

AVIS

relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans

17 décembre 2010

Deux vaccins contre les infections à papillomavirus humains (HPV) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : un vaccin quadrivalent dirigé contre les infections à HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®), un vaccin bivalent contre les infections à HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®).

Le Comité technique des vaccinations rappelle qu'en date du 9 mars 2007, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a émis un avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, avis qui figure en annexe 1 du présent avis.

Le 14 décembre 2007, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis un avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent (annexe 2). Dans cet avis, le HCSP recommandait, sur la base des connaissances disponibles à l'époque, l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et néoplasies intra-épithéliales de bas grade ou CIN 1) ;
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) ;
- d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les lésions CIN 2 ou de plus haut grade liés au génotype 18 ;
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant ASO4 contenu dans le vaccin bivalent.

Le HCSP constatait que les données disponibles concernant le vaccin bivalent étaient insuffisantes pour évaluer si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.

Il stipulait que cet avis serait reconsidéré en fonction de nouvelles données portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

Du fait de la mise à disposition de nouvelles données, le HCSP s'est auto saisi.

Le Comité technique des vaccinations (CTV) a pris en considération :

- D'une part, les dernières données de la littérature sur la distribution des génotypes des HPV, en particulier la méta analyse de Sanjose et coll. [1] dans les cancers invasifs, montrant par ordre décroissant la prévalence suivante *au niveau de l'Europe* (2 058 patients) des HPV 16 (66 %), 18 (7 %), 33 (6 %), 45 (4 %) et 31 (3 %).
- D'autre part, les nouvelles données concernant ces deux vaccins, en particulier l'évaluation des données finales à environ quatre ans des études de référence.

Le CTV constate d'une part :

- qu'en l'absence d'essai comparatif, il n'est pas possible de comparer strictement les données d'efficacité des deux vaccins ;
- que l'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) n'a pas été étudiée par la firme commercialisant le vaccin bivalent, ceci ne signifiant pas une absence de protection.

Il constate d'autre part :

- que l'efficacité des deux vaccins vis-à-vis des lésions CIN2 ou plus, quel que soit le type d'HPV, dans une population reflétant la population cible, est de 42,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 23,7 % à 57,3 % pour le vaccin quadrivalent, et de 70,2 % avec un intervalle de confiance à 95 %¹ (IC 95 %¹) de 54,7 % à 80,9 % pour le vaccin bivalent ;
- **que l'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions de type CIN2 ou plus liées au génotype 18 est maintenant démontrée. L'efficacité vaccinale en per protocole est de 86,7 % (IC 95 %¹ de 39,7 % à 98,7 %) [2] ;**
- que les données disponibles mettent en évidence l'existence d'une protection croisée avec une efficacité statistiquement significative contre certains HPV oncogènes différents des HPV 16 et 18 :
 - **pour le vaccin bivalent :**
 - une efficacité dans la prévention des lésions CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* (AIS) pour l'HPV 31 de 92,0 % (IC à 95 %¹ de 66,0 % à 99,2 %) ;
 - une efficacité dans la prévention des infections persistantes à six mois liées aux HPV 31 de 77,5 % (IC à 95 %¹ de 68,3 % à 84,4 %), liées aux HPV 33 de 45,1 % (IC à 95 %¹ de 21,7 % à 61,9 %), liées aux HPV 45 de 76,1 % (IC à 95 %¹ de 59,1 % à 86,7 %) ;
 - **pour le vaccin quadrivalent :**
 - une efficacité contre les lésions CIN2/3 ou AIS pour l'HPV 31 de 55,6 % (IC à 95 %¹ de 26,2 % à 74,1 %) ;
- que le taux d'anticorps persistant à long terme est supérieur après vaccination avec le vaccin bivalent, même s'il n'est pas possible actuellement d'affirmer qu'un titre d'anticorps plus élevé soit corrélé à une plus longue durée de protection ;
- que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes, notamment en matière d'absence de risque d'induction ou de révélation de maladie auto-immune. Par contre, les effets indésirables attendus bénins et transitoires à type de douleur et/ou rougeur locales et d'arthralgies, sont rapportés de manière plus fréquente avec le vaccin bivalent.

Le Haut Conseil de la santé publique, après avis du Comité technique des vaccinations :

- **Rappelle les recommandations déjà formulées par le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment :**
 - la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les HPV 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
 - la nécessité de faire obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et

¹ IC à 95 % ajusté sur la multiplicité

le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention de l'ensemble des cancers du col de l'utérus.

- **Souligne :**
 - **que les deux vaccins ont montré leur effet protecteur contre les lésions CIN2 ou plus liées aux génotypes 16 et 18 ;**
 - **que le vaccin quadrivalent a montré de plus une efficacité dans la prévention :**
 - des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN) ;
 - des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus et VaIN 2 ou plus) ;
 - **que les données disponibles sont en faveur d'une plus grande capacité du vaccin bivalent à induire une protection croisée vis-à-vis de certains autres types d'HPV oncogènes que les HPV 16 et 18 ;**
 - que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes.
- **Considère que dans l'état actuel des connaissances, et dans le cadre de la stratégie de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des deux vaccins. Il rappelle que les deux vaccins disponibles contre les infections par les HPV ne sont pas interchangeables, et que toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.**

Le Haut Conseil de la santé publique constate par ailleurs que la couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans reste insuffisante à ce jour (annexe 3).

Le Haut Conseil de la santé publique souhaite que tous les moyens organisationnels et logistiques soient mis en œuvre dans le but d'atteindre une couverture vaccinale élevée à trois doses dans la population cible des jeunes filles de 14 ans et particulièrement des jeunes filles vivant dans des conditions socio-économiques risquant de ne pas les faire bénéficier des conditions optimales d'un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus même si la vaccination ne saurait en aucun cas remplacer le dépistage.

Le Comité technique des vaccinations note par exemple que les pays européens ayant obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80 % (Royaume Uni, Portugal) ont mis en place la vaccination dans les structures de soins publiques ou en milieu scolaire [3].

Références

[1] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. [Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study](#). *Lancet Oncol*. 2010;11(11): 1048-56. Epub 2010 Oct 15.

[2] European Public Assessment – Cervarix. European Medicines Agency (EMA).

Disponible sur le site http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500098066.pdf (consulté le 19/11/10)

[3] Dorléans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco PL, D'Ancona F, Lévy-Bruhl D, on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers groups. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. www.eurosurveillance.org. Article published on 25 november 2010.

Le CTV a tenu séance le 13 décembre 2010 : 16 membres qualifiés sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, 2 conflits d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 17 décembre 2010 : 11 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 17 décembre 2010

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe 1



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

AVIS DU COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS

et du

CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18

(séances du 9 mars 2007)

Après avoir pris connaissance du rapport du groupe de travail *ad hoc* ;

Considérant d'une part :

- ◆ L'avis relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 émis par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France lors de sa séance du 5 décembre 2006 ;

Considérant d'autre part :

- ◆ Que certains papillomavirus humains (HPV) sont retrouvés dans 99,7% des cancers du col utérin¹ ;
- ◆ Qu'il est actuellement admis que certains HPV sont la cause des cancers du col utérin¹ ;
- ◆ Que, en France, le cancer du col utérin est le 8ème cancer chez la femme et la 15ème cause de décès par cancer² ;
- ◆ Que le pic d'incidence du cancer du col utérin se situe à 40 ans² ;
- ◆ Que l'âge médian de découverte de ce cancer est de 51 ans en France² ;
- ◆ Que le nombre annuel de décès liés à ce cancer a diminué entre 1980 et 2000 passant, selon les données des registres du cancer, de 1941 décès en 1980 à 1004 décès en 2000³ ; en 2002 ce nombre a été estimé à 904 décès ;
- ◆ Que l'incidence du cancer du col utérin a diminué de façon parallèle ;

- ◆ Que les cancers malpighiens sont précédés de lésions précancéreuses ; l'incidence estimée de CIN^{2/3} en 2004 en France métropolitaine a été de 20 à 30.000⁴ ;
- ◆ Que l'évolution de ces lésions vers le cancer n'est pas systématique⁵ ;
- ◆ Que le cancer invasif se développe environ 15 à 25 ans après l'acquisition de l'infection HPV⁵ ;
- ◆ Que les HPV sont également responsables des condylomes génitaux ;
- ◆ Que l'incidence annuelle des condylomes génitaux a été estimée en France à 10⁷ pour 100 000 habitants, et que les femmes représentent environ 40% de ces cas⁶ ;
- ◆ Que ces condylomes ont une répercussion sur la vie psycho-affective importante⁷ ;
- ◆ Que la transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels et que l'utilisation des préservatifs ne protège que partiellement de l'infection par les HPV⁸ ;
- ◆ Que l'infection s'acquiert le plus souvent au début de la vie sexuelle⁹ ;
- ◆ Que, environ 3% des jeunes filles ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans, et 9% avant l'âge de 16 ans¹⁰ ;
- ◆ Qu'il existe environ 120 génotypes d'HPV, dont 40 infectent l'épithélium génital, certains HPV étant oncogènes (notamment HPV16 et HPV18) et pouvant être à l'origine de cancers du col utérin, de la vulve et de l'anus, d'autres étant non oncogènes et pouvant être à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes (HPV6 et HPV11 notamment)¹¹ ;
- ◆ Que, en Europe occidentale, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73% des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade, 24% des lésions de bas grade^{12,13} ;

Considérant par ailleurs :

- ◆ Qu'il existe un test de dépistage des lésions pouvant mener au cancer du col de l'utérus, le frottis cervico-utérin ;
- ◆ Que la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays d'Europe du Nord a permis de réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de 80%¹⁴ ;
- ◆ Qu'en France métropolitaine, le dépistage du cancer du col est actuellement individuel, le frottis étant recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans tous les 3 ans après 2 frottis initiaux normaux à un an d'intervalle (ANAES) ;
- ◆ Que les traitements appliqués aux CIN 2/3 ont une efficacité proche de 100%¹⁵ ;
- ◆ Que le traitement des condylomes génitaux qu'il soit chimique, physique ou chirurgical n'en permet pas toujours l'éradication et que des récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas¹⁶ ;
- ◆ Qu'il existe un vaccin, le Gardasil®, contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 ;
- ◆ Que l'efficacité de ce vaccin à 2 ans vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des cancers in situ du col de l'utérus associés à l'infection par les HPV 16 et

⁴ Cervical Intra-epithelial Neoplasia

14, avenue Duquesne, 75350 PARIS 07 SP – Tél : 01 40 56 80 00 – Télécopie : 01 40 56 78 00
www.sante.gouv.fr

18 est de l'ordre de 95% ; en effet, 2 études de phase III¹⁷ de ce vaccin ont été réalisées chez des femmes, en Asie, en Océanie, en Amériques et en Europe, âgées de 16 à 23 ans^b :

- ces femmes ont reçu soit une injection de vaccin à M0, M2 et M6, soit 3 injections de placebo selon le même calendrier,
 - 17.000 femmes environ ont reçu au moins une injection soit de vaccin soit de placebo,
 - parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^c jusqu'à la 3^{ème} injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3^{ème} injection a été de 100%,
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo et qui n'étaient pas infectées le jour de la première injection^c, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de **95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé**,
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 40% ;
- ♦ Que dans ces mêmes études, l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 est de l'ordre de 95%¹⁷ :
- parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^c jusqu'à la 3^{ème} injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6,11,16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3^{ème} injection a été de l'ordre de 99%,
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées^c le jour de la première injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de **95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé**,
 - parmi les 17.000 femmes ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 70% ;
- ♦ Que le nombre médian de partenaires sexuels était de 2 et inférieur ou égal à 4 pour 99% des femmes ayant participé à l'étude ;
- ♦ Que la tolérance de ce vaccin a été satisfaisante mais que les effectifs ne permettaient pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4.000 ;
- ♦ Que, parmi les femmes enceintes dans le mois suivant la vaccination, il a été observé 5 malformations congénitales versus 0 dans le groupe placebo ; bien que cette différence ne soit pas significative, une information concernant ce point a été incluse dans le résumé des caractéristiques du produit ;

^b moins de 100 femmes âgées de 24 à 26 ans ont été incluses dans l'une des études

^c séronégatives et PCR négatives vis-à-vis des HPV 6, 11, 16 et 18

- ◆ Que les données immunologiques recueillies au cours de ces essais, montrent un titre des anticorps supérieur à celui observé après infection naturelle et permettent d'anticiper une protection forte et prolongée ;
- ◆ Que l'analyse conduite pour comparer, au niveau populationnel, l'impact épidémiologique et économique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes de 14 ans montre :
 - que la priorité devrait être accordée à l'organisation du dépistage,
 - que cependant, la vaccination aurait un impact épidémiologique additionnel significatif: sur les 70 premières années, l'organisation du dépistage et l'organisation du dépistage associée à la vaccination permettraient de diminuer respectivement de 16% et de 34% le nombre de cancers diagnostiqués,
 - que l'estimation, au coût actuel du vaccin, du rapport coût/efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé se situe, du point de vue de l'Assurance Maladie, entre 17.500 € et 35.400 € par année de vie gagnée, selon le taux d'escompte retenu pour actualiser les bénéfices, sans tenir compte de l'impact de la vaccination sur les condylomes ;

Considérant enfin :

- ◆ Que le pourcentage de femmes n'ayant pas eu de frottis en 6 ans était en France de l'ordre de 34% en 2000 avec des disparités régionales¹⁸ ;
- ◆ Que dans l'expérience de dépistage organisé du Bas-Rhin, la couverture atteint 72% à 3 ans et 82% à 5 ans¹⁹ ;
- ◆ Que le dépistage est une prévention secondaire du cancer du col de l'utérus ;
- ◆ Que le vaccin est une prévention primaire des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des condylomes génitaux ;
- ◆ Que le traitement d'éventuelles lésions peut avoir des conséquences physiques et psychiques ;
- ◆ Que l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ne deviendra apparent qu'à long terme, dans 15 à 25 ans ;
- ◆ Que l'intérêt à court et moyen terme de ce vaccin est de réduire les situations potentiellement traumatisantes que sont la découverte et le traitement de lésions du col, la découverte de condylomes vulvaires et le traitement de ceux-ci ;
- ◆ Qu'il serait possible que, si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, l'incidence et plus encore la mortalité du cancer du col de l'utérus augmentent, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis d'environ 30% des cancers ;
- ◆ Qu'il ne peut être exclu que l'effet du vaccin ne soit que transitoire du fait de l'émergence d'autres génotypes d'HPV oncogènes, venant remplacer les génotypes 16 et 18 ;
- ◆ Que la durée de la protection octroyée par le vaccin, évaluée sur une population restreinte d'environ 100 femmes et sur les données immunologiques, est d'au moins 5 ans, mais que la durée de la protection à long terme ne peut être encore connue ;
- ◆ Que si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir, il existerait un risque de décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé ;

Le Comité Technique des vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles :

- ◆ **Rappellent leur recommandation d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire**, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
- ◆ **Rappellent leur recommandation pour que des actions d'information et de formation** soient développées en direction des professionnels de santé sur la complémentarité de la vaccination et du dépistage ainsi que sur la façon d'aborder le thème de la sexualité avec leurs jeunes patientes ;
- ◆ **Rappellent leur recommandation pour qu'une campagne de communication visant à promouvoir le dépistage** du cancer du col de l'utérus et à rappeler son intérêt, aussi bien chez les femmes vaccinées que chez les femmes non-vaccinées, soit mise en place par l'autorité sanitaire ;
- ◆ **Recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans**, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;
- ◆ **Recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans** qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ;
- ◆ **Recommandent l'élargissement des dispositifs** actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ;
- ◆ **Recommandent qu'il soit expliqué par le médecin et avant la vaccination** la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;
- ◆ **Recommandent qu'il soit fait obligation aux firmes** produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers ;
- ◆ **Demandent que des études d'impact en santé publique** soient menées dans les domaines suivant : tolérance ; surveillance des malformations congénitales chez les enfants des femmes qui auraient été vaccinées par erreur pendant la grossesse ou ayant démarré une grossesse immédiatement après la vaccination ; durée de protection ; incidence des lésions cancéreuses et précancéreuses ; émergence de nouveaux génotypes oncogènes et écologie des génotypes d'HPV ; protection croisée avec les génotypes autres que 16 et 18 ; impact de la vaccination sur le dépistage et impact de la vaccination sur les comportements de prévention des infections sexuellement transmissibles ;

- ◆ **Souhaitent que soit créé un centre national de référence** consacré aux papillomavirus ;
- ◆ **Demandent** que des études soient menées spécifiquement sur la vaccination chez les jeunes filles et jeunes femmes immunodéprimées ;
- ◆ **Rappellent** que l'utilisation du préservatif participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT.

Références

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus / état des connaissances. Saint Maurice: InVS; 2006.
3. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
4. Bergeron C, Cohet C. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *BEH* 2007;4-6.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
6. Lukaszewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:991-6.
7. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
8. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
9. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, *et al.* Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
10. Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou, Vongmany N, Grémy I. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Paris: ORS Ile de France ; 2005.
11. Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
12. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.

13. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
14. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;101:1201-13.
15. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001318.
16. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000;76:162-8.
17. EPAR Gardasil®. 2006;www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-fr.pdf
18. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* 2002;81-3.
19. Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. [EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives]. *Presse Med* 2003;32:1545-51.

Annexe 2



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

 Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18
 par un vaccin bivalent

14 décembre 2007

Le Haut Conseil de la santé publique tient tout d'abord à rappeler que les données relatives à l'épidémiologie des papillomavirus, du cancer du col utérin, des condylomes vénériens ainsi que celles relatives au dépistage de ce cancer peuvent être trouvées dans l'avis du 9 mars 2007 du comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, avis concernant un vaccin quadrivalent, dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18¹ et figurant en annexe du présent avis.

Considérant

- ♦ qu'à côté du vaccin quadrivalent procurant une protection contre les lésions génitales dues aux papillomavirus humains (HPV) de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®), un vaccin bivalent contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®) a reçu son autorisation de mise sur le marché,
- ♦ que ce vaccin a fait l'objet d'un essai thérapeutique de phase 3 portant sur 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans parmi lesquelles 9 319 ont reçu le vaccin bivalent et 9 325 un vaccin anti-hépatite A jouant le rôle d'un placebo,
- ♦ que l'analyse des données a pris en compte 15 626 femmes (7 788 dans le groupe vaccin HPV et 7 838 dans le groupe "placebo") porteuses ni d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, ni d'ADN d'HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US² ou LSIL³) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin,
- ♦ que le critère principal de jugement était la survenue d'un CIN⁴ 2 ou plus associé à un HPV 16 et/ou HPV 18,
- ♦ que cette analyse est une analyse intermédiaire, prévue par le protocole après la confirmation de 23 cas de CIN 2 ou plus ; au moment de cette analyse le suivi moyen était de 15 mois,
- ♦ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 15 dans le groupe placebo,
- ♦ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 18 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 6 dans le groupe placebo,

¹ http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/a_mt_090307_papillomavirus.pdf

² Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée).

³ Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).

⁴ Cervical Intra-epithelial Neoplasia (Néoplasie cervicale intra-épithéliale).

Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent – 14 décembre 2007

- ◆ que si cette différence est statistiquement significative (efficacité vaccinale 90,4 %, intervalle de confiance à 95 %⁵ (IC 95 %) de 53,4 % à 99,3 % ; $p < 0,0001$) pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18 et pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 (efficacité vaccinale 93,3 %, IC 95 % de 47,0 % à 99,9 % ; $p = 0,0005$), elle ne l'est pas pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 18 (efficacité vaccinale 83,3 %, IC 95 % de -73,8 % à 99,9 % ; $p = 0,125$),
- ◆ que des analyses complémentaires des tissus biopsiés faisant appel à la biologie moléculaire ont été réalisées chez les patientes ayant un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 ou à un HPV 18,
- ◆ qu'à la vue du résultat de ces analyses, il a été considéré que dans 3 cas (2 dans le groupe vaccin HPV, 1 dans le groupe "placebo") il était peu probable que l'HPV 16 ou 18 dans les lésions soit la cause de ces lésions,
- ◆ qu'en excluant ces 3 cas, l'efficacité vaccinale est de 100 % (IC 95 % de 74,2 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18, de 100 % (IC 95 % 64,5 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 et non statistiquement significative (efficacité vaccinale 100 %, IC 95 % de - 49,5 % à 100 %, $p = 0,0625$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 18,
- ◆ que ces résultats traduisent vraisemblablement un manque de puissance de l'étude en ce qui concerne les CIN 2 et plus liés à un HPV 18,
- ◆ que ce vaccin utilise l'AS04 comme adjuvant, produit dont la tolérance à long terme est mal connue,
- ◆ que la tolérance locale et générale de ce vaccin a été jugée satisfaisante,

Le Haut Conseil de la santé publique.

- **outre les recommandations déjà formulées par le comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment**
 - **la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire**, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
 - **la nécessité de faire obligation aux firmes** produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers,

⁵ IC à 95 % ajusté pour la multiplicité.

Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent – 14 décembre 2007

- **dans l'état actuel des connaissances, recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV telle que définie dans l'avis du 9 mars 2007, en raison**
 - de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
 - de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
 - d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
 - de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04,
- **Constate que les données actuelles sont trop limitées** pour savoir si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.
- **Confirme la demande du CSHPF dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme** de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France.
- **Reconsidérera son avis en fonction de nouvelles données** portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

Annexe 3

Données de couverture vaccinale (analyse de l'InVS)

Il n'existe pas de données de couverture pour la vaccination HPV en population générale. Les seules données mobilisables au niveau national à ce jour sont celles issues des bases informationnelles de l'assurance maladie, constituées à partir des remboursements des prestations et des produits de santé consommés. L'analyse a été effectuée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Cet échantillon, composé d'environ 500 000 personnes, est représentatif au 1/97^e des bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie (hors section locale mutualiste).

Sous l'hypothèse que les jeunes filles affiliées à d'autres régimes présentent une couverture vaccinale peu différente, l'analyse issue de l'EGB peut être considérée comme produisant une estimation fiable de la couverture vaccinale HPV. En particulier, le nombre de vaccinations effectuées pour des jeunes filles appartenant à l'EGB mais qui ne figureraient pas dans cette base (c'est-à-dire n'ayant pas donné lieu à un remboursement) est certainement très faible, en raison d'une part du prix très élevé des vaccins HPV et d'autre part du caractère exceptionnel des vaccinations HPV effectuées en secteur public.

Le tableau ci-dessous présente les estimations de couverture effectuées au 31 décembre 2009 à partir de l'EGB pour les cohortes de jeunes filles nées entre 1991 et 1994, âgées de 13 à 18 ans en 2007 ou 2009.

Il montre que seules 23 % les jeunes filles ayant eu 15 ans en 2009 (nées en 1994) ont reçu trois doses de vaccin HPV. Par contre, 38 % de ces mêmes jeunes filles avaient reçu au moins une dose. Les couvertures pour les jeunes filles plus âgées sont un peu plus élevées. Respectivement près de la moitié et un tiers des jeunes filles nées en 1992 (âgées de 15 ans en 2007 et 17 ans en 2009) avaient reçu une et trois doses.

Cohorte de naissance	Âge en 2007	Âge en 2009	Couverture 1 dose	Couverture 3 doses
1991	16	18	39 %	26 %
1992	15	17	47 %	33 %
1993	14	16	45 %	30 %
1994	13	15	38 %	23 %