Acquisition d'un génotype en présence d'au moins un autre génotype	3C_Dur	3S_Dur
Modifie la probabilité d'acquérir l'infection (Acq)	1) Transmission du génotype NV en présence d'un génotype V	1C_Acq	1S_Acq
	2) Transmission d'un génotype d'un groupe en présence d'un génotype de l'autre groupe	2C_Acq	2S_Acq
	3) Transmission d'un génotype en présence d'au moins un autre génotype	3C_Acq	3S_Acq
Pas d'interaction	-	Neutre N	

Les résultats de la calibration sont présentés dans le Tableau V.2. Le modèle a pu être calibré de manière satisfaisante par rapport aux données réelles pour tous les scénarios sauf 3S_Dur et 2C_Acq, comme le montrent les distances des moindres carrés plus grandes que dans les autres scénarios d'interaction.

Tableau V.2. Calibration des scénarios d'interaction

Libellé de l'interaction	Valeur d'interaction ^a	β_{NV} ^a	β_V ^a	Distance minimisée*	Distance minimisée pour NV*	Distance minimisée pour V*
1C_Dur	0,80	0,21	0,16	0,0037	0,0027	0,0010
^b	0,67	0,28	0,16	0,0031	0,0020	0,0011
2C_Dur	0,80	0,20	0,80	0,0033	0,0019	0,0014
3C_Dur	0,80	0,70	1,00	0,0031	0,0017	0,0014
1C_Acq	0,36	0,21	0,16	0,0039	0,0028	0,0011
2C_Acq	0,425	0,20	0,80	0,0076	0,0031	0,0045
3C_Acq	0,15	0,70	1,00	0,0038	0,0027	0,0011
N	1	0,125	0,16	0,0038	0,0028	0,0010
1S_Dur	1,25	0,095	0,16	0,0050	0,0039	0,0011
^b	1,50	0,072	0,16	0,0062	0,0051	0,0011
2S_Dur	1,25	0,096	0,075	0,0051	0,0035	0,0016
3S_Dur	1,25	0,07	0,075	0,0071	0,0054	0,0017
1S_Acq	2,80	0,095	0,16	0,0040	0,0029	0,0011
2S_Acq	2,50	0,096	0,075	0,0040	0,0030	0,0010
3S_Acq	2,50	0,07	0,075	0,0043	0,0033	0,0010

*La valeur optimisée est la somme des moindres carrés entre les données et les résultats de simulation. ^a En gras, la ou les valeurs ajustées pour chaque modèle. ^b Scénarios d'interaction de la durée de l'infection considérés dans l'analyse principale mais non intégrés dans l'analyse de sensibilité.

b. Comparaison des scénarios d'interaction avant et après introduction de la vaccination

Après l'introduction de la vaccination, les hypothèses formulées concernant les interactions entre les génotypes semblent avoir un impact important sur l'évolution de la prévalence des génotypes V et NV (Figures V.10 présentant les interactions compétitives avec le scénario neutre et V.11 présentant les interactions synergiques avec le scénario neutre). Les résultats sont présentés ici aussi pour deux couvertures vaccinales, l'une basse (25 %) et l'autre haute (65 %).

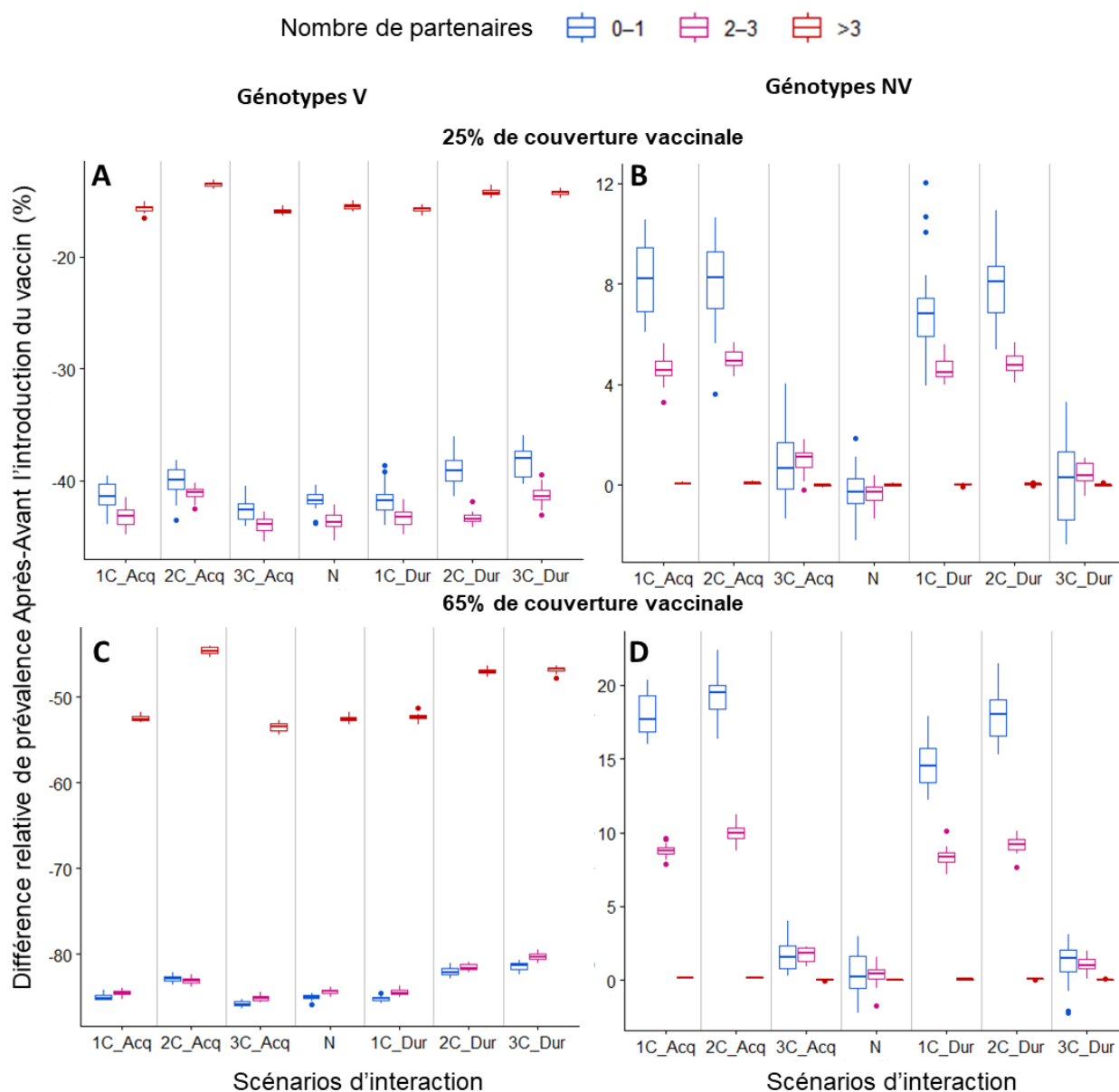


Figure V.10. Différences relatives de prévalence des génotypes V (A & C) et NV (B & D) pour les scénarios d'interaction compétitive et neutre pour une couverture vaccinale de 25 % (A & C) et de 65 % (B & D) selon le nombre de partenaires au cours de l'année.

Le vaccin est introduit au temps $t = 20$ ans. Les prévalences sont évaluées à trois points distincts avant et trois points distincts après l'introduction du vaccin et moyennées. Les libellés des scénarios sont présentés dans le tableau V.I. Les *boxplots* montrent la variabilité sur 20 simulations pour chaque scénario d'interaction (cf. notes de la Figure V.6 pour plus de détails).

Génotypes V. Pour les scénarios de compétition et de synergie, les différences relatives de prévalences de génotypes V pré- et post-vaccination ont montré des diminutions similaires à celle du scénario neutre, sauf lorsque l'interaction concernait la durée d'infection de manière bilatérale ou universelle (2C_Acq, 2C_Dur, 2S_Dur, 3C_Dur et 3S_Dur quelle que soit la couverture vaccinale et 2S_Acq et 3S_Acq pour 65% de couverture vaccinale). Dans ces cas,

nous observons une réduction plus forte pour les interactions synergiques et une réduction plus faible pour les scénarios compétitifs. Les différences étaient plus prononcées avec une couverture vaccinale de 65 % que de 25 %. Avant l'introduction du vaccin, nous notons tout de même que, dans le scénario 2C_Acq dont la calibration est la moins satisfaisante, la prévalence des génotypes V est plus élevée (médiane 17,5 %) que dans le scénario d'interaction neutre (médiane 13,6 %, Figure V.12). En revanche, la prévalence des génotypes V est plus faible dans les scénarios 2C_Dur, 2S_Dur, 3C_Dur et 3S_Dur (fourchette médiane 12,0-13,0 %). Ces différences de prévalence des génotypes V par rapport au scénario neutre avant introduction du vaccin sont liées à la calibration des scénarios. De plus, elles pourraient expliquer les variations de différences relatives obtenues dans les simulations après l'introduction du vaccin. Pour 2S_Acq et 3S_Acq, non concernés par les variations de prévalence pré-vaccinale, les variations sont seulement observées pour 65 % de couverture vaccinale. Il semblerait donc l'interaction a peu d'effet sur la prévalence post-vaccinale. Cela peut être dû au déséquilibre dans le nombre de génotypes V, seulement 2 pour 12 NV.

Il est intéressant de noter que les changements observés après l'introduction du vaccin dans les simulations diffèrent en fonction des caractéristiques de comportement sexuel quel que soit le scénario d'interaction. Les variations étaient plus prononcées chez les moins actifs que chez les plus actifs. Ainsi, pour les personnes ayant ≤ 3 partenaires, la différence relative de prévalence médiane a diminué de 84,6 % pour une couverture vaccinale de 65 % (respectivement de 42,5 % pour une couverture vaccinale de 25 %), tandis que, pour les personnes ayant > 3 partenaires, la diminution était d'environ 52,3 % (respectivement de 15.5 % pour une couverture vaccinale de 25 %).

Génotypes NV. Les différences relatives de prévalence des génotypes NV varient de manière significative selon les scénarios d'interaction quand des groupes de génotypes sont concernés (degrés d'interaction 1 et 2). En comparant groupe d'activité par groupe d'activité, pour les scénarios d'interaction compétitive (Figure V.10.B et D), les différences relatives de prévalence des génotypes NV indiquent une augmentation de prévalence après l'introduction du vaccin. Inversement pour les scénarios d'interaction synergique, les différences relatives de prévalence des génotypes NV indiquent une diminution de la prévalence après l'introduction du vaccin.

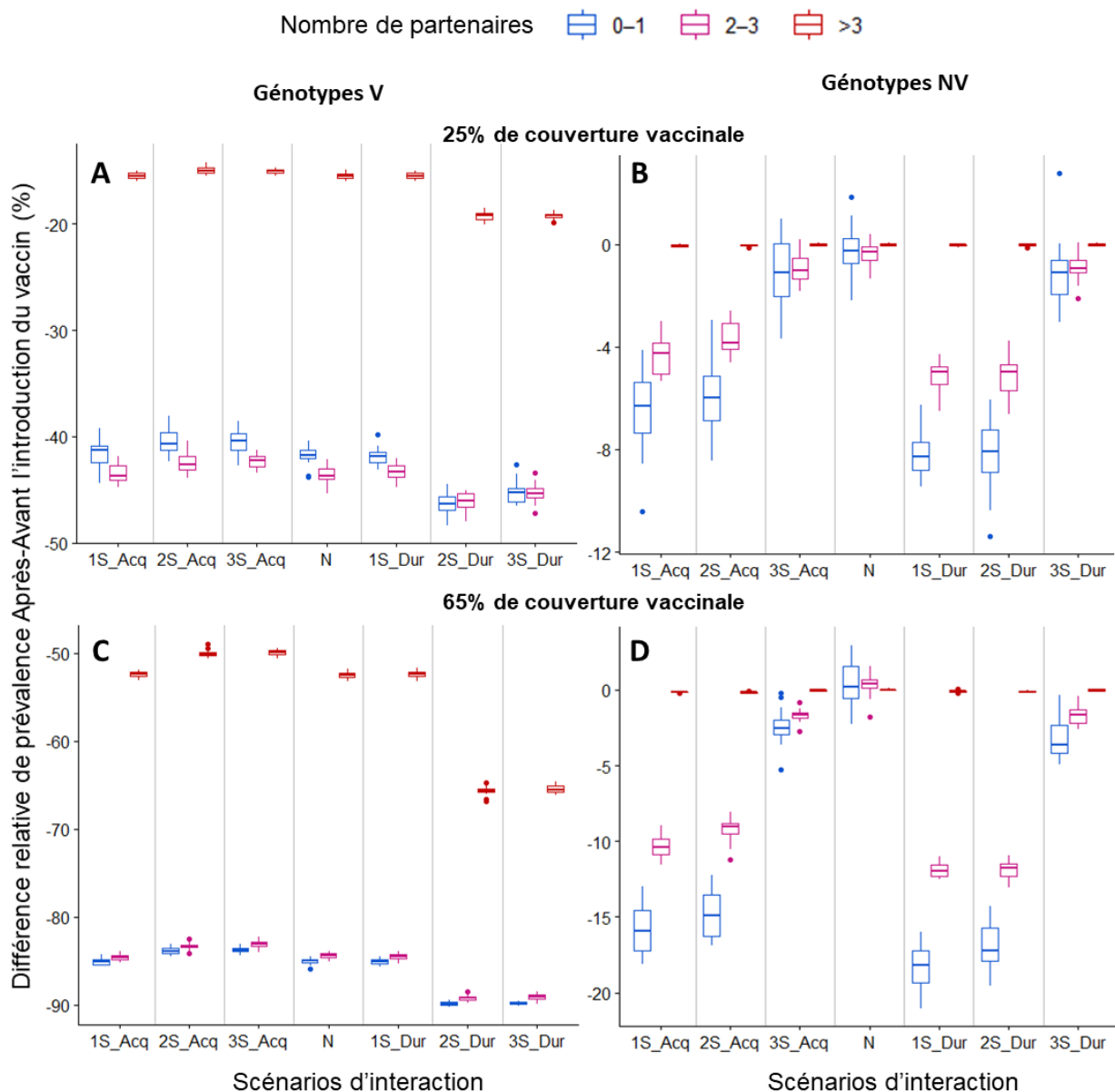


Figure V.11. Différences relatives de prévalence des génotypes V (A & C) et NV (B & D) pour les scénarios d'interaction synergique et neutre pour une couverture vaccinale de 25 % (A & C) et de 65 % (B & D) selon le nombre de partenaires au cours de l'année. Le vaccin est introduit au temps $t = 20$ ans. Les prévalences sont évaluées à trois points distincts avant et trois points distincts après l'introduction du vaccin et moyennées. Les libellés sont présentés dans le tableau V.I. Les *boxplots* montrent la variabilité sur 20 simulations pour chaque scénario d'interaction (cf. notes de la Figure V.6 pour plus de détails).

En revanche, elles ne diffèrent pas du scénario neutre quand les interactions se produisent entre tous les génotypes (3C_Dur, 3C_Acq, 3S_Dur et 3C_Acq) et pour 25 % de couverture vaccinale. Pour 65 % de couverture vaccinale, de légères variations apparaissent, excepté pour 3C_Dur. Ces résultats pour les scénarios d'interaction de degré 3 sont prévisibles puisque la prévalence ne diminue que pour deux génotypes V (contre 12 génotypes NV) après la

vaccination. Par conséquent les co-infections ne diminuent que faiblement et n'ont pas d'impact notable sur les interactions entre tous les génotypes dans la gamme des forces d'interaction considérées. En comparant les variations de prévalence pour les scénarios de degrés d'interaction 1 et 2 il ne semblerait pas qu'il y ait un scénario qui se détache des autres. Néanmoins, nous pouvons noter qu'en compétition, les augmentations semblent légèrement plus marquées pour les scénarios dont le mécanisme est basé sur la probabilité d'acquisition (Acq) en comparaison avec celui sur la durée d'infection (Dur). Le contraire est observé pour les scénarios d'interaction, synergique où les diminutions sont légèrement plus marquées pour les scénarios sur la durée d'infection. Ces faibles variations s'expliquent par des mécanismes d'interaction qui ont un effet un peu différent sur la transmission et par conséquent sur les variations de prévalence.

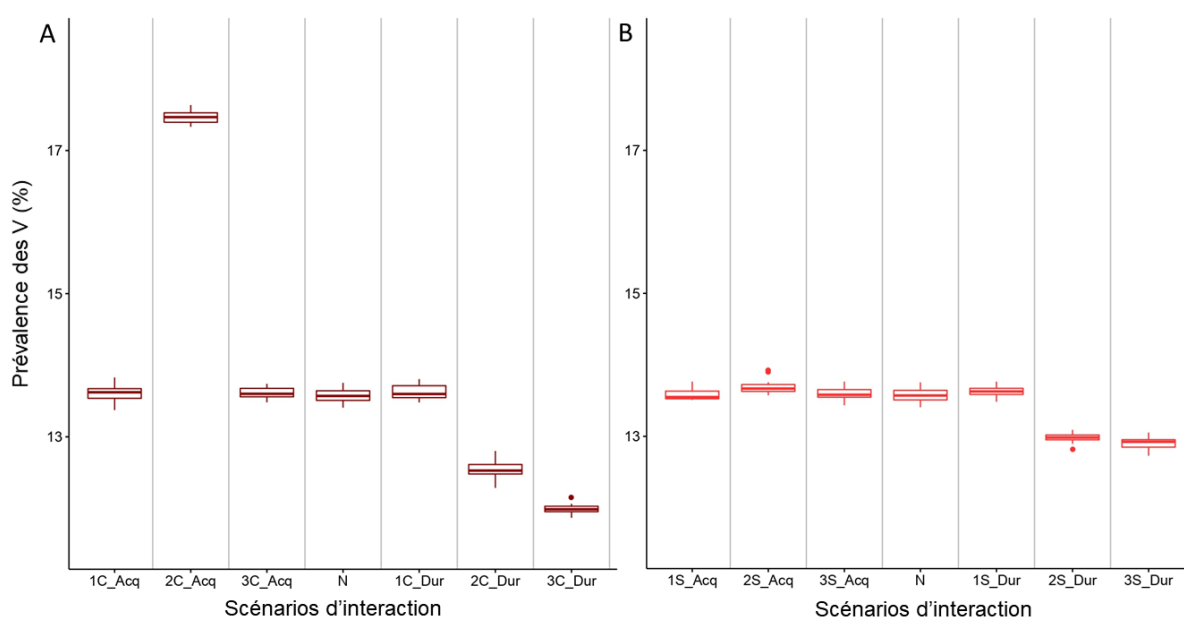


Figure V.12. Prévalence des génotypes V pour les scénarios neutre, compétitif (A) et synergique (B) au sein de la population sexuellement active.

Les prévalences sont évaluées à trois moments distincts avant l'introduction du vaccin et moyennées. Les libellés des scénarios sont présentés dans le tableau V.I. Les *boxplots* montrent la variabilité sur 20 simulations pour chaque scénario d'interaction (cf. notes de la Figure V.6 pour plus de détails).

En stratifiant sur les groupes d'activité sexuelle, on observe des variations de prévalence différentes pour les individus avec 0-1 et 2-3 partenaires mais pas pour les individus ayant >3 partenaires au cours de l'année (différence relative <1 %). Tout d'abord, pour les scénarios d'interaction compétitive de degrés d'interaction 1 et 2 (Figure V.10), l'augmentation de

prévalence des NV après l'introduction du vaccin est plus forte pour les individus ayant 0-1 partenaire (médianes comprises entre 14,6 %-19,5 % et 6,8 %-8,2 % pour une couverture vaccinale de 65 % et 25 %, respectivement) que pour les individus ayant 2-3 partenaires (8,4 %-10,0 % et 4,5 %-4,9 %, respectivement). Pour les scénarios d'interaction synergique de degrés d'interaction 1 et 2 (Figure V.11), l'ampleur de la diminution de prévalence des NV est plus prononcée chez les individus ayant 0-1 partenaire (-18,2 % à -15,0 % et de -8,3 % à -6,0 % pour une couverture de 65 % et 25 %, respectivement) que chez les individus ayant 2-3 partenaires (de -12,0 % à -9,0 % et de -5,0 % à -3,9 %).

Pour résumer, les différences relatives de prévalence sont plus prononcées avec une couverture vaccinale accrue et chez les individus ayant moins de partenaires.

D. Discussion

1. Synthèse et interprétation des résultats

Avant l'introduction du vaccin, aucune différence notable n'a été révélée sur la répartition de l'infection et de la co-infection en fonction des groupes d'activité sexuelle entre les scénarios d'interaction calibrés. Ainsi, la situation pré-vaccinale pourrait être expliquée par différentes hypothèses d'interactions entre génotypes. Toutefois, après introduction du vaccin, les interactions ont une importance majeure : les interactions compétitives ont entraîné une augmentation significative de la prévalence des NV, tandis que le contraire a été observé pour les interactions synergiques.

Dans nos simulations, on observe un impact plus important du vaccin sur la prévalence des NV chez les individus moins actifs. Un résultat plus attendu aurait été que toute modification de la prévalence des V et les NV soit observée de façon plus importante et plus rapide dans les groupes à haut risque [91, 199]. Les analyses de sensibilité sur la calibration appuient la robustesse de ce résultat, montrant que le fait d'observer des variations des NV principalement chez les individus peu actifs n'est pas dépendant de nos choix de calibrations du réseau ni de ceux du processus d'infection. Si l'on s'intéresse à la transmission dans le réseau, le risque d'acquisition d'un individu dépend de deux facteurs : le niveau de circulation du virus dans la population (défini comme le taux de transmission, ainsi que les durées d'infection et d'immunité) et le nombre de partenaires. Ce risque est donc plus

élevé pour le groupe des individus ayant >3 partenaires que pour les groupes à faible ou moyenne activité sexuelle quel que soit le niveau de circulation du virus. D'après la définition des interactions de la première analyse, en cas d'absence d'infection à V, la durée d'infection des NV est plus longue en compétition et plus courte en synergie. Suite à l'introduction du vaccin, la réduction de la prévalence des V entraîne donc une augmentation en compétition et une diminution en synergie de la circulation du virus dans la population. Quel que soit le niveau de circulation des virus, plus l'individu est connecté, plus il a un risque d'acquisition du virus important, la variation du niveau de circulation des virus a moins d'effet sur les individus très connectés en particulier lorsque l'on considère un groupe de génotypes.

La vaccination ciblée du groupe d'activité sexuelle à haut risque avant l'entrée dans la vie sexuelle n'est pas quelque chose de réaliste. En effet, dans la réalité l'activité sexuelle d'un individu ne peut être connue au moment de la vaccination, réalisée avant l'entrée dans la vie sexuelle. Néanmoins, cette analyse illustre l'importance des individus très connectés dans la dynamique de transmission. Par la vaccination de seulement 3,4 % de la population, la vaccination ciblée équivaldrait en termes d'efficacité à une couverture vaccinale uniforme d'environ 35-40 % en touchant l'ensemble des groupes d'activité sexuelle. Il faut ici préciser que, si la prévalence des V n'est pas totalement nulle chez les individus très connectés, cela peut s'expliquer par le fait que la vaccination concerne uniquement les femmes et non les hommes et que les femmes visées appartiennent à la classe théorique >3 partenaires par an à 15 ans mais que d'autres femmes peuvent l'intégrer par la suite. De plus, cette comparaison d'une vaccination ciblée avec une vaccination uniforme aide à mieux comprendre la répartition des variations de prévalence des génotypes NV parmi les groupes d'activité sexuelle. En effet, cibler le groupe d'activité sexuelle le plus actif ne modifie pas les schémas de variation de la prévalence des génotypes NV entre les groupes d'activité sexuelle comparés à ceux de la stratégie de vaccination uniforme. Cette observation nous permet de confirmer que l'effet indirect du vaccin est un effet sur la population entière et non sur les individus vaccinés.

Nous avons supposé dans la première définition des scénarios d'interaction que le mécanisme d'interaction aurait un effet sur la durée d'infection d'un deuxième virus acquis. Certains auteurs ont suggéré que la co-infection simultanée de deux génotypes au sein de l'hôte

pourrait avoir un impact sur la charge virale de chaque génotype donc sur la réussite de l'infection des cellules par chaque génotype [87–89]. Les mécanismes d'interaction entre les génotypes HPV restant inconnus, nous avons exploré d'autres hypothèses d'interaction pour les comparer au premier mécanisme défini. Les résultats obtenus pour les génotypes V sont assez similaires bien que nous nous attendions à observer des différences plus marquées pour une interaction bilatérale et entre tous les génotypes. L'équilibre entre 2 génotypes V et 12 génotypes NV et/ou les différences importantes dues à la calibration pourraient expliquer ces faibles variations. De façon intéressante, le mécanisme d'interaction choisi donne des résultats similaires que l'interaction soit sur le risque d'acquisition ou sur la durée de l'infection. Les amplitudes différentes des résultats sont liées quant à elles aux degrés d'interaction, avec une interaction par groupe de génotypes plus marquée que par génotype.

2. Limites de cette étude

Nos résultats obtenus avec cette méthodologie doivent être interprétés à la lumière des limites liées au développement du modèle et limites présentées ci-dessous.

Tout d'abord, l'absence de données empiriques de la répartition de la prévalence des génotypes HPV avant introduction du vaccin complique la validation de la diffusion des génotypes sur le réseau. Notamment, la prévalence chez les individus ayant >3 partenaires par an peut paraître très élevée. Les études épidémiologiques qui se sont concentrées sur les travailleuses du sexe rapportent des prévalences assez élevées : 63,6 % chez les 18-24 ans dans une étude au Danemark [200] ou 73,3 % dans une étude au Japon chez des femmes de moins de 20 ans à plus de 40 ans [201]. Néanmoins, il est important de préciser ici que cette population n'est pas spécifiquement modélisée ni prise en compte dans les données CSF qui ont servi à définir les paramètres de couples. Une autre étude rapporte des prévalences très élevées chez les plus actifs en population générale. Cette étude analyse les déterminants de la prévalence de l'infection dans les couples nouvellement formés en recrutant les femmes de 18 à 24 ans avec leur nouveau partenaire. Elle montre que les individus très actifs caractérisés soit par des partenaires multiples en simultané soit par ≥ 10 partenaires à vie ont une prévalence des HPV V et NV tous confondus de 96 % et 100 % respectivement [193]. Néanmoins, je n'ai pas réussi à identifier dans cette publication des précisions sur les co-infections ou d'autres

données de prévalences par groupe de HPV comme nous les présentons dans nos simulations. Nous pouvons donc penser que la prévalence par groupe de génotype est bien surestimée dans ce groupe. Il est vraisemblable que la prévalence pré-vaccinale très élevée que nous observons dans nos simulations chez les plus actifs résulte de la définition des taux de transmission et de leur calibration par groupe de génotypes V et NV et non par génotype HPV individuellement. La transmission de chaque génotype étant modélisée, ceci revient à supposer un même taux de transmission moyen pour l'ensemble des génotypes d'un groupe. Nous pouvons ainsi surestimer la prévalence de certains génotypes puisque, qu'un individu soit infecté par un ou plusieurs génotypes, il ne compte que comme une infection dans la calibration.

Cette explication nous mène à une seconde limite de nos résultats. En effet, nos analyses portent sur des prévalences par groupe de génotypes V et NV. Nous ne considérons donc pas les variations dans le nombre de co-infections. En particulier, le fait que nous n'observons pas de diminution de la prévalence des NV en synergie chez les individus très connectés pourrait être dû au fait qu'il y a une diminution du nombre de co-infections chez ces individus mais qu'elle ne se traduit pas en une diminution de la prévalence du groupe de génotypes. Pour essayer de mieux comprendre les variations de prévalence et de co-infection, une analyse par génotype sera proposée dans la partie suivante.

3. Conclusions

Pour conclure, nos résultats ont révélé de manière inattendue que l'impact de l'introduction du vaccin sur l'écologie des génotypes NV pouvait être plus détectable chez les individus moins actifs. De plus, la comparaison des mécanismes d'interaction suggère qu'à l'échelle populationnelle ce ne sont pas tant les hypothèses sur les mécanismes biologiques qui ont un impact mais le degré d'interaction entre génotypes. Ces analyses suggèrent que des interactions uniquement entre génotypes seront plus difficiles à détecter que des interactions concernant un groupe de génotypes. Finalement, suite à ces analyses, des questions se posent sur le fait de se concentrer sur les personnes les plus actives sexuellement pour mesurer l'impact de la vaccination sur les variations écologiques des HPV, nous allons essayer d'y répondre dans la partie suivante

VI. Évaluation de la performance des études observationnelles à détecter des variations de prévalence

A. Introduction

Pour évaluer l'efficacité des programmes de vaccination anti-HPV sur les infections par les génotypes V et NV, il est nécessaire de mettre en place des études en population de façon à comparer, par exemple, la prévalence post-vaccinale à celle de l'époque pré-vaccinale, si des données sont disponibles [74, 83]. Bien que les études s'accordent sur un effet de réduction de la prévalence de l'infection par les génotypes V suite à la vaccination, des résultats divergents ont été observés jusqu'à présent concernant l'évolution de la prévalence des NV après introduction de la vaccination. Alors que quelques études ont observé une diminution des prévalences de certains génotypes de NV, suggérant une protection croisée, notamment les HPV 31, 33 et 45 [202–205], d'autres n'ont pas identifié de diminution significative parmi ces génotypes NV spécifiques [56, 206, 207] ou certaines, à l'inverse, ont signalé une augmentation significative de la prévalence de certains génotypes NV à haut risque pour le cancer [208, 209].

Détecter et anticiper l'impact de la vaccination dans un système d'interaction aussi complexe que celui que nous décrivons jusqu'ici est un véritable défi. Dans quelle mesure les études épidémiologiques permettent-elles de refléter ces changements de dynamique ? La modélisation mathématique et les simulations informatiques, qui permettent une intégration *in silico* des hypothèses biologiques et épidémiologiques, et d'observer les évolutions qui en résultent au niveau populationnel, peuvent aider à analyser la dynamique attendue dans des scénarios hypothétiques.

Dans cette partie, je cherche à identifier dans quelles conditions les études épidémiologiques pourraient détecter des changements de prévalences des HPV après l'introduction du vaccin anti-HPV. Dans cet objectif, j'ai d'abord identifié par une revue systématique de la littérature les schémas d'études observationnelles, puis je les ai simulés et finalement j'ai évalué leur capacité à mesurer les évolutions des HPV après l'introduction du vaccin.

B. Matériel et méthode

1. Revue des études épidémiologiques

Tout d'abord, j'ai réalisé une revue systématique de la littérature afin d'identifier les schémas d'études épidémiologiques observationnelles utilisés pour évaluer l'évolution des infections

par les génotypes NV après la mise en place de la vaccination. J'ai effectué des recherches dans les bases de données Medline jusqu'au 7 juillet 2020, avec la combinaison de termes MeSH suivante : "humans" AND ("immunization programs" OR "papillomavirus vaccines") AND "papillomavirus infections" AND "prevalence". La sélection des études pertinentes a été effectuée en trois étapes en scannant d'abord les titres, puis les résumés et enfin les textes complets. Les critères d'exclusion et les détails de la sélection des articles sont présentés dans la Figure VI.1.

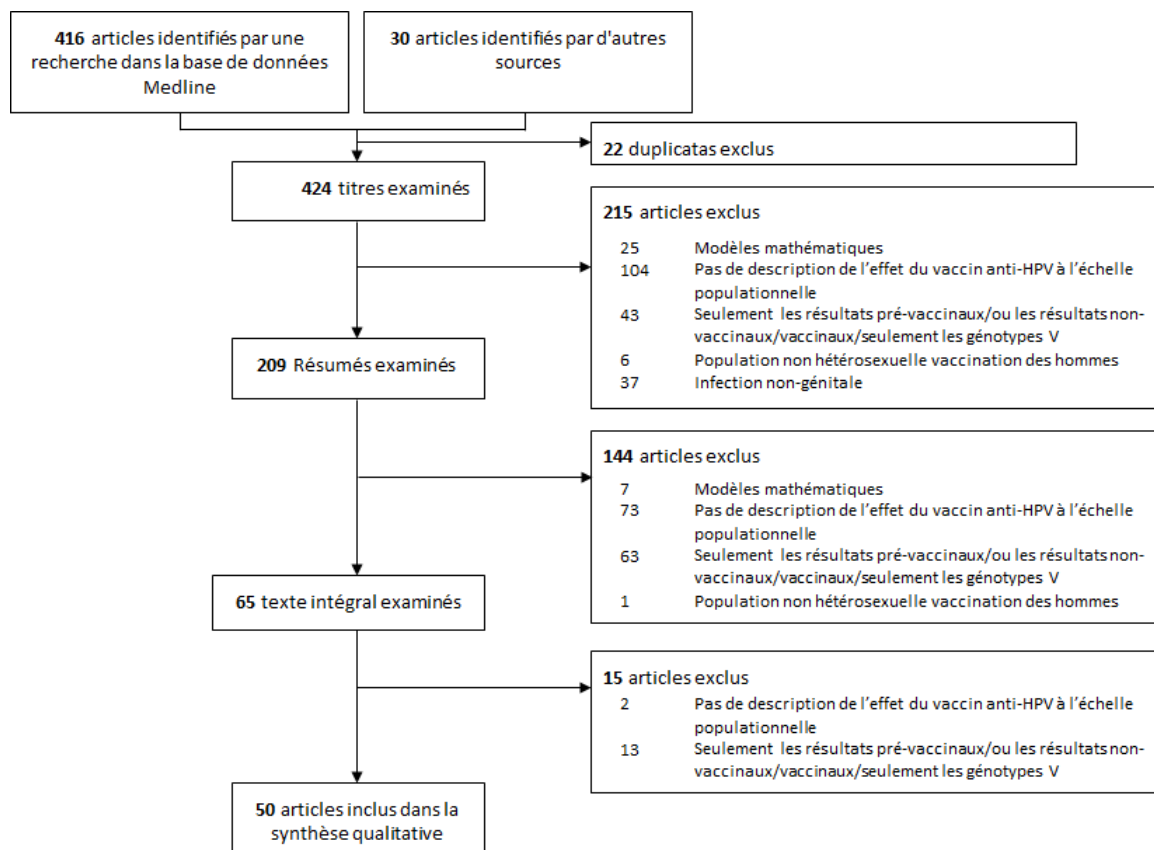


Figure VI.1. Diagramme de flux des articles sélectionnés pour la revue systématique des études épidémiologiques observationnelles utilisés pour évaluer l'évolution des infections par les génotypes NV selon les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [134].

Notamment, les articles sur les données de prévalences de HPV chez des femmes présentant des lésions ont été exclus ainsi que ceux présentant des données de simulation mathématique ou uniquement sur les génotypes vaccinaux.

Sur les 445 articles potentiellement éligibles, 50 ont été finalement inclus dans la revue correspondant à 44 comparaisons. Les études épidémiologiques ont pu être classées selon deux schémas d'études distincts : celles qui comparent la prévalence HPV entre une population

avant et une population après l'introduction du vaccin (Pre/Post), et celles qui comparent la prévalence HPV entre une population vaccinée et une population non vaccinée à l'ère post-vaccinale (Vac/Unvac). Les caractéristiques détaillées des études qui ont rapporté des comparaisons Pre/Post et Vac/Unvac sont présentées en annexe dans les Tableaux A.7 et A.8 respectivement. Le Tableau VI.1 récapitule le nombre d'études identifiées pour chaque méthodologie selon leurs principales caractéristiques.

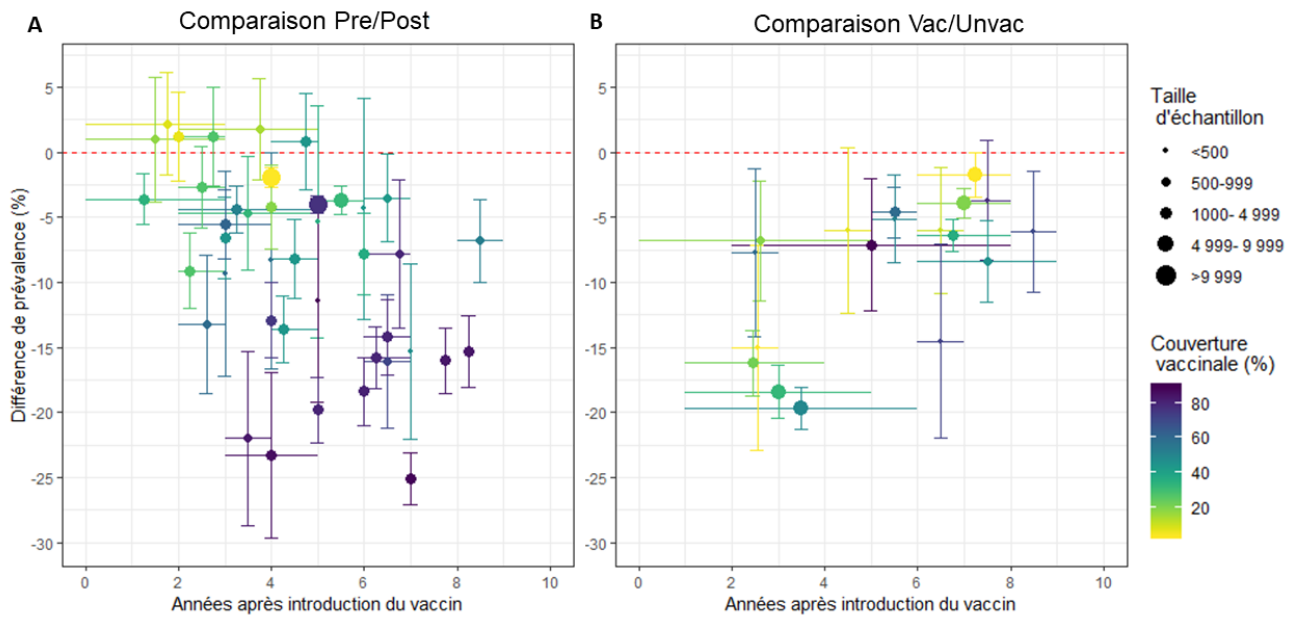
Tableau VI.1 : Description synthétique des études Pre/Post et Vac/Unvac

Caractéristiques des études	Pre/Post (n = 18)	Vac/Unvac (n = 26)
Par catégories d'âge (vs. tous les âges)	5 (28 %)	7 (27 %)
Plusieurs pays (vs. à un seul pays)	15 (83 %)	14 (54 %)
Plusieurs points dans le temps après la vaccination (vs. un unique point temporel)	2 (11 %)	1 (4 %)
Couverture vaccinale >50 % (vs. <50 %)	13 (72 %)	5 (19 %)
Étude réalisée en clinique (vs. communauté)	8 (44 %)	15 (58 %)
Taille de l'échantillon >1000 individus dans chaque groupe (vs. <1000 dans tout groupe)	7 (39 %)	3 (12 %)

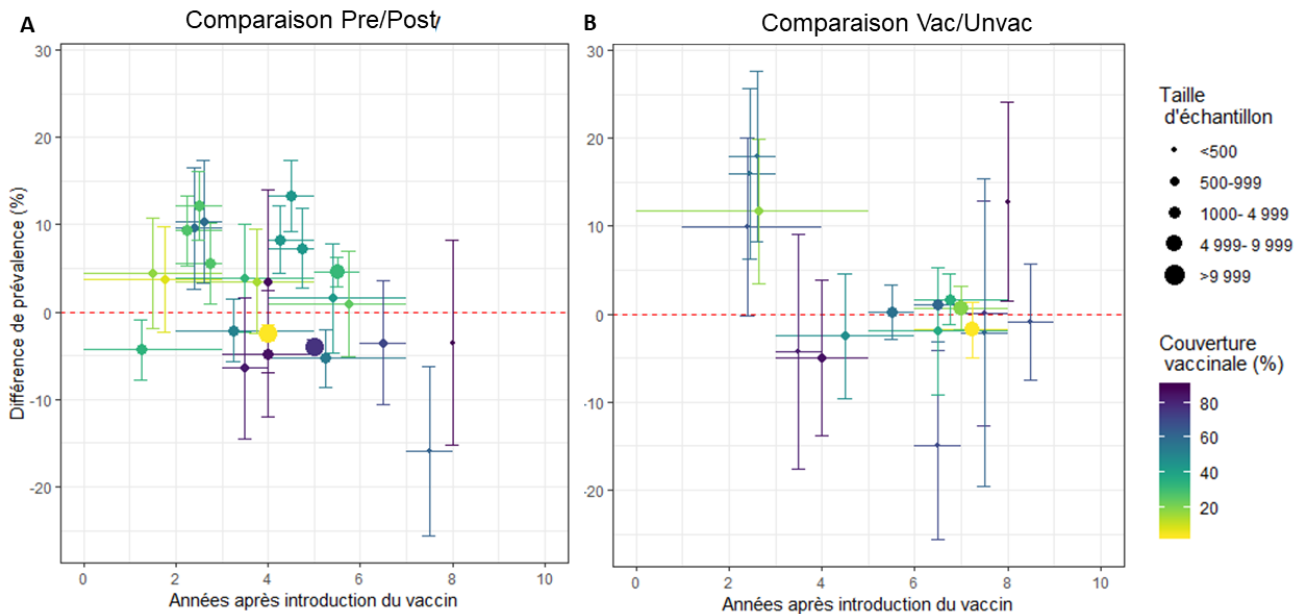
Les résultats des études présentant des données de prévalences par groupe de génotypes V et NV respectivement sont représentés figures VI.2 et VI.3 en fonction du schéma d'étude Pre/post et Vac/Unvac. Pour la comparaison Pre/Post des prévalences des génotypes V (Figure VI.2.A), les différences de prévalences sont d'autant plus marquées que la couverture vaccinale est importante et l'étude menée longtemps après l'introduction du vaccin. On remarque de plus que la majorité des études observent une diminution significative de la prévalence des génotypes V suite à l'introduction du vaccin. La tendance en fonction de la couverture vaccinale est moins claire pour la comparaison Vac/Unvac, la plupart des études montrant une diminution significative de la prévalence.

Pour les prévalences des génotypes NV (Figure VI.3), quelle que soit la comparaison aucun tendance ne se dessine : certaines études montrent une augmentation significative de la prévalence des NV et d'autres inversement une diminution significative de cette prévalence. La modélisation va donc ici nous permettre de mieux comprendre les processus sous-jacents à ces résultats

Génotypes V



Génotypes NV



2. Simulations à partir du modèle individu-centré

La dynamique de transmission des infections par les génotypes HPV V et NV avant et après vaccination a été simulée à l'aide du modèle de transmission décrit dans la partie IV du manuscrit.

Dans un premier temps, 5 scénarios d'interaction entre les génotypes V et NV sont étudiés, deux scénarios avec interaction compétitive forte ($\gamma = 0,5$) et faible ($\gamma = 0,9$) ; deux avec interaction synergique forte ($\gamma = 1,5$) et faible ($\gamma = 1,1$) ; et le scénario neutre ($\gamma = 1$). Pour compléter cette analyse, une gamme de forces d'interaction plus large a été testée, en compétition [$\gamma = 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8$ et $0,9$] et en synergie [$\gamma = 1,1 ; 1,2 ; 1,3 ; 1,4$ et $1,5$]. Le paramètre de probabilité de transmission des génotypes NV a été calibré comme décrit précédemment dans la partie IV du manuscrit [56].

Analyses statistiques

Les prévalences des génotypes NV et V sont définies à un instant donné t par :

$$P(t) = \frac{N(I_g \geq 0)(t)}{N(t)} \quad (\text{VI.1})$$

où $N(I_g \geq 0)(t)$ est le nombre de femmes infectées par au moins un génotype du groupe de HPV considéré (I_g correspondant aux infections soit aux génotypes NV soit aux génotypes V) et N le nombre total de femmes dans la catégorie définie.

La différence de prévalence est déduite de ces valeurs, en comparant les deux prévalences identifiées selon le schéma de l'étude (post-vaccinale (P_1)- pré-vaccinale (P_0) et vaccinées (P_1) - non-vaccinées(P_0)) :

$$\Delta_{prev} = P_1 - P_0 \quad (\text{VI.2})$$

Les différences de prévalences sont calculées à différents temps après l'introduction du vaccin en considérant pour la comparaison Pré/Post, la prévalence pré-vaccinale à l'équilibre 5 ans avant l'introduction du vaccin.

Le nombre de sujets nécessaires pour détecter une différence de prévalences statistiquement significative est calculé selon la formule adaptée à la comparaison de proportions entre deux

populations indépendantes [210, 211]. Plusieurs formules ont été proposées, nous avons choisi celle reposant sur la transformation « Arcsinus racine ».

Le nombre de sujets nécessaires correspond à la taille totale de l'échantillon, soit $n_0 + n_1$, où n_0 est le nombre d'individus dans le groupe de référence (période pré-vaccinale ou femmes non-vaccinées) et n_1 est le nombre d'individus dans le groupe comparé (période post-vaccinale ou femmes vaccinées, respectivement). Ces nombres sont obtenus de la manière suivante :

$$n_0 = k * n_1 \quad \text{et} \quad n_1 = \frac{k+1}{k} \frac{(Z_{\alpha/2} - Z_{1-\beta})^2}{4(\arcsin\sqrt{P_1} - \arcsin\sqrt{P_0})^2} \quad (\text{VI.3})$$

où k est un paramètre de proportionnalité entre les effectifs des deux groupes, $Z_{\alpha/2}$ et $Z_{1-\beta}$ sont les quantiles de la loi normale centrée réduite ($Z_{\alpha/2} = 1,96$ pour un risque de première espèce $\alpha = 0,05$ et $Z_{1-\beta} = -0,842$ pour une puissance statistique $1 - \beta = 80 \%$), P_0 est la prévalence dans le groupe de référence et P_1 la prévalence dans le groupe comparé.

Les valeurs présentées dans les résultats sont les médianes et les intervalles empiriques à 90 % sur 100 simulations pour chaque scénario. Comme l'introduction du vaccin est effectuée par cohorte d'âge, les analyses sont limitées aux catégories d'âge concernées par la vaccination, même pour la sélection de la population avant la vaccination (Figure VI.4).

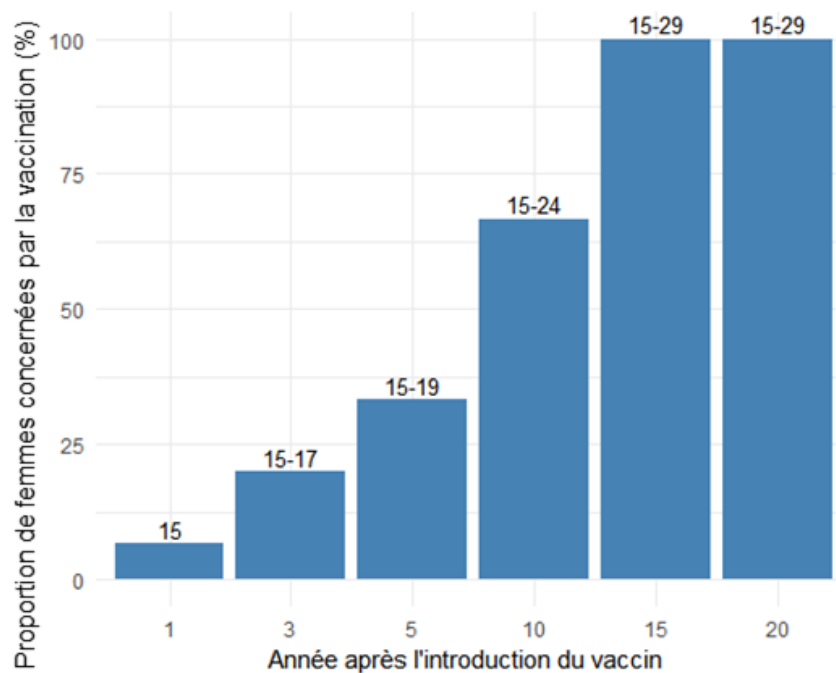


Figure VI.4. Proportion de femmes concernées par la vaccination selon l'année suivant l'introduction du vaccin.

Comme la vaccination est introduite par tranche d'âge, la proportion de femmes correspond à la proportion de femmes des âges concernés indiqués au-dessus des barres (en années).

Valeur de k, le facteur de proportionnalité entre les effectifs des deux groupes comparés

Dans la comparaison Vac/Unvac, nous avons pris en compte la différence de disponibilité des populations de femmes vaccinées et non vaccinées et avons adapté la valeur de k en fonction de la couverture vaccinale (Tableau VI.2). Dans la comparaison Pre/Post, nous avons dans un premier temps fixé $k = 1$, en considérant donc que n_0 et n_1 sont égaux.

Tableau VI.2. Valeur de k en fonction de la couverture vaccinale pour l'analyse Vac/Unvac pour tenir compte de la disponibilité des femmes vaccinées et non vaccinées

Couverture vaccinale (%)	20	40	60	80
k	4	1,5	0,67	0,25

Taille d'échantillon minimum en période pré-vaccinale

Tout comme la comparaison Vac/Unvac, la comparaison Pre/Post pourrait s'appuyer sur des échantillons de tailles inégales. En effet, pour effectuer une comparaison Pre/Post, il faut trouver *a posteriori* des données de prévalence pré-vaccinales issues d'une population d'étude déjà établie. Notre question est alors de déterminer quelle devrait être la taille minimale de cet échantillon pré-vaccinal.

A partir des calculs précédents,

$$n_0 = k * n_1 = (k + 1) \theta^2 \quad (\text{VI.4})$$

$$\text{en posant } \theta^2 = \frac{(Z_{\alpha/2} - Z_{1-\beta})^2}{4(\arcsin\sqrt{P_1} - \arcsin\sqrt{P_0})^2};$$

k étant le rapport de deux effectifs, $k > 0$ donc $n_0 > \theta^2$

En fonction de l'activité sexuelle

Les différences de prévalences sont aussi étudiées en fonction de l'activité sexuelle. Deux groupes d'activité sexuelle sont ici définis, les femmes avec 1 à 3 partenaires durant l'année écoulée et celles avec >3 partenaires.

Les prévalences des génotypes NV et V sont définies en fonction du groupe d'activité sexuelle à un instant donné t par :

$$P(t) = \frac{N_G(I_g \geq 0)(t)}{N_G(t)} \quad (\text{VI.5})$$

où $N(I_g \geq 0)(t)$ le nombre de femmes infectées par au moins un génotype du groupe de HPV considéré (I_g correspondant aux infections soit aux génotypes NV et soit aux génotypes V) appartenant au groupe d'activité sexuelle G et N le nombre total de femmes dans la catégorie définie et appartenant au groupe d'activité sexuelle G.

Les différences de prévalences sont alors calculées par groupe d'activité comme précédemment pour chaque schéma d'étude avec la formule VI.2.

C. Résultats

1. Évolution de la prévalence des génotypes V

Pour les génotypes V, notons tout d'abord que les résultats sont identiques quelles que soient la direction et la force de l'interaction (Figure VI.5).

Les différences de prévalence évoluent différemment dans le temps selon le schéma d'étude épidémiologique (Figure VI.6). Pour la comparaison Pre/Post, les différences de prévalence augmentent de façon monotone avec le délai depuis l'introduction de la vaccination et sont plus importantes à mesure que la couverture vaccinale augmente (Figure VI.6.A). Toutes les différences de prévalence se stabilisent après 25 ans, atteignant des valeurs médianes de -3,75 % et -10,22 % pour respectivement 20 % et 80 % de couverture vaccinale. Le nombre de sujets nécessaires pour détecter ces différences de prévalences est alors inférieur à 500 femmes pour toute couverture vaccinale ≥ 40 % (Figure VI.4.C).

En revanche, pour la comparaison Vac/Unvac, quelle que soit la couverture vaccinale parmi celles considérées ici, les différences de prévalence sont détectables dès 5 ans après l'introduction du vaccin avec une ampleur similaire (médiane comprise entre -7,53 % et -8,32 %) et un nombre de sujets nécessaires médian compris entre 99 et 159 femmes au sein des groupes d'âge concernés par la vaccination (Figures VI.6.B et D). Les différences de prévalences continuent à augmenter pour les couvertures vaccinales ≤ 60 % jusqu'à 10 ans, atteignant des valeurs médianes jusqu'à -9,89 % et -8,96 % pour une couverture vaccinale de 20 % et 40 % respectivement.

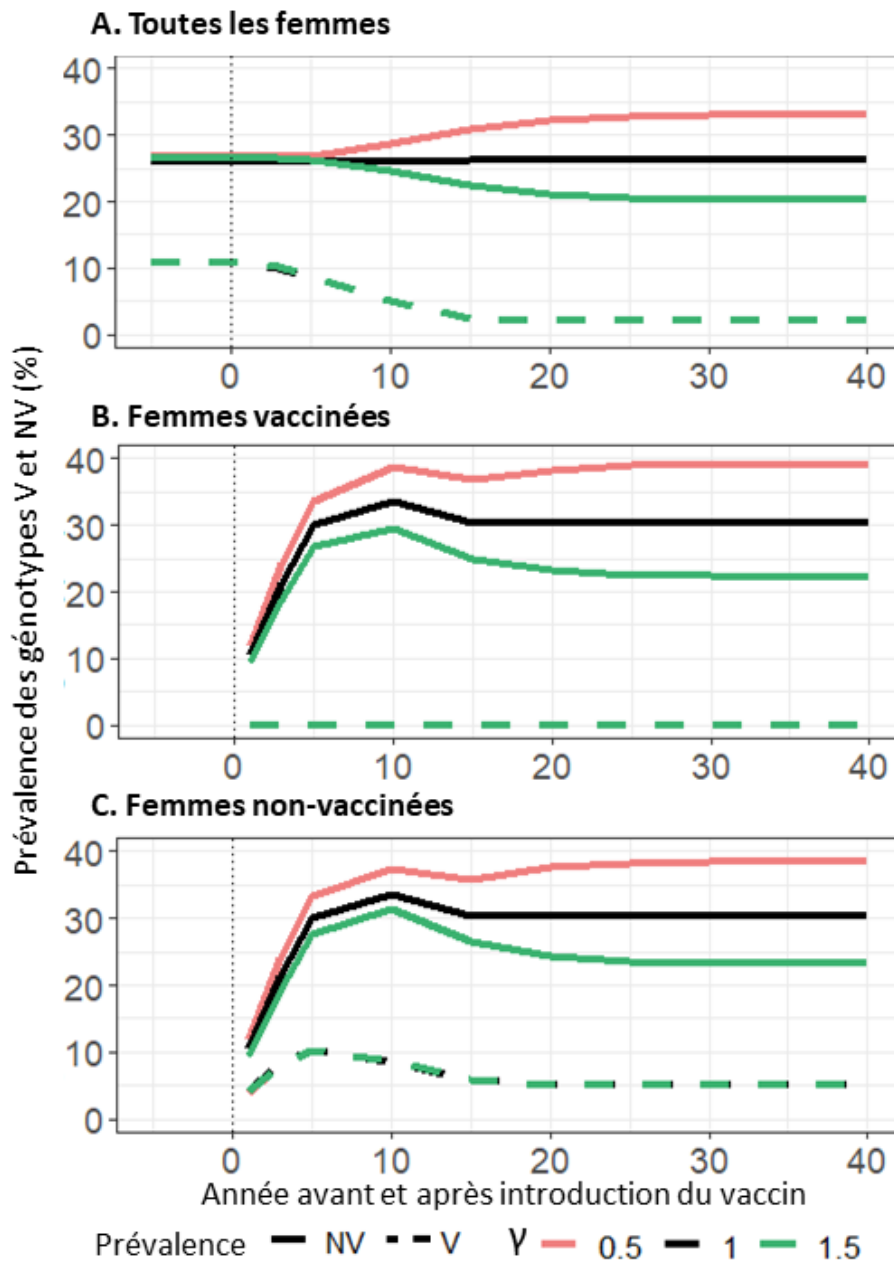


Figure VI.5. Résultats de la simulation des prévalences des génotypes V et NV dans le temps (valeurs médianes sur 100 itérations) en supposant une couverture vaccinale de 60 % et pour plusieurs forces d'interaction entre les génotypes V et NV.

A. Toutes les femmes (tous âges), B. Femmes vaccinées aux âges concernés par la vaccination et C. Femmes non vaccinées aux âges concernés par la vaccination. Les résultats de A sont utilisés pour la comparaison Pre/Post, tandis que les résultats de B et C combinés sont utilisés pour la comparaison Vac/Unvac. Les tendances observées pour les génotypes NV sont représentées en trait plein. Et pour les génotypes V, en pointillés. 3 forces d'interactions sont investiguées 0,5 (en rose), 1 (en noir) et 1,5 (en vert). Les 3 courbes correspondant aux 3 forces d'interaction considérées se chevauchent pour les génotypes V.

Toutes les différences de prévalence diminuent ensuite fortement, se stabilisant après 25 ans.

Plus la couverture vaccinale est élevée, plus la différence de prévalence médiane est faible (-2,62 % et -8,72 % pour une couverture vaccinale de 80 % et 20 % respectivement) et, par

conséquent, plus le nombre de sujets nécessaires est grand (465 et 137 femmes, respectivement).

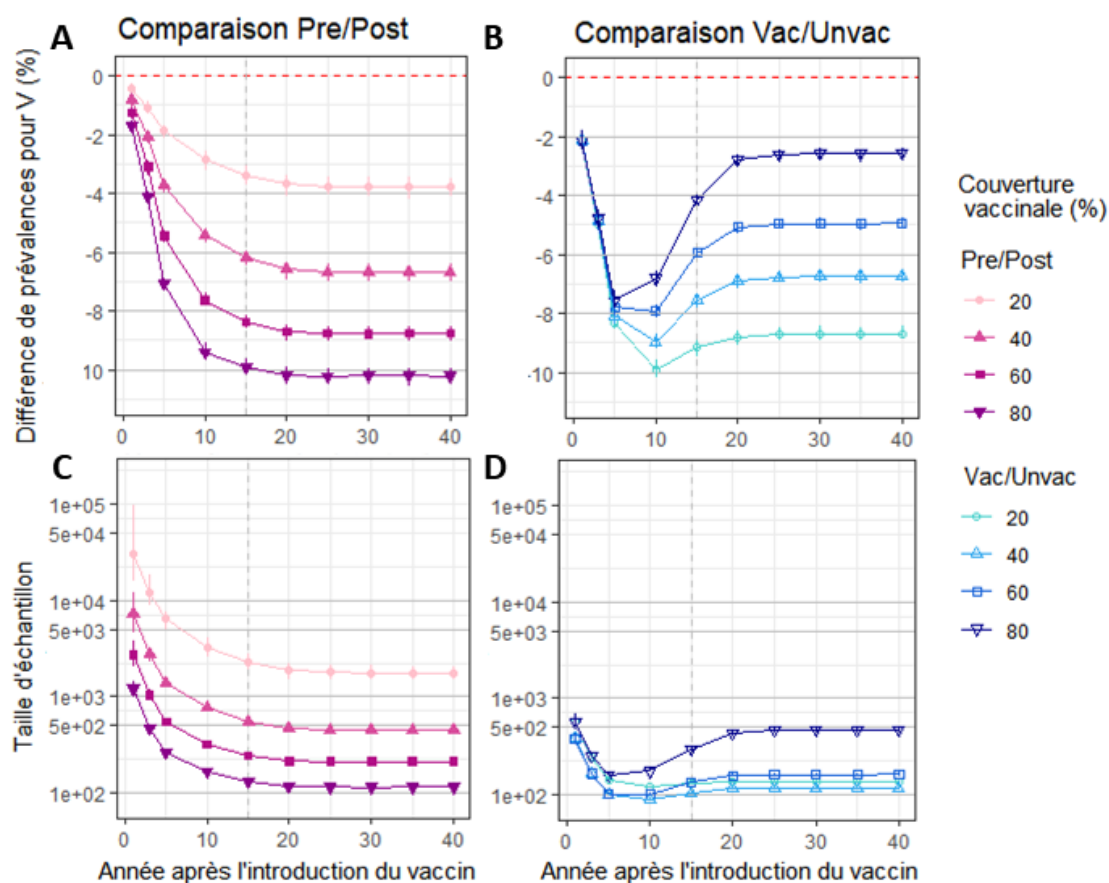


Figure VI.6. Valeurs médianes et intervalles empiriques à 90 % des différences de prévalence pour les génotypes V (A et B) et nombre de sujets nécessaires correspondant (C et D) en fonction du délai depuis l'introduction de la vaccination selon les schémas d'étude observationnelle (A et C : comparaison période post-vaccinale vs. pré-vaccinale, B et D : comparaison vaccinées vs. non-vaccinées) et la couverture vaccinale. Résultats obtenus pour le scénario neutre sans interaction, les autres scénarios d'interaction produisant des résultats identiques. La ligne verticale à 15 ans indique la date à partir de laquelle toutes les cohortes d'âge sont concernées par la vaccination.

2. Évolution de la prévalence des génotypes NV

Contrairement aux génotypes V, les tendances de la prévalence des NV dans le temps dépendent fortement de la force d'interaction (Figure VI.7) : après introduction du vaccin, les prévalences des NV dans les scénarios non neutres s'écartent du scénario neutre, augmentant pour l'interaction compétitive (<1) et diminuant pour l'interaction synergique (>1) (les tendances sont résumées dans Tableau A.9 en annexe).

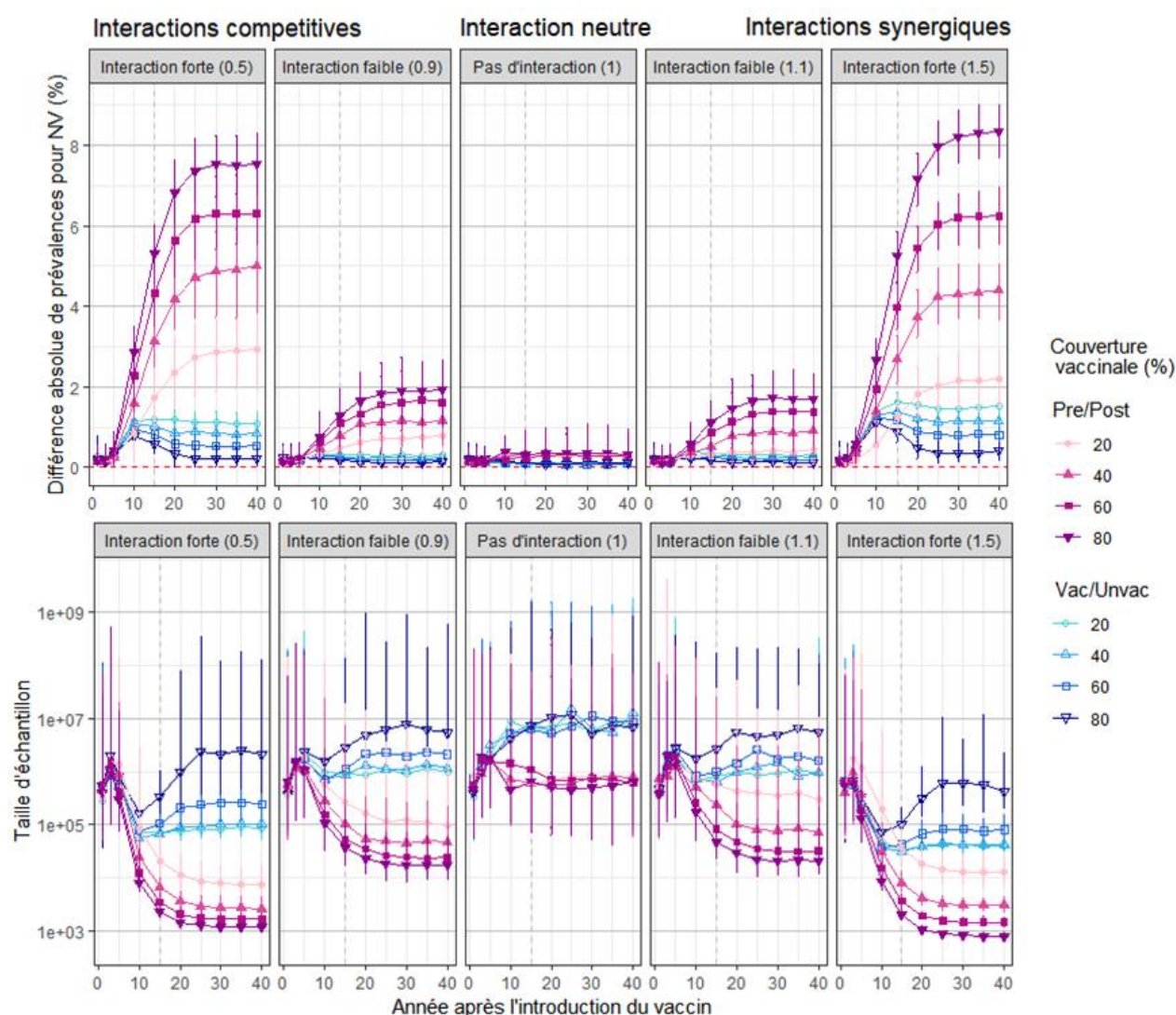


Figure VI.7. Valeurs absolues de la différence de prévalence pour les génotypes NV (A) et le nombre de sujets nécessaires correspondant (B) dans le temps en fonction de la force des interactions compétitives, neutres et synergiques, de la conception de l'étude épidémiologique et de la couverture vaccinale. La ligne verticale à 15 ans indique la date à partir de laquelle toutes les cohortes d'âge sont concernées par la vaccination. Les résultats indiqués sont les valeurs médianes et l'intervalle empirique à 90 % sur 100 simulations. Pour les valeurs synergiques, les différences de prévalence sont négatives ; elles sont présentées ici en valeurs absolues pour faciliter la comparaison.

Comme le montrent la Figure VI.7.A pour 5 valeurs d'interactions au cours du temps et les Figures VI.8.A B et C pour un large éventail de forces d'interactions à trois temps donnés après l'introduction du vaccin (5, 10 et 20 ans), les différences de prévalence sont plus marquées pour le schéma d'étude Pre/Post que pour le schéma d'étude Vac/Unvac, et ceux d'autant plus que l'interaction est forte. Pour la comparaison Vac/Unvac, les différences de prévalence augmentent jusqu'à 10 ans après l'introduction du vaccin. Avec la prise en compte de la catégorie d'âge 20-24 ans dans les cohortes concernées par la vaccination, la prévalence atteint

son maximum, et diminue par la suite. Des écarts mineurs sont constatés en fonction de la couverture vaccinale, des valeurs médianes plus élevées étant obtenues pour une couverture vaccinale plus faible. En revanche, dans la comparaison Pre/Post, les différences de prévalence augmentent de manière monotone au fil du temps et en fonction de la force d'interaction et de la couverture vaccinale, pour atteindre l'équilibre après 30 ans. Il est important de noter que, quels que soient le schéma d'étude et le scénario d'interaction, les différences de prévalence sont à peine visibles au cours des cinq premières années suivant l'introduction du vaccin.

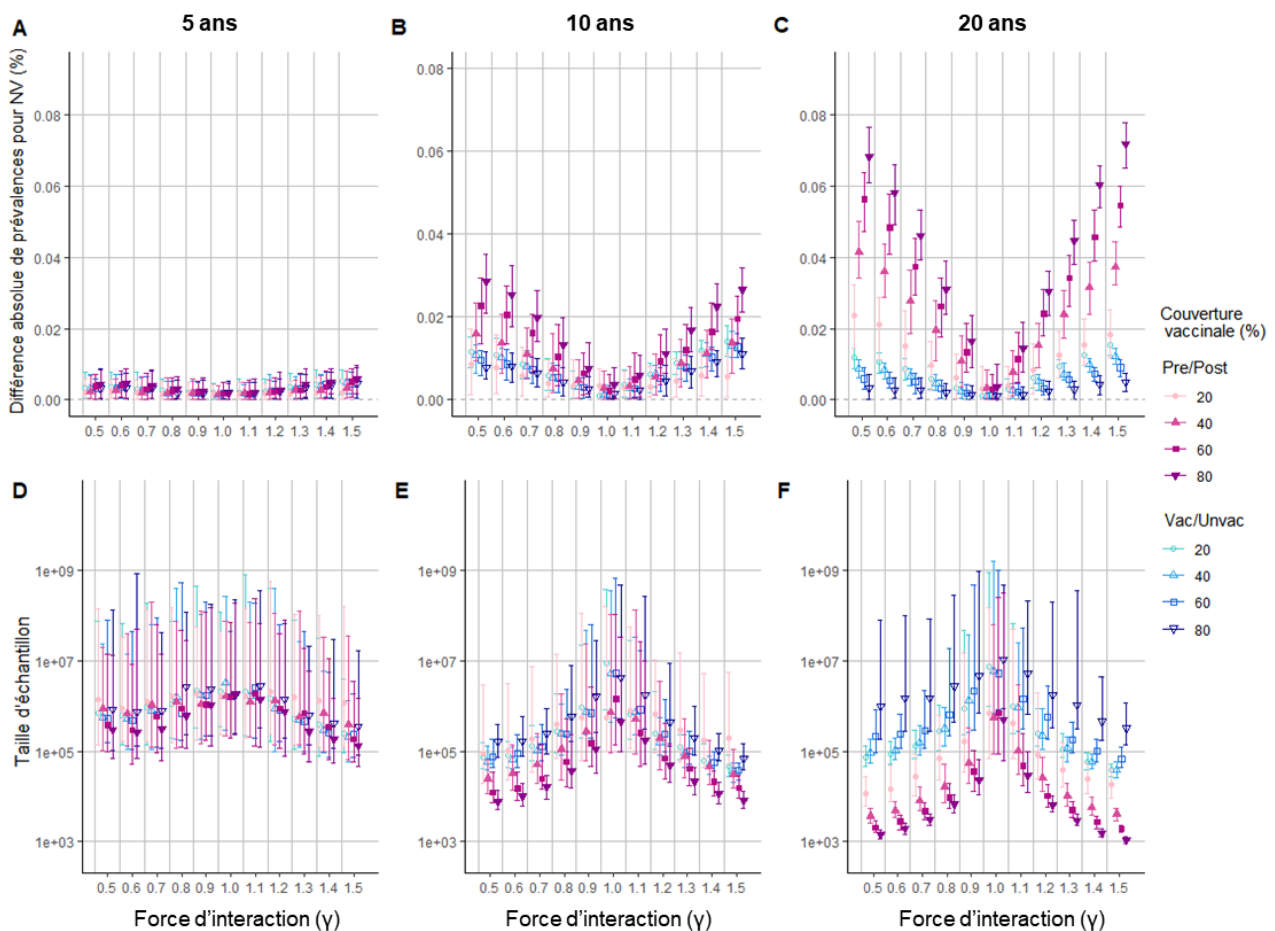


Figure VI.8. Différence de prévalence pour les génotypes NV (A, B & C en valeurs absolues) et le nombre de sujets nécessaires correspondant (D, E & F) selon la force de l'interaction à 5 (A & D), 10 (B & E) et 20 ans (C & F) après l'introduction du vaccin.

Les résultats indiqués sont les valeurs médianes et l'intervalle empirique à 90 % sur 100 simulations.

En termes de nombre de sujets nécessaires, les différences de prévalence étant plus prononcées pour la comparaison Pre/Post que pour la comparaison Vac/Unvac, les effectifs

requis sont plus petits pour la première que pour la seconde comparaison (Figures VI.7.B et VI.8.D, E et F). Par exemple, 15 ans après l'introduction du vaccin, dans le scénario d'interaction la plus forte et avec une couverture vaccinale de 60 %, les différences de prévalence médianes sont de 5,64 % et -5,45 % dans la comparaison Pre/Post contre 0,59 % et 0,90 % dans la comparaison Vac/Unvac pour une interaction respectivement compétitive et synergique. Les nombres de sujets nécessaires médians correspondants sont, respectivement pour l'interaction compétitive et synergique, de 2 039 et 1 906 en comparaison Pre/Post et de 208 373 et 67 578 femmes en comparaison Vac/Unvac.

Comme pour effectuer une comparaison Pre/Post, il faut trouver *a posteriori* des données de prévalence pré-vaccinales issues d'une population d'étude déjà établie, nous avons calculé le nombre de sujets nécessaire en période pré-vaccinale permettant de montrer une différence significative entre les prévalences avant et après vaccination. Sans respecter nécessairement l'égalité entre deux groupes, le nombre de sujets nécessaire en période pré-vaccinale obtenu est de 860 et 915 femmes, respectivement pour les interactions fortes en compétition ($\gamma=0,5$) et synergie ($\gamma=1,5$), 15 ans après l'introduction vaccinale (Figure VI.9).

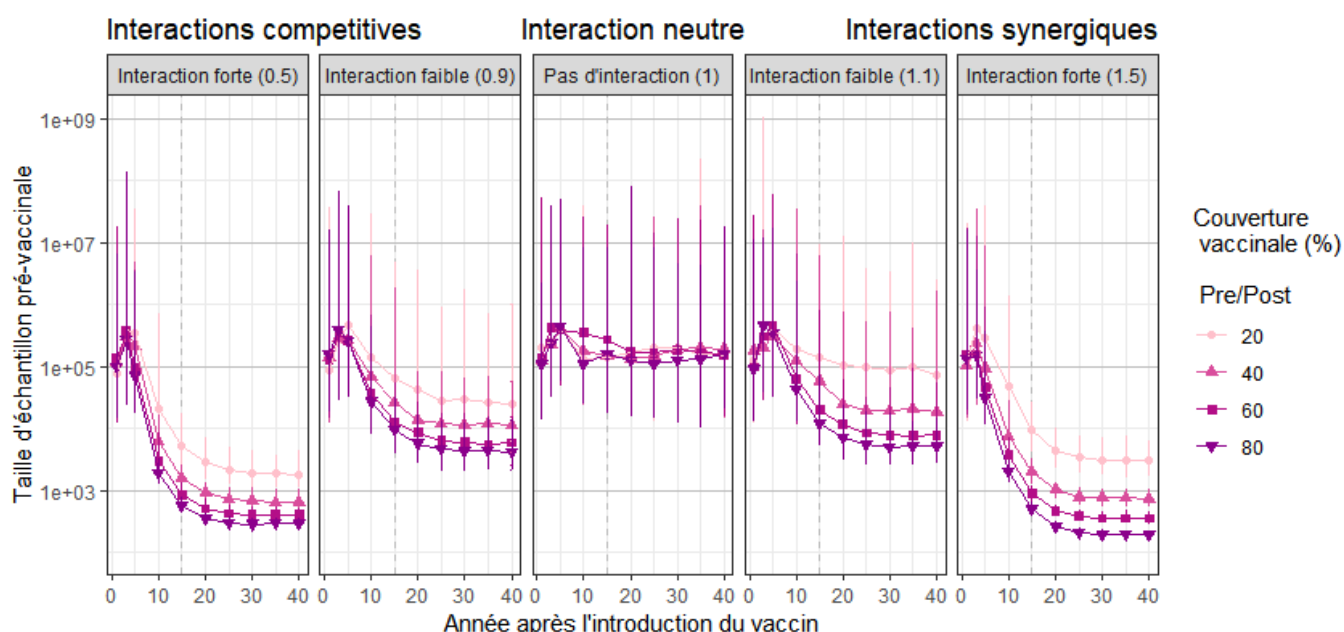


Figure VI.9. Nombre de sujets nécessaires à l'époque pré-vaccinale pour le schéma d'étude Pre/Post selon le délai entre la date de l'étude et l'introduction du vaccin pour différentes hypothèses relatives à la force d'interaction et la couverture vaccinale.

La ligne verticale à 15 ans indique la date à partir de laquelle toutes les cohortes d'âge sont concernées par la vaccination. Les résultats indiqués sont les valeurs médianes et l'intervalle empirique à 90 % sur 100 simulations.

Néanmoins dans ces conditions le nombre de sujets nécessaire en période post-vaccinale est infiniment grand, supérieur au million. Sous l'hypothèse où $n_0=n_1$, les nombres de sujets nécessaires correspondants par groupe sont de 1 719 en compétition et 1 830 en synergie. Plus le nombre de sujets nécessaires en période pré-vaccinale se rapproche des valeurs sous l'hypothèse d'égalité des effectifs, plus les nombres de sujets nécessaires en période post-vaccinale seront de taille raisonnable. Par exemple pour un effectif de 1 000 femmes en période pré-vaccinale, les nombres de sujets nécessaires en période post-vaccinale sont de 6 113 en compétition ($\gamma=0,5$) et 10 813 en synergie ($\gamma=1,5$).

3. Comparaison des nombres de sujets nécessaires pour détecter les variations de V et NV

Il convient de noter que les nombres de sujets nécessaires sont beaucoup plus importants pour observer l'effet sur les génotypes NV que celui sur les génotypes V (Figures VI.6.C et D et VI.7.B). À l'exception du schéma Pre/Post avec une couverture vaccinale de 20 %, les effectifs requis pour détecter une différence de prévalence ≥ 15 ans après l'introduction du vaccin sont tous inférieurs à 555 femmes pour les génotypes V, alors qu'ils sont tous supérieurs à 770 femmes en médiane dans tous les scénarios pour les génotypes NV. Le nombre de sujets nécessaires 15 ans après introduction du vaccin est présenté en fonction du groupe de génotypes étudiés et de la couverture vaccinale dans le tableau A.10 en annexe. Ce tableau met en évidence que pour les génotypes V, le nombre de sujets nécessaires est plus faible pour le schéma Vac/Unvac (excepté pour 20% de couverture vaccinale) alors que pour les génotypes NV, c'est le schéma Pre/Post qui demande un nombre de sujets nécessaires plus faible. Le nombre de sujets nécessaires le plus faible pour les génotypes NV est obtenu pour la comparaison Pre/Post 40 ans après l'introduction du vaccin dans le scénario d'interaction synergique avec une interaction synergique forte ($\gamma=1,5$) et 80 % de la couverture vaccinale (776 femmes en médiane).

4. Différence de prévalence en fonction de l'activité sexuelle

Selon l'activité sexuelle individuelle, les différences de prévalence des différents génotypes peuvent varier. Par exemple, ces différences sont plus élevées chez la plupart des femmes fortement connectées (>3 partenaires au cours de l'année écoulée) pour les génotypes V, alors

que pour les génotypes NV, nous observons que ce sont chez les femmes les moins connectées que les différences sont les plus marquées (Figure VI.10). En fait, les différences de prévalence pour les V sont au moins 5 fois plus grandes chez les individus ayant >3 partenaires que chez les individus ayant 1-3 partenaires par an (Figure VI.10.A). Les différences de prévalence sont plus marquées pour la comparaison Vac/Unvac dans presque tous les cas (sauf après 20 ans avec une couverture vaccinale de 80 %) que dans la comparaison Pre/Post. En outre, en ce qui concerne la différence de prévalences des génotypes NV, le signal n'est détectable que pour les individus ayant 1-3 partenaires par an que ce soit en compétition ou en synergie (Figure VI.10.B).

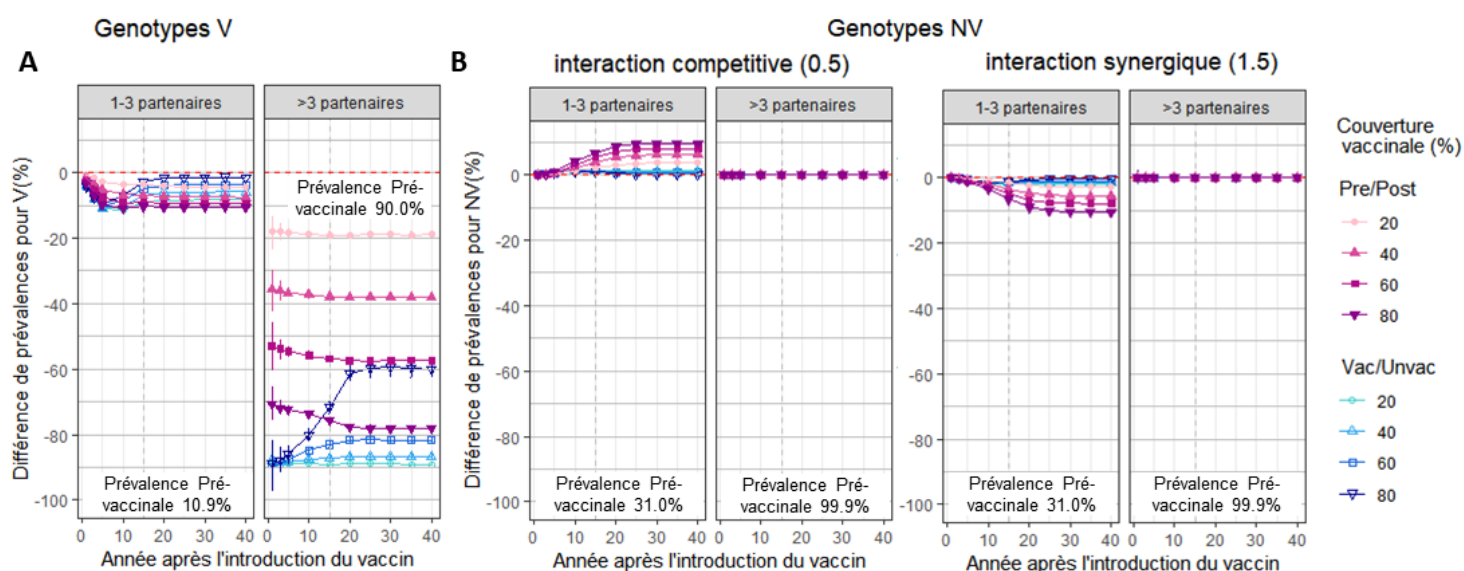


Figure VI.10. Différence de prévalence des génotypes V (A) et NV (B) dans le temps en cas de forte interaction compétitive ($=0,5$) et synergique ($=1,5$) selon le nombre individuel de partenaires au cours de l'année écoulée des individus considérés dans l'étude, le schéma d'étude épidémiologique et la couverture vaccinale.

La ligne verticale à 15 ans indique la date à partir de laquelle toutes les cohortes d'âge sont concernées par la vaccination. Les résultats indiqués sont les valeurs médianes et l'intervalle empirique à 90% sur 100 simulations, la prévalence des génotypes V ou NV dans chaque groupe d'activité sexuelle avant l'introduction du vaccin est spécifiée sur chaque graphique.

5. Analyse complémentaire sur un génotype NV en fonction de l'activité sexuelle

Au vu des résultats précédents pour les génotypes NV, l'analyse a été complétée par une analyse par génotype. Il s'agit ici de comparer les prévalences observées pour un seul génotype NV à celles du groupe de génotypes NV dans les différents sous-groupes d'activité sexuelle. Comme les résultats sont identiques d'un génotype NV à l'autre, du fait des paramètres

épidémiologiques supposés identiques au sein d'un groupe dans notre travail, l'analyse est ici présentée pour un seul des génotypes NV. Il est important de noter que les prévalences individuelles associées aux différents génotypes n'ont pas été calibrées, puisque la calibration a été réalisée sur le groupe des génotypes NV dans son ensemble. Les résultats obtenus peuvent donc être interprétés comme une valeur moyenne de prévalence pour un génotype NV donné, mais qui ne correspond peut-être pas à un génotype donné réel.

Les Figures VI.11.A et B montrent les différences de prévalence pour un génotype NV pour respectivement une interaction compétitive et une synergique (les tendances sont résumées dans Tableau A.9).

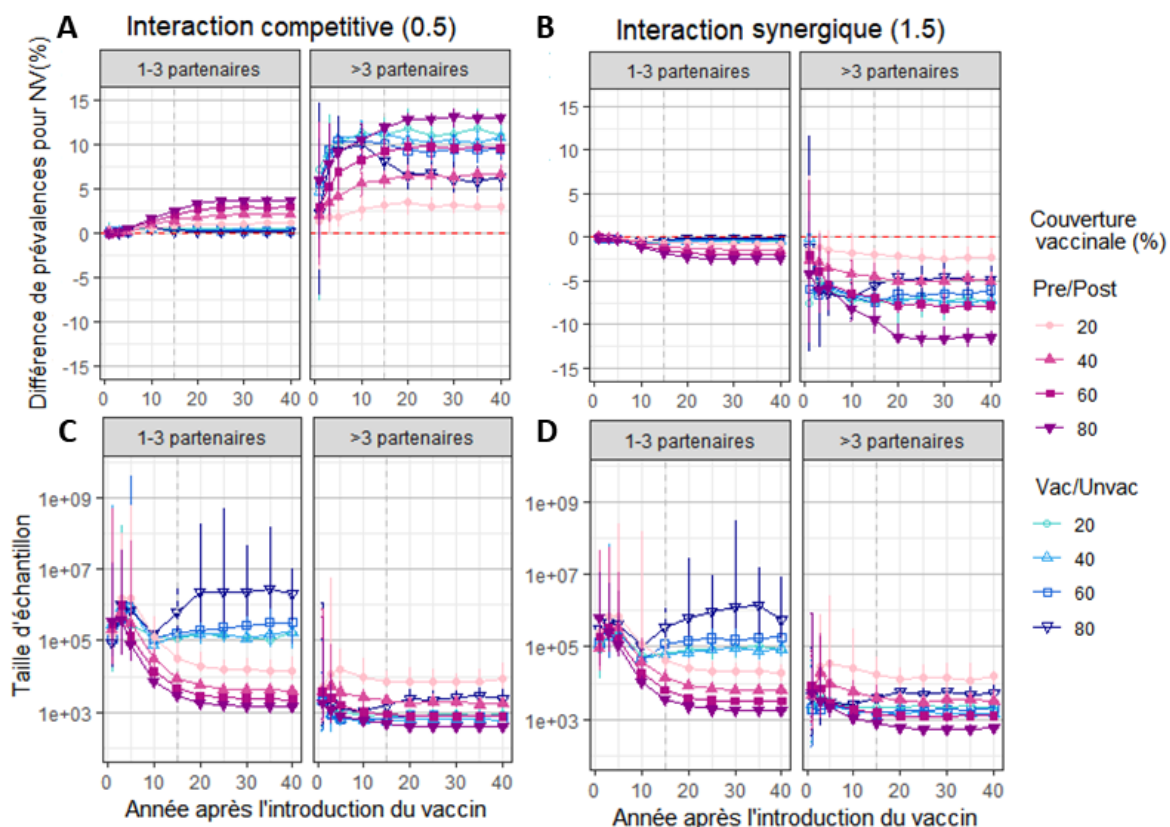


Figure VI.11. Différence de prévalence d'un génotype NV (A, B) et taille de l'échantillon correspondant (C, D) dans le temps en cas de forte interaction compétitive (A, C) ($=0,5$) et synergique (B, D) ($=1,5$) selon le nombre individuel de partenaires au cours de l'année écoulée des individus considérés dans l'étude, le schéma d'étude épidémiologique et la couverture vaccinale.

La ligne verticale à 15 ans indique la date à partir de laquelle toutes les cohortes d'âge sont concernées par la vaccination. Les résultats indiqués sont les valeurs médianes et l'intervalle empirique à 90% sur 100 simulations, la prévalence du génotype NV dans chaque groupe d'activité sexuelle avant l'introduction du vaccin est spécifiée sur chaque graphique.

On observe que la différence de prévalence pour un génotype NV donné est plus marquée cette fois chez les individus avec >3 partenaires que chez les individus avec 1-3 partenaires, et ce quel que soit le schéma d'étude épidémiologique et la couverture vaccinale. De plus, les différences de prévalence chez les individus avec >3 partenaires sont importantes dès l'année suivant l'introduction du vaccin pour la comparaison Vac/Unvac et restent plus marquées pour les couvertures vaccinales $\leq 40\%$ 15 ans après introduction du vaccin. Les nombres de sujets nécessaires correspondants sont réduits aussi bien par rapport à l'analyse pour les individus avec 1-3 partenaires qu'en population générale (sans distinction de groupe d'activité sexuelle), en particulier pour la comparaison Vac/Unvac qui, en population générale, requiert un nombre de sujets très important. Par exemple pour 60 % de couverture vaccinale, 15 ans après introduction du vaccin, les nombres de sujets nécessaires médians pour des individus avec >3 partenaires sont, respectivement pour l'interaction compétitive et synergique, de 1 518 et 875 en comparaison Pre/Post (en population générale, le nombre de sujets nécessaires médian est de respectivement 9 130 et 6 277) et de 1 402 et 682 femmes en comparaison Vac/Unvac (population générale de respectivement 64 039 et 69 709).

D. Discussion

1. Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature

Après une revue systématique de la littérature épidémiologique, nous avons identifié deux schémas d'études observationnelles utilisés pour évaluer les variations de la prévalence de HPV en communauté : comparaison de la prévalence entre les ères pré- et post-vaccinale et comparaison des prévalences entre les femmes vaccinées et non vaccinées dans l'ère post-vaccinale. En simulant la transmission des génotypes V et NV chez les 15-30 ans avant et après l'introduction du vaccin, nous avons d'abord observé que les deux schémas d'étude permettent de détecter rapidement la réduction de la prévalence des génotypes V dans la plupart des scénarios d'interaction et de couverture vaccinale. Nous avons constaté ensuite qu'un délai plus long après introduction du vaccin et une plus grande taille d'échantillon sont nécessaires pour les génotypes NV par rapport aux génotypes V, et que les comparaisons Pre/Post sont généralement plus efficaces que les comparaisons Vac/Unvac.

Conformément aux essais contrôlés randomisés de la phase 3 des vaccins anti-HPV [205, 212], toutes les études observationnelles réalisées jusqu'à présent ont montré une réduction de la prévalence des génotypes ciblés par la vaccination anti-HPV [74, 83], avec des différences allant de 1,6 % à 27,0 % pour les schémas de comparaison Pre/Post (Tableau A.7 en annexe), et de 0,1 % à 19,6 % pour les schémas de comparaison Vac/Unvac (Tableau A.8 en annexe). Pour les comparaisons Pre/Post, les résultats de notre simulation sont conformes à ceux de Sonnenberg et al., qui font état d'une réduction de la prévalence d'environ 5,5 % trois ans après l'introduction du vaccin, avec une couverture vaccinale de 61,5 % [213], et à ceux de Purriños-Hermida *et coll.*, qui font état d'une réduction de la prévalence de 3,5 % et 6,1 % respectivement six et neuf ans après l'introduction du vaccin, avec respectivement une couverture vaccinale de 43 % et 53 % [214]. Pour les comparaisons Vac/Unvac, nos résultats de simulation sont plus proches de ceux de Purriños-Hermida et *coll.* rapportant une différence de prévalence de 8,4 % environ 8 ans après l'introduction du vaccin avec une couverture vaccinale de 47 % [214] et de ceux de Mesher et *coll.* faisant état d'une différence de prévalence de 7,1 % environ 4 ans après l'introduction du vaccin avec une couverture vaccinale de 86,7 % [215].

Pour les génotypes NV, des résultats contradictoires ont été rapportés dans les études épidémiologiques en ce qui concerne le signe et l'ampleur des différences de prévalence. Certaines études ont rapporté une prévalence de NV plus élevée dans le groupe de comparaison (post-vaccinal ou vacciné) que dans le groupe de référence (respectivement pré-vaccinal ou non vacciné) pour tous les génotypes de NV à haut risque [84, 208, 209, 216], pour tous sauf HPV 31, 33, 45 [217], pour tous sauf HPV-45 uniquement [218], ou pour quelques génotypes NV spécifiques tels que HPV 39, 51, 52, 56, et 59 [219]. L'inverse a également été observé, en particulier pour les HPV 31, 33 et 45 [208, 214, 217, 220, 221] mais aussi pour tous les génotypes NV à haut risque [222, 223]. A la lumière de mes simulations, plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces observations contradictoires. La plupart des études ont porté sur des échantillons de taille réduite par rapport aux nombres de sujets nécessaires que nous avons estimés dans nos simulations et ont eu lieu quelques années seulement après l'introduction du vaccin. Même les études les plus récentes, malgré un délai plus long depuis l'introduction du vaccin (jusqu'à 8-10 ans), avaient une taille d'échantillon trop petite (inférieure

à 900 individus) pour détecter une variation significative de la prévalence des NV le cas échéant [214, 224].

La comparaison de nos résultats de simulation avec la littérature est d'autant plus complexe qu'il existe, que ce soit pour les génotypes V ou NV, de grandes différences entre les études elles-mêmes. En particulier, ces études ont été mises en place dans des contextes différents notamment en ce qui concerne le temps écoulé depuis l'introduction du vaccin, le schéma d'administration et la couverture du vaccin, la prévalence du HPV avant l'introduction du vaccin, la taille et les caractéristiques de l'échantillon (en termes de sexe, d'âge, de comportement sexuel, de recrutement dans les cliniques d'infections sexuellement transmissibles par rapport à la population générale, etc.). Par ailleurs, dans les études observationnelles, les deux populations étudiées à deux moments différents (avant et après l'introduction du vaccin) pourraient souffrir d'un manque de comparabilité par exemple avec des changements de comportements sexuels au cours des années. Cela n'est pas le cas dans nos simulations, puisque dans nos populations considérées aucun paramètre ne change au fil du temps.

Le délai estimé pour pouvoir détecter significativement la présence de variations de la prévalence des NV peut sembler très long, notamment en comparaison avec d'autres agents pathogènes pour lesquels un remplacement écologique a été rapidement observé après l'introduction du vaccin, par exemple pour *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) [225]. Plusieurs différences entre les caractéristiques épidémiologiques et écologiques des pathogènes doivent être soulignées ici. Premièrement, la voie de transmission du HPV, via les contacts sexuels, entraîne des événements de transmission beaucoup moins fréquents que ceux d'une bactérie classiquement transmise par voie aérienne telle que le pneumocoque. De plus, l'infection à HPV présente une histoire naturelle totalement distincte de celle du portage et de l'infection par *Streptococcus pneumoniae*, ceux-ci possibles dès la naissance et donc même avant la vaccination. Dans le cas de la vaccination anti-HPV, comme la vaccination est effectuée à un jeune âge avant le premier risque d'infection, le délai entre la vaccination et l'infection est beaucoup plus long. Ce délai pourrait être réduit si la vaccination était effectuée simultanément pour l'ensemble de la population. Néanmoins, l'efficacité du vaccin chez les femmes déjà infectées par le HPV semble limitée, dépendant fortement du niveau d'immunité naturelle acquise jusqu'ici peu connu [150]. Tout comme l'avaient observé Pons-Salort et coll.

[172], un travail de modélisation de la transmission de deux génotypes de HPV en interaction via un mécanisme d'immunité croisée, montrent aussi des variations dans la prévalence des génotypes NV > 10 ans après l'introduction du vaccin [186].

Pour compenser le manque de recul depuis l'introduction du vaccin, certaines études observationnelles ont tenté de gagner en puissance statistique en ciblant des populations spécifiques [199, 226, 227]. En particulier, les études menées dans les cliniques de santé sexuelle peuvent inclure un plus grand nombre de femmes ayant des comportements sexuels à haut risque, par exemple un plus grand nombre de partenaires. Dans nos simulations de modèles, nous avons constaté que les différences de prévalence HPV étaient plus prononcées chez les femmes ayant un nombre élevé (>3 partenaires) que chez les femmes ayant un nombre moindre de partenaires pour les génotypes V. Ceci est conforme aux analyses post hoc d'un essai randomisé communautaire en Finlande qui a comparé des femmes vaccinées contre HPV et des femmes non vaccinées contre le HPV tout en tenant compte du statut d'infection à *Chlamydia trachomatis* comme indicateur de l'activité sexuelle [199] : les auteurs ont indiqué que les rapports de prévalence pour les génotypes V étaient inférieurs à 1 et plus marqués chez les femmes positives à *C. trachomatis* que chez les femmes négatives. Pour quelques génotypes NV spécifiques, ils ont observé des rapports de prévalence supérieurs à 1, en particulier chez les *C. trachomatis* positifs. Les résultats de nos simulations suggèrent le contraire : les variations de prévalence des génotypes NV n'ont été observées que chez les femmes ayant moins de partenaires. Cependant, en regroupant tous les génotypes de NV comme nous l'avons fait, nos simulations supposent une prévalence pré-vaccinale de presque 100 % chez les femmes plus actives sexuellement. Une prévalence aussi élevée n'est pas irréaliste. Par exemple, dans une étude portant sur des femmes âgées de 18 à 24 ans et leur nouveau partenaire, les personnes très actives ayant des partenaires simultanés ou un nombre de partenaires ≥ 10 au cours de la vie présentaient une prévalence de HPV de 96 % et de 100 %, respectivement [193]. Comme le confirme l'analyse pour un génotype NV, bien que les génotypes NV circulent moins dans le cadre d'une interaction synergique une fois que le vaccin a éliminé une fraction importante des génotypes V, cela se traduit bien par une prévalence plus faible par génotype et donc un nombre moins élevé de co-infections, et non par une prévalence globale des génotypes NV plus faible. Lorsque l'analyse est réalisée par génotype,

nous retrouvons bien pour les NV des résultats en accord avec les observations de Gray et *coll.* [199].

2. Limites et conclusion

Les limites des simulations et du modèle individu-centré construit ont déjà été soulignées précédemment. D'autres limites découlent des choix effectués dans la modélisation de la transmission des génotypes de HPV et de l'introduction du vaccin dans la population.

Tout d'abord, nous nous sommes concentrés sur trois paramètres clés qui peuvent affecter les différences de prévalence, à savoir le temps écoulé depuis l'introduction du vaccin, la couverture vaccinale et la force des interactions. Par souci de simplicité, nous n'avons pas pris en compte la vaccination de rattrapage qui est proposée dans certains pays aux jeunes femmes ayant dépassé l'âge recommandé avant le début de leur activité sexuelle. Il a été démontré que la vaccination de plusieurs cohortes d'âge avait un impact plus important sur la prévalence du HPV que la vaccination de cohortes uniques [74] ; elle pourrait en effet entraîner une augmentation de la couverture vaccinale globale et un raccourcissement du délai entre l'introduction du vaccin et les variations détectables de la prévalence des NV.

Deuxièmement, nous avons utilisé une formule pour calculer le nombre de sujets nécessaires qui tend à sous-estimer la taille en comparaison à d'autres formules [210, 211]. Les nombres de sujets nécessaires estimés ici pourraient donc en réalité sous-estimer et un nombre encore supérieur pourrait être nécessaire pour fournir une puissance suffisante et mettre en évidence des différences de prévalences existantes entre les groupes comparés.

Troisièmement, nous avons supposé des interactions homogènes entre les génotypes V et NV, alors que le mécanisme pourrait être compétitif pour certains génotypes, et neutre ou synergique pour d'autres. Par conséquent, après l'introduction du vaccin, la prévalence du HPV pourrait augmenter pour certains génotypes NV mais diminuer pour d'autres. Le fait de considérer tous les génotypes NV ensemble pour gagner en puissance peut donc masquer les variations de génotypes spécifiques. Par exemple, plusieurs études ont fait état d'une diminution de la prévalence des HPV 31, 33 et 45 [208, 214, 217, 220, 221]. Néanmoins, cette réduction rapide semble plutôt être un effet protecteur direct du vaccin sous forme d'immunité

croisée, c'est-à-dire que les anticorps induits par le vaccin sont capables de neutraliser ces géotypes non inclus dans le vaccin [202–205]. Nous n'avons pas non plus envisagé cette possibilité d'une protection croisée du vaccin sur les géotypes NV dans nos simulations.

Pour conclure, nos résultats suggèrent que la détection d'un éventuel remplacement géotypique du HPV nécessite des études épidémiologiques portant sur un échantillon de grande taille et à une distance suffisante de l'introduction du vaccin. Par conséquent, les études d'observation publiées jusqu'à présent pourraient être insuffisantes pour montrer une différence statistiquement significative dans la prévalence des géotypes NV entre les périodes pré et post-vaccinale ou entre les femmes vaccinées et non vaccinées.

Perspectives et conclusion de la thèse

A. Principaux résultats et retombées potentielles

Les résultats principaux de ce travail de thèse et leurs retombées potentielles peuvent être résumés selon trois axes : méthodologique, épidémiologique et de santé publique.

1. Intérêt méthodologique du travail

Modèle. Ce travail a mené au développement d'un modèle individu-centré qui décrit la transmission simultanée de génotypes vaccinaux et non vaccinaux sur un réseau de contacts sexuels hétérogènes. Ce modèle a été construit de façon à reproduire à la fois l'hétérogénéité des comportements sexuels et les dynamiques de transmission individuelles de génotypes V et NV en fonction de l'âge. Ce modèle se différencie des autres modèles individu-centrés développés jusqu'ici car il prend en compte un mécanisme d'interaction entre génotypes. Nous avons choisi de définir un mécanisme d'interaction principal pour simplifier les analyses, supposant un effet sur la durée d'infection. Néanmoins, comme cela a été réalisé pour la partie V, le modèle est facilement adaptable pour prendre en compte d'autres interactions. Si un mécanisme d'interaction en particulier venait à être identifié par des analyses biologiques, il serait facile de l'intégrer dans le modèle.

Analyse de réseau. L'analyse du réseau de contacts sexuels pour l'étude d'infections multipathogènes a rarement été réalisée. Bien que le réseau de contacts soit ici créé par simulation, son analyse permet de dissocier le rôle des interactions entre humains de celui des interactions entre pathogènes dans l'évolution des prévalences suite à l'introduction du vaccin. Par l'analyse du degré de chaque nœud, autrement dit du nombre de partenaires d'un individu durant l'année, il a été possible de différencier les individus les uns des autres sur un critère facilement interprétable et d'identifier le rôle de chacun dans la transmission du virus. En particulier, les résultats de nos simulations mettent en évidence que les variations de prévalence des génotypes NV suite à l'introduction de la vaccination s'observent en particulier chez les

individus peu connectés. De plus, nous montrons que ces variations se répartissent au sein de la population, ne touchant pas uniquement la population vaccinée. Les données d'études de réseaux empiriques collectées en population pourraient ici permettre de consolider nos résultats.

Evaluation des schémas d'étude observationnelle. Les simulations du modèle permettant de produire une infinité de jeux de données synthétiques, il a été possible d'explorer différents scénarios d'interaction entre génotypes et de couverture vaccinale. Grâce aux données simulées, j'ai pu évaluer et comparer la capacité des schémas identifiés à détecter les variations de prévalences des génotypes NV pour les scénarios considérés. Nos résultats de simulations soulignent qu'il faut attendre au moins 10 ans après l'introduction du vaccin pour observer les variations de prévalence des génotypes NV. Cette analyse méthodologique pourrait être reproduite pour s'appliquer au contexte d'un pays en particulier qui souhaiterait mettre en place une étude observationnelle permettant de détecter ces variations de prévalence.

2. Compréhension de l'épidémiologie de l'infection à HPV

La co-infection est le lieu-même des potentielles interactions entre génotypes qui sont étudiées dans ce travail de thèse. L'étude des infections et co-infections dans les simulations en fonction de certains paramètres clés du modèle participe à mieux comprendre comment elles se répartissent dans la population avant l'introduction du vaccin et comment elles sont modifiées suite à l'introduction de ce dernier que ce soit avec ou sans interaction génotypique. De façon intéressante, nous avons pu montrer que la situation pré-vaccinale ne permet pas de privilégier un type d'interaction entre génotypes plutôt qu'un autre. De plus, nos résultats suggèrent que même une interaction compétitive faible entre les génotypes V et NV pourrait diminuer, voire supprimer l'effet bénéfique du vaccin sur la prévalence globale des génotypes. De plus, comme présenté dans l'analyse de robustesse pour la calibration du processus d'infection, nous avons pu nous rendre compte que l'hypothèse d'une immunité naturelle est nécessaire dans notre modèle pour reproduire les prévalences d'infection à HPV par catégorie d'âge, tout comme Matthijsse *et coll.* l'avaient déjà mis en évidence [166]. Bien que l'on s'attende à ce que l'introduction du vaccin nonavalent modifie à nouveau l'équilibre des prévalences des génotypes, la compréhension de l'impact potentiel sur ces infections des

vaccins bi- et quadrivalents initialement disponibles est nécessaire dans un premier temps pour améliorer la compréhension de l'évolution de l'écologie des HPV.

3. Implication en termes de santé publique et perspectives

Il n'est pas question ici de remettre en cause l'effet de la vaccination à l'échelle individuelle puisqu'il est montré qu'elle protège de façon efficace contre l'infection par des génotypes inclus dans les vaccins [205, 228]. Des données mettent déjà en évidence une réduction de l'incidence de lésions cancéreuses et de cancers liés à l'infection à HPV [74, 86]. Cependant, les premiers vaccins ont été introduits alors que les connaissances sur les mécanismes se produisant lors de co-infections restaient insuffisantes. Nous montrons grâce aux simulations réalisées avec le modèle que, si des interactions entre génotypes existent, elles ne sont détectables que 10-15 ans après l'introduction de la vaccination, et à condition d'une grande taille d'échantillon.

L'accès à un jeu de données d'une taille suffisante semble compliqué en France. Il serait possible de mettre en place une étude transversale à grande échelle répétée dans le temps néanmoins cela nécessiterait des moyens financiers et humains très importants. On pourrait aussi penser au système national de données de santé (SNDS) qui a l'avantage de couvrir pratiquement toute la population française. Néanmoins, s'agissant d'une base médico-administrative de remboursements de soins, le SNDS a pour inconvénient majeur de ne contenir aucun résultat d'examen biologique, donc aucune donnée de génotypage des HPV nécessaire pour suivre l'évolution des prévalences des génotypes. La mise en place du test HPV chez les femmes à partir de 30 ans en alternative au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis, selon les recommandations de la Haute Autorité de santé depuis juillet 2019 [68], pourrait être l'occasion d'une collecte en routine de ces données de génotypage et permettre ainsi une étude de surveillance à grande échelle. Néanmoins, cela nécessiterait de réaliser un autre type d'analyse que celui réalisé sur les prélèvements pour ce test. Pour rappel, le test HPV permet la détection de l'expression de gènes présents chez les HPV à haut risque signalant un processus de perturbation du cycle cellulaire.

Dans cette thèse, nous avons considéré un mécanisme d'interaction génotypique dont nous avons fait varier la force et nous avons déduit des tailles d'échantillon en fonction de la valeur

de la force d'interaction. Au vu des scénarios testés, il semblerait que seule une interaction compétitive entre groupes de génotypes, avec un ou plusieurs génotypes V interagissant avec plusieurs génotypes NV que ce soit faiblement ou fortement (selon les valeurs d'interaction définies dans les analyses), pourrait mener à un remplacement génotypique problématique en terme de santé publique. Dans une perspective de santé publique, la question pourrait aussi être posée autrement, en se demandant à partir de quelle force d'interaction l'échappement vaccinal que constitue le remplacement génotypique pourrait contrebalancer les effets bénéfiques attendus de la vaccination et aboutir à une augmentation préoccupante de l'incidence de cancers liés à HPV. Pour répondre à cette question, il serait nécessaire de poursuivre la modélisation jusqu'au développement de ces cancers. D'autres mécanismes d'interaction génotypique pourraient aussi être pris en compte pour mesurer s'ils ont le même impact et demandent des tailles d'échantillon aussi grandes.

Ce travail ne permet pas de savoir s'il existe des interactions entre génotypes qui pourraient conduire à un remplacement génotypique mais il met en lumière cette question en proposant des pistes pour étudier ce phénomène à l'aide d'études épidémiologiques. En fonction du résultat de ces études, l'enjeu pourrait être de recommander un vaccin existant plutôt qu'un autre, même s'il protège contre un nombre plus faible de génotypes, ou de mettre au point un nouveau vaccin avec les génotypes dont la prévalence augmente comme cela a été le cas pour le vaccin du pneumocoque dont la composition a évolué pour inclure des sérotypes émergents suite à l'introduction des premiers vaccins (remplacement sérotypique).

B. Perspectives de modélisation

Bien que quelques pistes de perspectives en santé publique aient déjà été proposées, Je propose ici d'approfondir trois axes possibles d'analyses complémentaires et de développement du modèle associé que nous avons envisagés au début ou au cours de ce travail de thèse.

1. Prise en compte des vaccinations successives

En France, depuis 2018, un nouveau vaccin nonavalent incluant 5 géotypes supplémentaires à haut risque oncogène est recommandé et disponible [73]. L'introduction du vaccin nonavalent pourrait avoir un effet complexe à cerner. D'une part, les géotypes supplémentaires inclus dans ce nouveau vaccin devraient devenir moins prévalents, quelle que soit leur interaction avec les géotypes inclus dans les vaccins bi- et quadrivalent. D'autre part, l'augmentation du nombre de géotypes présents dans le vaccin augmente les possibilités d'interaction avec des géotypes non vaccinaux et alors il peut se produire un remplacement ou un remplacement plus fort qu'auparavant. Il paraît donc intéressant de simuler ces différentes hypothèses pour en voir les effets sur la prévalence. De plus, depuis 2020, la vaccination est également recommandée chez les garçons [72]. Prendre en compte la vaccination des garçons ne devrait pas modifier le phénomène de remplacement génotypique puisqu'il se répartit dans la population, néanmoins cela pourrait augmenter l'amplitude (bien qu'il y ait déjà une immunité de groupe) et la vitesse de la diminution de la prévalence des V [229]. Dans le cadre de simulation d'études observationnelles, il paraît donc intéressant de tenir compte de cette recommandation pour obtenir des résultats de simulations des scénarios au plus proche de la réalité et ainsi pouvoir identifier de façon plus précise si les interactions ont lieu et à quel niveau.

Comme ces nouvelles recommandations vont donc modifier de nouveau l'équilibre des prévalences à peine atteint, les prendre en compte dans la modélisation pourrait permettre une meilleure précision dans l'estimation des variations de prévalence des géotypes à haut risque oncogène inclus dans les premiers vaccins (HPV 16 et HPV 18), ceux inclus en sus dans le deuxième vaccin (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) et ceux non inclus à ce jour en fonction des scénarios d'interaction. Dans cette configuration avec 3 groupes, il semblerait nécessaire de calibrer les géotypes individuellement. Pour rappel, ils sont déjà modélisés de façon indépendante mais en supposant un même paramètre de transmission par groupe. Pour calibrer autant de paramètres de transmission que de géotypes nécessiterait d'avoir des données de prévalence détaillées par géotype. Il serait alors possible de préciser les résultats déjà obtenus et de les compléter avec l'ajout au modèle de la seconde vaccination et de l'extension de la vaccination aux garçons pour mesurer l'impact sur les trois groupes de

génotypes. Il pourrait de plus être intéressant de considérer, dans une même simulation, à la fois des interactions compétitives entre certains génotypes et des interactions synergiques entre d'autres génotypes pour mesurer l'impact de ces différentes interactions sur les prévalences des groupes.

2. Modélisation de l'évolution de l'infection jusqu'au développement de lésions cancéreuses

Lorsqu'il est question de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV et de l'apport de ces analyses en termes de santé publique, il semble assez évident de prendre en compte l'incidence de cancers liés à HPV et de ne pas se limiter à la prévalence de l'infection à HPV. Dans le cadre de notre analyse sur les interactions, nous avons évalué dans quelles conditions les prévalences de certains génotypes pourraient augmenter. Cependant, s'ils sont faiblement oncogènes, une augmentation de ceux-ci pourrait n'avoir qu'un impact limité sur l'incidence de cancers. La simulation dans le temps à la fois des prévalences de HPV et de l'incidence de cancers permettrait de prédire l'effet de la vaccination non seulement sur la prévalence mais aussi sur l'incidence de cancers. Si dans les études épidémiologiques en population, un remplacement génotypique était observé, il pourrait être intéressant de prédire son impact sur l'incidence de cancers en fonction du potentiel oncogène du ou des génotypes dont la prévalence augmente. Si une augmentation de l'incidence de cancers est prédite, il pourra alors être envisagé d'adapter la vaccination pour les générations suivantes et tenter de réagir à cette augmentation de cancers prédite en intensifiant les campagnes de dépistage pour détecter au plus tôt les cancers et les prendre en charge au mieux.

Le modèle déjà développé pourrait facilement être étendu en allant du risque de développer une infection persistante à la probabilité de développer un cancer en fonction du génotype. Cela nécessiterait d'ajouter au modèle une classe d'âge supplémentaire au-delà de 30 ans pour la survenue des cancers et de calibrer pour cette classe les paramètres liés aux processus de partenariat et d'infection à partir des données disponibles précédemment identifiées dans la première partie du travail. Pour le cancer du col de l'utérus, on prendrait en compte les grades intermédiaires de néoplasie cervicale intra-épithéliale CIN1 et CIN2-3. Afin de déterminer les paramètres allant du risque de développer une infection persistante à la probabilité de

développer un cancer en fonction du génotype, une revue de la littérature serait nécessaire. Les paramètres pourraient ensuite être calibrés pour reproduire les incidences de cancer avant l'introduction de la vaccination.

3. Interaction avec d'autres IST

L'infection à HPV pourrait être facilitée par d'autres pathogènes tels que le virus de l'immunodéficience humain (VIH) [230], le parasite *Trichomonas vaginalis* [231] ou la bactérie *Chlamydia trachomatis* [232]. Notamment, *C. trachomatis* constitue l'infection bactérienne sexuellement transmissible la plus répandue et l'augmentation de sa prévalence en Europe comme aux États-Unis pourrait être inquiétante pour celle de HPV [233]. Dans ces circonstances, le modèle pourrait être facilement adapté pour étudier la dynamique d'agents pathogènes sexuellement transmissibles sur le réseau de contacts sexuels. Il serait ainsi possible de différencier si les observations des études épidémiologiques résultent d'interactions entre pathogènes ou de la concomitance des périodes à risque d'infection par les pathogènes, en lien avec les comportements sexuels des individus.

D'un point de vue technique, le modèle pourrait facilement prendre en compte d'autres pathogènes comme il prend déjà en compte différents génotypes HPV. Des données de prévalence et de durée d'infection pour ces pathogènes seraient nécessaire pour calibrer leur paramètre de transmission. Il serait alors possible de tester différentes hypothèses d'interaction et de mesurer leur effet sur les prévalences des pathogènes. En particulier, il serait possible de tester des stratégies de contrôle de l'infection à *C. trachomatis* (modalités de dépistage et de traitement, en l'absence pour le moment d'un vaccin disponible) pour comparer leur impact à long terme sur les prévalences de *C. trachomatis* et de HPV.

C. Conclusion

Au cours de cette thèse, nous avons montré que les interactions entre génotypes pourraient avoir un impact important sur l'évolution post-vaccinale de la prévalence des génotypes HPV non inclus dans les premiers vaccins commercialisés et administrés massivement en population générale. L'étude de la dynamique de transmission des HPV en fonction de ces interactions et des caractéristiques des individus infectés contribue à mieux comprendre comment ces interactions pourraient impacter la prévalence des génotypes HPV. De plus, cette thèse propose des pistes pour observer les possibles conséquences d'interactions entre génotypes en population dans les années à venir. Ce travail illustre l'importance de la modélisation mathématique et informatique en épidémiologie et pour la prise de décision en santé publique. Bien qu'il existe maintenant plusieurs vaccins pour lutter contre cette infection, de nombreuses questions restent à élucider pour mieux comprendre et lutter contre cette infection.

Annexe

Tableau A.1. Récapitulatif des choix de modélisation dans les modèles individu-centrés de la transmission de l'infection à HPV	188
Tableau A.2. Description des paramètres calibrés, stratification, plages de valeurs testées et valeurs estimées.....	191
Tableau A. 3. Scénarios alternatifs considérés pour la distribution de la durée de partenariat chez les femmes et les hommes de 15-17 ans avec un partenaire par an.....	192
Tableau A.4. Résultats de la calibration des scénarios d'interaction	192
Tableau A. 5. Les 10 meilleurs jeux de paramètres de la calibration du processus de partenariat.....	193
Tableau A. 6 Résultats de la calibration des scénarios d'interaction.....	194
Tableau A.7. Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique : comparaison de la prévalence du génotype du HPV chez les sujets avant et après introduction de la vaccination.....	195
Tableau A.8. Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique : comparaison des prévalences des génotypes HPV parmi les sujets vaccinés et non vaccinés dans l'ère post-vaccinale .	200
Tableau A. 9 . Résumé des effets des différentes forces interactions sur les prévalences et co-infections en fonction de la population concernée	206
Tableau A. 10. Nombre de sujets nécessaires pour étudier les changements de prévalence de V et NV 15 ans après introduction du vaccin chez les 15-29 ans en fonction de la couverture vaccinale et des schémas d'étude	207

Tableau A.1. Récapitulatif des choix de modélisation dans les modèles individu-centrés de la transmission de l'infection à HPV

Nom (premier auteur ou modèle), pays et référence(s)	Paramètres du modèle			Modélisation des partenariats (modèle hétérosexuel)								
	Âges simulés (ans)	Démographie	Ratio H/F	Âge au premier rapport	Qui recherche un partenaire	Activité sexuelle	Mélange entre le groupe/ Réseau	Différence d'âge entre partenaires	Mise en couple	Durées de couple et de célibat	Nombre de rapports sexuels	Partenaires concurrents
HPV-ADVISE Canada [144]	10-130	Mortalité	1/1	% d'individus non actifs -> probabilité de former un couple	F	- 4 niveaux d'activité sexuelle - 2 types de relation : stable ou occasionnelle	Matrice de mélange en fonction de l'âge et niveau d'activité sexuelle	Définie par la matrice de mélange	Taux d'acquisition d'un partenaire -> probabilité de relation stable en fonction du niveau d'activité (sauf pour les plus actifs)	Tirée aléatoirement pour une relation stable	Fixe par semaine	Non
Olsen Danemark 2010 [141, 142]	10-78	25 000 H+F Mortalité	1/1	≥14 ans	H+F	Non	NA	Tirée au hasard avec plus ou moins 10 ans d'écart	Dès 14 ans dépendant de la concurrence +durée de couple	Loi normale	Loi gamma	0, 1 ou 2
STDSIM Pays-Bas Matthijse et al 2015 [166]	15-49	Mortalité et migrations	1/1	Loi uniforme de 12 à 22 ans avec une moyenne à 17 ans	H+F (en fonction de l'âge de l'homme)	3 groupes (qui a des contacts ponctuels à haut risque, relations courtes, relations longues)	Mélange fonction de classe d'âge	Selon données, les hommes sont plus vieux ou du même âge que leur partenaire	Recherche après durée de célibat	Durée de couple : loi exponentielle (longue : en moyenne 40ans /courte : en moyenne 1ans) Durée de célibat loi exponentielle	Dépendant de l'âge et du type de relation de l'homme	Non
Johnson Royaume-Uni 2018 [180]	10-85	Mortalité	1/1	Fonction de sexe et ethnicité	F	- 2 niveaux d'activité sexuelle -3 types de relation occasionnelle, stable et concubin	Mélange fonction de âge et ethnicité	Définie par la matrice de mélange	Taux de formation de couple (fonction de âge, du sexe et ethnicité)	Durée de couple : lié au type de relation (0-1 ans occasionnelle, 0-10 ans longue, 0-70 ans pour la vie; valeur différentes selon l'âge au début du couple)	Loi normale tronquée	Non
Harvard USA-Uganda 2018 (Harvard-HPV, Harvard-CC et Harvard-Scale Up) [143]	1-60	Mortalité	Non précisé	≥12 ans fonction de activité sexuelle	H (un nombre de partenaires par an)	4 catégories d'activité sexuelle : aucune (0), faible (1), moyenne (2), élevé (3)	Mélange	Probabilité d'avoir pour les hommes une partenaire d'âge $\lambda = \lambda$	Nombre annuel de partenariats est attribué en fonction de la CAS et de l'âge	Loi normale fonction de âge et activité sexuelle	Non précisé	Oui

Tableau A.1, Suite

Nom (premier auteur ou modèle), pays et références	Infection à HPV							Maladies liées à HPV		
	Génotypes HPV inclus	Groupés/séparés	Taux de transmission	Co-infection	Clairance	Immunité naturelle	Interaction (synergie/compétition)	Verrues ano-génitales (liées aux 6/11)	CIN et cancer du col de l'utérus	Autres cancers
HPV-ADVISE Canada [144]	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68, 73, 82 (n=18)	Séparés (prévalence calibré pour 16, 16/18, 6/11 et Hr (autres))	Par HPV différent F->H et H->F	Possible (environ 15 %)	Taux par année pour chaque type (model de Markov pour estimer progression régression et clairance)	Probabilité de développer une immunité à vie (probabilité différente selon le sexe)	Non	Dépendantes de l'âge et du sexe	CIN 1 2 3 (progression et régression possible)	Cancers anogénitaux et oropharyngés
Olsen Danemark 2010 [141, 142]	6, 11, 16, 18 (n=4)	Séparés (prévalences par âge)	- 1 valeur pour HPV 6/11/16 - 1 autre pour 18	Oui	Durées d'infection selon loi exponentielle (par génotype)	Non	Non	Pour les hommes et les femmes	CIN 1 2 3 progression et régression possible	Version de 2015 : Cancers anogénitaux et cancers de la tête et du cou
STDSIM Pays-Bas Matthijsse et al 2015 [166]	16 et 18 (n=2)	Séparés	Par HPV différent F->H et H->F	Oui	Définie pour chaque type selon les données (Goodman et al. Et Trottier et al) différent pour les H et les F	2 mécanismes testés : - L'immunité complète pour une certaine période selon loi de Weibull - La susceptibilité à la réinfection diminue après chaque infection	Non	Non	Non	Non
Johnson Royaume-Uni 2018 [180]	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 (n=15)	Séparés	Loi uniforme entre 0 et 1	Oui	Durée avant clairance tiré dans une loi uniforme (0-2 ans)	Probabilité d'avoir une immunité à vie	Protection-croisée (non modélisée)	Oui	CIN 1 2 3	Anogénitaux (F,H), oropharyngés (F,H) et larynx(F,H)
Harvard USA-Uganda 2018 (Harvard-HPV, Harvard-CC et Harvard-Scale Up) [143]	16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (n=7)	Séparés	Différente F->H et H->F	Oui	Par HPV, âge et sexe	Réduction du risque de réinfection au même génotype si première infection	Non	Non	CIN 1 2 3 (progression et régression possible)	Non

Tableau A.1, Fin

Nom (premier auteur ou modèle), pays et références	Méthode de prévention			Calibration			Durée de simulation	Pas de temps	Analyse de sensibilité	Codage
	Vaccination	Protection- croisée	Dépistage	Données	Calibrage aux données de prévalence par âge	Validation				
HPV-ADVISE Canada [144]	Dépend de l'analyse bivalent quadrivalent ou nonavalent Paramètre : Couverture vaccinale Age vaccine durée efficacité	Labélisation des types (pas de modélisation)	Oui avec niveau de comportements de dépistage et cytologie/biopsie	Littérature et données canadiennes	Technique de simulation de Monte Carlo en temps discret ne prend pas en compte le l=3 d'activité s. pour le calibrage	Sur des données non utilisées pour la calibration	500 ans (variable pour la calibration	Heure	NA	C++
Olsen Danemark 2010 [141, 142]	Des filles (v2010) et les deux (v2015)	non	70% (F: 23-59ans)	Littérature et données danoises	Calibration avant l'introduction du vaccin	Analyse de sensibilité	30 ans pour la calibration	Mois	Sur les paramètres liés au coût/ efficacité (vaccination et son efficacité)	Netlogo
STDSIM Pays-Bas Matthijsse et al 2015 [166]	-	-	-	Données des Pays-Bas depuis 1911	log-Vraisemblance 3 modèles : pas d'immunité naturelle, durée d'immunité suivant une loi expo ou weibull pour les deux mécanismes d'immunité	Avec d'autres données : - Différence âge entre partenaire - Nombre récent de partenaires	1911 -2008	Mois	NA	Delphi java
Johnson Royaume- Unis 2018 [180]	Bivalent et quadrivalent selon la mise en place au Royaume-Uni (+ chez garçon)	10 ans de cross protection avec des efficacités différentes selon le HPV et le vaccin	oui	Natsal-3, Public health England, étude ARTISTIC et National Cancer Registry	Calibration pour obtenir prévalence des HPV et de l'incidence des stades des cancers par groupe d'âge	Analyse de sensibilité	2004 à 2057	Non précisé	Sur la durée de la protection vaccinale	C++
Harvard USA-Uganda 2018 (Harvard- HPV, Harvard-CC et Harvard- Scale Up) [143]	oui 1 ou 2 doses avec durée à vie ou 10, 15 ans puis diminution de l'efficacité)	NA	Non modélisé car considéré non modifié	NCHS 2010- 2011 (USA pour activité sexuelle), littérature, données d'Ouganda pour CC	Calibration aux données de prévalence 16/18 (H et F) et Hr + sur l'incidence de cancer par âge (F) 50 répétitions par set de paramètres	Validation sur la prévalence des HR par groupe d'âge	Non précisé	Mois	Sur le nombre de doses de vaccin et durée d'efficacité vaccinale (analyse de coût)	Non précisé

Tableau A.2. Description des paramètres calibrés, stratification, plages de valeurs testées et valeurs estimées

Symbole	Définition	Stratification		Gamme de valeurs	Valeur estimée
P_{cg}	Proportion (%) d'individus dans chaque classe d'activité sexuelle* pour la catégorie d'âge $A_g = [15-17]$	Homme	c1	[60–75]	75
			c3	[3–10]	6
		Femme	c1	[70–85]	85
			c3	[3–6]	3
	Probabilité (%) d'avoir une durée de partenariat (en années) dans une certaine catégorie pour les individus de classe d'activité sexuelle c1, %, pour $A_g = [15-17]$	Homme	<1	[25–60]	50
			[1–4]	[5–25]	15
			[5–9]	[5–25]	15
			10+	[25–45]	20
		Femme	<1	[25–60]	65
			[1–4]	[5–25]	5
			[5–9]	[5–25]	5
			10+	[25–45]	25
	Moyenne de durée de partenariat et de célibat (en semaines)	Homme	$c2$	[8–16]	14
			$c3$	[2–6]	5
		Femme	$c2$	[8–16]	14
			$c3$	[2–6]	3
	Variance de durée de partenariat et de célibat	$c2$			8 (fixée)
		$c3$			5 (fixée)
D_{mix}	Durée de la recherche d'un partenaire avant mélange des classes d'activité sexuelle (en semaines)	$c1$		[5–30]	10
		$c2$			5
		$c3$			30
MC_c	Proportion (%) maximale d'individus qui passent d'une classe d'activité sexuelle extrême (c1 ou c3) à une autre classe	Homme		[30–98]	45
		Femme		[30–98]	95
$M_{D_{im}}$	Durée moyenne du statut immunisé (en semaine)			[8–14]	12
β_{NV}	Probabilité de transmission pour les génotypes NV (par acte sexuel)			[0,05–3]	0,125
β_V	Probabilité de transmission pour les génotypes V (par acte sexuel)			[0,05–3]	0,16

*c1 pour la classe d'activité sexuelle avec 1 partenaire par an ; c2 pour 2-3 partenaires par an ; et c3 pour ≥ 4 partenaires. La proportion dans la classe d'activité sexuelle intermédiaire (2-3 partenaires dans l'année) est obtenue par soustraction à 100 %

Tableau A. 3. Scénarios alternatifs considérés pour la distribution de la durée de partenariat chez les femmes et les hommes de 15-17 ans avec un partenaire par an

	Durée de partenariat (années)			
Scénario	≤1	1–4	5–9	≥10
0	60	10	5	25
1	45	15	15	25
2	50	15	15	20
3	65	10	5	20
4	65	5	5	25
5	60	10	10	20

Tableau A.4. Résultats de la calibration des scénarios d'interaction

Force d'interaction (γ)	Probabilité de transmission des génotypes NV par acte sexuel (β_{NV})	Distance minimisée*
0,5	0,570	0,0027
0,6	0,355	0,0029
0,67	0,280	0,0031
0,7	0,260	0,0031
0,8	0,210	0,0037
0,9	0,160	0,0037
1,	0,125	0,0038
1,1	0,112	0,0044
1,2	0,098	0,0048
1,25	0,095	0,0052
1,3	0,088	0,0052
1,4	0,075	0,0058
1,5	0,072	0,0062

*La valeur optimisée est la somme des carrés des différences entre les données et les résultats de simulation.

Tableau A. 5. Les 10 meilleurs jeux de paramètres de la calibration du processus de partenariat

Numéro de combinaison de calibration	Distribution de la durée de partenariat par sexe pour les individus avec un partenaire par an pour les 15-17ans		Moyenne loi gamma durées de partenariat et de célibat pour les individus avec 2-3 partenaires par an		Moyenne loi gamma durées de partenariat et de célibat pour les individus avec >3 partenaires par an		Proportion d'individus appartenant à la classe des individus avec 1 partenaire par an		proportion d'individus appartenant à la classe des individus avec >3partenaire par an		Proportion maximum d'individus changeant d'une classe extrême vers une autre à 17, 19 et 24 ans		Distance optimisée* donnée vie entière	Distance optimisée* donnée vie entière
	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes
1	2	4	14	14	5	3	75	90	6	3	45	95	395,58	345,98
2	0	0	14	14	5	3	75	90	6	3	45	90	427,00	357,99
3	0	1	14	14	5	4	75	90	6	3	45	90	424,46	362,06
4	0	4	14	14	5	3	75	90	6	3	45	90	388,33	363,83
5	1	2	14	14	5	3	65	90	6	3	45	95	421,89	363,62
6	2	1	14	14	5	3	70	90	6	3	45	95	401,83	365,07
7	2	4	14	14	5	3	75	90	6	3	45	90	403,88	361,50
8	4	0	14	14	5	3	75	90	6	3	45	95	365,89	361,99
9	4	1	14	14	5	3	70	90	6	3	45	95	354,32	361,10
10	5	2	14	14	5	3	75	90	6	3	45	90	357,26	365,04

En gras est indiqué le jeu de valeurs sélectionnées dans l'analyse principale ; *La valeur optimisée correspond à la somme des carrés des différences entre les données et les résultats de simulation.

Tableau A. 6 Résultats de la calibration des scénarios d'interaction

Durée d'immunité (semaine)	Force d'interaction γ	β_{NV}	β_V	Distance minimisée*
0	1	0.07	0.07	0.0080
6	1	0.10	0.12	0.0052
12	1	0.125	0.16	0.0038
24	1	0.3	0.4	0.0027
0	0.5	0.12	0.07	0.0066
6	0.5	0.24	0.12	0.0037
12	0.5	0.57	0.16	0.0027
24	0.5	1	0.4	0.0088
0	0.67	0.10	0.07	0.0069
6	0.67	0.17	0.12	0.0041
12	0.67	0.28	0.16	0.0031
24	0.67	0.96	0.4	0.0030

En gras sont indiqués les jeux de valeurs sélectionnés dans l'analyse principale ; *La valeur optimisée correspond à la somme des carrés des différences entre les données et les résultats de simulation.

Tableau A.7. Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique : comparaison de la prévalence du génotype du HPV chez les sujets avant et après introduction de la vaccination

Référence : premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Sous- groupe	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Taille de l'échantillon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes					
							Vaccinaux	Non-vaccinaux				
Ährlund-Richter 2019, Grün 2016, Ramqvist 2011 [219, 234, 235]	Suède Femmes 15-23 Étude clinique	Prévalence brute (2017-18: données graphiques)			2012		16	39	51	52	56	59
			Pré	2008-10	10,1%	615	35	8	10	9	8	8
				2009-11		544	35	9	11	10	9	8
			Post	2013-15 (1-3)	71,0%	338	12,5	9,5	11	10,5	11	14
				2017-18 (5-6)	82,1%	178	8	15	20	20	24	20
Chow 2015 [236, 237]	Australie Femmes 15-24 Étude clinique	Prévalence brute			2007		16/18	31/33/45	52/58	31/33/45/52/58		
			Pré	2004-05		96	23	9	6	14		
				2005-06		113	27	16	19	32		
				2006-07		89	26	17	10	22		
			Post	2007-08 (1)	NC	95	26	20	16	31		
				2008-09 (2)	NC	96	17	16	23	34		
				2009-10 (3)	59%	147	17	16	20	30		
				2010-11 (4)	57%	129	18	12	17	26		
				2011-12 (5)	36%	117	21	22	13	28		
				2012-13 (6)	44%	140	22	16	20	34		
				2013-14 (7)	47%	180	11	16	20	30		
Covert 2018, Saccucci 2017 [224, 238]	Etats-Unis Femmes 13-26 Étude clinique	Prévalence ajusté (Score de propension)			2007		-	39/45/59/68/70	31/33/35/52/58/67	HR NV HPV		
			Pré	2006-2007		371	-	22,1	23,3	48,6		
			Post	2009-10 (2-3)	59,2%	409		31,8	28,0	58,2		
				2013-14 (6-7)	71,5%	400		25,0	16,9	45,1		
				2016-17 (9-10)	82,5%	360	-	17,3	17,6	-		

Tableau A.7, suite

Référence : premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Sous- groupe	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Taille de l'échanti- llon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes							
							Vaccinaux		Non-vaccinaux					
Cummings 2012 [222]	Etats-Unis Femmes 14-17 Étude clinique	Prévalence			2007		16/18							
			Pré	1999-2005		150	16,7							
			Post	2010 (5 ans)	89%	75	5,3							
Dillner 2018 [223]	Danemark (D), Norvège (N) et Suède (S) Femmes 18-26 Étude clinique	Prévalence			D : 2008 N : 2009 S : 2012		16	18						
			Pré	2006-2008		D : 831 N : 1055 S : 986	D : 3,5 N : 16,8 S : 11,8	D : 5,3 N : 6,5 S : 5,1						
			Post	2012-2013 (D : 5-6 ans) (N : 4-5ans) (S : 1-2 ans)	D : 9,9-95,7% N : 0,2-2,2% S : 2,8-33,6%	D : 1043 N : 1011 S : 996	D : 9,6 N : 13,3 S : 9,9	D : 3,7 N : 8,2 S : 3,0						
Dunne 2015 [208]	Etats-Unis Femmes 20-29 Étude clinique	Prévalence			2007		16/18		HR NV HPV	31/33/45/52/58		31/33/45		
			Pré	2007		4138	8,9		17,5	7,7		4,3		
			Post	2012-13 (5-6)	20-44%	4171	5,2		22,1	8,5		3,6		
Feiring 2018 [220]	Norvège Femmes 17 Générale	Prévalence			2009		16/18		NV HR HPV	HR excepté 16/18/31/33/45		31/33/45/52/58		31/33/45
			Pré	2011	1,7%	5468	5,1		8,0	6,8		3,9		2,6
			Post	2013 (4)	3,8%	5921	3,2		5,6	4,3		3,0		2,2
				2014 (5)	77,0%	6360	1,1		4,0	3,6		1,5		0,9
Kahn 2012/ 2016 [209, 239]	Etats-Unis Femmes 13-26 Étude clinique	Prévalence			2007		16/18		NV HPV		HR NV HPV			
			Pré	2006-2007		368	24,2		59,3	47,5				
			Post	2009-2010 (2-3)	59,2%	409	11,0		74,5	57,8				
				2013-2014 (6-7)	71,3%	400	8,1		-	-				

Tableau A.7, suite

Référence : premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Sous- groupe	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Taille de l'échanti- llon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes		
							Vaccinaux	Non-vaccinaux	
Kavanagh 2014/2017 Cameron 2016 [203, 240, 241]	Scotland Femmes 20-21 Étude clinique	Prévalence			2008		16/18	31/33/45	35/39/51/52/56/58/59/68
			Pré	2009	1,26%	1656	28,8	13,0	29,1
				2010	5,77%	1053	31,6	13,6	34,6
			Post	2011 (3)	44,6%	1001	23,3	10,4	33,0
				2012 (4)	75,4%	993	17,0	8,4	35,5
				2013 (5)	80,5%	1016	10,1	6,3	33,9
				2014 (6)	81,2%	1019	11,5	6,0	34,5
				2015 (7)	88,0%	1610	4,8	3,0	31,4
Machalek 2018 [84]	Australie Femmes 18-24 Générale	Prévalence			2007		6/11/16/18	31/33/45/52/58	HR NV HPV
			Pré	2005-2007		88	22,7	14,8	33,0
			Post	2010-2012 (3-5)	87,5%	688	7,3	19,0	36,5
				2015 (8)	89,5%	200	1,5	15,5	29,5
Markowitz 2013 / 2016 Oliver 2017 [56, 206, 207]	Etats-Unis Femmes 14-24 Générale	Prévalence par groupe d'âge a : 14-19 b : 20-24 c : 25-29			2007		6/11/16/18	HR NV HPV	31/33/45
			Pré	2003-2006		a : 1363 b : 432 c : 403	a : 11,5 b : 18,5 c : 11,8	a : 20,7 b : 32,9 c : 24,6	a : 4,3 b : 7,8 c : 5,8
			Post	2007-2010 (0-3)	a : 34,1% b : 17,8% c : 7,8%	a : 740 b : 445 c : 414	a : 5,0 b : 19,9 c : 13,1	a : 16,4 b : 37,4 c : 28,4	a : 1,7 b : 6,4 c : 6,3
				2009-2012 (2-5)	a : 51,4% b : 32,6% c : 14,7%	a : 736 b : 470 c : 424	a : 4,3 b : 12,1 c : 11,7	a : 18,6 b : 36,8 c : 28,1	a : 2,6 b : 5,4 c : 6,2
				2011-2014 (4-7)	a : 54,7% b : 43,0% c : 24,8%	a : 797 b : 442 c : 395	a : 3,3 b : 7,2 c : 8,8	a : 15,4 b : 34,5 c : 25,5	a : 2,4 b : 4,7 c : 6,0

Tableau A.7, suite

Référence : premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Sous- groupe	Date de collection (nNombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Taille de l'échanti- llon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes		
							Vaccinaux	Non-vaccinaux	
McGregor 2018 [242]	Australie Indigènes Femmes 18-26 Étude clinique	Prévalence			2007		6/11/16/18	HR NV HPV	
			Pré	2005-2007		155	23,9	32,9	
			Post	2014-2015 (7-8)	63%	141	1,4	17,0	
Mesher 2013, 2016, 2018 [215, 243, 244]	Angleterre Femmes 16-24 Étude clinique	Prévalence par groupe d'âge : a : 16-18 b : 19-21 c : 22-24			2008		16/18	31/33/45/52/58	HR NV HPV
			Pré	2008		a : 1047 b : 804 c : 503	a : 17,6 b : 16,9 c : 15,3	a : 14,5 b : 15,2 c : 16,7	a : 24,9 b : 26,9 c : 26,4
			Post	2010-2011 (2-3)	27,3%	a : 933 b : 1463 c : 1206	a : 8,5 b : 14,2 c : 16,5	a : 16,9 b : 21,6 c : 18,4	a : 34,2 b : 39,1 c : 32,0
				2012-2013 (4-5)	44,0%	a : 1063 b : 1310 c : 1346	a : 4,0 b : 8,7 c : 16,1	a : 14,7 b : 21,0 c : 23,3	a : 33,2 b : 40,2 c : 33,7
				2014-2015 (6-7)	80,0%	a : 1953 b : 664 c : 120	a : 1,8 b : 2,7 c : 7,5	a : 10,2 b : 16,1 c : 18,3	-
				2016 (8)	84,0%	a : 629 b : 796	a : 1,6 b : 1,6	a : 7,2 b : 12,7	-
Purriños- Hermida 2018 [214]	Espagne Woman 18-26 Étude clinique	Prévalence			2008		16/18	31/33/45	26/35/39/51/52/53/56/58/59/66/68/73/82
			Pré	2008-2010		523	9,8	5,9	13,2
			Post	2014-2015 (6-7)	43%	447	6,3	6,3	28,2
				2016-2017 (8-9)	53%	298	3,7	3,0	19,5

Tableau A.7, Fin

Référence : Premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Sous- groupe	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Taille de l'échanti- llon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes													
							Vaccinaux		Non-vaccinaux											
Söderlund- Strand 2014 [245]	Suède Femmes 13-22 Étude clinique	Prévalence			2012		16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68
			Pré	2008	1,6-17,1%	9644	14,9	7,9	7,1	3,7	1,6	5,1	3,6	9,8	6,5	6,1	3,3	4,0	7,7	1,0
			Post	2012 (0)	17,8-63,6%	1433	8,9	4,7	7,0	3,1	1,5	6,4	3,4	11,9	8,4	8,0	4,0	5,9	9,8	1,2
				2013 (1)	28,9-77,7%	1383	8,7	4,3	5,9	3,9	1,2	5,6	4,3	10,6	9,1	7,3	3,5	3,7	9,3	1,0
Sonnenberg 2013 [213]	Angleterre, Ecosse, Pays de Galles Femmes et hommes 16-44 Générale	Prévalence			2008		16/18 ^b													
			Pré	1999-2001		684	11,3													
			Post	2010-2012 (2-4)	61,5%	1426	5,8													
Tabrizi 2012, 2014 [204, 246]	Australie Femmes 18-24 Étude clinique	Prévalence			2007		16/18		NV HR HPV						31/33/35/45					
			Pré	2005-2007		202	28,7		37,6						10,4					
			Post	2010-2011 (3-4)	83,7%	404	6,7		31,2						9,2					
				1010-2012 (3-5)	86,0%	1058	5,4		32,8											
Woestenberg 2019 [247]	Pays-Bas Femmes 16-24 Clinique de santé sexuelle	Prévalence			2009		16/18		31				33				45			
			Pré	2009	2.3%	1110	22.7		12.4				4.3				1.9			
			Post	2011 (2)	6.4%	1274	23.9		11.1				5.3				3.6			
				2013 (4)	19.2%	1294	18.5		10.4				3.4				3.6			
				2015 (6)	36.7%	1318	14.9		10.5				5.4				3.2			

HPV: Papillomavirus humain ; HR: haut risque ; NV: génotypes non-vaccinaux ; V: génotypes vaccinaux ; Pré: Période Pré-vaccinale ; Post: Période post-vaccinale ; NC : non communiqué

^a Les données disponibles par génotype ne sont pas présentées ici, ^b Prévalence des génotypes vaccinaux chez les 18-20 ans femmes et hommes, ^c Prévalence des génotypes non-vaccinaux chez les 18-44 ans femmes et hommes

Tableau A.8. Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique : comparaison des prévalences des géotypes HPV parmi les sujets vaccinés et non vaccinés dans l'ère post-vaccinale

Référence : Premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Sous- groupe	Taille de l'échanti- llon	Prévalence de HPV (%) par groupe de géotypes												
							Vaccinaux		Non-vaccinaux										
Ährlund- Richter 2019, Grün 2016 [219, 234]	Suède Femmes 15–23 Étude clinique	Prévalence brute (2017-18: données graphiques)		2012			16	39	51	52	56	59							
			2013-2015 (1-3)	71,0%	Vac+	240	5	10	12	10	13	12							
					Vac-	98	18	9	10	13	9	19							
			2017-2018 (5-6)	82,1%	Vac+	138	6	15	19	18	23	20							
Vac-	30	16			20	27	20	27	20										
Batmunkh 2020 [218]	Mongolie Femmes 18-23 Générale	Prévalence brute		2012			16/18/45		HR NV HPV excepté 45										
			8/2017-1/2018 (5-6)	47,3%	Vac+	726	4,8		32,4										
					Vac-	790	17,2		24,6										
Bereson 2017 [248]	Etats-Unis Femmes 18-26 Générale	Prévalence brute (données graphiques)		2007			16/18		31/33/35/39/45/51/52/53/56/58/59/66/68/73/82										
			2009-2010 (2-3)	7,4%	Vac+	25	3		48										
					Vac-	328	18		40										
			2011-2012 (4-5)	10,1%	Vac+	40	3		38										
					Vac-	254	9		40										
			2013-2014 (6-7)	13,8%	Vac+	63	2		38										
Vac-	245	8			30														
Brogly 2014 [226]	Boston, Etats-Unis Femmes 21–30 Clinique	Prévalence brute		2007			16	18	45	53	59	66							
			4/2011-3/2012 (4-5)	41%	Vac+	96	2,1	2,9	3,25	3,25	1,0	2,1							
					Vac-	136	2,2	0	1,5	1,5	0,8	1,5							
Carozzi 2018 [217]	Italie Femmes 18-30 Générale	Prévalence brute		2007			16/18		HR NV HPV	HR NV -31	HR NV - 31/33/45	31/33/ 45	31	39	51	52	56	58	59
			2012-2014 (5-6)	59,0%	Vac+	771	0,6		8,8	8,3	8,2	1,5	1,3	1,8	2,9	2,1	1,0	1,3	0,5
					Vac-	537	5,2		8,6	6,9	6,3	2,7	2,1	0,9	1,3	2,2	0,9	0,9	0,7

Tableau A.8, suite

Référence : Premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Sous- groupe	Taille de l'échanti- llon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes			
							Vaccinaux	Non-vaccinaux		
Covert 2018, Saccucci 2017 [224, 238]	Etats-Unis Femmes 13-26 Étude clinique	Prévalence		2006			-	39/45/59/68/70	31/33/35/52/58/67	HR NV HPV
			2009-2010 (2-3)	59,2%	Vac+	242	-	36,9	28,9	63,9
					Vac-	167	-	23,8	29,1	47,9
			2013-2014 (6-7)	71,5%	Vac+	286	-	23,3	15,5	41,8
					Vac-	114	-	28,6	27,7	56,7
			2016-2017 (9-10)	82,5%	Vac+	297	-	20,0	12,3	-
					Vac-	63	-	6,3	35,3	-
Enerly 2019 [249]	Norvège Femmes 18-20 Générale (Facebook)	Prévalence brute		2009			16/18	NV HPV		
			9/2016-2/2017 (7-8)	76,6%	Vac+	239	0,4	38,5		
					Vac-	73	4,1	38,4		
Franceschi 2016 [250]	Bhutan et Rwanda Femmes 17-22 Générale	Prévalence (échantillon d'urine: 44 HPV détectés)					6/11/16/18	31/33/35/39/45/52/58/59/68/70		
			Bhutan : 2013 (3)	2010 92,0%	Vac+	896	0,7	5,0		
					Vac-	77	2,6	5,2		
			Rwanda: 2013-2014 (2-3)	2011 43,1%	Vac+	393	0,5	3,8		
					Vac-	519	4,1	5,4		
Goggin 2017 [251]	Canada Femmes 17-29 Générale	Prévalence brute par groupe d'âge A : 17-19 B : 20-22 C : 23-29		2008			6/11/16/18			
			3/2013-7/2014 (5-6)	62,3% A : 83,5% B : 65,7% C : 19,1%	Vac+	511	A : 0,3 B : 1,4 C : 10,5			
					Vac-	1039	A : 8,2 B : 9,9 C : 11,9			

Tableau A.8, suite

Référence : premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Date de collection (nombre d'années depuis 'introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Sous- groupe	Taille de l'échantil lon	Prévalence de HPV (%) par groupe de génotypes													
							Vaccinaux		Non-vaccinaux											
Gray 2018, 2019 [199, 252]	Finlande Femmes 18,5-19 ans Essai communautaire randomisé	Prévalence ajustée		2007			16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	
			2010-2012 (3-5)	50% Femmes	Vac+ (2 bras, A et B, dans l'essai)	A : 2929 (en tout)	0,6	0,2	0,7	2,0	0,7	3,5	0,5	8,0	4,1	3,3	2,6	2,8	4,4	
						B : 3059 (en tout)	0,6	0,3	0,9	1,6	1,2	3,1	0,5	8,1	4,6	4,7	2,0	3,0	4,6	
					Vac-	3375 (en tout)	7,1	3,9	3,2	2,6	1,2	2,7	2,1	5,2	4,2	3,9	2,8	2,4	3,1	
					2012-2014 (5-7)	Vac+	A	0,3	0,1	0,8	1,0	0,5	2,8	0,3	6,2	3,5	5,2	2,8	2,9	3,4
			B	0,6			0,2	0,7	1,1	0,9	2,2	0,3	6,4	3,3	4,2	2,1	2,7	3,9		
Vac-		7,0	4,0	3,7	2,4	1,5	3,0	1,9	7,0	4,4	5,1	2,1	2,7	4,2						
Grün 2015 [253]	Suède Femmes 15-23 Étude clinique	Prévalence brute		2007-2012			16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68
			2013-2014 (6-7)	73% (vaccinée après le début de la vie sexuelle)	Vac+	154	5	2	1	7	1	9	5	13	9	11	1	11	11	4
					Vac-	57	22	5	8	5	3	10	8	10	8	10	5	8	15	3
Guo 2015 [216]	Etats-Unis Femmes 20-26 Générale	Prévalence brute		2007			16/18		NV HPV						HR NV HPV					
			2007-2012 (0-5)	21,4%	Vac+	177	7,1		62,4						52,1					
					Vac-	701	13,9		52,8						40,4					
INSP Québec 2016 [221]	Canada Femmes 17-29 Générale	Prévalence brute		2007			6/11/16/18		31/33/45						HR NV HPV					
			3/2013-7/2014 (6-7)	62,3%	Vac+	1039	1,5		3,5						20,5					
					Vac-	511	11,0		5,7						19,4					
Jeannot 2018 [254]	Suisse Femmes 18-31 Université	Prévalence		2008			16/18		HR NV HPV											
			1/2016-10/2017 (8-9)	69%	Vac+	284	1,1		10,3											
					Vac-	125	7,2		11,2											

Tableau A.8, suite

Référence : Premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Sous- groupe	Taille de l'échanti- llon	Prévalence HPV (%) par groupe de génotypes																
							Vaccinaux	Non-vaccinaux															
Kahn 2012, 2016 [209, 239]	Etats-Unis Femmes 13-26 Étude clinique	Prévalence		2006-2007			16/18	NV HPV								HR NV HPV							
			2009-2010 (2-3)	59,2%	Vac+	242	7,9	77,6								65,2							
					Vac-	167	15,6	70,1								47,3							
			2013-2014 (6-7)	71,3%	Vac+	286	3,9																
					Vac-	114	18,4																
Kavanagh 2014, 2017, Cameron 2016 [203, 240, 241]	Scotland Femmes 20-21 Étude clinique	Prévalence		2008			16/18	31/33/45								35/39/51/52/56/58/59/68							
			2009-2012 (1-4)	24,3%	Vac+	1100	13,6	6,8								31,6							
					Vac-	3418	29,8	13,1								32,4							
			2009-2013 (1-5)	33,9%	Vac+	1853	11,0	6,2								32,9							
					Vac-	3619	29,4	12,9								32,5							
			2009-2015 (1-6)	49,7%	Vac+	3962	8,1	4,5								32,9							
Vac-	4008	27,8			12,6								32,4										
Kumakech 2016 [255]	Uganda Femmes 15-24 Générale	Prévalence		2008-2009			16/18	NV	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68			
			7/2014-8/2014 (5-6)	51,1%	Vac+	205	0,5	29,3	1,0	0,5	0,5	1,5	0,5	2,4	3,9	0,5	3,9	3,9	2,4	0,5			
					Vac-	196	5,6	35,7	2,6	0	2,1	1,0	0,5	4,1	5,6	2,1	7,2	2,1	4,6	1,5			
Machalek 2018 [84]	Australie Femmes 18-24 Étude clinique	Prévalence		2007			6/11/16/18	31/33/45/52/58								HR NV HPV							
			2015 (8)	89,5%	Vac+	203	1,0	14,3								27,6							
					Vac-	54	1,9	13,0								14,8							
Markowitz 2013 , 2016, Oliver 2017 [56, 206, 207]	Etats-Unis Femmes Générale	Prévalence		Fin 2006			6/11/16/18	HR NV HPV								31/33/45							
			2007-2010 (1-4) (les14-19 ans)	68,3%	Vac+	239	3,1	35,2								-							
					Vac-	111	12,6	25,3								-							
			2009-2012 (3-6) (les 14-24 ans)	49,1%	Vac+	347	2,0	34,2								4,9							
					Vac-	360	12,2	36,7								5,0							
			2011-2014 (5-8) (les 14-24 ans)	39,5%	Vac+	287	2,1	37,2								4,9							
Vac-	439	16,9			39,1								5,8										

Tableau A.8, suite

Référence : Premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Sous- groupe	Taille de l'échanti- llon	Prévalence HPV (%) par groupe de génotypes													
							Vaccinaux		Non-vaccinaux											
McGregor 2018 [242]	Australie Femmes 18-26 Étude clinique	Prévalence		2007			6/11/16/18		HR NV HPV											
			2014-2015 (7-8)	63%	Vac+	118	0,9		17,0											
					Vac-	21	4,8		19,1											
Mesher 2018 [215]	Angleterre, UK Femmes 16-24 Étude clinique	Prévalence chez les : A : Vac ≤15 B : Vac>15		2008			16/18		31/33/45		31/33/45/52/58									
			2010-2016 (2-8)	86,7%	Vac+	A : 1176 B : 614	A : 1,4 B : 6,2		A : 3,6 B : 5,7		A : 11,7 B : 18,9									
					Vac-	A : 117 B : 289	A : 8,5 B : 13,5		A : 7,7 B : 9,7		A : 15,4 B : 24,2									
Purriños- Hermida 2018 [214]	Espagne Femmes 18-26 Étude clinique	Prévalence		2008			16/18		31/33/45		26/35/39/51/52/53/56/58/59/66/68/73/82									
			2014-2017 (6-9)	47%	Vac+	392	0,8		1,1		24,6									
					Vac-	353	9,2		8,4		24,7									
Schlecht 2012 [227]	Etats-Unis (NY) Femmes 12-19 Étude clinique(HR)	Prévalence (données graphiques)		2007			16	18	31	33	35	39	45	52	58	59	68			
			2010 (3)	79,5% (50,7% avec 3 doses)	Vac+	327	2,1	0,8	1,9	0,9	2,1	3,1	0,6	5,9	5,3	1,9	2,8			
					Vac-	137	6,1	3,9	4,6	0,8	1,5	3,9	3,1	3,9	4,6	3,9	2,3			
Tabrizi 2012, 2014 [204, 246]	Australie Femmes 18-24 Étude clinique	Prévalence		Avril 2007			6/11/16/18		HR NV HPV						31/33/35/45					
			2010-2011 (3-4)	83,7%	Vac+	338	5,0		30,8						7,7					
					Vac-	57	15,8		35,1						15,8					
			2010-2012 (3-5)	86,0%	Vac+	518	2		34						6					
Woestenber 2018 [256]	Pays-Bas Femmes 16-24 Clinique de santé sexuelle	Prevalence (graph)		2009			16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59		
			2011-2015 (2-6)	59.7%	Vac+	649	0.9	0.9	3.4	2.3	1.1	6.0	0.5	24.0	12.0	10.3	2.4	5.7		
					Vac-	438	12	6.6	7.1	3.1	3.1	7.4	3.1	24.6	17.7	8.3	3.4	3.1		

Tableau A.8, fin

Référence : Premier auteur, année de publication	Population étudiée : pays, genre, âge (années), source de l'échantillon	Effet mesuré	Date de collection (nombre d'années depuis introduction de la vaccination)	Année d'introduction de la vaccination, couverture vaccinale	Sous- groupe	Taille de l'échanti- llon	Prévalence HPV (%) par groupe de génotypes						
							Vaccinaux	Non-vaccinaux					
Wright 2019 [257]	Etats-Unis Femmes 21-34 Étude clinique	Prévalence par groupe d'âge : A : 21-24 B : 25-29 C : 30-34		Fin 2006-2007			16/18	31	33/58	35/39/68	56/59/66	HR NV HPV	45/51/52/35/39/56/59/66/68
			8/26/2013- 6/12/2015 (6-8)	A : 37,4% B : 22,4% C : 7,4%	Vac+	A : 1424 B : 1187 C : 366	A : 1,3 B : 2,5 C : 2,5	A : 1,5 B : 1,0 C : 1,9	A : 3,0 B : 1,5 C : 0	A : 7,8 B : 5,5 C : 3,6	A : 10,8 B : 6,1 C : 4,6	A : 25,7 B : 17,4 C : 10,1	A : 21,6 B : 14,8 C : 8,2
					Vac-	A : 2380 B : 4118 C : 4678	A : 7,7 B : 6,4 C : 4,2	A : 2,6 B : 2,4 C : 2,1	A : 3,4 B : 2,6 C : 1,7	A : 7,9 B : 5,2 C : 3,5	A : 9,0 B : 5,2 C : 3,7	A : 24,0 B : 16,7 C : 11,9	A : 19,1 B : 12,4 C : 8,4

HPV: Papillomavirus humain; HR: haut risque; NV: génotypes non-vaccinaux; V: génotypes vaccinaux; Vac+: Vaccinée; Vac-: non-vaccinée

Tableau A. 9 . Résumé des effets des différentes forces interactions sur les prévalences et co-infections en fonction de la population concernée

Force d'interaction	0.5 forte compétition	0.9 faible compétition	1 neutre	1.1 faible synergie	1.5 forte synergie
Tendance dans les variations de prévalence des NV avant vs après l'introduction du vaccin					
Toute la population	Forte augmentation	Faible augmentation	stable	Faible diminution	Forte diminution
Très actifs	Pas de variations observées				
Peu actif	Variation identique à la population générale				
Tendance dans les variations de prévalence d'un seul NV avant vs après l'introduction du vaccin (non calibré)					
Toute la population	Forte augmentation	Faible augmentation	stable	Faible diminution	Forte diminution
Très actifs	Variations plus marquées que dans la population générale				
Peu actif	Variation identique à la population générale				
Tendance dans les variations de proportions de co-infections NV>1 avant vs après l'introduction du vaccin (chez les NV>0)					
Toute la population	Augmente avec la prévalence		stable	Diminue avec la prévalence	
Tendance dans les variations de proportions de co-infections V-NV avant vs après l'introduction du vaccin (chez les NV>0)					
Toute la population	Forte diminution		Diminution moyenne	Diminution plus faible	

Tableau A. 10. Nombre de sujets nécessaires pour étudier les changements de prévalence de V et NV 15 ans après introduction du vaccin chez les 15-29 ans en fonction de la couverture vaccinale et des schémas d'étude

15 ans après introduction du vaccin (15-29 ans)	Génotypes V		Génotypes NV			
	Pre/Post	Vac/unvac	Pre/Post		Vac/unvac	
			Interaction : 0.5	Interaction :0.9	Interaction :0.5	Interaction :0.9
20%	2249 [1887 : 2737]	130 [126 : 134]	20 966 [9 190 : 71 483]	266 955 [42 089 : 126 366]	70 426 [40 403 : 117 202]	915 226 [244 734 : 23 375 149]
40%	555 [515 : 600]	106 [102 :108]	6 480 [4 244 : 10 235]	104 004 [29 211 : 223 706]	65 978 [46 468 : 108 545]	858 227 [256 327 : 50 464 878]
60%	245 [234 : 257]	135 [131 : 139]	3 438 [2 489 : 5 242]	52 072 [20 448 : 7 414 537]	104 067 [60 976 : 212 272]	1 098 957 [216 885 : 19 341 420]
80%	134 [129 : 140]	291 [279 : 305]	2 303 [1 783 : 3 046]	37 771 [15 706 : 19 375 293]	327 512 [154 494 : 1 024 875]	2 788 314 [544 012 : 137 461 174]

Les meilleurs schémas d'étude pour étudier les changements de prévalence de V et NV 15 ans après introduction du vaccin en fonction de la couverture vaccinale sont présentés en rouge.

Bibliographie

1. Van Ranst, M., Tachezy, R., Delius, H., Burk, R.D.: Taxonomy of the human papillomaviruses. *Papillomavirus Report*. 4, 61–65 (1993).
2. Coggin, J.H.: Induction of transplantation resistance with soluble simian virus 40-induced hamster tumor-specific transplantation antigen. *Cancer Res.* 39, 2952–2959 (1979).
3. de Villiers, E.-M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.-U., zur Hausen, H.: Classification of papillomaviruses. *Virology*. 324, 17–27 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.
4. Ferenczy, A., Franco, E.: Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 3, 11–16 (2002). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00617-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00617-9).
5. zur Hausen, H.: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 92, 690–698 (2000). <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>.
6. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., Coglianò, V., WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10, 321–322 (2009). [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70096-8).
7. Krogh, G. von, Lacey, C.J.N., Gross, G., Barrasso, R., Schneider, A.: European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sexually Transmitted Infections*. 76, 162–168 (2000). <https://doi.org/10.1136/sti.76.3.162>.
8. Bosch, F.X., Lorincz, A., Muñoz, N., Meijer, C.J.L.M., Shah, K.V.: The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 55, 244–265 (2002). <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.244>.
9. Aubin, F., Prétet, J.-L., Mouglin, C.: *Papillomavirus humains: biologie et pathologie tumorale*. Editions médicales internationales et TEC & DOC (2003).
10. Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I.G., Stoler, M., Broker, T.R., Stanley, M.A.: The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 30 Suppl 5, F55–70 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>.
11. Franceschi, S., Castellsagué, X., Dal Maso, L., Smith, J.S., Plummer, M., Ngelangel, C., Chichareon, S., Eluf-Neto, J., Shah, K.V., Snijders, P.J.F., Meijer, C.J.L.M., Bosch, F.X., Muñoz, N.: Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer*. 86, 705–711 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600194>.
12. Castellsagué, X., Ghaffari, A., Daniel, R.W., Bosch, F.X., Muñoz, N., Shah, K.V.: Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis*. 176, 353–361 (1997). <https://doi.org/10.1086/514052>.
13. Kaye, J.N., Starkey, W.G., Kell, B., Biswas, C., Raju, K.S., Best, J.M., Cason, J.: Human papillomavirus type 16 in infants: use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. *Journal of General Virology*. 77, 1139–1143 (1996). <https://doi.org/10.1099/0022-1317-77-6-1139>.

14. Gariglio, P., Gutiérrez, J., Cortés, E., Vázquez, J.: The role of retinoid deficiency and estrogens as cofactors in cervical cancer. *Archives of Medical Research*. 40, 449–465 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.08.002>.
15. Aractingi, S., Aynaud, O., Blanchon, T., Bergeron, C., Chauvin, F., Denis, F., Faucher, P., Gilberg, S., Huynh, B., Lhomme, C., Olivier, C., Jacquard, A.-C.: Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France. , Paris (2006).
16. Bousarghin, L., Touzé, A., Sizaret, P.-Y., Coursaget, P.: Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J Virol*. 77, 3846–3850 (2003). <https://doi.org/10.1128/jvi.77.6.3846-3850.2003>.
17. Schelhaas, M., Shah, B., Holzer, M., Blattmann, P., Kühling, L., Day, P.M., Schiller, J.T., Helenius, A.: Entry of human papillomavirus type 16 by actin-dependent, clathrin- and lipid raft-independent endocytosis. *PLoS Pathog*. 8, e1002657 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002657>.
18. Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., Murakami, I.: Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*. 25, 2–23 (2015). <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>.
19. Woodman, C.B.J., Collins, S.I., Young, L.S.: The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 7, 11–22 (2007). <https://doi.org/10.1038/nrc2050>.
20. Ho, G.Y.F., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C.J., Burk, R.D.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*. 338, 423–428 (1998). <https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380703>.
21. Stanley, M.: Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 24, S16–S22 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.002>.
22. Stanley, M., Pinto, L.A., Trimble, C.: Human Papillomavirus Vaccines – Immune Responses. *Vaccine*. 30, F83–F87 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.106>.
23. Kanodia, S., Fahey, L.M., Kast, W.M.: Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets*. 7, 79–89 (2007). <https://doi.org/10.2174/156800907780006869>.
24. de Sanjosé, S., Brotons, M., Pavón, M.A.: The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 47, 2–13 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>.
25. Giuliano, A.R., Lee, J.-H., Fulp, W., Villa, L.L., Lazcano, E., Papenfuss, M.R., Abrahamsen, M., Salmeron, J., Anic, G.M., Rollison, D.E., Smith, D.: Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*. 377, 932–940 (2011). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62342-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62342-2).
26. Goodman, M.T., Shvetsov, Y.B., McDuffie, K., Wilkens, L.R., Zhu, X., Thompson, P.J., Ning, L., Killeen, J., Kamemoto, L., Hernandez, B.Y.: Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res*. 68, 8813–8824 (2008). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1380>.

27. Trottier, H., Mahmud, S., Prado, J.C.M., Sobrinho, J.S., Costa, M.C., Rohan, T.E., Villa, L.L., Franco, E.L.: Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J. Infect. Dis.* 197, 1436–1447 (2008). <https://doi.org/10.1086/587698>.
28. Ramanakumar, A.V., Naud, P., Roteli-Martins, C.M., de Carvalho, N.S., de Borja, P.C., Teixeira, J.C., Blatter, M., Moscicki, A.-B., Harper, D.M., Romanowski, B., Tying, S.K., Ramjattan, B., Schuind, A., Dubin, G., Franco, E.L., HPV-007 Study Group: Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial. *BMJ Open*. 6, e011371 (2016). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011371>.
29. WHO, I.: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : human papillomaviruses. (2007).
30. Wheeler, C.M., Greer, C.E., Becker, T.M., Hunt, W.C., Anderson, S.M., Michele Manos, M.: Short-term fluctuations in the detection of cervical human papillomavirus DNA. *Obstetrics & Gynecology*. 88, 261–268 (1996). [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00120-2](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00120-2).
31. Woodman, C.B., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., Yates, M., Rollason, T.P., Young, L.S.: Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 357, 1831–1836 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04956-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04956-4).
32. Castellsagué, X., Naud, P., Chow, S.-N., Wheeler, C.M., Germa, M.J.V., Lehtinen, M., Paavonen, J., Jaisamrarn, U., Garland, S.M., Salmerón, J., Apter, D., Kitchener, H., Teixeira, J.C., Skinner, S.R., Limson, G., Szarewski, A., Romanowski, B., Aoki, F.Y., Schwarz, T.F., Poppe, W.A.J., Bosch, F.X., de Carvalho, N.S., Peters, K., Tjalma, W.A.A., Safaeian, M., Raillard, A., Descamps, D., Struyf, F., Dubin, G., Rosillon, D., Baril, L.: Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. *J Infect Dis*. 210, 517–534 (2014). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu139>.
33. Carter, J.J., Koutsky, L.A., Hughes, J.P., Lee, S.K., Kuypers, J., Kiviat, N., Galloway, D.A.: Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 181, 1911–1919 (2000). <https://doi.org/10.1086/315498>.
34. Schiller, J.T., Lowy, D.R.: Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 10, 681–692 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2872>.
35. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., de Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B.J., Stanley, M.A., Franceschi, S.: Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2, 16086 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
36. Stanley, M., Lowy, D.R., Frazer, I.: Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 24 Suppl 3, S3/106–113 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.110>.
37. Trottier, H., Ferreira, S., Thomann, P., Costa, M.C., Sobrinho, J.S., Prado, J.C.M., Rohan, T.E., Villa, L.L., Franco, E.L.: Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res*. 70, 8569–8577 (2010). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0621>.

38. Ranjeva, S.L., Baskerville, E.B., Dukic, V., Villa, L.L., Lazcano-Ponce, E., Giuliano, A.R., Dwyer, G., Cobey, S.: Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114, 13573–13578 (2017). <https://doi.org/10.1073/pnas.1714712114>.
39. Safaeian, M., Porras, C., Schiffman, M., Rodriguez, A.C., Wacholder, S., Gonzalez, P., Quint, W., van Doorn, L.-J., Sherman, M.E., Xhenseval, V., Herrero, R., Hildesheim, A., Costa Rican Vaccine Trial Group: Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J. Natl. Cancer Inst.* 102, 1653–1662 (2010). <https://doi.org/10.1093/jnci/djq384>.
40. Lin, S.-W., Ghosh, A., Porras, C., Markt, S.C., Rodriguez, A.C., Schiffman, M., Wacholder, S., Kemp, T.J., Pinto, L.A., Gonzalez, P., Wentzensen, N., Esser, M.T., Matys, K., Meuree, A., Quint, W., van Doorn, L.-J., Herrero, R., Hildesheim, A., Safaeian, M., Costa Rican Vaccine Trial Group: HPV16 seropositivity and subsequent HPV16 infection risk in a naturally infected population: comparison of serological assays. *PLoS One.* 8, e53067 (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053067>.
41. Beachler, D.C., Jenkins, G., Safaeian, M., Kreimer, A.R., Wentzensen, N.: Natural acquired immunity against subsequent genital human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 213, 1444–1454 (2016). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv753>.
42. Gravitt, P.E.: The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* 121, 4593–4599 (2011). <https://doi.org/10.1172/JCI57149>.
43. Wilson, L., Pawlita, M., Castle, P.E., Waterboer, T., Sahasrabudde, V., Gravitt, P.E., Schiffman, M., Wentzensen, N.: Seroprevalence of 8 oncogenic human papillomavirus genotypes and acquired immunity against reinfection. *J Infect Dis.* 210, 448–455 (2014). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu104>.
44. Meites, E., Gee, J., Unger, E., Markowitz, L.: Epidemiology of vaccine preventable diseases, chapter 11: human papillomavirus, <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>, last accessed 2020/12/14.
45. WHO: Infections sexuellement transmissibles, [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)), last accessed 2020/12/12.
46. Baylor, N.W.: Approved Products - June 8, 2006 Approval Letter - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant, <http://wayback.archive-it.org/7993/20170722145339/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>, last accessed 2020/12/12.
47. Abreu, A.L.P., Souza, R.P., Gimenes, F., Consolaro, M.E.L.: A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Viol J.* 9, 262 (2012). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-262>.
48. Santé publique France: Cancer du col de l'utérus, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/la-maladie/#tabs>, last accessed 2020/07/06.
49. de Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., Bosch, F.X.: Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 7, 453–459 (2007). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5).

50. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F.X., de Sanjosé, S.: Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J. Infect. Dis.* 202, 1789–1799 (2010). <https://doi.org/10.1086/657321>.
51. Clifford, G.M., Gallus, S., Herrero, R., Muñoz, N., Snijders, P.J.F., Vaccarella, S., Anh, P.T.H., Ferreccio, C., Hieu, N.T., Matos, E., Molano, M., Rajkumar, R., Ronco, G., de Sanjosé, S., Shin, H.R., Sukvirach, S., Thomas, J.O., Tunsakul, S., Meijer, C.J.L.M., Franceschi, S., IARC HPV Prevalence Surveys Study Group: Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 366, 991–998 (2005). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67069-9).
52. Boulanger, J.-C., Sevestre, H., Bauville, E., Ghighi, C., Harlicot, J.-P., Gondry, J.: Épidémiologie de l'infection à HPV. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 32, 218–223 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2004.01.013>.
53. Dalstein, V., Riethmuller, D., Prétet, J.-L., Le Bail Carval, K., Sautière, J.-L., Carbillet, J.-P., Kantelip, B., Schaal, J.-P., Mougin, C.: Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int. J. Cancer.* 106, 396–403 (2003). <https://doi.org/10.1002/ijc.11222>.
54. Clavel, C., Masure, M., Bory, J.P., Putaud, I., Mangeonjean, C., Lorenzato, M., Nazeyrollas, P., Gabriel, R., Quereux, C., Birembaut, P.: Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer.* 84, 1616–1623 (2001). <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1845>.
55. Smith, J.S., Gilbert, P.A., Melendy, A., Rana, R.K., Pimenta, J.M.: Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health.* 48, 540–552 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2011.03.010>.
56. Markowitz, L.E., Hariri, S., Lin, C., Dunne, E.F., Steinau, M., McQuillan, G., Unger, E.R.: Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis.* 208, 385–393 (2013). <https://doi.org/10.1093/infdis/jit192>.
57. Smith, J.S., Melendy, A., Rana, R.K., Pimenta, J.M.: Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 43, S5–25, S25.e1–41 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.07.009>.
58. Johnson, A.M., Mercer, C.H., Beddows, S., de Silva, N., Desai, S., Howell-Jones, R., Carder, C., Sonnenberg, P., Fenton, K.A., Lowndes, C., Soldan, K.: Epidemiology of, and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain. *Sex Transm Infect.* 88, 212–217 (2012). <https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050306>.
59. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D.M.: International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality, and prevention worldwide. (2004).
60. INCa: Papillomavirus et cancer. Institut National du Cancer (2018).
61. Beby-Defaux, A., Bourgoin, A., Ragot, S., Battandier, D., Lemasson, J.M., Renaud, O., Bouguermouh, S., Vienne Md, M. de la, Agius, G.: Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security. *J Med Virol.* 73, 262–268 (2004). <https://doi.org/10.1002/jmv.20085>.

62. Mejlhede, N., Pedersen, B.V., Frisch, M., Fomsgaard, A.: Multiple human papilloma virus types in cervical infections: competition or synergy? *APMIS*. 118, 346–352 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02602.x>.
63. Mendez, F., Munoz, N., Posso, H., Molano, M., Moreno, V., van den Brule, A.J.C., Ronderos, M., Meijer, C., Munoz, A., Instituto Nacional de Cancerologia Human Papillomavirus Study Group: Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis*. 192, 1158–1165 (2005). <https://doi.org/10.1086/444391>.
64. Spinillo, A., Dal Bello, B., Alberizzi, P., Cesari, S., Gardella, B., Roccio, M., Silini, E.M.: Clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Virus Res*. 142, 154–159 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.02.004>.
65. Chaturvedi, A.K., Katki, H.A., Hildesheim, A., Rodríguez, A.C., Quint, W., Schiffman, M., Van Doorn, L.-J., Porras, C., Wacholder, S., Gonzalez, P., Sherman, M.E., Herrero, R., CVT Group: Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis*. 203, 910–920 (2011). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq139>.
66. Clifford, G., Franceschi, S., Diaz, M., Muñoz, N., Villa, L.L.: Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 24 Suppl 3, S3/26–34 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.026>.
67. Bernard, E., Pons-Salort, M., Favre, M., Heard, I., Delarocque-Astagneau, E., Guillemot, D., Thiébaud, A.C.M.: Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 13, 373 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-373>.
68. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67, last accessed 2020/12/15.
69. Hall, M.T., Simms, K.T., Lew, J.-B., Smith, M.A., Saville, M., Canfell, K.: Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017–2035: Example from Australia. *PLoS One*. 13, e0185332 (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185332>.
70. Harper, D.M., Franco, E.L., Wheeler, C., Ferris, D.G., Jenkins, D., Schuind, A., Zahaf, T., Innis, B., Naud, P., De Carvalho, N.S., Roteli-Martins, C.M., Teixeira, J., Blatter, M.M., Korn, A.P., Quint, W., Dubin, G.: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 364, 1757–1765 (2004). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17398-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17398-4).
71. Villa, L.L., Costa, R.L., Petta, C.A., Andrade, R.P., Ault, K.A., Giuliano, A.R., Wheeler, C.M., Koutsky, L.A., Malm, C., Lehtinen, M., Skjeldestad, F.E., Olsson, S.-E., Steinwall, M., Brown, D.R., Kurman, R.J., Ronnett, B.M., Stoler, M.H., Ferenczy, A., Harper, D.M., Tamms, G.M., Yu, J., Lupinacci, L., Railkar, R., Taddeo, F.J., Jansen, K.U., Esser, M.T., Sings, H.L., Saah, A.J., Barr, E.: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle

- vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 6, 271–278 (2005). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70101-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70101-7).
72. Papillomavirus : la vaccination recommandée pour tous les garçons, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147966/fr/papillomavirus-la-vaccination-recommandee-pour-tous-les-garcons, last accessed 2020/12/15.
 73. GARDASIL 9, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3160954/fr/gardasil-9, last accessed 2020/12/15.
 74. Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., HPV Vaccination Impact Study Group: Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 394, 497–509 (2019). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3).
 75. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm (2019).
 76. Larson, H.: The world must accept that the HPV vaccine is safe. *Nature News.* 528, 9 (2015). <https://doi.org/10.1038/528009a>.
 77. Fonteneau, L., Barret, A.-S., Lévy-Bruhl, D.: Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France - 2008-2018, (2019).
 78. Dib, F., Menvielle, G., Chauvin, P.: Tous égaux face aux papillomavirus ? L'infection et la vaccination HPV au prisme des inégalités sociales de santé, <https://www.iresp.net/ressources/publication-dun-bulletin-trimestriel-de-4-pages/>, (2019).
 79. Malagón, T., Drolet, M., Boily, M.-C., Franco, E.L., Jit, M., Brisson, J., Brisson, M.: Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 12, 781–789 (2012). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70187-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70187-1).
 80. Tota, J.E., Struyf, F., Merikukka, M., Gonzalez, P., Kreimer, A.R., Bi, D., Castellsagué, X., de Carvalho, N.S., Garland, S.M., Harper, D.M., Karkada, N., Peters, K., Pope, W.A.J., Porras, C., Quint, W., Rodriguez, A.C., Schiffman, M., Schussler, J., Skinner, S.R., Teixeira, J.C., Wheeler, C.M., Herrero, R., Hildesheim, A., Lehtinen, M., Groups, for the C.R.V.T. and the P. study: Evaluation of type replacement following HPV16/18 vaccination: pooled analysis of two randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 109, (2017). <https://doi.org/10.1093/jnci/djw300>.
 81. Palmroth, J., Merikukka, M., Paavonen, J., Apter, D., Eriksson, T., Natunen, K., Dubin, G., Lehtinen, M.: Occurrence of vaccine and non-vaccine human papillomavirus types in adolescent Finnish females 4 years post-vaccination. *International Journal of Cancer.* 131, 2832–2838 (2012). <https://doi.org/10.1002/ijc.27586>.
 82. Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F.X., Naud, P., Salmerón, J., Wheeler, C.M., Chow, S.-N., Apter, D.L., Kitchener, H.C., Castellsague, X., de Carvalho, N.S., Skinner, S.R., Harper, D.M., Hedrick, J.A., Jaisamrarn, U., Limson, G.A., Dionne, M., Quint, W., Spiessens, B., Peeters, P., Struyf, F., Wieting, S.L., Lehtinen, M.O., Dubin, G.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 369, 2161–2170 (2007). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60946-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60946-5).

83. Drolet, M., Bénard, É., Boily, M.-C., Ali, H., Baandrup, L., Bauer, H., Beddows, S., Brisson, J., Brotherton, J.M.L., Cummings, T., Donovan, B., Fairley, C.K., Flagg, E.W., Johnson, A.M., Kahn, J.A., Kavanagh, K., Kjaer, S.K., Kliwer, E.V., Lemieux-Mellouki, P., Markowitz, L., Mboup, A., Mesher, D., Niccolai, L., Oliphant, J., Pollock, K.G., Soldan, K., Sonnenberg, P., Tabrizi, S.N., Tanton, C., Brisson, M.: Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 15, 565–580 (2015). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4).
84. Machalek, D.A., Garland, S.M., Brotherton, J.M.L., Bateson, D., McNamee, K., Stewart, M., Rachel Skinner, S., Liu, B., Cornall, A.M., Kaldor, J.M., Tabrizi, S.N.: Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-Year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis.* 217, 1590–1600 (2018). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy075>.
85. AIHW: Cervical screening in Australia 2018, Summary, <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-2018/contents/summary>, last accessed 2020/12/15.
86. Lei, J., Ploner, A., Elfström, K.M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., Sundström, K., Dillner, J., Sparén, P.: HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 383, 1340–1348 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>.
87. McLaughlin-Drubin, M.E., Meyers, C.: Evidence for the coexistence of two genital HPV types within the same host cell in vitro. *Virology.* 321, 173–180 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.virol.2003.12.019>.
88. Xi, L.F., Edelstein, Z.R., Meyers, C., Ho, J., Cherne, S.L., Schiffman, M.: Human papillomavirus types 16 and 18 DNA load in relation to coexistence of other types, particularly those in the same species. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 2507–2512 (2009). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0482>.
89. Biryukov, J., Meyers, C.: Superinfection Exclusion between Two High-Risk Human Papillomavirus Types during a Coinfection. *J Virol.* 92, e01993-17 (2018). <https://doi.org/10.1128/JVI.01993-17>.
90. Vaccarella, S., Franceschi, S., Snijders, P.J.F., Herrero, R., Meijer, C.J.L.M., Plummer, M., IARC HPV Prevalence Surveys Study Group: Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19, 503–510 (2010). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0983>.
91. Tota, J.E., Ramanakumar, A.V., Jiang, M., Dillner, J., Walter, S.D., Kaufman, J.S., Coutlée, F., Villa, L.L., Franco, E.L.: Epidemiologic approaches to evaluating the potential for human papillomavirus type replacement postvaccination. *Am. J. Epidemiol.* 178, 625–634 (2013). <https://doi.org/10.1093/aje/kwt018>.
92. Villa, L.L., Franco, E.L.: Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst.* 81, 332–340 (1989). <https://doi.org/10.1093/jnci/81.5.332>.
93. Rousseau, M.C., Pereira, J.S., Prado, J.C., Villa, L.L., Rohan, T.E., Franco, E.L.: Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 184, 1508–1517 (2001). <https://doi.org/10.1086/324579>.

94. Chaturvedi, A.K., Myers, L., Hammons, A.F., Clark, R.A., Dunlap, K., Kissinger, P.J., Hagensee, M.E.: Prevalence and clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14, 2439–2445 (2005). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0465>.
95. Vaccarella, S., Söderlund-Strand, A., Franceschi, S., Plummer, M., Dillner, J.: Patterns of human papillomavirus types in multiple infections: an analysis in women and men of the high throughput human papillomavirus monitoring study. *PLoS ONE.* 8, e71617 (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071617>.
96. Mollers, M., Vriend, H.J., van der Sande, M.A.B., van Bergen, J.E.A.M., King, A.J., Lenselink, C.H., Bekkers, R.L.M., Meijer, C.J.L.M., de Melker, H.E., Bogaards, J.A.: Population- and type-specific clustering of multiple HPV types across diverse risk populations in the Netherlands. *Am J Epidemiol.* 179, 1236–1246 (2014). <https://doi.org/10.1093/aje/kwu038>.
97. Merikukka, M., Kaasila, M., Namujju, P.B., Palmroth, J., Kirnbauer, R., Paavonen, J., Surcel, H.-M., Lehtinen, M.: Differences in incidence and co-occurrence of vaccine and nonvaccine human papillomavirus types in Finnish population before human papillomavirus mass vaccination suggest competitive advantage for HPV33. *Int. J. Cancer.* 128, 1114–1119 (2011). <https://doi.org/10.1002/ijc.25675>.
98. Smith, M.A.: Occurrence, determinants and dynamics of HPV coinfections in a cohort of Montreal university students, (2011).
99. Bernoulli, D.: Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l’inoculation pour la prévenir. *Histoire de l’Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem.* 1–45 (1760).
100. Anderson, R.M., May, R.M.: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control.* OUP Oxford (1992).
101. Auchincloss, A.H., Diez Roux, A.V.: A new tool for epidemiology: the usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health. *Am. J. Epidemiol.* 168, 1–8 (2008). <https://doi.org/10.1093/aje/kwn118>.
102. Ferguson, N.M., Garnett, G.P.: More Realistic Models of Sexually Transmitted Disease Transmission Dynamics: Sexual Partnership Networks, Pair Models, and Moment Closure. *Sexually Transmitted Diseases.* 27, 600–609 (2000).
103. Liljeros, F., Edling, C.R., Amaral, L.A., Stanley, H.E., Aberg, Y.: The web of human sexual contacts. *Nature.* 411, 907–908 (2001). <https://doi.org/10.1038/35082140>.
104. Meyers, L.: Contact network epidemiology: Bond percolation applied to infectious disease prediction and control. *Bull. Amer. Math. Soc.* 44, 63–86 (2007). <https://doi.org/10.1090/S0273-0979-06-01148-7>.
105. Volz, E.: SIR dynamics in random networks with heterogeneous connectivity. *J. Math. Biol.* 56, 293–310 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00285-007-0116-4>.
106. Moreno, J.L.: *Who shall survive?: A new approach to the problem of human interrelations.* Nervous and Mental Disease Publishing Co, Washington, DC, US (1934). <https://doi.org/10.1037/10648-000>.

107. Wasserman, S., Faust, K., Urbana-Champaign), S. (University of I.W.: Social Network Analysis: Methods and Applications. Cambridge University Press (1994).
108. Edmunds, W.J., O'Callaghan, C.J., Nokes, D.J.: Who mixes with whom? A method to determine the contact patterns of adults that may lead to the spread of airborne infections. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences.* 264, 949–957 (1997). <https://doi.org/10.1098/rspb.1997.0131>.
109. Beutel, A., Prakash, B.A., Rosenfeld, R., Faloutsos, C.: Interacting viruses in networks: can both survive? In: *Proceedings of the 18th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining.* pp. 426–434. Association for Computing Machinery, New York, NY, USA (2012). <https://doi.org/10.1145/2339530.2339601>.
110. Mossong, J., Hens, N., Jit, M., Beutels, P., Auranen, K., Mikolajczyk, R., Massari, M., Salmaso, S., Tomba, G.S., Wallinga, J., Heijne, J., Sadkowska-Todys, M., Rosinska, M., Edmunds, W.J.: Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS Medicine.* 5, e74 (2008). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050074>.
111. Polgreen, P.M., Tassier, T.L., Pemmaraju, S.V., Segre, A.M.: Prioritizing healthcare worker vaccinations on the basis of social network analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31, 893–900 (2010). <https://doi.org/10.1086/655466>.
112. Duval, A., Obadia, T., Martinet, L., Boëlle, P.-Y., Fleury, E., Guillemot, D., Opatowski, L., Temime, L.: Measuring dynamic social contacts in a rehabilitation hospital: effect of wards, patient and staff characteristics. *Scientific Reports.* 8, 1686 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20008-w>.
113. Doherty, I.A., Padian, N.S., Marlow, C., Aral, S.O.: Determinants and consequences of sexual networks as they affect the spread of sexually transmitted infections. *The Journal of Infectious Diseases.* 191, S42–S54 (2005). <https://doi.org/10.1086/425277>.
114. Homepage | Natsal, <https://www.natsal.ac.uk/>, last accessed 2020/12/16.
115. NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey Homepage, <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>, last accessed 2020/12/16.
116. Bajos, N., Bozon, M.: *Sexualité, genre et santé : les apports de l'enquête « Contexte de la sexualité en France ».* La Découverte (2008).
117. Smith, T.W.: Adult sexual behavior in 1989: number of partners, frequency of intercourse and risk of AIDS. *Fam Plann Perspect.* 23, 102–107 (1991).
118. Fenton, K.A., Johnson, A.M., McManus, S., Erens, B.: Measuring sexual behaviour: methodological challenges in survey research. *Sex Transm Infect.* 77, 84–92 (2001). <https://doi.org/10.1136/sti.77.2.84>.
119. Mitchell, K.R., Mercer, C.H., Prah, P., Clifton, S., Tanton, C., Wellings, K., Copas, A.: Why do men report more opposite-sex sexual partners than women? Analysis of the gender discrepancy in a british national probability survey. *J Sex Res.* 56, 1–8 (2019). <https://doi.org/10.1080/00224499.2018.1481193>.
120. Brdar, S., Gavrić, K., Čulibrk, D., Crnojević, V.: Unveiling spatial epidemiology of HIV with mobile phone data. *Scientific Reports.* 6, 19342 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep19342>.

121. Rocha, L.E.C., Liljeros, F., Holme, P.: Information dynamics shape the sexual networks of Internet-mediated prostitution. *PNAS*. 107, 5706–5711 (2010).
<https://doi.org/10.1073/pnas.0914080107>.
122. Lewis, F., Hughes, G.J., Rambaut, A., Pozniak, A., Brown, A.J.L.: Episodic sexual transmission of HIV revealed by molecular phylodynamics. *PLoS Med*. 5, e50 (2008).
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050050>.
123. Ghani, A.C., Swinton, J., Garnett, G.P.: The role of sexual partnership networks in the epidemiology of gonorrhea. *Sex. Transm. Infect.* 24, 45–56 (1997).
124. Pastor-Satorras, R., Castellano, C., Van Mieghem, P., Vespignani, A.: Epidemic processes in complex networks. *Rev. Mod. Phys.* 87, 925–979 (2015).
<https://doi.org/10.1103/RevModPhys.87.925>.
125. Whittles, L.K., White, P.J., Didelot, X.: A dynamic power-law sexual network model of gonorrhoea outbreaks. *PLOS Computational Biology*. 15, e1006748 (2019).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006748>.
126. Robinson, K., Cohen, T., Colijn, C.: The dynamics of sexual contact networks: Effects on disease spread and control. *Theoretical Population Biology*. 81, 89–96 (2012).
<https://doi.org/10.1016/j.tpb.2011.12.009>.
127. Anderson, R.M., Gupta, S., Ng, W.: The significance of sexual partner contact networks for the transmission dynamics of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 3, 417–29 (1990).
128. Easterly, C.W., Alarid-Escudero, F., Enns, E.A., Kulasingam, S.: Revisiting assumptions about age-based mixing representations in mathematical models of sexually transmitted infections. *Vaccine*. 36, 5572–5579 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.058>.
129. Schneeberger, A., Mercer, C.H., Gregson, S.A.J., Ferguson, N.M., Nyamukapa, C.A., Anderson, R.M., Johnson, A.M., Garnett, G.P.: Scale-free networks and sexually transmitted diseases: a description of observed patterns of sexual contacts in Britain and Zimbabwe. *Sex Transm Dis*. 31, 380–387 (2004). <https://doi.org/10.1097/00007435-200406000-00012>.
130. Ergün, G.: Human sexual contact network as a bipartite graph. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 308, 483–488 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(02\)00628-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(02)00628-3).
131. Eames, K.T.D., Keeling, M.J.: Coexistence and specialization of pathogen strains on contact networks. *Am. Nat.* 168, 230–241 (2006). <https://doi.org/10.1086/505760>.
132. Buckee, C., Danon, L., Gupta, S.: Host community structure and the maintenance of pathogen diversity. *Proc. Royal Soc. B*. 274, 1715–1721 (2007). <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0415>.
133. Robinson, K., Fyson, N., Cohen, T., Fraser, C., Colijn, C.: How the dynamics and structure of sexual contact networks shape pathogen phylogenies. *PLoS Comput. Biol.* 9, e1003105 (2013).
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003105>.
134. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 339, b2535 (2009).
<https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.
135. Vänskä, S., Auranen, K., Leino, T., Salo, H., Nieminen, P., Kilpi, T., Tiihonen, P., Apter, D., Lehtinen, M.: Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS One*. 8, e72088 (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072088>.

136. Vanni, T., Luz, P.M., Foss, A., Mesa-Frias, M., Legood, R.: Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine*. 30, 4866–4871 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.087>.
137. Usher, C., Tilson, L., Olsen, J., Jepsen, M., Walsh, C., Barry, M.: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine*. 26, 5654–5661 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.098>.
138. Bogaards, J.A., Coupé, V.M.H., Xiridou, M., Meijer, C.J.L.M., Wallinga, J., Berkhof, J.: Long-term impact of human papillomavirus vaccination on infection rates, cervical abnormalities, and cancer incidence. *Epidemiology*. 22, 505–515 (2011). <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d107b>.
139. Jit, M., Chapman, R., Hughes, O., Choi, Y.H.: Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ*. 343, d5775 (2011). <https://doi.org/10.1136/bmj.d5775>.
140. Brisson, M., Laprise, J.-F., Chesson, H.W., Drolet, M., Malagón, T., Boily, M.-C., Markowitz, L.E.: Health and economic impact of switching from a 4-valent to a 9-valent HPV vaccination program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 108, (2016). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv282>.
141. Olsen, J., Jepsen, M.R.: Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. 26, 183–191 (2010). <https://doi.org/10.1017/S0266462310000085>.
142. Olsen, J., Jørgensen, T.R.: Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc*. 13, 4 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12962-015-0029-9>.
143. Burger, E.A., Campos, N.G., Sy, S., Regan, C., Kim, J.J.: Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine*. 36, 4823–4829 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.061>.
144. Van de Velde, N., Boily, M.-C., Drolet, M., Franco, E.L., Mayrand, M.-H., Kliever, E.V., Coutlée, F., Laprise, J.-F., Malagón, T., Brisson, M.: Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J. Natl. Cancer Inst*. 104, 1712–1723 (2012). <https://doi.org/10.1093/jnci/djs395>.
145. Goldhaber-Fiebert, J.D., Stout, N.K., Ortendahl, J., Kuntz, K.M., Goldie, S.J., Salomon, J.A.: Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Popul Health Metr*. 5, 11 (2007). <https://doi.org/10.1186/1478-7954-5-11>.
146. Goldhaber-Fiebert, J.D., Stout, N.K., Salomon, J.A., Kuntz, K.M., Goldie, S.J.: Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 100, 308–320 (2008). <https://doi.org/10.1093/jnci/djn019>.
147. Simms, K.T., Laprise, J.-F., Smith, M.A., Lew, J.-B., Caruana, M., Brisson, M., Canfell, K.: Cost-effectiveness of the next generation nonavalent human papillomavirus vaccine in the context of primary human papillomavirus screening in Australia: a comparative modelling analysis. *Lancet Public Health*. 1, e66–e75 (2016). [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30019-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30019-6).

148. Günther, O.P., Ogilvie, G., Naus, M., Young, E., Patrick, D.M., Dobson, S., Duval, B., Noël, P.-A., Marra, F., Miller, D., Brunham, R.C., Pourbohloul, B.: Protecting the next generation: what is the role of the duration of human papillomavirus vaccine-related immunity? *J Infect Dis.* 197, 1653–1661 (2008). <https://doi.org/10.1086/588140>.
149. Jit, M., Brisson, M.: Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9-14-year-old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer.* 143, 317–323 (2018). <https://doi.org/10.1002/ijc.31321>.
150. Turner, H.C., Baussano, I., Garnett, G.P.: Vaccinating women previously exposed to human papillomavirus: a cost-effectiveness analysis of the bivalent vaccine. *PLoS One.* 8, e75552 (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075552>.
151. Romanowski, B., Schwarz, T.F., Ferguson, L.M., Peters, K., Dionne, M., Schulze, K., Ramjattan, B., Hillemanns, P., Catteau, G., Dobbelaere, K., Schuind, A., Descamps, D.: Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared to the licensed 3-dose schedule. *Hum Vaccin.* 7, 1374–1386 (2011). <https://doi.org/10.4161/hv.7.12.18322>.
152. Jit, M., Brisson, M., Laprise, J.-F., Choi, Y.H.: Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ.* 350, g7584 (2015). <https://doi.org/10.1136/bmj.g7584>.
153. Tay, S.K., Hsu, T.-Y., Shcheprov, A., Walia, A., Kulkarni, A.S.: The clinical and economic benefits of school-based quadrivalent HPV vaccination in Singapore. *Int J Gynaecol Obstet.* 137, 129–137 (2017). <https://doi.org/10.1002/ijgo.12126>.
154. Bogaards, J.A., Kretzschmar, M., Xiridou, M., Meijer, C.J.L.M., Berkhof, J., Wallinga, J.: Sex-specific immunization for sexually transmitted infections such as human papillomavirus: insights from mathematical models. *PLoS Med.* 8, e1001147 (2011). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001147>.
155. Kim, J.J., Andres-Beck, B., Goldie, S.J.: The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer.* 97, 1322–1328 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604023>.
156. Kim, J.J., Goldie, S.J.: Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ.* 339, b3884 (2009). <https://doi.org/10.1136/bmj.b3884>.
157. Taira, A.V., Neukermans, C.P., Sanders, G.D.: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 10, 1915–1923 (2004). <https://doi.org/10.3201/eid1011.040222>.
158. Baussano, I., Lazzarato, F., Ronco, G., Franceschi, S.: Impacts of human papillomavirus vaccination for different populations: A modeling study. *Int J Cancer.* 143, 1086–1092 (2018). <https://doi.org/10.1002/ijc.31409>.
159. Van de Velde, N., Brisson, M., Boily, M.-C.: Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine.* 28, 5473–5484 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.056>.
160. Brisson, M., Bénard, É., Drolet, M., Bogaards, J.A., Baussano, I., Vänskä, S., Jit, M., Boily, M.-C., Smith, M.A., Berkhof, J., Canfell, K., Chesson, H.W., Burger, E.A., Choi, Y.H., De Blasio, B.F., De Vlas, S.J., Guzzetta, G., Hontelez, J.A.C., Horn, J., Jepsen, M.R., Kim, J.J., Lazzarato, F., Matthijsse, S.M.,

- Mikolajczyk, R., Pavelyev, A., Pillsbury, M., Shafer, L.A., Tully, S.P., Turner, H.C., Usher, C., Walsh, C.: Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. 1, e8–e17 (2016). [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9).
161. Riesen, M., Garcia, V., Low, N., Althaus, C.L.: Modeling the consequences of regional heterogeneity in human papillomavirus (HPV) vaccination uptake on transmission in Switzerland. *Vaccine*. 35, 7312–7321 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.103>.
 162. Barnabas, R.V., Laukkanen, P., Koskela, P., Kontula, O., Lehtinen, M., Garnett, G.P.: Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med*. 3, e138 (2006). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030138>.
 163. Lew, J.-B., Simms, K.T., Smith, M.A., Hall, M., Kang, Y.-J., Xu, X.M., Caruana, M., Velentzis, L.S., Bessell, T., Saville, M., Hammond, I., Canfell, K.: Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2, e96–e107 (2017). [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30007-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30007-5).
 164. Choi, Y.H., Chapman, R., Gay, N., Jit, M.: Potential overestimation of HPV vaccine impact due to unmasking of non-vaccine types: quantification using a multi-type mathematical model. *Vaccine*. 30, 3383–3388 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.065>.
 165. Bogaards, J.A., Xiridou, M., Coupé, V.M.H., Meijer, C.J.L.M., Wallinga, J., Berkhof, J.: Model-based estimation of viral transmissibility and infection-induced resistance from the age-dependent prevalence of infection for 14 high-risk types of human papillomavirus. *Am J Epidemiol*. 171, 817–825 (2010). <https://doi.org/10.1093/aje/kwp466>.
 166. Matthijsse, S.M., van Rosmalen, J., Hontelez, J.A.C., Bakker, R., de Kok, I.M.C.M., van Ballegooijen, M., de Vlas, S.J.: The role of acquired immunity in the spread of human papillomavirus (HPV): explorations with a microsimulation model. *PLoS One*. 10, e0116618 (2015). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116618>.
 167. Baussano, I., Elfström, K.M., Lazzarato, F., Gillio-Tos, A., De Marco, L., Carozzi, F., Del Mistro, A., Dillner, J., Franceschi, S., Ronco, G.: Type-specific human papillomavirus biological features: validated model-based estimates. *PLoS One*. 8, e81171 (2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081171>.
 168. Malagón, T., Lemieux-Mellouki, P., Laprise, J.-F., Brisson, M.: Bias due to correlation between times-at-risk for infection in epidemiologic studies measuring biological interactions between sexually transmitted infections: a case study using human papillomavirus type interactions. *Am J Epidemiol*. 184, 873–883 (2016). <https://doi.org/10.1093/aje/kww152>.
 169. Waters, E.K.: Aggregation and competitive exclusion: explaining the coexistence of human Papillomavirus types and the effectiveness of limited vaccine conferred cross-immunity. *Acta Biotheor*. 60, 333–356 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10441-012-9161-5>.
 170. Elbasha, E.H., Galvani, A.P.: Vaccination against multiple HPV types. *Math Biosci*. 197, 88–117 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.05.004>.

171. Orlando, P.A., Gatenby, R.A., Giuliano, A.R., Brown, J.S.: Evolutionary ecology of human papillomavirus: trade-offs, coexistence, and origins of high-risk and low-risk types. *J Infect Dis.* 205, 272–279 (2012). <https://doi.org/10.1093/infdis/jir717>.
172. Pons-Salort, M., Letort, V., Favre, M., Heard, I., Dervaux, B., Opatowski, L., Guillemot, D.: Exploring individual HPV coinfections is essential to predict HPV-vaccination impact on genotype distribution: a model-based approach. *Vaccine.* 31, 1238–1245 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.098>.
173. Murall, C.L., McCann, K.S., Bauch, C.T.: Revising ecological assumptions about human papillomavirus interactions and type replacement. *J Theor Biol.* 350, 98–109 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2013.12.028>.
174. Murall, C.L., Bauch, C.T., Day, T.: Could the human papillomavirus vaccines drive virulence evolution? *Proc Biol Sci.* 282, 20141069 (2015). <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.1069>.
175. Brouwer, A.F., Eisenberg, M.C., Meza, R.: Age effects and temporal trends in HPV-related and HPV-unrelated oral cancer in the United States: a multistage carcinogenesis modeling analysis. *PLoS One.* 11, e0151098 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151098>.
176. Giaretta, A., Toffolo, G.M., Elston, T.C.: Stochastic modeling of human papillomavirus early promoter gene regulation. *J Theor Biol.* 486, 110057 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.110057>.
177. Asih, T.S.N., Lenhart, S., Wise, S., Aryati, L., Adi-Kusumo, F., Hardianti, M.S., Forde, J.: The dynamics of HPV infection and cervical cancer cells. *Bull Math Biol.* 78, 4–20 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11538-015-0124-2>.
178. Orlando, P.A., Brown, J.S., Gatenby, R.A., Giuliano, A.R.: The ecology of human papillomavirus-induced epithelial lesions and the role of somatic evolution in their progression. *J Infect Dis.* 208, 394–402 (2013). <https://doi.org/10.1093/infdis/jit172>.
179. Choi, H.C.W., Jit, M., Leung, G.M., Tsui, K.-L., Wu, J.T.: Simultaneously characterizing the comparative economics of routine female adolescent nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccination and assortativity of sexual mixing in Hong Kong Chinese: a modeling analysis. *BMC Med.* 16, 127 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1118-3>.
180. Johnson, H.C., Lafferty, E.I., Eggo, R.M., Louie, K., Soldan, K., Waller, J., Edmunds, W.J.: Effect of HPV vaccination and cervical cancer screening in England by ethnicity: a modelling study. *Lancet Public Health.* 3, e44–e51 (2018). [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30238-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30238-4).
181. Baussano, I., Ronco, G., Segnan, N., French, K., Vineis, P., Garnett, G.P.: HPV-16 infection and cervical cancer: modeling the influence of duration of infection and precancerous lesions. *Epidemics.* 2, 21–28 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.02.002>.
182. Burchell, A.N., Richardson, H., Mahmud, S.M., Trottier, H., Tellier, P.P., Hanley, J., Coutlée, F., Franco, E.L.: Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 163, 534–543 (2006). <https://doi.org/10.1093/aje/kwj077>.
183. Canfell, K., Kim, J.J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K.T., Caruana, M., Burger, E.A., Martin, D., Nguyen, D.T.N., Bénard, É., Sy, S., Regan, C., Drolet, M., Gingras, G., Laprise, J.-F., Torode, J., Smith, M.A., Fidarova, E., Trapani, D., Bray, F., Ilbawi, A., Broutet, N., Hutubessy, R.: Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-

- income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 395, 591–603 (2020).
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4).
184. Chesson, H.W., Ekwueme, D.U., Saraiya, M., Dunne, E.F., Markowitz, L.E.: Estimates of the timing of reductions in genital warts and high grade cervical intraepithelial neoplasia after onset of human papillomavirus (HPV) vaccination in the United States. *Vaccine*. 31, 3899–3905 (2013).
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.050>.
 185. Colijn, C., Cohen, T., Fraser, C., Hanage, W., Goldstein, E., Givon-Lavi, N., Dagan, R., Lipsitch, M.: What is the mechanism for persistent coexistence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *J R Soc Interface*. 7, 905–919 (2010).
<https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0400>.
 186. Man, I., Vänskä, S., Lehtinen, M., Bogaards, J.A.: Human papillomavirus genotype replacement: still too early to tell? *J Infect Dis*. (2020). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa032>.
 187. Franceschi, S., Baussano, I.: Naturally acquired immunity against human papillomavirus (HPV): why it matters in the HPV vaccine era. *J Infect Dis*. 210, 507–509 (2014).
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiu143>.
 188. Korostil, I.A., Garland, S.M., Law, M.G., Regan, D.G.: The association of HPV-16 seropositivity and natural immunity to reinfection: insights from compartmental models. *BMC Infect Dis*. 13, 83 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-83>.
 189. Shiboski, S., Padian, N.S.: Population- and individual-based approaches to the design and analysis of epidemiologic studies of sexually transmitted disease transmission. *J Infect Dis*. 174, S188–S200 (1996). https://doi.org/10.1093/infdis/174.Supplement_2.S188.
 190. Grimm, V., Berger, U., Bastiansen, F., Eliassen, S., Ginot, V., Giske, J., Goss-Custard, J., Grand, T., Heinz, S.K., Huse, G., Huth, A., Jepsen, J.U., Jørgensen, C., Mooij, W.M., Müller, B., Pe'er, G., Piou, C., Railsback, S.F., Robbins, A.M., Robbins, M.M., Rossmanith, E., Rüger, N., Strand, E., Souissi, S., Stillman, R.A., Vabø, R., Visser, U., DeAngelis, D.L.: A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling*. 198, 115–126 (2006).
<https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023>.
 191. Qu, W., Jiang, G., Cruz, Y., Chang, C.J., Ho, G.Y., Klein, R.S., Burk, R.D.: PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J. Clin. Microbiol*. 35, 1304–1310 (1997).
 192. Kelley, S.S., Borawski, E.A., Flocke, S.A., Keen, K.J.: The role of sequential and concurrent sexual relationships in the risk of sexually transmitted diseases among adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 32, 296–305 (2003). [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(02\)00710-3](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(02)00710-3).
 193. Burchell, A.N., Rodrigues, A., Moravan, V., Tellier, P.-P., Hanley, J., Coutlée, F., Franco, E.L.: Determinants of prevalent human papillomavirus in recently formed heterosexual partnerships: A dyadic-level analysis. *J Infect Dis*. 210, 846–852 (2014). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu200>.
 194. Monsonego, J., Bohbot, J.M., Pollini, G., Krawec, C., Vincent, C., Merignargues, I., Haroun, F., Sednaoui, P., Monfort, L., Dachez, R., Syrjänen, K.: Performance of the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women with abnormal PAP smear. *Gynecol. Oncol*. 99, 160–168 (2005).
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.05.030>.

195. Riethmuller, D., Gay, C., Bertrand, X., Bettinger, D., Schaal, J.P., Carbillet, J.P., Lassabe, C., Arveux, P., Seilles, E., Mougin, C.: Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn. Mol. Pathol.* 8, 157–164 (1999). <https://doi.org/10.1097/00019606-199909000-00009>.
196. Gravitt, P.E., Winer, R.L.: Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses*. 9, 267 (2017). <https://doi.org/10.3390/v9100267>.
197. Ho, G.Y.F., Studentsov, Y., Hall, C.B., Bierman, R., Beardsley, L., Lempa, M., Burk, R.D.: Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J. Infect. Dis.* 186, 737–742 (2002). <https://doi.org/10.1086/342972>.
198. Pinotti, F., Fleury, É., Guillemot, D., Böelle, P.-Y., Poletto, C.: Host contact dynamics shapes richness and dominance of pathogen strains. *PLoS Comput. Biol.* 15, e1006530 (2019). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006530>.
199. Gray, P., Luostarinen, T., Vänskä, S., Eriksson, T., Lagheden, C., Man, I., Palmroth, J., Pimenoff, V.N., Söderlund-Strand, A., Dillner, J., Lehtinen, M.: Occurrence of human papillomavirus (HPV) type replacement by sexual risk-taking behaviour group: Post-hoc analysis of a community randomized clinical trial up to 9 years after vaccination (IV). *Int J Cancer*. 145, 785–796 (2019). <https://doi.org/10.1002/ijc.32189>.
200. Kjaer, S.K., Svare, E.I., Worm, A.M., Walboomers, J.M.M., Meijer, C.J.L.M., Van den Brule, A.J.C.: Human papillomavirus infection in danish female sex workers: decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex. Transm. Infect.* 27, 438–445 (2000).
201. Ghosh, I., Ghosh, P., Bharti, A.C., Mandal, R., Biswas, J., Basu, P.: Prevalence of human papillomavirus and co-existent sexually transmitted infections among female sex workers, men having sex with men and injectable drug abusers from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 13, 799–802 (2012). <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.3.799>.
202. Brown, D.R., Kjaer, S.K., Sigurdsson, K., Iversen, O.-E., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C.M., Perez, G., Koutsky, L.A., Tay, E.H., Garcia, P., Ault, K.A., Garland, S.M., Leodolter, S., Olsson, S.-E., Tang, G.W.K., Ferris, D.G., Paavonen, J., Steben, M., Bosch, F.X., Dillner, J., Joura, E.A., Kurman, R.J., Majewski, S., Muñoz, N., Myers, E.R., Villa, L.L., Taddeo, F.J., Roberts, C., Tadesse, A., Bryan, J., Lupinacci, L.C., Giacoletti, K.E.D., Sings, H.L., James, M., Hesley, T.M., Barr, E.: 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-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis.* 199, 926–935 (2009). <https://doi.org/10.1086/597307>.
203. Kavanagh, K., Pollock, K.G.J., Potts, A., Love, J., Cuschieri, K., Cubie, H., Robertson, C., Donaghy, M.: Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 110, 2804–2811 (2014). <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.198>.
204. Tabrizi, S.N., Brotherton, J.M.L., Kaldor, J.M., Skinner, S.R., Liu, B., Bateson, D., McNamee, K., Garefalakis, M., Phillips, S., Cummins, E., Malloy, M., Garland, S.M.: Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 14, 958–966 (2014). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70841-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70841-2).

205. Wheeler, C.M., Castellsagué, X., Garland, S.M., Szarewski, A., Paavonen, J., Naud, P., Salmerón, J., Chow, S.-N., Apter, D., Kitchener, H., Teixeira, J.C., Skinner, S.R., Jaisamrarn, U., Limson, G., Romanowski, B., Aoki, F.Y., Schwarz, T.F., Poppe, W.A.J., Bosch, F.X., Harper, D.M., Huh, W., Hardt, K., Zahaf, T., Descamps, D., Struyf, F., Dubin, G., Lehtinen, M.: 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, 100–110 (2012). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70287-X).
206. Markowitz, L.E., Liu, G., Hariri, S., Steinau, M., Dunne, E.F., Unger, E.R.: Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics.* 137, e20151968 (2016). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1968>.
207. Oliver, S.E., Unger, E.R., Lewis, R., McDaniel, D., Gargano, J.W., Steinau, M., Markowitz, L.E.: Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003–2014. *J Infect Dis.* 216, 594–603 (2017). <https://doi.org/10.1093/infdis/jix244>.
208. Dunne, E.F., Naleway, A., Smith, N., Crane, B., Weinmann, S., Braxton, J., Steinau, M., Unger, E.R., Markowitz, L.E.: Reduction in human papillomavirus vaccine type prevalence among young women screened for cervical cancer in an integrated US healthcare delivery system in 2007 and 2012–2013. *J Infect Dis.* 212, 1970–1975 (2015). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv342>.
209. Kahn, J.A., Brown, D.R., Ding, L., Widdice, L.E., Shew, M.L., Glynn, S., Bernstein, D.I.: Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics.* 130, e249–e256 (2012). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3587>.
210. Breslow, N.E., Day, N.E.: Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ. 1–406 (1987).
211. Bouyer, J.: Épidémiologie: principes et méthodes quantitatives. Lavoisier (2009).
212. Tota, J.E., Struyf, F., Sampson, J.N., Gonzalez, P., Ryser, M., Herrero, R., Schussler, J., Karkada, N., Rodriguez, A.C., Folschweiller, N., Porras, C., Schiffman, M., Schiller, J.T., Quint, W., Kreimer, A.R., Wheeler, C.M., Hildesheim, A.: Efficacy of the AS04-adjuvanted HPV16/18 vaccine: pooled analysis of the Costa Rica vaccine and PATRICIA randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 112, 818–828 (2020). <https://doi.org/10.1093/jnci/djz222>.
213. Sonnenberg, P., Clifton, S., Beddows, S., Field, N., Soldan, K., Tanton, C., Mercer, C.H., da Silva, F.C., Alexander, S., Copas, A.J., Phelps, A., Erens, B., Prah, P., Macdowall, W., Wellings, K., Ison, C.A., Johnson, A.M.: Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet.* 382, 1795–1806 (2013). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61947-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61947-9).
214. Purriños-Hermida, M.J., Santiago-Pérez, M.I., Treviño, M., Dopazo, R., Cañizares, A., Bonacho, I., Trigo, M., Fernández, M.E., Cid, A., Gómez, D., Ordóñez, P., Coira, A., Armada, M.J., Porto, M., Perez, S., Malvar-Pintos, A., HPV Vaccine Impact Surveillance Working Group of Galicia: Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One.* 13, e0201653 (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201653>.
215. Mesher, D., Panwar, K., Thomas, S.L., Edmundson, C., Choi, Y.H., Beddows, S., Soldan, K.: The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine:

- surveillance of type-specific HPV in young females, 2010–2016. *J Infect Dis.* 218, 911–921 (2018). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy249>.
216. Guo, F., Hirth, J.M., Berenson, A.B.: Comparison of HPV prevalence between HPV-vaccinated and non-vaccinated young adult women (20–26 years). *Hum Vaccin Immunother.* 11, 2337–2344 (2015). <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1066948>.
 217. Carozzi, F., Puliti, D., Ocello, C., Anastasio, P.S., Moliterni, E.A., Perinetti, E., Serradell, L., Burrioni, E., Confortini, M., Mantellini, P., Zappa, M., Dominiak-Felden, G.: Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. *BMC Infect Dis.* 18, 38 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2945-8>.
 218. Batmunkh, T., von Mollendorf, C., Tulgaa, K., Surenjav, U., Dalmau, M.T., Namjil, N., Tsedevdamba, B., Tsegmed, S., Enkhmaa, J., Garland, S.M., Mulholland, K.: HPV genoprevalence and HPV knowledge in young women in Mongolia, five years following a pilot 4vHPV vaccination campaign. *Papillomavirus Res.* 8, 100175 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100175>.
 219. Ährlund-Richter, A., Cheng, L., Hu, Y.O.O., Svensson, M., Pennhag, A.A.L., Ursu, R.G., Haeggbloom, L., Grün, N., Ramqvist, T., Engstrand, L., Dalianis, T., Du, J.: Changes in cervical human papillomavirus (HPV) prevalence at a youth clinic in Stockholm, Sweden, a decade after the introduction of the HPV vaccine. *Front Cell Infect Microbiol.* 9, 59 (2019). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00059>.
 220. Feiring, B., Laake, I., Christiansen, I.K., Hansen, M., Stålcrautz, J., Ambur, O.H., Magnus, P., Jonassen, C.M., Trogstad, L.: Substantial decline in prevalence of vaccine-type and nonvaccine-type human papillomavirus (HPV) in vaccinated and unvaccinated girls 5 years after implementing HPV vaccine in Norway. *J Infect Dis.* 218, 1900–1910 (2018). <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy432>.
 221. Institut National de Santé Publique du Québec, I.: Prévalence des infections au virus du papillome humain (VPH) : résultats de l'étude PIXEL—Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes au Québec, 2013–2014. , Québec (2015).
 222. Cummings, T., Zimet, G.D., Brown, D., Tu, W., Yang, Z., Fortenberry, J.D., Shew, M.L.: Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine.* 30, 5496–5499 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.057>.
 223. Dillner, J., Nygård, M., Munk, C., Hortalund, M., Hansen, B.T., Lagheden, C., Liaw, K.-L., Kjaer, S.K.: Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine.* 36, 3820–3829 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.019>.
 224. Covert, C., Ding, L., Brown, D., Franco, E.L., Bernstein, D.I., Kahn, J.A.: Evidence for cross-protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. *Hum Vaccin Immunother.* 15, 1962–1969 (2019). <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564438>.
 225. Choi, Y.H., Jit, M., Gay, N., Andrews, N., Waight, P.A., Melegaro, A., George, R., Miller, E.: 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: is it still beneficial despite high levels of serotype replacement? *PLoS One.* 6, e26190 (2011). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026190>.

226. Brogly, S.B., Perkins, R.B., Zepf, D., Longtine, J., Yang, S.: Human papillomavirus vaccination and cervical cytology in young minority women. *Sex Transm Dis.* 41, 511–514 (2014). <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000162>.
227. Schlecht, N.F., Burk, R.D., Nucci-Sack, A., Shankar, V., Peake, K., Lorde-Rollins, E., Porter, R., Linares, L.O., Rojas, M., Strickler, H.D., Diaz, A.: Cervical, anal and oral HPV in an adolescent inner-city health clinic providing free vaccinations. *PLoS One.* 7, e37419 (2012). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037419>.
228. Steben, M., Tan Thompson, M., Rodier, C., Mallette, N., Racovitan, V., DeAngelis, F., Stutz, M., Rampakakis, E.: A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 40, 1635–1645 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.024>.
229. Burger, E.A., Sy, S., Nygård, M., Kristiansen, I.S., Kim, J.J.: Prevention of HPV-Related Cancers in Norway: Cost-Effectiveness of Expanding the HPV Vaccination Program to Include Pre-Adolescent Boys. *PLOS ONE.* 9, e89974 (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089974>.
230. Looker, K.J., Rönn, M.M., Brock, P.M., Brisson, M., Drolet, M., Mayaud, P., Boily, M.-C.: Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc.* 21, e25110 (2018). <https://doi.org/10.1002/jia2.25110>.
231. Paula Almeida Cunha, A., Kassandra Pereira Belfort, I., Pedro Belfort Mendes, F., Rodrigues Bastos dos Santos, G., Henrique de Lima Costa, L., de Matos Monteiro, P., Lemos Gaspar, R., Borges Ferreira, M., de Sá Ferreira, A., Cristina Moutinho Monteiro, S., Castello Branco Vidal, F.: Human papillomavirus and its association with other sexually transmitted coinfection among sexually active women from the northeast of Brazil. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2020, e8838317 (2020). <https://doi.org/10.1155/2020/8838317>.
232. Silva, J., Cerqueira, F., Ribeiro, J., Sousa, H., Osório, T., Medeiros, R.: Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. *Arch Gynecol Obstet.* 288, 627–633 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2771-6>.
233. Zhu, H., Shen, Z., Luo, H., Zhang, W., Zhu, X.: Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 95, e3077 (2016). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003077>.
234. Grün, N., Ährlund-Richter, A., Franzén, J., Mirzaie, L., Marions, L., Ramqvist, T., Dalianis, T.: Follow-up on oral and cervical human papillomavirus prevalence 2013–2015 in youth at a youth clinic in Stockholm, Sweden. *Infect Dis (Lond).* 48, 169–170 (2016). <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1094573>.
235. Ramqvist, T., Du, J., Lundén, M., Ährlund-Richter, S., Ferreira, J., Marions, L., Sparén, P., Andersson, S., Dalianis, T.: Pre-vaccination prevalence of human papillomavirus types in the genital tract of 15–23-year-old women attending a youth health clinic in Stockholm, Sweden. *Scand J Infect Dis.* 43, 115–121 (2011). <https://doi.org/10.3109/00365548.2010.526957>.
236. Chow, E.P.F., Danielewski, J.A., Fehler, G., Tabrizi, S.N., Law, M.G., Bradshaw, C.S., Garland, S.M., Chen, M.Y., Fairley, C.K.: Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis

- infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 15, 1314–1323 (2015). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00055-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00055-9).
237. Chow, E.P.F., Machalek, D.A., Tabrizi, S.N., Danielewski, J.A., Fehler, G., Bradshaw, C.S., Garland, S.M., Chen, M.Y., Fairley, C.K.: Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 17, 68–77 (2017). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30116-5).
 238. Saccucci, M., Franco, E.L., Ding, L., Bernstein, D.I., Brown, D., Kahn, J.A.: Non-vaccine-type human papillomavirus prevalence after vaccine introduction: no evidence for type replacement but evidence for cross-protection. *Sex Transm Dis.* 45, 260–265 (2018). <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000731>.
 239. Kahn, J.A., Widdice, L.E., Ding, L., Huang, B., Brown, D.R., Franco, E.L., Bernstein, D.I.: Substantial decline in vaccine-type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV Vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis.* 63, 1281–1287 (2016). <https://doi.org/10.1093/cid/ciw533>.
 240. Kavanagh, K., Pollock, K.G., Cuschieri, K., Palmer, T., Cameron, R.L., Watt, C., Bhatia, R., Moore, C., Cubie, H., Cruickshank, M., Robertson, C.: Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 17, 1293–1302 (2017). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30468-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30468-1).
 241. Cameron, R.L., Kavanagh, K., Pan, J., Love, J., Cuschieri, K., Robertson, C., Ahmed, S., Palmer, T., Pollock, K.G.J.: Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 22, 56–64 (2016). <https://doi.org/10.3201/eid2201.150736>.
 242. McGregor, S., Saulo, D., Brotherton, J.M.L., Liu, B., Phillips, S., Skinner, S.R., Luey, M., Oliver, L., Stewart, M., Tabrizi, S.N., Garland, S., Kaldor, J.M.: Decline in prevalence of human papillomavirus infection following vaccination among Australian Indigenous women, a population at higher risk of cervical cancer: The VIP-I study. *Vaccine.* 36, 4311–4316 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.104>.
 243. Mesher, D., Soldan, K., Howell-Jones, R., Panwar, K., Manyenga, P., Jit, M., Beddows, S., Gill, O.N.: Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine.* 32, 26–32 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.085>.
 244. Mesher, D., Panwar, K., Thomas, S.L., Beddows, S., Soldan, K.: Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open.* 6, e009915 (2016). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009915>.
 245. Söderlund-Strand, A., Uhnoo, I., Dillner, J.: Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23, 2757–2764 (2014). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0687>.

246. Tabrizi, S.N., Brotherton, J.M.L., Kaldor, J.M., Skinner, S.R., Cummins, E., Liu, B., Bateson, D., McNamee, K., Garefalakis, M., Garland, S.M.: Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis.* 206, 1645–1651 (2012). <https://doi.org/10.1093/infdis/jis590>.
247. Woestenbergh, P.J., Bogaards, J.A., King, A.J., Leussink, S., Sande, M.A. van der, Hoebe, C.J., Benthem, B.H. van: Assessment of herd effects among women and heterosexual men after girls-only HPV16/18 vaccination in the Netherlands: A repeated cross-sectional study. *Int J Cancer.* 144, 2718–2727 (2019). <https://doi.org/10.1002/ijc.31989>.
248. Berenson, A.B., Hirth, J.M., Chang, M.: Change in human papillomavirus prevalence among U.S. women aged 18–59 years, 2009–2014. *Obstet Gynecol.* 130, 693–701 (2017). <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002193>.
249. Enerly, E., Flingtorp, R., Christiansen, I.K., Campbell, S., Hansen, M., Myklebust, T.Å., Weiderpass, E., Nygård, M.: An observational study comparing HPV prevalence and type distribution between HPV-vaccinated and -unvaccinated girls after introduction of school-based HPV vaccination in Norway. *PLoS One.* 14, e0223612 (2019). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223612>.
250. Franceschi, S., Chantal Umulisa, M., Tshomo, U., Gheit, T., Baussano, I., Tenet, V., Tshokey, T., Gatera, M., Ngabo, F., Van Damme, P., Snijders, P.J.F., Tommasino, M., Vorsters, A., Clifford, G.M.: Urine testing to monitor the impact of HPV vaccination in Bhutan and Rwanda. *Int J Cancer.* 139, 518–526 (2016). <https://doi.org/10.1002/ijc.30092>.
251. Goggin, P., Sauvageau, C., Gilca, V., Defay, F., Lambert, G., Mathieu-C, S., Guenoun, J., Comète, E., Coutlée, F.: Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccin Immunother.* 14, 118–123 (2018). <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1385688>.
252. Gray, P., Palmroth, J., Luostarinen, T., Apter, D., Dubin, G., Garnett, G., Eriksson, T., Natunen, K., Merikukka, M., Pimenoff, V., Söderlund-Strand, A., Vänskä, S., Paavonen, J., Pukkala, E., Dillner, J., Lehtinen, M.: Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females—Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II). *Int J Cancer.* 142, 2491–2500 (2018). <https://doi.org/10.1002/ijc.31281>.
253. Grün, N., Ährlund-Richter, A., Franzén, J., Mirzaie, L., Marions, L., Ramqvist, T., Dalianis, T.: Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013–2014 after gradual introduction of public HPV vaccination. *Infect Dis (Lond).* 47, 57–61 (2015). <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.964764>.
254. Jeannot, E., Viviano, M., de Pree, C., Amadane, M., Kabengele, E., Vassilakos, P., Petignat, P.: Prevalence of vaccine type infections in vaccinated and non-vaccinated young women: HPV-IMPACT, a self-sampling study. *Int J Environ Res Public Health.* 15, 1447 (2018). <https://doi.org/10.3390/ijerph15071447>.
255. Kumakech, E., Berggren, V., Wabinga, H., Lillsunde-Larsson, G., Helenius, G., Kaliff, M., Karlsson, M., Kirimunda, S., Musubika, C., Andersson, S.: Significantly reduced genoprevalence of vaccine-type HPV-16/18 infections among vaccinated compared to non-vaccinated young women 5.5 years after a bivalent HPV-16/18 vaccine (Cervarix®) pilot project in Uganda. *PLoS One.* 11, e0160099 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160099>.

256. Woestenbergh, P.J., King, A.J., van Benthem, B.H.B., Donken, R., Leussink, S., van der Klis, F.R.M., de Melker, H.E., van der Sande, M.A.B., Hoebe, C.J.P.A., Bogaards, J.A., Medical Microbiological Laboratories and the Public Health Services: Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis.* 217, 213–222 (2018). <https://doi.org/10.1093/infdis/jix582>.
257. Wright, T.C., Parvu, V., Stoler, M.H., Kodsí, S., Eckert, K., Yanson, K., Cooper, C.K.: HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21–34 years of age: Results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol.* 153, 259–265 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.016>.

Titre : Modélisation dynamique des infections et co-infections génitales à papillomavirus humain (HPV) et de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV

Mots clés : Modèle individu-centré ; Interaction écologique ; Infections sexuellement transmissibles ; Papillomavirus Humain ; Réseau de contacts sexuels ; Vaccination

Résumé : L'infection génitale au papillomavirus humain (HPV) concerne près d'un tiers des moins de 25 ans dès le début de leur activité sexuelle. Généralement asymptomatique, elle peut conduire au développement de lésions cancéreuses. Parmi la quarantaine de génotypes HPV transmis par les voies génitales, une quinzaine a été évaluée comme oncogène et agent causal du cancer du col de l'utérus. Deux vaccins proposés en France depuis 2007 aux jeunes filles ciblent deux génotypes HPV les plus à risque de cancer du col de l'utérus. Ces vaccins n'incluant qu'une fraction des HPV, l'évolution des prévalences d'infection et de co-infection reste incertaine. L'objectif de ce travail de thèse est de mieux comprendre l'impact des interactions entre génotypes HPV lors de co-infections intra-hôte sur l'évolution des prévalences des génotypes vaccinaux (V) et non vaccinaux (NV). Pour y répondre, ce travail s'appuie sur le développement d'un modèle individu-centré permettant de reproduire à la fois l'hétérogénéité des comportements sexuels et les dynamiques de transmission de génotypes V et NV en fonction de l'âge. Une première partie présente une description détaillée de ce modèle stochastique et de sa validation sur des données d'enquêtes. Ce modèle suppose que l'interaction entre génotypes se traduit par la réduction (compétition) ou la prolongation (synergie) de la durée d'infection par un génotype NV en cas d'infection préalable par un génotype V. La calibration des paramètres de transmission pour différentes forces d'interaction montre que plusieurs d'entre elles sont compatibles avec les données épidémiologiques pré-vaccinales d'infection et de co-infection. Dans les simulations, après introduction de la vaccination dans la population, nous observons que la prévalence des génotypes NV

augmente en cas de compétition et diminue en cas de synergie et ce d'autant plus que l'interaction est forte. En cas de compétition, l'augmentation de la prévalence des NV pourrait entraîner une faible diminution voire une augmentation de la prévalence globale de tous les génotypes malgré la vaccination. La deuxième partie vise à explorer, par une étude de simulations, comment l'introduction de la vaccination modifie la diffusion de l'infection dans le réseau de contacts. Les simulations mettent en évidence des variations de prévalence des génotypes NV avant et après vaccination plus marquées chez les individus moins actifs. Dans la troisième partie, le modèle est utilisé pour émuler les schémas d'études épidémiologiques afin de déterminer les conditions (nombre de sujets, délai après l'introduction du vaccin) nécessaires à la détection d'une diminution ou augmentation des prévalences de HPV suite à l'introduction de la vaccination dans la population. Une revue systématique de la littérature fait ressortir deux schémas d'études observationnelles comparant les prévalences d'infection soit dans deux populations en périodes pré- et post-vaccinales, soit chez les vaccinés et les non vaccinés en période post-vaccinale. Les résultats obtenus suggèrent que les études publiées à ce jour quel qu'en soit le schéma manquent de puissance statistique pour détecter une variation de prévalence des génotypes NV. S'appuyant sur le développement d'un modèle validé pour reproduire des comportements sexuels et des prévalences d'infection à HPV réalistes, l'ensemble de ce travail de thèse participe donc à l'amélioration des connaissances épidémiologiques sur les infections et co-infections à HPV et permet d'anticiper l'impact des mesures de prévention vaccinale sur la prévalence de l'infection à HPV.

Title : Dynamic modelling of genital human papillomavirus (HPV) infections and co-infections and the long-term impact of HPV vaccination

Keywords : Individual-based model; Sexually transmitted infections; Ecological interaction; Human papillomavirus; Vaccination; Sexual contact Network;

Abstract: Genital human papillomavirus (HPV) infection affects nearly one-third of people under the age of 25 years from the start of their sexual activity. Generally asymptomatic, it can lead to the development of cancerous lesions. Among the forty or so HPV genotypes transmitted via the genital tract, about fifteen have been evaluated as oncogenic and causal agents of cervical cancer. Two vaccines offered to young girls in France since 2007 target the two HPV genotypes most at risk of cervical cancer. As these vaccines only include a fraction of the HPV genotypes, the evolution of the prevalences of infection and co-infection remains uncertain. The aim of this thesis is to better understand the impact of interactions between HPV genotypes during intra-host co-infections on the evolution of the prevalences of vaccine (V) and non-vaccine (NV) genotypes. To meet this objective, this work is based on the development of an individual-based model that makes it possible to reproduce both the heterogeneity of sexual behaviour and the transmission dynamics of V and NV genotypes as functions of age. A first part of this thesis presents a detailed description of this stochastic model and its validation on survey data. This model assumes that the interaction between genotypes results in the reduction (competition) or extension (synergy) of the duration of infection by an NV genotype in the event of prior infection by a V genotype. Calibration of transmission parameters for various interaction strengths shows that several of them are compatible with pre-vaccine epidemiological data on infection and co-infection. In the simulations, after introduction of vaccination into the population, we observe that

the prevalence of NV genotypes increases in the case of competition and decreases in the case of synergy, especially when the interaction is strong. In the event of competition, the increase in the prevalence of NV could lead to a slight decrease or even an increase in the overall prevalence of all genotypes despite vaccination. The second part aims to explore, through a simulation study, how the introduction of vaccination modifies the spread of infection in the contact network. The simulations highlight variations in NV prevalence before and after vaccination which are more marked in less active individuals. In the third part, the model is used to emulate epidemiological studies in order to determine the conditions (number of subjects, time after the introduction of the vaccine) necessary to detect a decrease or increase in HPV prevalences following vaccine introduction in the population. A systematic review of the literature reveals two observational study designs comparing the prevalences of infection either in two populations in the pre- and post-vaccination eras, or in vaccinated and unvaccinated people in the post-vaccination era. The results obtained suggest that the studies published to date, regardless of the design, lack statistical power to detect variation in NV prevalence. Based on the development of a model validated to reproduce realistic sexual behaviours and prevalences of HPV infection, this thesis work contributes to the improvement of epidemiological knowledge on HPV infections and co-infections and allows us to anticipate the impact of vaccine prevention measures on the prevalence of HPV infection.