

# Place du **vaccin Gardasil 9<sup>®</sup>** dans la **prévention** des **infections à** **papillomavirus** **humains**

Collection  
*Avis et Rapports*

# Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains

Le vaccin Gardasil 9® a obtenu le 10 juin 2015 l'autorisation européenne de mise sur le marché chez les filles et les garçons selon un schéma à 3 doses à partir de l'âge de 9 ans, puis le 4 avril 2016, selon un schéma à 2 doses chez ceux âgés de 9 à 14 ans.

Il est indiqué pour l'immunisation active des personnes à partir de l'âge de 9 ans contre les maladies liées aux papillomavirus humains (HPV) : lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus, verrues génitales.

Le vaccin Gardasil 9® contient cinq génotypes d'HPV à haut risque additionnels par rapport au vaccin Gardasil®.

Le HCSP rappelle que la stratégie actuelle de prévention des infections et des maladies liées aux HPV par la vaccination n'est pas modifiée :

- chez les filles âgées de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus ;
- chez les hommes ayant des rapports avec les hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (HSH) ;
- chez les personnes immunodéprimées.

Le HCSP recommande Gardasil 9® dans les situations suivantes :

- chez les jeunes filles non vaccinées antérieurement, que la vaccination soit initiée par Gardasil 9® selon le schéma à 2 doses chez celles âgées de 11 à 14 ans révolus ; à 3 doses chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus.
- chez les HSH, que la vaccination soit initiée par Gardasil 9® jusqu'à l'âge de 26 ans (3 doses)
- chez les personnes immunodéprimées, que la vaccination soit initiée par Gardasil 9®

Le HCSP recommande une information large et argumentée auprès des professionnels de santé et du public sur les maladies à HPV, les vaccins et l'efficacité de la vaccination HPV.

**Place du vaccin GARDASIL 9® dans la prévention  
des infections à papillomavirus humains**

**Rapport**

**Février 2017**

## SOMMAIRE

Saisine.....	4
Composition du groupe de travail .....	5
<b>Préambule</b> .....	6
<b>Histoire naturelle de l'infection HPV et des lésions associées</b> .....	
HPV et cancer .....	8
Prévalence des infections à HPV dus aux génotypes à haut risque 31, 33, 45, 52, 58 en France .....	9
<b>Efficacité du vaccin GARDASIL 9®</b> .....	11
Efficacité du vaccin GARDASIL 9® comparée à celle du vaccin GARDASIL®.....	11
Vis-à-vis des génotypes HPV communs 6, 11, 16, 18 .....	11
Vis-à-vis des génotypes HPV à haut risque additionnels 31, 33, 45, 52, 58 .....	14
Efficacité de CERVARIX® et GARDASIL 9® .....	16
Protection croisée limitée des vaccins CERVARIX® et GARDASIL® en prévention des maladies et des infections persistantes associées aux génotypes additionnels 31, 33, 45, 52, 58.....	16
Immunogénicité du vaccin GARDASIL 9® .....	18
Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma en 3 doses (0, 2, 6 mois ) vis-à-vis des génotypes communs 6,11,16,18 inclus dans GARDASIL® .....	18
Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma en 3 doses (0, 2, 6 mois) vis-à-vis des génotypes 6,11,16,18,31,33,45,52,58.....	20
Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma 2 doses chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 14 ans [1].....	23
Persistance de la réponse immunitaire à GARDASIL 9® [1].....	24
Remplacements génotypiques .....	24
Réponse immunitaire de GARDASIL 9® après un schéma complet de GARDASIL®.....	24
<b>Sécurité du vaccin</b> .....	25
Au cours du développement du vaccin GARDASIL 9® .....	25
Données de sécurité post-commercialisation du vaccin GARDASIL 9® .....	25
<b>Co-administration du vaccin GARDASIL 9®</b> .....	25
<b>Données de couverture vaccinale en France</b> .....	26
<b>Evaluation médico-économique et impact en santé publique du vaccin GARDASIL 9®</b> .....	30
Une seule étude reposant sur la stratégie vaccinale française.....	30
D'autres modèles médico-économiques ont été développés dans des pays n'adaptant pas les mêmes recommandations vaccinales que la France .....	30
Plusieurs études ont été réalisées aux Etats-Unis et au Canada .....	31
Deux études médico-économiques ont également été réalisées en Europe.....	32
<b>Comment lever les freins à la vaccination HPV pour améliorer la couverture vaccinale</b> .....	33
Perception de la vaccination contre les papillomavirus humains par les professionnels de santé.....	33
Le médecin généraliste et le pédiatre .....	33
Impact de l'avancement de l'âge de la recommandation vaccinale HPV à 11-14 ans .....	33
La sage-femme : ses compétences et ses pratiques en termes de vaccination HPV .....	34
Les structures de santé publiques de vaccination .....	34
Acceptabilité de la vaccination HPV par les adolescentes et les parents.....	35

Facteurs pour lever la méfiance et les obstacles à la vaccination contre les papillomavirus humains.....	36
Les pistes pour améliorer la confiance dans cette vaccination et donc la couverture vaccinale sont présentées suivant les critères suivants.....	36
<b>Impact de la vaccination contre les infections à HPV par GARDASIL 9® dans la stratégie de dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col .....</b>	<b>38</b>
<b>Recommandations de la vaccination HPV par GARDASIL 9® dans les autres pays .....</b>	<b>38</b>
Etats-Unis .....	38
Canada .....	40
Australie.....	41
Autriche.....	41
Royaume-Uni.....	41
<b>Synthèse et recommandations .....</b>	<b>42</b>
Références .....	48
Lexique.....	53
Annexe 1. Récapitulatif des niveaux de preuve scientifique .....	54

# Saisine



Ministère des Affaires sociales et de la Santé

**Direction générale de la Santé**  
**Sous-direction de la Santé des populations et de la**  
**Prévention des maladies chroniques**

Personne chargée du dossier :  
Pr Odile KREMP – Chargée du dossier Santé des jeunes  
Tél : 01 40 56 76 47

Paris, le 05 SEP. 2016

**Monsieur le Président**  
**Haut Conseil de Santé Publique**  
**18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon**  
**75014 Paris**

**Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant le vaccin Gardasil 9, Vaccin Papillomavirus Humain 9-Valent du laboratoire Sanofi Pasteur**

Le Laboratoire Sanofi Pasteur MSD a déposé auprès de votre instance une demande d'évaluation de son vaccin Gardasil9, dans un schéma vaccinal à deux doses, pour l'immunisation à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV.

La vaccination des adolescents contre le papillomavirus humain est un élément important de la politique vaccinale, pris en compte notamment dans le plan cancer.

Ce nouveau vaccin comporte 5 valences de plus que le Gardasil® actuel et vise donc à élargir le spectre de protection.

Je souhaiterais donc que le Haut Conseil de la Santé Publique me donne son avis sur ce nouveau vaccin et sur la place qu'il pourrait prendre dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humain au début du quatrième trimestre 2016.

Le Directeur Général de la Santé,

  
Professeur Benoît VALLET

## **Composition du groupe de travail**

### CSMT, HCSP

Emmanuel Debost

### GT vaccination, HCSP

Anne Marie Curat

Serge Gilberg

Véronique Dufour

Elisabeth Nicand, coordination GT

Henri Partouche

Dominique Salmon

Agathe Billette de Villemeur

### CSPEPS, HCSP

Eric Billaud

Zeina Mansour

### ANSM

Isabelle Morer

Pierre N'Guyen

### HAS

Delphine Chavade

Laura Zanetti

### Santé publique France

Anne-Sophie Barret

Françoise Hamers

Daniel Levy- Bruhl

Isabelle Parent du Chatelet

### CNR HPV

Isabelle Heard

### INCa

Julie Gaillot

### Secrétariat général du HCSP

Marie-France d'Acremont

## Préambule

Trois vaccins contre les infections à papillomavirus humains disposent actuellement d'une AMM en Europe : CERVARIX®, GARDASIL® et GARDASIL 9®.

Le vaccin GARDASIL 9® contient cinq génotypes d'HPV à haut risque (31,33,45,52,58) additionnels par rapport au vaccin GARDASIL® (6,11,16,18), le CERVARIX® contenant les génotypes à haut risque 16 et 18 (Tableau 1).

Le vaccin GARDASIL 9® (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu le 10 juin 2015 une Autorisation de mise sur le marché européenne selon un schéma à 3 doses chez les personnes à partir de l'âge de 9 ans et le 4 avril 2016, l'administration d'un schéma à 2 doses chez les filles et garçons âgés de 9 à 14 ans.

GARDASIL 9® est indiqué pour l'immunisation active des personnes à partir de 9 ans contre les maladies liées aux HPV suivantes (1) :

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin
- Verrues génitales (condylomes acuminés)

En France, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée :

- Depuis 2007, initialement chez les jeunes filles et les jeunes femmes de 14 ans avec un rattrapage chez celles de 15 à 23 ans révolus avec le vaccin HPV 6,11,16,18 (GARDASIL®) et en 2010 avec soit le vaccin HPV 16,18 (CERVARIX®) soit le vaccin GARDASIL® (2,3) ;
- A partir de 2012, l'âge de la vaccination a été révisé avec la vaccination des jeunes filles de 11 à 14 ans et le rattrapage chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus. L'abaissement de l'âge de la vaccination a reposé sur les données de persistance de la réponse immune post-vaccination, le fait que la couverture vaccinale était insuffisante 5 ans après l'introduction de la vaccination (couverture vaccinale pour 3 doses à l'âge de 15 ans : 20.2% en 2011) et les données de co-administration avec le vaccin diphtérie-tétanos-polio-coqueluche de 2011 permettant que cette vaccination puisse être intégrée au rendez-vous vaccinal dTPca chez les 11-13 ans (4,5).
- Depuis 2012, chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques non ciblées par les recommandations en population générale avec des schémas vaccinaux particuliers : garçons et filles de 11 à 14 ans infectés par le VIH, garçons et jeunes filles de 9 à 19 ans, transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation, les jeunes filles de 9 à 19 ans en post greffe de cellules souches hématopoïétiques (6)
- Depuis 2016, chez les hommes ayant des relations sexuelles chez les hommes, jusqu'à l'âge de 26 ans (7).

La formulation finale de GARDASIL 9® a été établie sur la base des résultats d'une étude clinique réalisée chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans (Tableau 2).

Tableau 1 : Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins papillomavirus

	GARDASIL®	GARDASIL 9®	CERVARIX®
<b>Quantité de protéine L1 par dose de 0,5 ml pour chaque génotype</b>	type 6 : 20 µg type 11 : 40 µg type 16 : 40 µg type 18 : 20 µg	type 6 : 30 µg type 11 : 40 µg type 16 : 60 µg type 18 : 40 µg type 31 : 20 µg type 33 : 20 µg type 45 : 20 µg type 52 : 20 µg Type 58 : 20 µg	type 16 : 20 µg type 18 : 20 µg
<b>Adjuvant</b>	Hydroxyphosphate d'aluminium : 225 µg	Hydroxyphosphate d'aluminium : 500 µg	AS04 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al3+ au total) et de 3-0-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

Tableau 2 : Etude de non infériorité comparant la moyenne géométrique des titres des anticorps anti HPV 6,11,16,18 à M7 chez les femmes de 16 à 26 ans vaccinées selon un schéma à 3 doses (0,2,6 mois) avec GARDASIL ou GARDASIL 9®

Assay (cLIA) Time Point	Low-Dose 3vHPV Vaccine (N=312)			Mid-Dose 9vHPV Vaccine (N=307)			High-Dose 9vHPV Vaccine (N=310)			9HPV Vaccine (N=310)		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
<b>Anti-HPV 6</b>												
Day 1	200	<10	(<10, <10)	186	<16	(<16, <16)	207	<10	(<10, <10)	196	<16	(<16, <16)
Month 03	198	480.7	(422.9, 546.5)	184	550.2	(481.7, 628.4)	204	574.1	(506.0, 651.4)	192	553.3	(485.8, 630.2)
Month 07	200	598.3	(524.2, 682.8)	186	673.1	(586.9, 771.9)	207	689.0	(605.1, 784.6)	196	542.1	(474.4, 619.5)
<b>Anti-HPV 11</b>												
Day 1	200	<7	(<7, <7)	186	<6	(<6, <6)	207	<7	(<7, <7)	196	<6	(<6, <6)
Month 03	198	508.0	(450.1, 575.3)	184	543.7	(478.7, 617.4)	204	504.5	(447.1, 569.3)	192	631.7	(557.7, 715.5)
Month 07	200	571.3	(509.5, 640.5)	186	549.6	(488.1, 618.8)	207	564.7	(504.7, 632.0)	196	660.6	(588.5, 741.6)
<b>Anti-HPV 16</b>												
Day 1	198	<9	(<9, <9)	205	<12	(<12, <12)	194	<9	(<9, <9)	201	<12	(<12, <12)
Month 03	196	1,356.0	(1,154.3, 1,578.0)	201	1,432.7	(1,227.3, 1,672.4)	191	1,602.7	(1,367.5, 1,878.5)	197	1,524.0	(1,303.5, 1,771.8)
Month 07	198	1,874.6	(1,636.3, 2,169.8)	205	2,310.9	(2,009.7, 2,657.2)	194	2,422.4	(2,098.3, 2,796.4)	201	1,847.9	(1,604.8, 2,117.8)
<b>Anti-HPV 18</b>												
Day 1	218	<15	(<15, <15)	220	= 8	(= 8, = 8)	233	<15	(<15, <15)	223	<8	(<8, <8)
Month 03	215	322.1	(276.8, 374.7)	225	422.4	(364.3, 489.7)	231	448.4	(387.5, 518.9)	219	353.6	(304.3, 410.8)
Month 07	218	603.8	(525.3, 694.1)	220	785.2	(685.4, 899.6)	233	788.8	(680.4, 902.6)	223	635.5	(553.7, 729.3)
<b>Anti-HPV 31</b>												
Day 1	212	<6	(<6, <6)	217	<4	(<4, <4)	221	<6	(<6, <6)	212	<4	(<4, <4)
Month 03	209	311.8	(261.0, 372.5)	212	323.3	(271.2, 388.0)	218	337.4	(283.5, 401.6)	208	8.0	(6.7, 9.5)
Month 07	212	585.7	(511.4, 670.8)	217	545.0	(476.7, 623.2)	221	569.4	(524.8, 684.5)	212	8.0	(7.0, 9.2)
<b>Anti-HPV 33</b>												
Day 1	230	= 4	(<4, <4)	230	= 4	(<4, <4)	230	= 4	(<4, <4)	224	= 4	(<4, <4)
Month 03	227	175.8	(149.8, 206.2)	234	164.8	(140.8, 192.9)	228	177.5	(151.3, 208.2)	220	<4	(<4, <4)
Month 07	230	293.9	(262.6, 328.8)	230	296.0	(265.1, 330.5)	230	330.0	(294.8, 369.3)	224	<4	(<4, <4)
<b>Anti-HPV 45</b>												
Day 1	229	= 4	(<4, <4)	230	= 3	(<3, <3)	237	= 4	(<4, <4)	225	= 3	(<3, <3)
Month 03	226	169.3	(92.0, 129.9)	235	112.7	(95.1, 133.4)	234	116.3	(98.2, 137.8)	221	= 4	(<4, <4)
Month 07	229	235.5	(207.2, 267.6)	230	225.9	(199.3, 256.1)	237	250.2	(220.8, 283.7)	225	<4	(<4, <4)
<b>Anti-HPV 52</b>												
Day 1	200	<2	(<2, <2)	215	= 3	(<3, <3)	213	<2	(<2, <2)	212	<3	(<3, <3)
Month 03	198	192.6	(161.0, 230.5)	211	201.5	(169.3, 239.8)	211	210.2	(184.1, 260.8)	208	<2	(<2, <2)
Month 07	200	319.6	(279.8, 365.1)	215	351.2	(308.0, 399.2)	213	406.7	(357.6, 462.6)	212	<2	(<2, <2)
<b>Anti-HPV 58</b>												
Day 1	222	= 3	(<3, <3)	231	= 4	(<4, <4)	223	= 3	(<3, <3)	210	= 4	(<4, <4)
Month 03	216	266.4	(172.8, 244.0)	226	104.6	(161.8, 239.3)	221	211.7	(109.8, 378.6)	206	4.0	(2.4, 4.8)
Month 07	222	369.5	(326.5, 418.0)	231	371.5	(329.1, 417.3)	223	444.1	(392.6, 502.3)	210	= 1	(<3, <1)

The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects contributing to the analysis.

CI = Confidence interval. cLIA = Competitive Luminescence immunoassay; GMT = Geometric mean titer; mMU = Mill Merck units.

Low dose: 20/40/40/20/20/20/20/20 µg HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 VLP with 500 µg aluminum adjuvant/0.5 mL

Mid dose: 30/40/60/40/20/20/20/20 µg HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 VLP with 500 µg aluminum adjuvant/0.5 mL

High dose: 30/40/80/55/30/30/30/30 µg HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 VLP with 500 µg aluminum adjuvant/0.5 mL

Source : European Public Assessment Report, GARDASIL 9®, 26 mars 2015 (1)

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu en date du 5 septembre 2016, une saisine visant à définir la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains. Les recommandations de la place du GARDASIL 9® ont été formulées selon le niveau de preuve scientifique des études disponibles (annexe 1).

## Histoire naturelle de l'infection HPV et des lésions associées

L'infection génitale par HPV est très fréquente chez les hommes et les femmes sexuellement actifs dans le monde. Le virus est essentiellement transmis lors des rapports sexuels. L'infection naturelle va induire chez 50 à 70 % des femmes infectées des taux faibles d'anticorps neutralisants spécifiques capables d'induire une protection partielle contre une nouvelle infection. La régression spontanée de l'infection et de lésions associées est médiée par une réponse immune cellulaire locale contre les protéines virales. En l'absence de contrôle de l'infection par le système immunitaire, sa persistance, la dérégulation de l'expression des gènes viraux, la prolifération cellulaire et l'accumulation de remaniements génétiques peuvent conduire après de nombreuses années aux lésions précancéreuses et au cancer.

### HPV et cancer

L'infection HPV est étiologiquement associée à 90 à 100 % des cancers du col de l'utérus, 90 % des cancers de l'anus, 70 % des cancers du vagin, 50 % des cancers du pénis, 40 % des cancers de la vulve et 20 à 60 % des cancers de l'oropharynx. Si les HPV sont responsables d'environ 5 % des cancers (hommes et femmes) à l'échelle mondiale, la fraction qui leur est attribuable est deux fois moins élevée (2,5 %) en Europe (8). Les cancers de l'anus et de l'oropharynx liés à HPV sont en augmentation dans les pays à forts revenus (9).

Le cancer du col de l'utérus est au quatrième rang des cancers de la femme au niveau mondial avec plus de 500 000 nouveaux cas par an et 250 000 décès (10). Il occupe la 11<sup>e</sup> place en France, avec une projection d'incidence pour 2015 de 2797 cas et 1 092 décès (11). La mise en place de programmes de dépistage des lésions précancéreuses par cytologie cervico-utérine a permis de diminuer son incidence en France comme dans de nombreux autres pays industrialisés. Ce dépistage complexe et onéreux est souvent irréalisable dans les pays en développement où la maladie est plus fréquente.

Les cancers de l'anus, de la vulve et du vagin sont plus rares et leur incidence est moins bien connue en France. Le nombre de cas annuel de cancers de l'anus, estimé à partir des données de certains registres, est d'environ 1100 cas (800 cas pour les femmes et 300 cas pour les hommes)<sup>1</sup> (source : INCa, données non publiées).

### Prévalence des infections à HPV et répartition des génotypes d'HPV dans les lésions précancéreuses et les cancers

Une quarantaine de génotypes différents sont susceptibles d'infecter le tractus ano-génital et se répartissent en HPV à faible risque et à haut risque en fonction de leur potentiel oncogène. Les génotypes 6 et 11, responsables des condylomes génitaux, sont classés parmi les génotypes à faible risque. Treize génotypes ont été considérés comme carcinogènes par l'International Agency for Research on Cancer (IARC) en fonction de leur prévalence dans les cancers du col de l'utérus (12).

L'estimation de la prévalence des génotypes d'HPV selon les lésions précancéreuses et les cancers est résumée dans le Tableau 3.

Les génotypes HPV 16 et 18 sont ceux les plus fréquemment associés aux cancers, en cause dans 50 à 60 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade<sup>2</sup> et 70 % des cancers du col de l'utérus (Tableau 3).

Les HPV 16 et 18 sont détectés dans environ 70 à 80 % des cancers anaux et 80-90 % des cancers de l'anus HPV-positifs. Ils sont aussi détectés dans 55 à 60 % des cancers du vagin, 48 % et 40 % respectivement des cancers du pénis et de la vulve.

Les HPV à haut risque, additionnels dans GARDASIL 9®, (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) par rapport à GARDASIL®, sont responsables d'environ 30 à 40% des lésions malpighiennes intra-épithéliales de

<sup>1</sup> Les taux bruts ont été obtenus à partir de la moyenne des taux bruts observés dans les départements : Calvados, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Tarn, Somme, Vendée entre 2003 et 2007.

<sup>2</sup> Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade : anciennement nommées lésions précancéreuses CIN2 et CIN3.

haut grade, 15 à 20 % des cancers du col, 18% des cancers du vagin, 4 à 11 % des cancers anaux, 10 à 14 % des cancers de la vulve et 9 % des cancers du pénis.

En revanche, ils ne contribuent qu'à environ 4 % des cancers de l'oropharynx chez l'homme.

## Prévalence des infections à HPV dus aux géotypes à haut risque 31, 33, 45, 52, 58 en France

En France, la distribution des géotypes d'HPV dans le col de l'utérus a été évaluée à partir de l'analyse de plus de 6 000 échantillons collectés en 2012 dans le cadre d'expérimentations de dépistage organisé du cancer du col mises en place dans plusieurs régions et analysés au Centre National de Référence des HPV (16). Il s'agissait de 3 023 frottis normaux, 1 070 frottis avec des lésions malpighiennes indéterminées (ASC-US), 1179 lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSILs), 867 lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSILs) et 50 suspicions de cancers invasifs.

Au moins un des géotypes présents dans le vaccin GARDASIL 9® était détecté dans 7,2 % des frottis normaux, 36,5 % des frottis ASC-US, 47,1% des frottis LSILs et 81% des frottis HSILs (cf. Tableau 3).

La distribution des géotypes varie également en fonction de l'âge : les HPV contenus dans le GARDASIL 9® sont identifiés dans les ASC-US deux fois plus fréquemment chez les femmes âgées de 25 à 40 ans que chez les femmes plus âgées (50 % et 25 %, respectivement). De même, dans les HSILs, on les détecte plus souvent chez les femmes âgées de 25 à 50 ans que chez les plus âgées (80 % et 65 %, respectivement). Leur répartition dans les LSILs est en revanche similaire aux environs de 50%, quel que soit l'âge des femmes.

Ainsi, si le vaccin GARDASIL 9® avait une efficacité de 100%, on observerait chez des femmes vaccinées avec GARDASIL 9® une réduction de 30 % des ASC-US contre seulement 20 % chez des femmes vaccinées avec GARDASIL®, de 50% des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade chez les femmes de moins de 40 ans contre seulement 28 % chez des femmes vaccinées avec GARDASIL® et de 80% des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade chez les femmes âgées de moins de 50 ans contre seulement 56 % chez des femmes vaccinées avec GARDASIL®.

Ainsi, dans une population correctement vaccinée, le taux d'ASC-US devrait diminuer d'un tiers, celui des LSILs devrait diminuer de près de 50%, et le taux de HSILs, lésions précurseurs du cancer invasif devrait diminuer de 80%. Une contribution similaire de gain de couverture avec le GARDASIL 9® a été observée par Serrano et al. (19).

Dans les cancers anaux, la distribution des géotypes d'HPV est peu documentée en France. Dans une étude multicentrique rétrospective portant sur 366 échantillons anatomo-cytologiques de cancers anaux collectés à partir de 2000, les HPV 16 et 18 étaient détectés dans 91% des cas (96% chez les femmes et 83% chez les hommes) (tableau 3). Le géotype HPV 33 était identifié comme géotype unique dans 3% des cas. HPV 52, identifié dans 5% des échantillons étaient associés à d'autres géotypes d'HPV de haut grade. Chez les personnes dont le statut VIH était documenté (n=98), le taux d'infections multiples par les HPV était plus élevé chez les personnes infectées par le VIH (56%), que chez celles avec un statut VIH négatif (19,6%,  $p<0.001$ ). HPV 52 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® était identifié dans 11,5% des personnes infectées par le VIH et 6,5% de celles séronégatives vis-à-vis du VIH (valeurs non statistiquement différentes) (18).

Tableau 3. Estimation de prévalence des géotypes d'HPV selon les lésions précancéreuses et les cancers.

Type de lésions	Géotypes HPV 16 et /ou 18 (%)*	Géotypes HPV 31/33/45/52/58 (%)*	Géotypes HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (%)*	Répartition géographique	Référence (commentaires)
Cancer du col de l'utérus (nota, 95% d'infection unique)	<b>71%</b>	<b>18 %</b>	<b>90%</b>	Données mondiales	13 (9000 cas)
	<b>76%</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	Données européennes	14 (5500 cancers testés, distribution pour les 8 HPV les plus fréquents)
	66%	15%	81%	Données USA	15 (Distribution des 7 HPV les plus fréquents)
Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade, nota, 40% d'infections multiples	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>60 à 94%</b>	Données Monde	13
	<b>61%</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	Données européennes	14 (3200 CIN2/3, distribution des 8 HPV les plus fréquents)
	56% ( 47% si ajusté sur l'âge)	33% (communication personnelle)	81% (communication personnelle)	Données France	16

Type de lésions	Génotypes HPV 16 et /ou 18 (%)*	Génotypes HPV 31/33/45/52/58 (%)*	Génotypes HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (%)*	Répartition géographique	Référence
<b>Cancers du vagin</b>	55-60%	ND	ND	Données Monde	17
	55%	18%	ND	Données USA	15
<b>Cancer de la vulve</b>	40%	ND	ND	Données Monde	17
	49 %	14%	ND	Données USA	15
<b>Cancers de l'anus</b>	70%-80%	6%	75-80%	Données Monde	17
	80% (même répartition hommes /femmes)	3,8% chez les hommes 10.8% chez les femmes	ND	Données USA	15
	78 %	7%	80%	Données France	18
<b>Cancer du pénis</b>	48%	9%	ND	Données USA	15
	<b>Cancer de l'oropharynx</b>	51% (femmes)	9.5% (femmes)*	ND	Données USA
64% (hommes)		4% (hommes)*			

\*: infections par un seul génotype ou en association avec plusieurs génotypes

## Efficacité du vaccin GARDASIL 9®

Les études ayant déterminé l'intérêt de GARDASIL 9® et conduit à l'Autorisation de Mise sur le marché de ces vaccins ont été :

- Des études d'efficacité et d'impact chez les femmes âgées de 16 à 26 ans et vaccinées selon un schéma à 3 doses,
- Des études d'immunogénicité chez les jeunes filles et les femmes de 9 à 26 ans (schéma à 2 et 3 doses, les filles et les garçons de 9 à 15 ans (schéma à 2 doses), les hommes de 16 à 26 ans (schéma à 3 doses)

L'efficacité du GARDASIL 9® a été évaluée par des études cliniques comparant les résultats observés en prévention des infections et maladies dues aux HPV6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 à ceux obtenus chez des populations vaccinées avec GARDASIL®. Il n'aurait pas été acceptable de conduire des études cliniques *versus* placebo car la vaccination HPV est recommandée et mise en place dans de nombreux pays pour protéger contre les infections et les maladies dues aux HPV.

## Efficacité du vaccin GARDASIL 9® comparée à celle du vaccin GARDASIL

### Vis-à-vis des génotypes HPV communs 6, 11, 16, 18

- L'étude pivot 001 randomisée en double aveugle a évalué notamment l'impact et l'immunogénicité du vaccin GARDASIL 9® chez 7 099 femmes de 16 à 26 ans vaccinées par 3 doses de vaccin GARDASIL 9® selon un schéma 0,2,6 mois par comparaison avec 7 105 femmes de même classe d'âge vaccinées selon le même schéma avec GARDASIL® (niveau de preuve scientifique 1)

Le suivi post-vaccinal a été de 42 à 54 mois concernant les données d'efficacité et de 42 mois vis-à-vis des données d'immunogénicité.

Gardasil 9 a montré une immunogénicité non inférieure à celle de Gardasil pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18. En conséquence l'efficacité clinique de Gardasil 9 contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 6, 11, 16 ou 18 est considérée comme comparable à celle de Gardasil.

De plus, comme le suggèrent les résultats de l'analyse d'impact réalisée dans le cadre de l'étude pivot (tableau 4), il est attendu un impact épidémiologique de GARDASIL 9® en termes de réduction de l'incidence des lésions dues aux HPV 6,11, 16,18 comparable à celui de GARDASIL® vis-à-vis :

- des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (CIN1), des lésions vulvaires et vaginales de bas grade (VIN1, VAIN1) ;
- des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus), des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales de haut grade (VIN2 et plus, VAIN2 et plus) ;
- des infections persistantes dues aux HPV 6,11, 16,18 ;
- des condylomes.

Tableau 4. Impact du vaccin GARDASIL 9® sur l'incidence des lésions dues aux HPV 6,11,16,18 au niveau cervical, vaginal, vulvaire et des condylomes chez des femmes de 16 à 26 ans vaccinées selon un schéma à 3 doses par comparaison à un groupe de femmes vaccinées avec GARDASIL® (suivi moyen de 40 mois après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose).

Endpoint	9vHPV Vaccine (N=7,099)				qHPV Vaccine (N=7,105)				Risk Reduction <sup>†</sup> (%)	95% CI
	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk		
HPV 6/11/16/18-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	5,883	6	18,582.5	0.0	5,898	7	18,631.7	0.0	14.1	(-184.8, 71.1)
Cervical Disease	5,823	1	17,059.4	0.0	5,832	3	17,123.4	0.0	66.5	(-203.4, 98.7)
CIN 1	5,823	0	17,059.9	0.0	5,832	2	17,123.4	0.0	100	(-248.5, 100)
CIN 2 or worse	5,823	1	17,059.4	0.0	5,832	1	17,127.2	0.0	-0.4	(≤ -999, 97.4)
Vulvar and Vaginal Disease	5,876	5	18,550.6	0.0	5,893	4	18,615.3	0.0	-25.4	(-394.3, 66.3)
Condylooma	5,876	5	18,550.6	0.0	5,893	1	18,618.7	0.0	-401.8	(≤ -999, 32.6)
VIN 1 or VaIN 1	5,876	0	18,560.3	0.0	5,893	2	18,618.6	0.0	100	(-248.3, 100)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	5,876	0	18,560.3	0.0	5,893	2	18,617.7	0.0	100	(-248.3, 100)
HPV 6/11-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	4,748	4	14,955.4	0.0	4,809	1	15,177.6	0.0	-305.9	(≤ -999, 47.1)
Cervical Disease	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	1	13,976.2	0.0	100	(≤ -999, 100)
CIN 1	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	0	13,976.2	0.0	NA	NA
CIN 2 or worse	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	1	13,976.2	0.0	100	(≤ -999, 100)
Vulvar and Vaginal Disease	4,744	4	14,930.2	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
Condylooma	4,744	4	14,930.2	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
VIN 1 or VaIN 1	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
HPV 6-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	4,748	4	14,955.4	0.0	4,809	1	15,177.6	0.0	-305.9	(≤ -999, 47.1)
Cervical Disease	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	1	13,976.2	0.0	100	(≤ -999, 100)
CIN 1	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	0	13,976.2	0.0	NA	NA
CIN 2 or worse	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	1	13,976.2	0.0	100	(≤ -999, 100)
Vulvar and Vaginal Disease	4,744	4	14,930.2	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
Condylooma	4,744	4	14,930.2	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
VIN 1 or VaIN 1	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
HPV 11-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	4,748	0	14,961.8	0.0	4,809	0	15,179.9	0.0	NA	NA
Cervical Disease	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	0	13,976.2	0.0	NA	NA
CIN 1	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	0	13,976.2	0.0	NA	NA
CIN 2 or worse	4,707	0	13,798.1	0.0	4,759	0	13,976.2	0.0	NA	NA
Vulvar and Vaginal Disease	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
Condylooma	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
VIN 1 or VaIN 1	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	4,744	0	14,936.6	0.0	4,805	0	15,161.0	0.0	NA	NA
HPV 16/18-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	5,769	2	18,223.5	0.0	5,792	6	18,302.4	0.0	66.5	(-87.2, 95.1)
Cervical Disease	5,715	1	16,761.0	0.0	5,732	2	16,850.8	0.0	49.7	(-542.2, 98.3)
CIN 1	5,715	0	16,761.5	0.0	5,732	2	16,850.8	0.0	100	(-249.1, 100)
CIN 2 or worse	5,715	1	16,761.0	0.0	5,732	0	16,854.6	0.0	NA	NA
Vulvar and Vaginal Disease	5,762	1	18,192.3	0.0	5,789	4	18,284.6	0.0	74.9	(-92.9, 99.0)
Condylooma	5,762	1	18,192.3	0.0	5,789	1	18,288.0	0.0	-0.5	(≤ -999, 97.4)
VIN 1 or VaIN 1	5,762	0	18,195.6	0.0	5,789	2	18,287.9	0.0	100	(-249.0, 100)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	5,762	0	18,195.6	0.0	5,789	2	18,287.0	0.0	100	(-249.0, 100)
HPV 16-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	4,807	0	15,191.2	0.0	4,871	6	15,396.4	0.0	100	(31.9, 100)
Cervical Disease	4,782	0	14,112.6	0.0	4,844	2	14,311.8	0.0	100	(-252.1, 100)
CIN 1	4,782	0	14,112.6	0.0	4,844	2	14,311.8	0.0	100	(-252.1, 100)
CIN 2 or worse	4,782	0	14,112.6	0.0	4,844	0	14,315.6	0.0	NA	NA
Vulvar and Vaginal Disease	4,800	0	15,165.5	0.0	4,868	4	15,381.1	0.0	100	(-13.1, 100)
Condylooma	4,800	0	15,165.5	0.0	4,868	1	15,384.6	0.0	100	(≤ -999, 100)
VIN 1 or VaIN 1	4,800	0	15,165.5	0.0	4,868	2	15,384.5	0.0	100	(-252.2, 100)
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	4,800	0	15,165.5	0.0	4,868	2	15,383.6	0.0	100	(-252.2, 100)
HPV 18-Related Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	5,434	2	17,155.6	0.0	5,478	0	17,321.5	0.0	NA	NA
Cervical Disease	5,386	1	15,794.7	0.0	5,420	0	15,955.4	0.0	NA	NA
CIN 1	5,386	0	15,795.2	0.0	5,420	0	15,955.4	0.0	NA	NA
CIN 2 or worse	5,386	1	15,794.7	0.0	5,420	0	15,955.4	0.0	NA	NA
Vulvar and Vaginal Disease	5,429	1	17,125.8	0.0	5,475	0	17,300.6	0.0	NA	NA
Condylooma	5,429	1	17,125.8	0.0	5,475	0	17,300.6	0.0	NA	NA
VIN 1 or VaIN 1	5,429	0	17,129.1	0.0	5,475	0	17,300.6	0.0	NA	NA
VIN 2/3 or VaIN 2/3 or worse	5,429	0	17,129.1	0.0	5,475	0	17,300.6	0.0	NA	NA

<sup>†</sup> Percent reduction in the qHPV vaccine group incidence that was observed in the 9vHPV vaccine group, computed as 100x(1 - (9vHPV incidence/qHPV incidence)).  
Subjects are counted once in each applicable endpoint category. A subject may appear in more than one category.  
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.  
n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Month 7.  
9vHPV = Nine-Valent Human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) Recombinant Vaccine; qHPV = Quadrivalent Human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine  
CI = Confidence interval; CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; HPV = Human papillomavirus; NA = Not available (i.e., not calculable); VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia.

Source : European Public Assessment Report GARDASIL 9®, 26 mars 2015.

- Efficacité de GARDASIL 9® comparée à un groupe placebo historique chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu 3 doses de GARDASIL 9® ou GARDASIL® selon un schéma 0, 2, 6 mois.

Une analyse consistant en l'évaluation de l'efficacité de GARDASIL 9® à prévenir les infections et les lésions cervicales, vulvaires et vaginales vis-à-vis des génotypes 6, 11, 16, 18 par rapport à un groupe placebo historique (issu des études cliniques du vaccin HPV quadrivalent) a été effectuée.

Dans un premier temps, l'efficacité de GARDASIL 9® a été estimée par rapport au groupe placebo historique. Dans un deuxième temps, la non-infériorité du pourcentage de réduction de risque (par rapport au placebo historique) dans le groupe GARDASIL 9® comparé au groupe GARDASIL® a été évaluée.

Vis-à-vis des infections HPV 16/18 persistantes à plus de 6 mois cervicales, vulvaires, et vaginales, l'efficacité de GARDASIL 9® n'est pas inférieure à celle de GARDASIL® (Tableau 5).

Tableau 5. Analyse de non infériorité : GARDASIL 9® versus GARDASIL® vis-à-vis des génotypes d'HPV 16 et 18 dans la prévention des infections persistantes à plus de 6 mois des lésions cervicales, vaginales et vulvaires (suivi médian de 40 mois après la dose vaccinale 3 (population per protocole)

Endpoint	9vHPV Vaccine (N=7,099)		qHPV Vaccine (N=7,105)		Difference in RRh (95% CI) (9vHPV – qHPV)
	Cases (Incidence) <sup>1</sup>	RRh <sup>2</sup> (95% CI)	Cases (Incidence) <sup>1</sup>	RRh <sup>3</sup> (95% CI)	
HPV 16/18-Related Persistent Infection, Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	47 (0.26)	93.5% (91.5%, 95.3%)	75 (0.41)	89.8% (87.0%, 92.0%)	3.8% (0.8%, 7.2%)

<sup>1</sup> Rate per 100 person-years at risk.  
<sup>2</sup> Percent reduction in the historical placebo group incidence that was observed in the 9vHPV vaccine group, computed as  $100 \times (1 - (9vHPV \text{ incidence}/4.0))$ .  
<sup>3</sup> Percent reduction in the historical placebo group incidence that was observed in the qHPV vaccine group, computed as  $100 \times (1 - (qHPV \text{ incidence}/4.0))$ .  
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.  
9vHPV = Nine-Valent Human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) Recombinant Vaccine; qHPV = Quadrivalent Human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.  
HPV = Human papillomavirus; RRh = Risk reduction relative to historical placebo (in percent).

Source : European Public Assessment Report GARDASIL 9®, 26 mars 2015

### Vis-à-vis des génotypes HPV à haut risque additionnels 31, 33, 45, 52, 58

L'efficacité de GARDASIL 9® en prévention des lésions et des infections persistantes dus aux génotypes additionnels d'HPV 31,33,45,52,58 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans a été évaluée au cours de la même étude contrôlée en double aveugle, randomisée contre comparateur actif (GARDASIL), que celle prise en compte pour évaluer l'efficacité de GARDASIL 9® vis-à-vis des génotypes 6,11,16,18. Un total de 14 204 femmes primo-vaccinées avec GARDASIL 9® (N=7 099) ou GARDASIL (N = 7 105) ont été suivies jusqu'à 67 mois après la 3ème dose avec une durée médiane de 43 mois après la 3ème dose (1).

L'efficacité de GARDASIL 9® , comparée à celle du vaccin GARDASIL en prévention de l'ensemble des lésions CIN2/3, VIN2/3, VaIN2/3, du cancer du col de l'utérus, du cancer de la vulve, du cancer du vagin et des dysplasies anales intraépithéliales dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 était de 97,4 % [85 ;99,9].

Vis à vis des lésions CIN2+, l'efficacité était de 97,1% (83,5 ;99,9) et atteignait 100% [39,4 ;100] en prévention des lésions CIN3 (Tableau 6).

Tableau 6. Analyse de l'efficacité de GARDASIL 9® en prévention des infections et maladies dues aux types d'HPV à haut risque 31,33,45,52,58 dans la population per-protocol de femmes âgées de 16 à 26 ans

Critères cliniques d'évaluation	Gardasil 9 N=7099		Vaccin qHPV N=7105		%Efficacité** (IC à 95 %)
	n	Nombre de cas*	N	Nombre de cas*	
CIN 2/3, AIS, Cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancer de la vulve, et Cancer du vagin dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 <sup>a</sup>	6016	1	6017	38	97,4 (85,0 ; 99,9)
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58- <sup>a</sup> CIN2 dues aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5949	1	5943	35	97,1 (83,5 ; 99,9)
	5949	1	5943	32	96,9 (81,5 ; 99,8)
CIN3 dues HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5949	0	5943	7	100 (39,4 ; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 dues aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5 ; 100,0)
Infection persistante ≥6 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 <sup>§</sup>	5941	41	5955	946	96,0 (94,6 ; 97,1)
Infection persistante ≥12 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 <sup>¶</sup>	5941	23	5955	657	96,7 (95,1 ; 97,9)
Frottis anormal de type ASC US avec test HPV HR positif ou frottis anormal de grade supérieur, dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 <sup>#</sup>	5883	37	5882	506	92,9 (90,2 ; 95,1)
Conisation du col de l'utérus due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 <sup>†</sup>	6013	4	6014	41	90,2 (75,0 ; 96,8)

<sup>†</sup>La population PPE incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude et étant naïfs (PCR -négatifs et séronégatifs) à l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) (Types 31, 33, 45, 52 et 58) avant la première dose, et qui sont restés PCR-négatifs au(x) types(s) d'HPV concerné(s) jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7<sup>ème</sup> mois).

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui a reçu au moins une injection.

n = nombre de sujets contribuant à l'analyse.

<sup>§</sup>Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 2 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois).

<sup>¶</sup>Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 3 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois).

<sup>#</sup>test de Papanicolaou.

IC= Intervalle de Confiance.

ASC-US= Atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical squamous cells of undetermined significance).

HR=Haut Risque.

\* Nombre de sujets ayant eu au moins une visite de suivi après le 7<sup>ème</sup> mois.

\*\* Les sujets étaient suivis jusqu'à 67mois après la troisième dose (médiane de 43 mois après la 3<sup>ème</sup> dose).

<sup>a</sup> Aucun cas de cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, cancer vulvaire ou vaginal n'a été diagnostiqué dans la population PPE.

<sup>†</sup> Conisation à froid ou à l'anse diathermique.

Source : Résumé des caractéristiques du produit GARDASIL 9®, 28/08/2016.

GARDASIL 9® a permis de réduire le taux d'infections persistantes dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 détectées à plus de 6 mois et plus de 12 mois, avec une efficacité de 96,0 % (94,6 ; 97,1) et 96,7 % (95,1 ; 97,9), respectivement.

L'efficacité de GARDASIL 9® comparé à GARDASIL a été de 90,2% (75,0 ; 96,8) vis-à-vis des conisations du col de l'utérus pour des lésions dues aux HPV31,33, 45, 52, 58 ; ces conisations ont été réalisées lors d'infection persistante détectée dans les échantillons (frottis cervico-utérin) lors de 3 visites consécutives ou à plus de 6 mois d'intervalle.

### **Efficacité de CERVARIX® et GARDASIL 9®**

En l'absence d'essai comparatif avec le vaccin HPV bivalent 16,18 (CERVARIX®), il n'a pas été possible de comparer l'efficacité des vaccins GARDASIL 9® et CERVARIX®. Cependant les vaccins GARDASIL® et CERVARIX® avaient montré leur efficacité vis-à-vis des lésions CIN2 et plus liés aux génotypes 16,18.

### **Protection croisée limitée des vaccins CERVARIX® et GARDASIL® en prévention des maladies et des infections persistantes associées aux génotypes additionnels 31, 33,45, 52, 58**

Comparé à un placebo, les vaccins CERVARIX® et GARDASIL® ont montré une efficacité croisée limitée dans la prévention des lésions CIN2/3 ou des adénocarcinomes *in situ* dus à HPV31 de respectivement 87,5% (IC 95% : 68,3 ; 96,7) et 55,6% (IC 95% : 26,2 ; 74,1) (Tableaux 7, 8).

Seul le vaccin CERVARIX® a montré une efficacité dans la prévention des lésions CIN2+ dus aux HPV33 et 45. Elle est de 68,3% (IC 95% : 39,7 ; 84,4) et 81.9% (IC 95% : 17 ; 98,1), respectivement.

Tableau 7. Efficacité du vaccin CERVARIX® vis-à-vis des infections persistantes et des lésions CIN2+ dus aux HPV 31,33,45,52,58 chez 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans, sans tenir compte de leur statut HPV (sérologie ou test ADN à l'inclusion : étude de phase III, en double aveugle, randomisées contre placebo), après un suivi moyen de 40 mois.

ATP <sup>(1)</sup>						
Type d'HPV	Infection persistante à 6 mois			CIN2+		
	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)	Cervarix	Contrôle	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n		n	n	
<b>Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)</b>						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0 ; 82,9)	5	40	87,5% (68,3 ; 96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6 ; 59,9)	13	41	68,3% (39,7 ; 84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0 ; 17,2)	3	8	62,5% (<0 ; 93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0 ; 21,0)	24	33	27,6% (<0 ; 59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0 ; 7,7)	15	21	28,5% (<0 ; 65,7)
<b>Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)</b>						
HPV-39	175	184	4,8% (<0 ; 23,1)	4	16	74,9% (22,3 ; 93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1 ; 83,9)	2	11	81,9% (17,0 ; 98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0 ; 23,8)	1	5	80,0% (<0 ; 99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0 ; 21,9)	11	15	26,8% (<0 ; 69,6)
<b>Autres types</b>						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6 ; 27,9)	21	46	54,4% (22,0 ; 74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0 ; 13,1)	7	13	46,1% (<0 ; 81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0 ; 19,6)	7	16	56,4% (<0 ; 84,8)
n= nombre de cas						
<sup>(1)</sup> ATP : inclut les femmes ayant reçu 3 doses de vaccin, avec, pour le type d'HPV considéré dans l'analyse, un test ADN négatif au mois 0 et au mois 6.						
Les limites de l'intervalle de confiance (IC) encadrant les valeurs de l'efficacité du vaccin ont été calculées. Quand la valeur zéro est incluse, c'est-à-dire quand la limite inférieure de l'IC est <0, l'efficacité n'est pas considérée comme statistiquement significative.						
L'efficacité vis-à-vis des CIN3 a seulement été démontrée pour l'HPV-31 et il n'y avait aucune preuve de protection vis-à-vis des AIS quel que soit le type d'HPV.						

Source : Résumé des Caractéristiques de CERVARIX®, 18/08/2016.

Tableau 8. Protection croisée du vaccin GARDASIL® administré selon un schéma à 3 doses chez 17 599 femmes de 16 à 26 ans, négatives vis-à-vis du type d'HPV analysé, en prévention des lésions CIN de tout grade et après un suivi médian de 3,7 ans (données combinées d'efficacité).

Naïves à ≥ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation	Gardasil	Placebo	Efficacité (%)	IC à 95%
	Nombre de cas	Nombre de cas		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 types d'HPV non ciblés par le vaccin <sup>  </sup>	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1%	<0 - 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0%	<0 - 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7%	<0 - 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5%	<0 - 61,0 <sup>†</sup>
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)	34	46	25,9%	<0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0 - 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0%	<0 - 60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9%	<0 - 76,8 <sup>†</sup>
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0 - 48,5 <sup>†</sup>
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0 - 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.

<sup>‡</sup> L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31

<sup>§</sup> L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58

<sup>||</sup> Inclut les types d'HPV non ciblés par le vaccin et génotypés: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59

Source : Résumé des Caractéristiques de GARDASIL®, 28/06/2016

Il n'a pas été montré d'efficacité croisée vis-à-vis des autres HPV à haut risque additionnels que ce soit avec les vaccins CERVARIX® ou GARDASIL®.

## Immunogénicité du vaccin GARDASIL 9®

### Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma en 3 doses (0, 2, 6 mois) vis-à-vis des génotypes communs 6, 11, 16,18 inclus dans GARDASIL®

L'immunogénicité de GARDASIL 9® et du vaccin GARDASIL® pour les types d'HPV 6, 11, 16 et 18 a été évaluée chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans, chez des jeunes filles âgées de 9 à 15 ans et chez des hommes âgés de 16 à 26 ans.

Une analyse statistique de non infériorité a été menée au 7ème mois comparant les Moyennes Géométriques des Titres (MGT) des anticorps anti-HPV 6, 11, 16, et 18, établies par cLIA<sup>3</sup>, entre les sujets qui ont reçu GARDASIL 9® et les personnes qui ont reçu GARDASIL®. Les réponses immunitaires, mesurées par les MGT d'anticorps, pour GARDASIL 9® étaient non inférieures vis-à-vis des génotypes d'HPV communs 6,11,16,18 aux réponses immunitaires pour GARDASIL® (Tableau 9).

<sup>3</sup> Competitive Luminox ImmunoAssay.

Tableau 9. Comparaison des réponses immunitaires (établies par technique de compétitive Luminex ImmunoAssay [cLIA]) entre GARDASIL 9® et GARDASIL® (qHPV) pour les HPV 6,11,16,18 dans la population de filles âgées de 9 à 15 ans et des femmes et des hommes âgés de 16 à 26 ans.

POPULATION	Gardasil 9		Vaccin qHPV		Gardasil 9/Vaccin qHPV	
	N (n)	MGT (IC à 95 %)	N (n)	MGT (IC à 95 %)	MGT Ratio	(IC à 95 %)¶
		mMU <sup>§</sup> /mL		mMU <sup>§</sup> /mL		
<b>Anti-HPV 6</b>						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (273)	1679,4 (1518,9 ; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2 ; 1736,3)	1,07	(0,93 ; 1,23)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6792 (3993)	893,1 (871,7 ; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2 ; 896,8)	1,02	(0,99 ; 1,06) <sup>¶</sup>
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (228)	758,3 (665,9 ; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0 ; 690,3)	1,23	(1,04 ; 1,45) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (273)	1315,6 (1183,8 ; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2 ; 1576,5)	0,93	(0,80 ; 1,08)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6792 (3995)	666,3 (649,6 ; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2 ; 851,4)	0,80	(0,77 ; 0,83) <sup>¶</sup>
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (228)	681,7 (608,9 ; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5 ; 865,3)	0,89	(0,76 ; 1,04) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 16</b>						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (276)	6739,5 (6134,5 ; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8 ; 7625,5)	0,97	(0,85 ; 1,11) <sup>¶</sup>
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6792 (4032)	3131,1 (3057,1 ; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3 ; 3232,7)	0,99	(0,96 ; 1,03) <sup>¶</sup>
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (234)	3924,1 (3513,8 ; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4 ; 4247,0)	1,04	(0,89 ; 1,21) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
Filles âgées de 9 à 15 ans	300 (276)	1956,6 (1737,3 ; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2 ; 2057,3)	1,08	(0,91 ; 1,29) <sup>¶</sup>
Femmes âgées de 16 à 26 ans	6792 (4539)	804,6 (782,7 ; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2 ; 697,7)	1,19	(1,14 ; 1,23) <sup>¶</sup>
Hommes âgés de 16 à 26 ans	249 (234)	884,3 (766,4 ; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0 ; 915,7)	1,12	(0,91 ; 1,37) <sup>¶</sup>

\*La population PPI incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans le temps définis, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude, répondant aux critères prédéfinis durant l'intervalle de temps entre la visite du 6<sup>ème</sup> mois et celle du 7<sup>ème</sup> mois, étant séronégatifs aux type(s) d'HPV concerné(s) (Types 6, 11, 16 et 18) avant la première dose, et pour les femmes âgées de 16 à 26 ans étant PCR-négatives aux types d'HPV concernés avant la première dose jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7<sup>ème</sup> mois).

<sup>§</sup>mMU = milli-Merck unités.

<sup>¶</sup>valeur p < 0,001.

<sup>#</sup>La démonstration de non infériorité nécessitait que la limite inférieure de l'IC à 95% du ratio des MGT soit supérieure à 0,67.

IC = intervalle de confiance.

MGT = moyenne géométrique des titres.

cLIA = compétitive Luminex Immunoassay.

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui a reçu au moins une injection.

n = nombre de sujets contribuant à l'analyse.

Source : Résumé des Caractéristiques de GARDASIL9, 28/06/2016 (1).

### **Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma en 3 doses (0, 2, 6 mois) vis-à-vis des génotypes 6,11,16,18,31,33,45,52,58**

GARDASIL 9® a induit une réponse immunitaire robuste d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58 mesurée au 7<sup>e</sup> mois chez les filles et garçons âgés de 9 à 15 ans, les femmes âgées de 16 à 26 ans : 99,6 % à 100 % des personnes qui ont reçu GARDASIL 9® sont devenues séropositives contre les 9 types d'HPV vaccinaux au 7<sup>e</sup> mois dans tous les groupes testés. Les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans que chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, et plus élevées chez les garçons que chez les filles et les femmes (Tableau 10).

Tableau 10. Réponses immunitaires de GARDASIL 9® (données agrégées) en termes de Moyenne géométrique des Titres d'anticorps mesurés par test cLIA au 7<sup>e</sup> mois dans la population de filles et garçons âgés de 9 à 15 ans, de femmes âgées de 16 à 26 ans vaccinée selon un schéma à 3 doses.

Population	N	n	MGT (IC à 95 %) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>Anti-HPV 6</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2349	1744,6 (1684,7 ; 1806,7)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1055	2085,3 (1984,2 ; 2191,6)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4321	893,7 (873,5 ; 914,3)
<b>Anti-HPV 11</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2350	1289,7 (1244,3 ; 1336,8)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1055	1469,2 (1397,7 ; 1544,4)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4327	669,3 (653,6 ; 685,4)
<b>Anti-HPV 16</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2405	7159,9 (6919,7 ; 7408,5)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1076	8444,9 (8054,2 ; 8854,5)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4361	3159,0 (3088,6 ; 3231,1)
<b>Anti-HPV 18</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2420	2085,5 (2002,2 ; 2172,3)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1074	2620,4 (2474,3 ; 2775,2)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4884	809,9 (789,2 ; 831,1)
<b>Anti-HPV 31</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2397	1883,3 (1811,3 ; 1958,1)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1069	2173,5 (2057,0 ; 2296,6)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4806	664,8 (647,4 ; 682,6)
<b>Anti-HPV 33</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2418	960,6 (927,5 ; 994,9)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1076	1178,6 (1120,9 ; 1239,4)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	5056	419,2 (409,6 ; 429,1)
<b>Anti-HPV 45</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2430	728,7 (697,6 ; 761,2)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1079	841,7 (790,0 ; 896,7)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	5160	254,1 (247,0 ; 261,5)
<b>Anti-HPV 52</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2426	978,2 (942,8 ; 1015,0)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1077	1062,2 (1007,2 ; 1120,2)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4792	382,4 (373,0 ; 392,0)
<b>Anti-HPV 58</b>			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2397	1306,0 (1259,8 ; 1354,0)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1072	1545,8 (1470,6 ; 1624,8)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4818	489,2 (477,5 ; 501,2)

\*La population PPI incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans le temps définis, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude, répondant aux critères prédéfinis durant l'intervalle de temps entre la visite du 6<sup>ème</sup> mois et celle du 7<sup>ème</sup> mois, étant séronégatifs aux type(s) d'HPV concerné(s) (Types 6, 11, 16 et 18) avant la première dose, et pour les femmes âgées de 16 à 26 ans étant PCR- négatives aux types d'HPV concernés avant la première dose jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7<sup>ème</sup> mois).

§mMU = milli-Merck unités

cLIA = compétitive Luminex Immunoassay

IC = intervalle de confiance

MGT = moyenne géométrique des titres

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui a reçu au moins une injection

n = nombre de sujets contribuant à l'analyse

Source : Résumé des Caractéristiques de GARDASIL9, 28/06/2016 (1).

Dans une étude de phase III ouverte multicentrique, les MGT des anticorps anti-HPV au 7<sup>e</sup> mois chez les garçons et les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 26 ans étaient comparables aux MGT des anticorps anti-HPV chez les femmes âgées de 16 à 26 ans pour les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (niveau de preuve scientifique 2) (Tableau 11).

En ciblant uniquement les HPV 6,11,16 et 18 communs entre GARDASIL 9® et GARDASIL®, les MGT des anticorps anti-HPV chez les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 26 ans étaient comparables aux MGT des anticorps anti-HPV obtenues chez des hommes de même classe d'âge ayant reçu GARDASIL® selon un schéma à 3 doses (niveau de preuve scientifique 3). Ces résultats appuient l'efficacité de GARDASIL 9® dans la population masculine.

Tableau 11. Réponses immunitaires de GARDASIL 9® en termes de Moyenne géométrique des Titres d'anticorps mesurés par test cLIA au 7<sup>e</sup> mois dans la population de femmes âgées de 16 à 26 ans et d'hommes hétérosexuels de 16 à 26 ans vaccinés selon un schéma à 3 doses.

Assay	Males 16 to 26 Years of Age (N = 1,103)		Females 16 to 26 Years of Age (N = 1,099)		Males 16 to 26/ Females 16 to 26	
	n	GMT mMU/mL	n	GMT mMU/mL	GMT Ratio	95% CI*
Anti-HPV 6	847	782.0	708	703.9	1.11	(1.02, 1.21)
Anti-HPV 11	851	616.7	712	564.9	1.09	(1.00, 1.19)
Anti-HPV 16	899	3346.0	781	2788.3	1.20	(1.10, 1.30)
Anti-HPV 18	906	808.2	831	679.8	1.19	(1.08, 1.31)
Anti-HPV 31	908	708.5	826	570.1	1.24	(1.13, 1.37)
Anti-HPV 33	901	384.8	853	322.0	1.19	(1.10, 1.30)
Anti-HPV 45	909	235.6	871	185.7	1.27	(1.14, 1.41)
Anti-HPV 52	907	386.8	849	335.2	1.15	(1.05, 1.26)
Anti-HPV 58	897	509.8	839	409.3	1.25	(1.14, 1.36)

\* p-value <0.001

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination

n = Number of individuals contributing to the analysis

GMT = Geometric mean titre; mMU = milli-Merck units; CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus

Source : Résumé des Caractéristiques de GARDASIL9, 28/06/2016 (1).

Par ailleurs, une étude de phase III ouverte multicentrique a évalué les réponses en anticorps vis-à-vis des génotypes 6,11,16,18,31,33,45,52,58 chez des hommes hétérosexuels et des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes âgés de 16 à 26 ans et vaccinés avec GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses (0,2,6 mois). Les MGT des anticorps anti-HPV au 7<sup>e</sup> mois après l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose vaccinale chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes étaient plus faibles que celles observées chez les hommes hétérosexuels (Tableau 12). Cependant aucune différence dans le taux de séroconversion vis-à-vis des 9 génotypes n'a été observée au sein de ces 2 populations avec un taux de séroconversion supérieur à 99 %.

Tableau 12. Réponses immunitaires de GARDASIL 9® en termes de Moyenne géométrique des Titres d'anticorps mesurés par test cLIA au 7<sup>e</sup> mois dans la population d'hommes hétérosexuels (HM) et d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (MSM) de 16 à 26 ans vaccinés selon un schéma à 3 doses.

Assay	HM 16 to 26 Years of Age (N = 1,103)			MSM 16 to 26 Years of Age (N = 313)		
	n	GMT mMU/m L	95% CI	n	GMT mMU/m L	95% CI
Anti-HPV 6	847	782.0	(738.0, 828.7)	164	568.9	(498.7, 649.0)
Anti-HPV 11	851	616.7	(582.4, 653.0)	165	437.7	(384.4, 498.5)
Anti-HPV 16	899	3346.0	(3158.9, 3544.1)	212	2294.0	(2037.8, 2582.5)
Anti-HPV 18	906	808.2	(754.9, 865.4)	220	608.1	(529.4, 698.5)
Anti-HPV 31	908	708.5	(662.7, 757.6)	227	420.7	(368.0, 480.9)
Anti-HPV 33	901	384.8	(362.5, 408.4)	230	252.3	(224.2, 283.8)
Anti-HPV 45	909	235.6	(219.0, 253.6)	232	157.5	(136.2, 182.2)
Anti-HPV 52	907	386.8	(363.4, 411.6)	232	233.1	(206.0, 263.7)
Anti-HPV 58	897	509.8	(479.9, 541.6)	223	319.8	(283.2, 361.0)

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one vaccination  
n = Number of individuals contributing to the analysis  
GMT = Geometric mean titre; mMU = milli-Merck units; CI = Confidence interval; HPV = Human papillomavirus

Source : EPAR GARDASIL9, 28/03/2015

### Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma 2 doses chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 14 ans [1]

Le Protocole 010 du développement du vaccin GARDASIL 9® a mesuré les réponses en anticorps aux 9 types d'HPV après une vaccination par GARDASIL 9® dans les cohortes suivantes :

- filles et garçons âgés de 9 à 14 ans recevant 2 doses à 6 ou 12 mois d'intervalle (+/- 1 mois) ;
- filles âgées de 9 ans à 14 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois) ;
- femmes âgées de 16 à 26 ans recevant 3 doses (à 0, 2, 6 mois).

Un mois après la dernière dose du schéma concerné, entre 97, 9% et 100% des personnes de tous les groupes sont devenues séropositifs pour les anticorps contre les 9 types d'HPV vaccinaux. Les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons qui avaient reçu 2 doses de GARDASIL 9® (à 0, 6 mois ou 0, 12 mois) que chez les filles et les femmes âgées de 16 à 26 ans qui avaient reçu 3 doses de GARDASIL 9® (à 0, 2, 6 mois) pour chacun des 9 types d'HPV vaccinaux. L'efficacité d'un schéma en 2 doses de GARDASIL 9® a été déduite par extrapolation de ces données d'immunogénicité.

Dans la même étude, chez les filles et les garçons âgés de 9 à 14 ans, les MGT un mois après la dernière dose de vaccin avaient de valeurs plus faibles pour certains types vaccinaux après un schéma 2 doses qu'après un schéma 3 doses (les types HPV concernés étaient les types HPV 18, 31,

45 et 52 après un schéma 0, 6 mois et le type HPV 45 après un schéma 0, 12 mois). La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

La durée de protection d'un schéma en 2 doses n'est à ce jour pas établie.

### **Persistance de la réponse immunitaire à GARDASIL 9® [1]**

La persistance de la réponse en anticorps à la suite d'un schéma complet de vaccination avec GARDASIL 9® est à l'étude dans un sous-groupe de sujets qui sera suivi pendant au moins 10 ans après la vaccination en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité.

Chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans (Protocole 002), la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée jusqu'à 3 ans au moins ; en fonction du type d'HPV, 93 à 99 % des sujets étaient séropositifs.

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans (Protocole 001), la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée jusqu'à 3,5 ans au moins ; en fonction du type d'HPV, 78 à 98 % des sujets étaient séropositifs. L'efficacité a été maintenue jusqu'à la fin de l'étude chez tous les sujets quel que soit leur statut sérologique pour les types d'HPV vaccinaux (jusqu'à 67 mois après la 3<sup>e</sup> dose ; durée médiane de suivi de 43 mois après la 3<sup>e</sup> dose).

Les MGTs pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18 étaient numériquement comparables chez les sujets qui ont reçu le vaccin GARDASIL® ou GARDASIL 9® au minimum durant 3,5 ans.

### **Remplacements génotypiques**

Les données actuelles provenant d'études cliniques avec des vaccins déjà commercialisés ne montrent pas de remplacements génotypiques vaccinaux par des génotypes non vaccinaux (20).

### **Réponse immunitaire de GARDASIL 9® après un schéma complet de GARDASIL**

L'immunogénicité de GARDASIL 9® selon un schéma en 3 doses a été évaluée chez des jeunes filles et femmes âgées de 12 à 26 ans qui avaient été précédemment vaccinées avec le vaccin GARDASIL selon un schéma en 3 doses avec un intervalle d'au moins 12 mois entre la fin du schéma de vaccination avec le vaccin GARDASIL® et le début de la vaccination GARDASIL 9® (21).

La séropositivité aux HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 était comprise entre 98,3 et 100 % au 7<sup>e</sup> mois dans la population per-protocol ayant reçu GARDASIL 9®.

Les MGT des anticorps anti-HPV de types 6, 11, 16 et 18 étaient plus élevées dans la population ayant reçu le GARDASIL 9® que dans la population qui n'avait pas reçu précédemment le vaccin GARDASIL®, alors que les MGT des titres des anti-HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 étaient plus basses.

La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

## Sécurité du vaccin

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi de GARDASIL 9® s'appuie sur les données cliniques à ce jour disponibles ainsi que celles issues de la pharmacovigilance et de la littérature.

### Au cours du développement du vaccin GARDASIL 9®

La tolérance de ce vaccin administré selon un schéma en 3 doses a été évaluée dans sept études cliniques incluant plus de 23 000 sujets des deux sexes d'âge compris entre 9 et 26 ans. Un total de 15 776 (5 281 âgés de 9 à 15 ans et 10 495 âgés de 16 à 26 ans) et de 7 391 personnes, a reçu au moins une dose de GARDASIL 9® et de GARDASIL®, respectivement (21,22,23).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont identiques à ceux d'autres vaccins couramment indiqués chez les adolescents et jeunes adultes. Il s'agit de réactions attendues bénignes et transitoires telles qu'une douleur au site d'injection (de 70 à 90 %), de céphalées (de 10 à 20 %), de fièvre (de 5 à 8 %) et de nausées (2-5 %). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de fréquence de survenue des effets indésirables entre le groupe vacciné par GARDASIL 9® et celui vacciné par GARDASIL® à l'exception de celle d'un gonflement local (47.8 % vs 36.0%, p=0,003, respectivement), chez les jeunes filles d'âge compris entre 9 et 15 ans.

Parmi la totalité des cas graves rapportés au cours du développement clinique, ont été observés :

- cinq cas d'évolution fatale jugé non imputable à la vaccination ;
- cinq cas graves<sup>4</sup> d'évolution favorable jugés comme possiblement liés à la vaccination (fièvre, allergie au vaccin, crise d'asthme, céphalées et angine [amygdalite]) ;
- cinq cas de leucémie (4 cas dans le groupe GARDASIL 9® vs 1 cas dans le groupe GARDASIL®) dont l'analyse par l'Agence européenne du médicament (EMA) n'a pas permis de mettre en évidence une association causale entre la vaccination et ce type d'affections hématologiques en raison de l'absence de connaissances suffisantes.

L'analyse de ces observations par l'Agence européenne du médicament, en l'absence de connaissances suffisantes, n'a pas permis de mettre en évidence une association entre la vaccination et ce type d'affections hématologiques (1).

### Données de sécurité post-commercialisation du vaccin GARDASIL 9®

L'évaluation des données internationales de pharmacovigilance liées à l'utilisation du GARDASIL 9® sur une période d'une année de commercialisation dans le monde a permis d'estimer un taux de notification d'événements indésirables de 29,6/100 000 doses vaccinales et de 0,6/100 000 pour les réactions secondaires ayant conduit à une hospitalisation du sujet vacciné. Aucun cas de leucémie n'a été colligé durant cette période d'analyse.

L'analyse des données de tolérance disponibles à ce jour met en évidence un profil d'innocuité rassurant quel que soit le sexe. Une surveillance renforcée sera assurée par l'ANSM comme pour tous les vaccins récents (24).

## Co-administration du vaccin GARDASIL 9®

L'interaction du vaccin GARDASIL 9® avec l'administration d'autres vaccins a été évaluée au cours du développement du vaccin. Une première étude conduite chez 1053 adolescents (filles et garçons) de 11 à 15 ans a évalué la co-administration de la 1<sup>ère</sup> dose de GARDASIL 9® avec le vaccin dTPca. Une seconde étude conduite chez 1 237 adolescents du même âge a évalué la co-administration de la 1<sup>ère</sup> dose de GARDASIL 9® avec le vaccin dTca. Pour ces 2 études, aucune interférence immunologique significative en termes d'immunogénicité n'a été observée vis-à-vis des composants de chaque vaccin par comparaison aux groupes d'adolescents qui ont reçu les vaccins dTPca ou dTca un mois après la 1<sup>ère</sup> dose de GARDASIL 9® (1).

Toutefois, la fréquence d'effets locaux (douleur au site d'injection, érythème, gonflement) et généraux (céphalées, fièvre) était plus élevée lors de l'administration concomitante du vaccin GARDASIL 9® avec les vaccins dTca ou dTPca que lors de l'administration non concomitante de ces vaccins. Néanmoins la différence de fréquence de ces effets était inférieure à 10 %.

---

<sup>4</sup> Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité, ou une incapacité, ou provoquant une hospitalisation.

Aucune interférence immunologique n'a été également observée lors de l'administration concomitante de la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin GARDASIL 9® et d'une dose de vaccin tétravalent méningocoques.

Par ailleurs, l'utilisation de contraceptifs hormonaux ne modifie pas la réponse immunitaire spécifique à GARDASIL 9®.

## Données de couverture vaccinale en France

Le suivi de la couverture vaccinale (CV) vis-à-vis des vaccins HPV est réalisé à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (CnamTS/Santé publique France) chez les jeunes filles éligibles à la vaccination, soit les jeunes filles nées depuis 1993 (14 ans en 2007).

Au 31 décembre 2015, la couverture vaccinale (CV) des jeunes filles nées en 2000, pour au moins une dose, à 15 ans (mesurée à la date anniversaire) était de 20,4 %. Le niveau est en très légère progression par rapport à celui des jeunes filles nées en 1999 mais reste inférieur de plus de 10 points aux niveaux de couverture vaccinale qui avaient été atteints pour les jeunes filles nées entre 1994 et 1996 (Tableau 13). A noter que, quelle que soit l'année de naissance, moins d'une jeune fille sur 3 a reçu au moins une dose à l'âge de 15 ans.

Tableau 13 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une et trois doses, selon l'âge à la vaccination (date anniversaire) et la cohorte de naissance

Année de naissance	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Année des 15 ans	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Couverture 1 dose à 15 ans	22	31,4	31,3	31	22,5	20,2	19,2	20,4
Année des 16 ans	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Couverture 3 doses à 16 ans	22,2	28,4	27,1	24,3	18,6	16,3	13,7	-

Source : EGB, mise à jour au 31/12/15

Lorsque l'on regarde plus précisément la CV selon l'âge à la vaccination pour les cohortes de jeunes filles nées entre 1998 et 2000 (cohortes les plus récentes pour lesquelles la CV de rattrapage est disponible), on constate que les jeunes filles ont été majoritairement vaccinées à l'âge recommandé pour la vaccination de routine, et dans une moindre mesure dans le cadre du rattrapage (Tableau 14).

Tableau 14 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose, selon l'âge à la vaccination (date anniversaire) et la cohorte de naissance

	Cohorte 1998 (N = 2827)	Cohorte 1999 (N=2936)	Cohorte 2000 (N=3331)
Année des 10 ans	0,1%	0,0%	0,1%
Année des 11 ans	0,0%	0,1%	0,0%
Année des 12 ans	0,3%	0,3%	2,6%
Année des 13 ans	2,9%	5,2%	8,9%*
Année des 14 ans	16,8%*	13,6%*	8,7%*
Année des 15 ans	8,9%	7,0%	3,0%
Année des 16 ans	4,5%		

\* Age recommandé pour la vaccination en routine

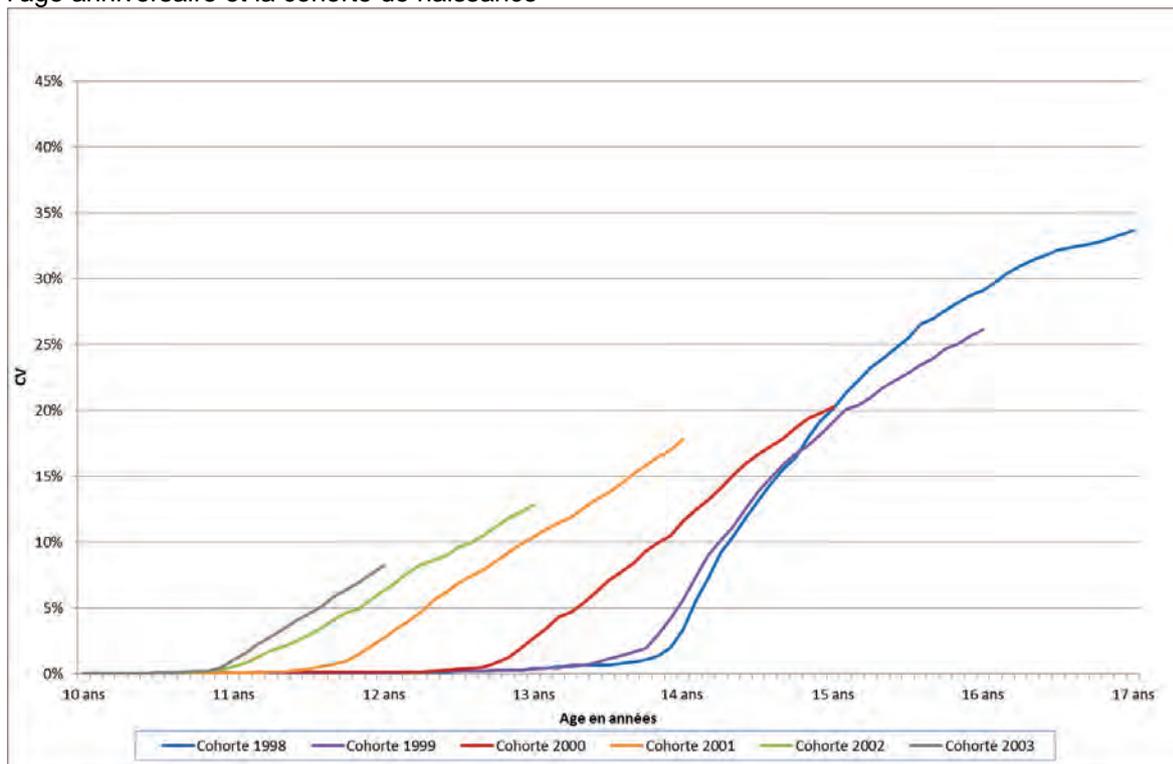
Source EGB, mise à jour au 31/12/15.

Le HCSP a recommandé en 2012 un avancement de l'âge de la vaccination à 11-14 ans (au lieu de 14 ans) avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, au lieu de 23 ans (4). La première cohorte de jeunes filles ciblées à 11 ans est celle des jeunes filles nées en 2001. Au 31/12/2015, seules 18 % de ces jeunes filles âgées de 14 ans avait initié une vaccination avec au moins 1 dose.

La dernière cohorte de jeunes filles ciblées par le schéma à 3 doses est celle des jeunes filles nées en 1999 (ont eu 15 ans au cours de l'année 2014 et n'ont donc pas été concernées par le changement de schéma vaccinal). La CV des jeunes filles nées en 1999, pour trois doses, à 16 ans (mesurée à la date anniversaire) était de 13,7 %. C'est le niveau le plus bas estimé depuis l'introduction de la vaccination. D'autre part, le taux d'abandon entre la première dose (19,2 %) et la troisième dose (13,7 %) est de 28 %.

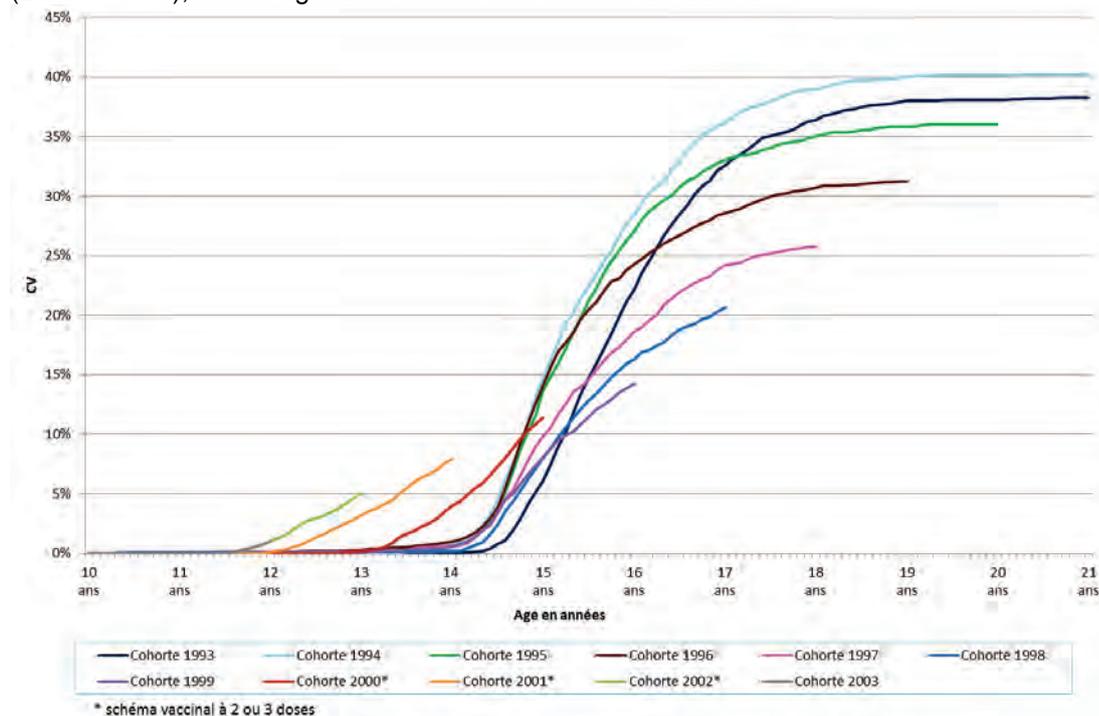
Les figures 1 et 2 présentent la CV selon l'âge à la vaccination par cohorte de naissance et permettent de suivre l'évolution de la CV en dehors des indicateurs estimés ponctuellement à l'âge de 15 ans (1 dose) et 16 ans (3 doses).

Figure 1 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose, selon l'âge anniversaire et la cohorte de naissance



Source EGB, mise à jour au 31/12/15.

Figure 2 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour un schéma complet (2 ou 3 doses), selon l'âge anniversaire et la cohorte de naissance



Source EGB, mise à jour au 31/12/15.

## Evaluation médico-économique et impact en santé publique du vaccin GARDASIL 9®

Une revue des études d'évaluation de l'impact attendu en santé publique de la vaccination par le vaccin HPV GARDASIL 9® et des études médico-économiques a été réalisée à partir des bases de données Medline, Dare, et Econlit sur une période couvrant de janvier 2013 à juillet 2016.

Seules des modélisations mathématiques permettant d'estimer l'impact d'une telle substitution sont disponibles. En effet, peu de données cliniques sont, à ce jour, disponibles pour évaluer l'impact des programmes de vaccination par le vaccin GARDASIL 9®.

Onze études médico-économiques et une étude d'impact en santé publique ont été retrouvées.

Une étude d'impact en santé publique a été réalisée spécifiquement en France (25). Six études médico-économiques ont été réalisées en Amérique du Nord (États-Unis et Canada) (26,27,28,29,30,36) ; trois en Europe (Autriche, Allemagne, Italie) (31,32, 33), une a été réalisée dans différents pays émergeant au Brésil, à Mexico, en Inde et en Chine (34) et une autre dans deux pays d'Afrique (35).

Seules celles dont l'article était publié en intégralité et celles réalisées dans les régions développées d'Europe et d'Amérique du nord ont été analysés, soit un total de 9 études.

- **Une seule étude reposant sur la stratégie vaccinale française**, c'est-à-dire chez les jeunes filles de 11-14 ans et de 15-19 ans en rattrapage, a été identifiée.

Cette étude française financée par Sanofi Pasteur MSD a estimé l'impact en santé publique de la vaccination par le vaccin GARDASIL 9® (25).

Selon cette étude fondée sur l'analyse histologique des prélèvements collectés dans le cadre des études Edith I à VI, la substitution du vaccin GARDASIL® par GARDASIL 9® - et sous les hypothèses d'une efficacité vaccinale de 100% et d'un taux de couverture vaccinale de 100 % - réduirait :

- le nombre de cancers du col invasifs de 9,9% (hypothèse haute,  $p < 0,001$ ) à 15,3 % (hypothèse basse,  $p < 0,001$ ) ;
- les néoplasies du col de haut grade de 24,7 % ( $p < 0,001$ ) à 33,3 % ( $p < 0,001$ ) ;
- les lésions intra-épithéliales de bas grade de 12,3 % ( $p < 0,001$ ) à 22,7 % ( $p < 0,001$ ).

Un impact plus limité a été trouvé pour les condylomes acuminés externes (variant de 2,1 % (hypothèse haute,  $p = 0,318$ ) à 5,4 % (hypothèse basse,  $p = 0,095$ )), pour les cancers anaux (variant de 8,5 % ( $p < 0,001$ ) à 10,4 % ( $p = 0,001$ )) et pour les carcinomes oro-pharyngés [(variant de 0,0% (NC) à 1,6 % ( $p = 0,687$ ))].

Aucune analyse n'a été réalisée au taux de couverture vaccinal actuellement obtenu en France.

- **D'autres modèles médico-économiques ont été développés dans des pays n'adaptant pas les mêmes recommandations vaccinales que la France.**

Ces études sont pour la plupart des modèles de transmission dynamique tenant compte de l'effet indirect de la vaccination (basé sur la population, ou individu centré) et dont les objectifs peuvent différer mais qui comparent tous GARDASIL 9® à GARDASIL®.

Aucune étude ne vise à comparer GARDASIL 9® à CERVARIX®.

Les hypothèses retenues dans les modèles étaient très variables notamment en termes de populations considérées (jeunes filles uniquement ou vaccination universelle des filles et des garçons), de pathologies considérées (lésions intra-épithéliales cervicales, condylomes acuminés, et cancers du col, du vagin, de la vulve, de l'anus +/- papillomatoses respiratoires, cancers de l'oropharynx et du pénis), d'efficacité vaccinale (avec ou sans protection croisée du quadrivalent), de couverture vaccinale, et de durée de protection (15, 20 ans ou vie entière). Par ailleurs, la majorité des modèles n'intègre pas les éventuels effets indésirables de la vaccination.

Les résultats des modèles médico-économiques sont exprimés à travers le ratio différentiel coûts-résultats (RDCR) qui résulte de la comparaison des stratégies évaluées. Deux critères de jugement peuvent être considérés : les années de vie gagnées ainsi que les années de vie pondérées par la qualité de vie liée à la santé (QALY). Seuls les résultats exprimés en termes d'années de vie pondérées par la qualité de vie liée à la santé (QALY) sont présentés.

Il n'y a pas de seuil de coût-efficacité reconnu pour la France. Il est considéré entre 50 000 \$ et 100 000 \$ par QALY gagné aux Etats-Unis et entre 20 000 £ et 30 000 £ par QALY gagné pour la Grande-Bretagne.

### Plusieurs études ont été réalisées aux Etats-Unis et au Canada

- Aux Etats-Unis, selon une première étude, au prix envisagé de 158 \$ (GARDASIL 9®) vs 145 \$ (GARDASIL®) par dose et dans une perspective sociétale (mais ne tenant compte que des coûts directs), à un taux de couverture vaccinal cumulé des 13-17 ans atteignant 45,5 % chez les jeunes filles et 28,6 % chez les garçons, et pour un horizon temporel de 100 ans, la vaccination par le GARDASIL 9® (3 doses) au sein d'une cohorte de filles de 12 à 26 ans uniquement (GARDASIL® chez les garçons) est **la stratégie dont le RDCR est le plus faible** : RDCR = **16 068** \$/QALY (sans protection croisée) et RDCR = **15 897** \$/QALY (avec protection croisée du GARDASIL®) par rapport à l'absence de vaccination (26). La stratégie GARDASIL® est systématiquement dominée.  
La vaccination par GARDASIL 9® quel que soit le sexe (cohorte de jeunes filles de 12 à 26 ans et garçons de 12 à 21 ans ciblés par les recommandations américaines) bien que la plus efficace apporte un bénéfice marginal par rapport aux coûts engendrés (+ cher et + efficace) : RDCR = 3 611 \$/QALY (sans protection croisée) et 67 846 \$/QALY (avec protection croisée) par rapport à la stratégie GARDASIL 9® chez les filles et GARDASIL® chez les garçons. La stratégie GARDASIL est systématiquement dominée.
- Selon une seconde étude, au prix envisagé de 158 \$ (GARDASIL 9®) vs 145 \$ (GARDASIL®) par dose et dans une perspective sociétale (mais ne tenant compte que des coûts directs), à un taux de couverture vaccinal cumulé des 13-17 ans atteignant 38 % chez les jeunes filles et 14 % chez les garçons et pour un horizon temporel de 70 ans, la vaccination par GARDASIL 9® (3 doses) au sein d'une cohorte de filles de 12 à 26 ans uniquement (GARDASIL® chez les garçons) est la stratégie dont le **RDCR est le plus faible** : RDCR = **4 717** \$/QALY (sans protection croisée) et RDCR = **4 347** \$/QALY par rapport à l'absence de vaccination (27). La stratégie GARDASIL® est systématiquement dominée.  
La vaccination par GARDASIL 9® quel que soit le sexe (cohorte de jeunes filles de 12 à 26 ans et garçons de 12 à 21 ans ciblés par les recommandations américaines) bien que la plus efficace apporte un bénéfice marginal par rapport aux coûts engendrés (+ cher et + efficace) : RDCR = 31 071 \$/QALY (sans protection croisée) et 146 000 \$/QALY (avec protection croisée) par rapport à la stratégie GARDASIL 9® chez les filles et GARDASIL® chez les garçons. La stratégie GARDASIL® est systématiquement dominée.
- Enfin selon un autre modèle, au prix de 148 \$ (GARDASIL 9®) vs 135 \$ (GARDASIL) par dose \$ et 129 par dose (CERVARIX®) et dans une perspective sociétale, le switch complet d'un programme universel de vaccination des adolescents incluant CERVARIX® et GARDASIL® vers GARDASIL 9® serait coût-efficace quel que soit le taux de couverture (28).

Deux autres études avaient des objectifs différents :

- La première visait à comparer la vaccination (3 doses) du GARDASIL 9® chez des jeunes filles de 13-18 ans déjà vaccinées par GARDASIL®. Au prix de 158 \$ (GARDASIL 9®) par dose et dans une perspective sociétale (mais ne tenant compte que des coûts directs), la vaccination par GARDASIL 9® des jeunes filles déjà vaccinées conduit à un RDCR de 108 200 \$/QALY (sans protection croisée du GARDASIL) et de 191 800 \$/QALY (avec protection croisée du GARDASIL®), ce qui rendrait la stratégie de revaccination peu voire pas coût-efficace (36). Toutefois, il existe une forte incertitude associée aux valeurs des paramètres du modèle.
- La seconde étude visait à comparer l'impact du programme de vaccination par GARDASIL 9® aux Etats-Unis sur la période 2007-2014 (incluant la vaccination universelle à compter de 2011) selon la mise en œuvre d'un schéma à 3 doses versus 2 doses (29). Au prix de 158 \$ (GARDASIL 9®) par dose et dans une perspective sociétale (mais ne tenant compte que des coûts directs), la vaccination par GARDASIL 9® selon un schéma à 2 doses est une stratégie aboutissant à une économie de coûts « cost-saving » (RDCR < 0 \$/QALY) pour une durée de protection de 15 ans à vie entière ou une stratégie coût-efficace (RDCR = 2 300 \$/QALY) pour une durée de protection limitée à 10 ans par rapport à l'absence de vaccination. La vaccination par GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses (avec protection vie entière) vs un schéma à

2 doses varie considérablement en fonction de la durée de protection retenue pour 2 doses : les RDCR variant de 5 000 \$/QALY pour une durée limitée à 10 ans, de 118 700 \$/QALY pour une durée de protection de 20 ans et jusqu'à 2 042 000 \$/QALY pour une durée de protection de 30 ans.

- Au Canada, selon une hypothèse de prix GARDASIL 9® équivalent au prix du GARDASIL® soit 95 AN \$ par dose et dans une perspective financeur, au taux de couverture vaccinale de 80 %, et pour un horizon temporel de 70 ans, la vaccination par GARDASIL 9® (3 doses) au sein d'une cohorte de filles de 10 ans est la stratégie dont le **RDCR est le plus faible** : RDCR = **12 203 CAN \$/QALY [9 331 -17 392]** par rapport à l'absence de vaccination (30). Le RDCR d'une vaccination par GARDASIL® est de **15 528 CAN \$/QALY [12 156 – 19 140]**.

La stratégie GARDASIL 9® reste la plus coût-efficace si le coût additionnel d'une dose de GARDASIL 9® n'excède pas 11 CAN \$.

**La transposabilité des résultats obtenus** aux Etats-Unis à la France apparaît cependant discutable dans la mesure où le coût de prise en charge des lésions cervicales aux Etats-Unis est supérieur à celui en Europe. Ainsi, si le même niveau d'efficacité (même ratio coût-efficacité) était souhaité qu'aux Etats-Unis, le différentiel de prix entre GARDASIL 9® et GARDASIL® devrait être réduit.

### Deux études médico-économiques ont également été réalisées en Europe

- Selon la première étude réalisée en Autriche par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD au sein d'une cohorte de jeunes filles et garçons de 9 ans ciblées par la recommandation vaccinale universelle, au prix de 135 € (GARDASIL 9®) vs 110 € (GARDASIL®) par dose et dans une perspective financeur, au taux de couverture vaccinal de 60% chez les jeunes filles et de 40 % chez les garçons, et pour un horizon temporel de 100 ans, la vaccination par GARDASIL 9® (2 doses) conduit à un RDCR de 16 441 €/QALY par rapport à GARDASIL® (31).

Selon cette même étude, la substitution du vaccin GARDASIL® par GARDASIL 9® réduirait :

- le nombre de cancers du col invasifs de 17 % ;
- les lésions intra-épithéliales de haut grade de 20 %.

Un impact limité a été trouvé pour les cancers anaux variant de 3 % chez les jeunes filles et 2 % chez les garçons.

- D'après la seconde réalisée en Allemagne par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD au prix de 146,50 € (GARDASIL 9®) vs 140 € (GARDASIL®) par dose, au taux de couverture vaccinal observé chez les enfants et adolescents en Allemagne (16,3 % à l'âge de 9 ans, 37,7 % à 11-12 ans, 45,6% à 13-14 ans et 55,6% à 15-17 ans), et pour un horizon temporel de 100 ans, la vaccination par GARDASIL 9® (2 doses) conduit à un RDCR de 329 €/QALY par rapport à GARDASIL® (32). La vaccination universelle par GARDASIL 9® comparée à la vaccination uniquement des jeunes filles par GARDASIL® conduit à un RDCR de 22 987 €/QALY ce qui est considérée comme coût-efficace (disposition à payer de 40 000 €/QALY).

En l'absence d'étude médico-économique spécifiquement réalisée en France, les 8 études considérées proviennent de modélisations conduites dans les autres pays développés ayant des stratégies de vaccination différentes de celles de la France, notamment vis-à-vis de la vaccination des garçons.

Si la structure de ces modèles et les hypothèses considérées varient, tous indiquent que la vaccination par GARDASIL 9® apparaît, pour une différence de prix testée allant de 6 à 25 € par dose, comme une stratégie coût-efficace par rapport à GARDASIL® chez les jeunes filles selon les seuils établis au sein de ces pays. Cependant, la plupart des modélisations considèrent des hypothèses favorables à la vaccination (efficacité vaccinale de 95 %, durée de protection vie entière, observance de 100% ou absence d'effets indésirables).

## Comment lever les freins à la vaccination HPV pour améliorer la couverture vaccinale

« *L'adhésion aux vaccinations ne peut être considérée comme acquise d'emblée* ». Cette phrase extraite du rapport Hurel sur la politique vaccinale, traduit la défiance globale de la population mais aussi des professionnels de santé vis-à-vis de la vaccination en général (37).

L'enquête internationale conduite par les chercheurs du projet « Vaccine Confidence Projet » de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, indique que la France se distingue parmi les 67 pays inclus dans cette étude, par une grande défiance vis-à-vis des vaccins. Cette défiance est essentiellement liée à des interrogations vis-à-vis de la sécurité des vaccins. En effet, 41% des Français ayant participé à cette étude avance comme principal obstacle à la vaccination, la crainte des effets indésirables (38).

La méfiance vis-à-vis de la vaccination HPV n'est pas limitée à ce qui est observée en France.

Aux Etats-Unis, il a été montré que le manque de connaissance vis-à-vis des conséquences des infections à HPV, les coûts de la vaccination et des réticences des parents sont des freins à la vaccination (39).

Or, la compréhension de ces freins est l'une des clés pour développer des approches ciblées pour améliorer la couverture vaccinale (40).

## Perception de la vaccination contre les papillomavirus humains par les professionnels de santé

### Le médecin généraliste et le pédiatre

Les médecins généralistes jouent un rôle crucial pour l'adhésion à la vaccination contre les maladies à HPV. Ils sont la principale source d'information pour les jeunes filles et leurs parents (41).

Dans une étude australienne, il ressort que les médecins généralistes représentent la source d'information la plus fiable et que 61 % des jeunes filles non vaccinées déclarent qu'elles auraient accepté de se faire vacciner si leurs médecins généralistes leur avaient proposé (42).

En Europe, une enquête qualitative anthropologique conduite en 2014 sous la forme d'un entretien d'une trentaine de minutes en face à face, auprès de 50 professionnels de santé dont 75 % de médecins généralistes de 4 pays (France, Croatie, Roumanie, Grèce) illustre à nouveau que les questions relatives à la sécurité des vaccins HPV sont soulevées par les participants comme des obstacles à la vaccination HPV (43). Cette méfiance vis-à-vis de la tolérance des vaccins était exprimée par les médecins généralistes français, mais aussi par les gynécologues.

En ciblant spécifiquement la perception de la vaccination HPV par les médecins généralistes français, il ressort qu'ils sont plutôt favorables à la vaccination. Une étude conduite en 2014 sur un panel de 1712 médecins généralistes français montre que 46 % d'entre eux recommande toujours le vaccin HPV aux jeunes filles de 11 à 14 ans, 26% souvent, 17,1 % parfois et 10,5 % jamais (44).

Cependant, ils sont influencés défavorablement par la crainte des effets indésirables, le déficit d'information sur les conséquences de l'infection HPV, le coût de la vaccination et les réticences des parents. Bien qu'un très faible pourcentage d'entre eux (4,8 %) pensent que les vaccins sont associés à un risque accru de sclérose en plaques, 60 % pensent que les risques de cette vaccination sont insuffisamment connus, et 24 % ont des doutes sur son efficacité (44). Cette situation n'est pas nouvelle car en 2013, l'étude « Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes », montrait que 59 % des médecins interrogés déclaraient manquer de connaissances sur les risques de cette vaccination et 23% d'entre eux exprimaient des doutes sur son efficacité (45).

Cette enquête indique également que parmi les médecins ayant vacciné leurs filles contre les maladies à HPV, seuls 23 % proposent cette vaccination à leur patientèle.

### Impact de l'avancement de l'âge de la recommandation vaccinale HPV à 11-14 ans

En France, en 2012, l'avancement de l'âge de la recommandation vaccinale HPV à 11-14 ans devait permettre de profiter du rendez-vous vaccinal d'TPCa à l'âge de 11-13 ans pour proposer la vaccination contre le HPV. Or, cette pratique a été peu mise en œuvre, mais un nombre limité

d'études ont été conduites pour évaluer cette pratique. En 2015, une enquête d'observation réalisée auprès de 198 jeunes filles de 11 à 16 ans d'un collège parisien montrait que parmi 60 % de celles âgées entre 11 et 14 ans issues de milieux défavorisés ayant rencontré un médecin l'année précédente, seulement 26 % d'entre elles déclaraient que la question des maladies liées aux HPV avait été abordée par le médecin ; 4 % avaient reçu au moins une dose de vaccin (46).

Aux Etats-Unis, les médecins sont moins enclins à recommander la vaccination aux jeunes filles âgées de 11-12 ans qu'aux jeunes filles plus âgées (40,47).

La question de la vaccination HPV et le début de l'activité sexuelle des jeunes filles sont des freins qui participent à l'hésitation vaccinale. Au cours de l'enquête réalisée en 2014, auprès des médecins généralistes français, 89% déclaraient avoir des difficultés à aborder les questions de sexualité avec les jeunes filles (44). Aux Etats Unis, les médecins, les pédiatres indiquent qu'ils abordent la vaccination HPV en prenant en compte le risque potentiel d'infection par le HPV suivant une activité sexuelle supposée dans l'avenir (39, 48). Ceci a pour conséquence que les médecins vont plutôt proposer la vaccination aux adolescentes plus âgées (49).

### **La sage-femme : ses compétences et ses pratiques en termes de vaccination HPV**

La profession de sage-femme est une profession médicale à compétences définies. La sage-femme tient un rôle primordial de proximité dans la prévention et l'information auprès des femmes, et se situe dans le parcours de santé pour les soins aux femmes et aux nouveaux nés. Depuis la loi « Hôpital, patients, Santé, Territoires » de 2009, la sage-femme a les compétences pour le suivi gynécologique de prévention chez les femmes et les adolescentes pour lesquelles elle peut prescrire la contraception et réaliser le dépistage des cancers gynécologiques (50).

La loi 2016 de modernisation du système de santé (51), le décret d'application et l'arrêté en 2016 ont élargi et précisé les compétences des sages-femmes en matière de vaccination (52,53). Ainsi, lors de ses consultations, la sage-femme peut prescrire et administrer un des vaccins HPV aux jeunes filles jusqu'à l'âge de 19 ans.

Chez les plus jeunes de 11 à 14 ans, la sage-femme peut recommander et prescrire la vaccination HPV dans le cadre d'information sur la sexualité par exemple.

Quant à leurs pratiques, la sécurité de la vaccination HPV est également une de leurs préoccupations. Dans une enquête d'observation réalisée en 2014-2015 auprès de 98 sages-femmes de la région Loire, (48 exerçant en secteur libéral et 50 en secteur hospitalier), 19,3 % ne souhaitent pas prescrire le vaccin HPV par crainte des effets secondaires et 48,3 % promeuvent la vaccination HPV (54).

### **Les structures de santé publiques de vaccination**

A côté de l'offre libérale, les centres publics de vaccination devraient pouvoir proposer la vaccination HPV.

Dans le cadre de la mise en place des CeGIDD (Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles), l'instruction DGS/RI2 n° 2015-195 du 3 juillet 2015 prévoit conformément aux dispositions de l'article 47 de la LFSS 2015 que ces centres qui assurent la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement ambulatoire des infections sexuellement transmissibles, prennent en charge de nouvelles missions dans le domaine de la vaccination. La mission de vaccination inclut ainsi celle contre l'hépatite B et s'élargit à celle contre l'hépatite A, à la vaccination HPV et le cas échéant aux vaccinations recommandées par les autorités sanitaires pour les populations cibles. Le volume attendu des vaccinations contre l'HPV représente 1 % de la file active annuelle des CeGIDD.

Malgré l'intérêt de ces centres dans le domaine de la prévention des IST, il ne faut pas compter sur ces structures pour assurer l'essentiel de la vaccination HPV qui repose sur la bonne volonté et la conviction des spécialistes de médecine générale. Afin de réduire les inégalités de recours à la prévention, une stratégie de communication et de remboursement est à élaborer dans le contexte d'une stratégie globale de santé sexuelle afin de permettre à tous les publics concernés de bénéficier de la vaccination.

La liste des centres publics de vaccination (PMI, centres de santé territoriaux) pouvant proposer cette vaccination est souvent méconnue du grand public. Les modalités de prise en charge de ces vaccins seraient à étudier. Une politique d'achats permettant une gratuité des vaccins faciliterait

ainsi la mise œuvre de cette vaccination. Cela nécessite des ressources humaines et financières. En Australie, au Royaume-Uni où la vaccination HPV est proposée en milieu scolaire, le pourcentage de jeunes filles vaccinées est très élevé, indépendamment de leur milieu social.

## Acceptabilité de la vaccination HPV par les adolescentes et les parents

La défiance vis-à-vis de la vaccination HPV a été abordée au cours de la concertation citoyenne sur la vaccination qui s'est déroulée en France 2016 (55). Le Baromètre santé 2014 mené auprès de 15 635 personnes âgées de 18 à 75 ans entre décembre 2013 et mai 2014 indique que 45 % des personnes interrogées ont une opinion défavorable à certains vaccins (56). Le vaccin HPV est cité par 8 % des personnes. La probabilité d'être défavorable à la vaccination HPV était plus élevée chez les femmes et les personnes les plus diplômées. Les opinions défavorables pour le vaccin grippe saisonnière et le vaccin hépatite B sont cités respectivement par 19% et 13% des personnes.

**Chez les jeunes filles**, les facteurs d'adhésion à la vaccination HPV sont :

- le fait d'être issue d'un milieu social favorisé, d'être bien informée et d'avoir un médecin traitant favorable à la vaccination (57,58) ;
- d'avoir une mère réalisant régulièrement le dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin et d'être vaccinée contre le VHB (59) ;
- que leur médecin leur ait fortement recommandé cette vaccination (60).

En Australie, où le taux de couverture vaccinale des jeunes filles éligibles est très élevé (82 %), la vaccination se pratiquant en secteur scolaire, l'inquiétude des parents des jeunes filles non vaccinées porte sur la sécurité des vaccins, la perception des parents que leur fille soit à faible risque d'infection par le HPV et aussi la crainte que cette vaccination favorise la promiscuité sexuelle (42).

La peur de l'injection et les occasions manquées de la mise à jour du statut vaccinal sont des freins classiques identifiés dans plusieurs études et ne sont pas spécifiques à la vaccination HPV (61).

**Chez les parents**, les études concernant spécifiquement leurs attitudes et perceptions en matière de vaccinations sont limitées en France. Une étude a été menée en 2008 auprès de femmes françaises âgées de 18 à 65 ans sur les déterminants liés à l'acceptation de la vaccination pour leurs filles (62). Un bas niveau socio-économique, le fait de ne pas être vaccinée contre le virus de l'hépatite B ou d'avoir un âge plus avancé étaient des barrières à la vaccination de leurs filles. En revanche, un antécédent d'anomalie lors d'un frottis cervico-utérin, et le fait d'avoir choisi de vacciner leurs enfants contre le pneumocoque étaient au contraire favorablement associés à la vaccination.

La question du coût financier de cette vaccination est également un des freins, cette vaccination n'étant pas intégralement prise en charge et toutes les personnes éligibles n'ayant pas de complémentaire santé pour assurer ce coût. Dans le rapport sur la politique vaccinale, il est ainsi indiqué : « Pour des vaccins particulièrement coûteux comme les vaccins anti-HPV, le critère financier peut intervenir mais il semble que ce soit à la marge. Lors des auditions, le coût de vaccin anti-HPV a parfois été cité comme un frein à la vaccination, mais pas comme le frein principal, attribué aux inquiétudes liées aux effets indésirables potentiels.

Cependant, pour les patients qui doivent avancer le ticket modérateur, le prix d'achat du vaccin HPV peut poser problème, il convient d'être vigilant dans ce domaine. » (37).

Le vaccin étant remboursé à 65 %, cela représente 100 à 150 € par jeune fille vaccinée pour celle n'ayant pas de couverture complémentaire (selon le nombre de doses pour un schéma complet).

L'analyse effectuée par Santé publique France à partir des données de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) conduite en 2012 par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) a montré qu'un faible revenu du ménage et l'absence de couverture complémentaire maladie privée étaient associés à des couvertures vaccinales HPV plus faibles chez les jeunes filles et à un recours moins fréquent au dépistage chez leurs mères (63).

Dans une revue systématique internationale publiée en 2013 et portant sur 28 études qualitatives et 44 enquêtes collectées de 2004 à août 2011, les obstacles à la vaccination HPV étaient pour 55 % des parents, le manque d'information sur la vaccination HPV et les vaccins et leur sécurité, l'incompréhension des parents sur l'indication à vacciner des jeunes filles prépubertaires avant le début de l'activité sexuelle pour 9 à 25 % des parents interrogés et donc la crainte que le vaccin ne soit plus efficace au moment de la vie sexuelle des jeunes filles. Les autres points qui participaient à l'hésitation vaccinale des parents étaient une faible perception du risque d'infection par HPV, le fait que la vaccination HPV ne pouvait se substituer au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (61).

Aux Etats-Unis, les enquêtes réalisées auprès des parents indiquent que les principaux obstacles sont (40,64) :

- la non perception du risque d'infection HPV et donc le fait que la vaccination n'est pas nécessaire,
- le manque de connaissances sur les maladies liées à l'HPV,
- les craintes vis-à-vis des effets indésirables
- un schéma vaccinal lourd et donc la contrainte d'aller consulter 3 fois le médecin
- l'absence de perception du bénéfice de la vaccination à court terme
- le coût de la vaccination

En Italie, les principales barrières étaient la peur des effets indésirables, le manque de confiance dans un nouveau vaccin et la discordance des informations de la part des professionnels de santé (65).

## **Facteurs pour lever la méfiance et les obstacles à la vaccination contre les papillomavirus humains**

L'hésitation vaccinale vis-à-vis de la vaccination HPV est partagée par les professionnels de santé, les parents et les adolescents de plusieurs pays et n'est donc pas limitée à ce qui est observée en France.

Globalement, les professionnels de santé sont plutôt favorables à la vaccination HPV et leur perception de cette vaccination favorise l'adhésion de la population. Cependant, ils soulignent le défaut de connaissances sur le bénéfice de cette vaccination et la sécurité des vaccins, le manque d'outils de communication sur les arguments mais aussi les limites de cette vaccination pour proposer une démarche pédagogique en faveur de leur patientèle.

Les parents n'ont pas conscience de la protection attendue de cette vaccination et de l'intérêt de la réaliser avant le début de l'activité sexuelle. Ils sont à la recherche d'explications et de sources d'information objectives.

**Au total, les parents et les adolescents ont besoin d'un délai de réflexion pour décider de la vaccination.**

Les constats et les facteurs de l'hésitation vaccinale vis-à-vis des HPV ayant été déterminés, il convient d'aborder la réflexion pour améliorer la perception de cette vaccination, les bénéfices attendus, mais aussi les questions relatives à la mise en œuvre de cette vaccination en termes de logistique.

**Les campagnes d'information des pouvoirs publics sont importantes pour souligner l'efficacité et la sécurité de cette vaccination dans une stratégie de prévention (66).**

## **Les pistes pour améliorer la confiance dans cette vaccination et donc la couverture vaccinale sont présentées suivant les critères suivants :**

- Améliorer la connaissance des professionnels de santé et du public vis-à-vis des maladies liées à HPV et de l'intérêt de la vaccination :
  - Informer les professionnels de santé libéraux et ceux de structures habilités à vacciner du bien-fondé de la recommandation et des conséquences des infections à HPV et la protection attendue par la vaccination par GARDASIL 9® (40);
  - Informer davantage sur la sécurité des vaccins. L'ANSM a communiqué en septembre 2015 sur la sécurité des vaccins GARDASIL® et CERVARIX® mais cela ne paraît pas suffisant (67) ;
  - Expliquer les raisons pour lesquelles cette vaccination est recommandée avant le début de l'activité sexuelle et la protection plus efficace chez les jeunes.
- Attitudes des professionnels de santé pour favoriser l'adhésion du public à cette vaccination :
  - Rôle attendu du médecin généraliste référent pour les enfants de moins de 16 ans, comme cela est prévu dans la loi de modernisation de notre système de santé (68). Depuis décembre 2016, parents et enfant peuvent désigner le médecin traitant pour les patients de moins de 16 ans. Des indicateurs seront retenus pour le calcul de

la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) pour cette patientèle. La couverture vaccinale pour certains vaccins seront retenues comme indicateurs contribuant au calcul de cette rémunération. Il serait souhaitable / possible que la couverture vaccinale par le vaccin HPV soit retenue.

- Incitation à la vaccination précoce sans attendre la « prise de risque ». Montrer que cette vaccination n'est pas une incitation à débiter la vie sexuelle mais permet une protection contre l'une des infections sexuellement transmissibles et contre le cancer (42,60).
  - Indication que cette vaccination n'est pas une incitation à débiter la vie sexuelle mais permet une protection contre l'une des infections sexuellement transmissibles et contre le cancer.
  - Disposer de temps pour les professionnels de santé pour aborder la question de la vaccination HPV et aux parents et adolescentes d'un délai de réflexion pour prendre leur décision
- Renforcer la communication et améliorer les relais de cette communication :
    - Des brochures sont mises à disposition par les autorités sanitaires françaises vers les professionnels de santé et du public mais leur diffusion est souvent méconnue (<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1624.pdf>). Comme cela a été souligné dans le rapport sur la concertation citoyenne sur la vaccination, la plus large diffusion du site <http://www.vaccination-info-service.fr/> avec un volet pour le public et un pour les professionnels de santé permettrait de disposer d'une information complète sur les maladies HPV, les moyens de prévention et d'un espace interactif permettant au public de poser leurs questions ;
    - Disposer d'outils partagés, connectés de communication, présentant les arguments et la tolérance de cette vaccination tant à visée des professionnels de santé que du public ;
    - Disposer de campagnes de communication vers les publics concernés pour souligner l'efficacité et la sécurité de cette vaccination dans une stratégie de prévention (66).
    - Mettre à la disposition de public les coordonnées des centres gratuits d'information : centres publics de vaccination, PMI, CeGIDD, centres de consultation de prophylaxie pré-exposition.
  - Augmenter l'offre et la visibilité des structures proposant la vaccination gratuite :
    - Une réflexion globale sur la prise en charge à 100% des vaccins par le régime obligatoire doit être initiée car le coût du vaccin est UN des freins à la vaccination ;
    - Disposer de centres de vaccination qui proposent ou proposeraient la vaccination gratuite : centres publics de vaccination municipaux et territoriaux, PMI, CeGIDD ;
    - Informer les adolescents sur le risque des infections sexuellement transmissibles, dans le cadre de cours d'éducation sexuelle, à l'école ;
    - S'assurer de la diffusion de la liste de ces centres de vaccination proposant la vaccination gratuite auprès des professionnels de santé et du public (relais au sein de chaque région par les Agences Régionales de Santé par exemple) ;
    - Etudier les conditions et les possibilités de proposer cette vaccination en milieu scolaire, avec un soutien en termes de ressources humaines car les personnels de santé de l'Education Nationale ont par ailleurs une charge de travail conséquente. La vaccination des jeunes filles en milieu scolaire en Australie et au Royaume-Uni a contribué à obtenir une couverture vaccinale élevée vis-à-vis des HPV.

## **Impact de la vaccination contre les infections à HPV par GARDASIL 9® dans la stratégie de dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col**

La réduction additionnelle du risque de lésions de haut grade et de cancers attendue par l'introduction du vaccin GARDASIL 9® pourra impacter, à termes, la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Dans un contexte de couverture vaccinale faible, la pertinence de recommandations spécifiques de dépistage en fonction du statut vaccinal, pourra être étudiée pour une mise en place à horizon 2030.

D'autre part, dans le contexte d'une couverture vaccinale GARDASIL 9® élevée, l'introduction de ce vaccin pourrait amener à envisager une évolution des modalités de dépistage du programme pour toutes les femmes, et peut-être un allègement du dispositif mais ceci n'est pas évalué à ce stade.

Les éléments conduisant à cette réflexion sont les suivants. La valeur positive prédictive (VPP) d'un test de dépistage dépend de la prévalence de la maladie dépistée, dans le cas précis, les lésions de haut grade et le cancer du col. Les objectifs de la vaccination sont d'obtenir une très forte réduction de la prévalence de l'infection HPV et des lésions associées dans la population vaccinée. Il en résultera une diminution de la VPP des outils de dépistage, le frottis ou le test HPV. Un modèle mathématique a récemment montré une diminution de la VPP du frottis de 50-70 % actuellement à 10-20 % dans une cohorte de filles vaccinées, avec un risque de faux positifs et de morbidité associée (69.). Il est probable que le test HPV sera un meilleur test de dépistage que la cytologie car, même si la prévalence de l'infection diminue, sa sensibilité plus élevée devrait s'accompagner d'une meilleure VPP (70).

Il faudrait aussi envisager de faire des recommandations spécifiques en fonction du statut vaccinal, ce qui n'est actuellement fait dans aucun pays. Dans tous les cas, des données récentes montrent que contrairement à l'hypothèse que les femmes vaccinées se soumettraient moins au dépistage, la vaccination au Royaume-Uni et en Suède s'est accompagnée d'un meilleur recours au dépistage (71,72).

## **Recommandations de la vaccination HPV par GARDASIL 9® dans les autres pays**

### **Etats Unis**

GARDASIL 9® a été autorisé sur le marché américain en décembre 2014 selon un schéma à 3 doses chez les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans dans la prévention contre les maladies suivantes (73) :

- Cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus dus aux HPV 16,18,31,33,45,52,58
- Condylomes acuminés dus aux HPV 6,11
- Lésions malpighiennes de bas grade et de haut grade (lésions anciennement nommées CIN1, 2 et 3)
- Lésions précancéreuses vulvaires de haut grade (VIN2 et 3)
- Lésions précancéreuses vaginales de haut grade (Valn2 et 3)
- Lésions précancéreuses anales de bas grade et de haut grade (AIN 1,2 et 3).

GARDASIL 9® est indiqué chez les garçons et les hommes de 9 à 26 ans dans la prévention des indications suivantes :

- Cancers de l'anus dus aux HPV 16,18,31,33,45,52,58
- Condylomes acuminés dus aux HPV 6,11
- Lésions précancéreuses anales de bas grade et de haut grade (AIN 1,2 et 3)

En octobre 2016, la Food Drug Administration a autorisé le vaccin GARDASIL 9® selon un schéma vaccinal à 2 doses chez les personnes ayant reçu la 1<sup>ère</sup> dose du vaccin avant l'âge de 15 ans.

En décembre 2016, les autorités américaines (ACIP) ont actualisé les recommandations vaccinales compte tenu de la disponibilité d'un schéma vaccinal à 2 doses avec GARDASIL 9® chez les

personnes ayant reçu la 1<sup>ère</sup> dose du vaccin avant l'âge de 15 ans et que seul le vaccin GARDASIL 9® sera commercialisé aux Etats Unis (Tableau 15).

Pour les personnes ayant initié le schéma vaccinal incomplet avec CERVARIX® ou GARDASIL®, le schéma est à compléter avec GARDASIL 9®. Pour les personnes ayant reçu un schéma complet avec CERVARIX® ou GARDASIL®, l'ACIP ne recommande pas de revaccination par GARDASIL 9®.

Tableau 15. Place du vaccin GARDASIL 9® dans les recommandations vaccinales contre les HPV aux Etats Unis (d'après références 74,75)

Population à vacciner	Age des personnes	Vaccins recommandés	Validité de la recommandation vaccinale
Filles et femmes immunocompétentes non vaccinées antérieurement vis-à-vis des HPV	11-12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	CERVARIX® ou GARDASIL® ou GARDASIL 9®	Mars 2015-décembre 2016
		GARDASIL 9®	A partir de décembre 2016
Garçons et les hommes immunocompétents non vaccinés antérieurement vis-à-vis des HPV	11-12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans	GARDASIL® ou GARDASIL 9®	Mars 2015-décembre 2016
		GARDASIL 9®	A partir de décembre 2016
Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes	Jusqu'à l'âge de 26 ans	GARDASIL® ou GARDASIL 9®	Mars 2015-décembre 2016
		GARDASIL 9®	A partir de décembre 2016
Personnes présentant un déficit immunitaire	9-26 ans		Mars 2015-décembre 2016
Filles et les femmes		CERVARIX® ou GARDASIL® ou GARDASIL 9®	
Garçons et les hommes		GARDASIL® ou GARDASIL 9®	
Filles et les femmes Garçons et les hommes		GARDASIL 9®	A partir de décembre 2016

## Canada

GARDASIL 9® est autorisé depuis février 2015 pour la prévention des cancers et lésions anogénitales dus aux HPV 6,11,16,18,31,35,45,52 et 58 chez les filles et les femmes de 9 à 45 ans, les garçons et les hommes de 9 à 26 ans (76). Ainsi, 3 vaccins contre les infections à HPV sont disponibles au Canada : CERVARIX®, GARDASIL® et GARDASIL 9®. Le schéma vaccinal d'administrer GARDASIL 9® selon un schéma à 2 doses chez les personnes de 9-14 ans est autorisé depuis décembre 2016 (77).

Les recommandations introduisant le vaccin GARDASIL 9® dans la prévention des maladies à HPV ont été présentées en juillet 2016, c'est-à-dire avant que ne soit validé le schéma vaccinal à 2 doses de GARDASIL 9®.

Aucune recommandation préférentielle vis-à-vis un de ces 3 vaccins n'est validée par les autorités canadiennes (Tableau 16).

Tableau 16. Place du vaccin GARDASIL 9® dans les recommandations vaccinales contre les HPV au Canada (d'après référence 78)

Population à vacciner	Age des personnes	Vaccins recommandés	Validité de la recommandation vaccinale
Filles et femmes immunocompétentes non vaccinées antérieurement vis-à-vis des HPV	9- 26 ans	CERVARIX® ou GARDASIL® ou GARDASIL 9®	Depuis Juillet 2016
Garçons et les hommes immunocompétents non vaccinés antérieurement vis-à-vis des HPV	9- 26 ans	GARDASIL® ou GARDASIL 9®	Depuis Juillet 2016
Personnes présentant un déficit immunitaire	9-26 ans	CERVARIX® ou GARDASIL® ou GARDASIL 9®	Depuis Juillet 2016
Filles et les femmes			
Garçons et les hommes		GARDASIL® ou GARDASIL 9®	

Compte tenu de l'absence de données sur l'interchangeabilité entre les vaccins CERVARIX®, GARDASIL® et GARDASIL 9®, il est recommandé d'administrer les doses vaccinales avec le même vaccin.

Par manque de données scientifiques, la revaccination avec GARDASIL 9® chez des personnes ayant complété leur schéma vaccinal avec GARDASIL® ou CERVARIX® n'est pas recommandé.

### Australie

GARDASIL 9® est autorisé en Australie depuis juin 2015 chez les femmes de 9 à 45 ans et les hommes de 9-26 ans (79).

A la date d'avril 2016, ce vaccin n'est pas disponible sur le marché australien.

### Autriche

Disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché européenne, GARDASIL 9® est recommandé en 2017 dans le programme de vaccination des filles et des garçons sans recommandation préférentielle alors que GARDASIL® n'est plus disponible (80).

### Royaume-Uni

En 2017, GARDASIL 9® devrait être recommandé préférentiellement aux dépens de CERVARIX® et de GARDASIL® dans le programme de vaccination des filles si le vaccin peut être disponible à un prix coût-efficace (81). Aucune recommandation préférentielle avec GARDASIL 9® chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes n'est proposée dans le programme d'expérimentation ciblé sur cette population masculine.

## Synthèse et recommandations

### Le Haut Conseil de la santé publique rappelle la stratégie actuelle de prévention des infections et des maladies liées aux papillomavirus humains par la vaccination

- La vaccination contre les papillomavirus humains est recommandée pour les filles immunocompétentes âgées de 11 à 14 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus comme un moyen de prévention du cancer du col de l'utérus en complément au dépistage par cytologie cervico-utérine, recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans.
- Dans la population masculine, la vaccination HPV est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes, pour réduire leur risque de condylomes et de lésions précancéreuses et cancers anaux.
- La vaccination est également recommandée chez les personnes immunodéprimées.

Cette stratégie n'a pas lieu d'être modifiée par la mise à disposition du vaccin GARDASIL 9®.

### Le Haut Conseil de la santé publique recommande la place de GARDASIL 9® selon les modalités suivantes :

Chez les jeunes filles et les jeunes femmes non vaccinées antérieurement, le HCSP recommande d'initier la vaccination par GARDASIL 9® selon le schéma suivant (niveau de preuve 1, tableau 5) :

- A deux doses chez celles âgées de 11 ans à 14 ans révolus.
- A trois doses chez celles âgées de 15 ans à 19 ans révolus.
- Chez celles ayant déjà initié un schéma vaccinal par GARDASIL® ou CERVARIX® (1 dose ou 2 doses), la vaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.
- Chez celles ayant préalablement reçu un schéma complet (deux doses ou trois doses) avec GARDASIL® ou CERVARIX®, le HCSP ne recommande pas de vaccination avec GARDASIL 9®.

Chez les Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, le HCSP recommande que la vaccination soit initiée avec GARDASIL 9® jusqu'à l'âge de 26 ans selon un schéma à trois doses (niveau de preuve 2, tableau 5, données d'immunogénicité).

- Chez ceux ayant déjà initié un schéma vaccinal par GARDASIL®, la vaccination doit être poursuivie avec ce même vaccin.
- Chez ceux ayant reçu un schéma complet à 3 doses avec GARDASIL®, le HCSP ne recommande pas de vaccination avec GARDASIL 9®.

Chez les personnes immunodéprimées non vaccinées antérieurement, le HCSP recommande que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains puisse être initiée :

- Chez les jeunes filles par GARDASIL 9® (avis d'expert)
- Chez les garçons par GARDASIL 9® (avis d'expert).
- Chez celles ayant initié un schéma vaccinal avec GARDASIL® ou CERVARIX®, la vaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.
- Chez celles ayant reçu un schéma complet avec GARDASIL® ou CERVARIX®, le HCSP ne recommande pas de vaccination avec GARDASIL 9®.

Le HCSP recommande de veiller à la disponibilité du nombre de doses nécessaires à la poursuite des schémas vaccinaux initiés avec GARDASIL®, CERVARIX®, et GARDASIL 9®.

## Par ailleurs, le HCSP recommande :

- que les professionnels de santé (médecins libéraux, sages-femmes, infirmières, personnels des structures publiques (centres de vaccinations, CeGIDD, centres de consultation de PrEP<sup>5</sup>) et privées habilitées à vacciner) puissent être soutenus pour communiquer sur la vaccination, bénéficier d'une information objective sur les bénéfices et les risques de cette vaccination, disposer d'outils partagés de communication et de décision ;
- que cet avis soit relayé par une communication large, transparente et pragmatique auprès des professionnels de santé et auprès du public afin de présenter les arguments pour la prévention des lésions et maladies par la vaccination dues aux infections HPV, les bénéfices de cette vaccination et la tolérance des vaccins;
- qu'en France, le prix de GARDASIL 9® soit établi de sorte que le rapport coût/efficacité de cette vaccination soit acceptable et prône l'initiation d'une réflexion globale sur la prise en charge à 100 % des vaccins par l'assurance maladie ;
- d'augmenter l'offre et la visibilité des structures proposant la vaccination gratuite.

---

<sup>5</sup> Prophylaxie pré-exposition (*PrEP*).

Tableau 17. Place du vaccin contre les infections à papillomavirus humains (HPV) GARDASIL 9® par rapport aux vaccins CERVARIX® et GARDASIL® chez les jeunes filles immunocompétentes.

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
<p><b>Jeunes filles immunocompétentes non vaccinées antérieurement contre les infections à HPV</b></p>	<p>Initier la vaccination avec GARDASIL 9® :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11-14 ans : 2 doses</li> <li>- 15-19 ans (rattrapage) : 3 doses</li> </ul>	<p>Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18, 31, 33, 45 52, 58</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Réduction de 90% des cancers du col de l'utérus</li> <li>✓ Réduction de 60 à 90% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus)</li> <li>✓ Réduction de l'incidence des frottis anormaux (au moins 30%)</li> </ul>	<p>Non infériorité de GARDASIL 9® comparé à GARDASIL® en termes d'immunogénicité et de protection des infections et des lésions dues aux génotypes 6,11, 16 et 18</p> <p>Efficacité de GARDASIL 9® (réduction des infections persistances et des lésions) vis-à-vis des génotypes additionnels (31,33, 45, 52, 58) par rapport à GARDASIL®</p>	<p>L'efficacité du GARDASIL 9® : évaluée de manière indirecte, par rapport à GARDASIL® et non directement contre placebo ou contre CERVARIX®</p> <p>Observation : il ne serait pas éthique d'évaluer l'efficacité de GARDASIL 9® contre placebo car les vaccins GARDASIL® et CERVARIX® ont montré une efficacité</p>
<p>* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations</p>				
<p><b>Jeunes filles immunocompétentes vaccinées avec un schéma incomplet (GARDASIL ou CERVARIX®) contre les infections à HPV</b></p>	<p>Poursuivre la vaccination avec le vaccin utilisé lors de l'initiation de la vaccination HPV</p>	<p>Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus* liés aux génotypes HPV 16, 18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Réduction de 70% des cancers du col de l'utérus</li> <li>✓ Réduction de 50-60% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus)</li> </ul>	<p>Absence d'études sur l'interchangeabilité des vaccins CERVARIX®, GARDASIL®, GARDASIL 9®</p>	
<p>* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations</p>				

**Jeunes filles vaccinées avec un schéma complet (GARDASIL® ou CERVARIX®) contre les infections à HPV**

Pas de schéma de rattrapage avec GARDASIL 9®

Prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus\* liés aux génotypes HPV 16, 18

Pas de données d'efficacité concernant la prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus liés aux génotypes 31,33,45,52,55

Immunogénicité plus faible vis-à-vis des génotypes additionnels 31,33,45,52,55 chez celles ayant été précédemment vaccinées avec GARDASIL®

Questions de faisabilité : vaccination à mettre en œuvre au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie sexuelle

Question d'acceptabilité : augmentation par 2 du taux d'effets indésirables (douleur au site d'injection) chez les personnes vaccinées auparavant avec GARDASIL®

\* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations

Tableau 18. Place du vaccin contre les infections à papillomavirus humains (HPV) GARDASIL 9® par rapport aux vaccins CERVARIX® et GARDASIL chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de la recommandation vaccinale	Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
<b>Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes</b>	- Initier la vaccination avec GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses jusqu'à l'âge de 26 ans	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes acuminés liés aux génotypes 6,11,31,33,45,52 et 58  ✓ Réduction de 85% des cancers anaux	Non infériorité des données d'immunogénicité pour les 9 génotypes chez les garçons (9-15 ans) et les jeunes hommes de 16-26 ans comparés aux jeunes femmes de 16-26 ans	Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL®  Pas de données d'efficacité clinique

Tableau 19. Place du vaccin contre les infections à papillomavirus humains (HPV) GARDASIL 9® par rapport aux vaccins CERVARIX® et GARDASIL chez les personnes immunodéprimées.

Population ciblée par la vaccination	Recommandations	Objectifs de recommandation vaccinale	la Arguments ayant motivé la recommandation	Remarque
<p><b>Patients infectés par le VIH</b></p> <p><b>Jeunes filles <u>non vaccinées antérieurement</u> contre les infections à HPV</b></p>	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® chez les jeunes filles de 11 à 19 ans, non antérieurement vaccinées avec GARDASIL® ou CERVARIX®, selon un schéma à 3 doses	Prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et des cancers du col de l'utérus* liées aux génotypes 16,18,31,33,45,52,58	Epidémiologie des HPV additionnels chez les femmes infectées par le VIH	Pas d'études d'efficacité et d'immunogénicité conduites avec GARDASIL 9®
* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations				
<p><b>Garçons <u>non vaccinés antérieurement</u> contre les infections à HPV</b></p>	Initier la vaccination avec GARDASIL 9®, chez les garçons à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à 3 doses	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes	Risque 60 fois supérieur à celui d'une population non infectée par le VIH Prévention des condylomes	<p>Pas d'études d'efficacité et d'immunogénicité conduites avec GARDASIL 9®</p> <p>Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL®</p>
<p><b>Patients en attente de transplantation ou transplantés d'organe solide</b></p> <p><b>Jeunes filles <u>non antérieurement vaccinées</u> contre les infections HPV</b></p>	Initier la vaccination avec le GARDASIL 9® chez les jeunes filles de 9 à 19 ans selon un schéma à 3 doses. Vaccin à administrer au moment du bilan post-greffe ou en post-greffe	Prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et des cancers du col de l'utérus* liées aux génotypes 16,18,31,33,45,52,58	Incidence globale des infections à HPV : 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes	Pas d'études d'efficacité et d'immunogénicité conduites avec GARDASIL 9®
* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations				
<p><b>Garçons</b></p>	Initier la vaccination avec GARDASIL 9® selon un schéma à 3 doses chez les garçons à partir de 9 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus Vaccin à administrer au moment du bilan post-greffe ou en post-greffe	Prévention des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes		Faible impact épidémiologique des HPV additionnels 31,33,45,52,55 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® par rapport au vaccin GARDASIL®

<p><b>Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques</b></p> <p><b>Jeunes filles <u>non vaccinées</u> <u>antérieurement</u> contre les infections à HPV</b></p> <p>* : En complément du dépistage par cytologie cervico-utérine selon les recommandations</p>	<p>Initier la vaccination avec GARDASIL 9® chez les jeunes filles de 9 à 19 ans selon un schéma à 4 doses (6,7,8 mois post-greffe et rappel à 18 mois)</p>	<p>Prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et des cancers du col de l'utérus* liées aux génotypes 16,18,31,33,45,52,58</p>		<p>Pas de donnée d'efficacité ou d'immunogénicité vis-à-vis de vaccination par CERVARIX® , GARDASIL® ou GARDASIL 9®</p>
--	--	---	--	---

## Références

1. European Medicines Agency. GARDASIL 9® : Résumé des caractéristiques du produit ([http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf), consulté le 10/01/2017)
2. Haut Conseil de santé publique. Avis du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&clefr=36&menu=09>
3. Haut Conseil de santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains chez les jeunes filles de 14 à 23 ans, 17/12/2010 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=183>
4. Haut Conseil de santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles, 28/02/2012 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
5. Ministère des affaires sociales et de la santé. Calendrier vaccinal 2016: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf)
6. Haut Conseil de santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Rapport Décembre 2014 (2e édition). <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
7. Haut Conseil de santé publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes, 19/02/2016 : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
8. Forman D, de Martel C, Lacey C et al. Global burden of Human Papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012, 30S; F12-F23
9. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, Castellsagué X. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F34-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.070.
10. HPV information centre. Human papillomavirus and related diseases. 2016. Dec : <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (consulté le 10/01/2017)
11. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 ;Rapport technique Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2015. 62 p.
12. WHO. International Agency for Research on Cancer . Human Papillomavirus. 2007; Vol 90 : <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Evaluation-Of-Carcinogenic-Risks-To-Humans/Human-Papillomaviruses-2007>, consulté le 10/01/2017
13. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjosé S. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012 Dec 29 ;7(1) :38.
14. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009 Oct;45(15):2632-9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.019.
15. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, Steinau M, Watson M, Wilkinson EJ, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters ES, Huang Y, Saber MS2, Altekruse S, Goodman MT2; HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Apr 29;107(6):djv086.
16. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, et Favre M. Human Papillomavirus Types Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France. *PLOS One*. 2013 ; Vol. 8(11): e79372)
17. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1626-36.
18. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EdiTh V Study. In *J Cancer*. 2011; 129:433-439.

19. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, Alemany L. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. (*Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1732-41. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.001. Epub 2015 Jun 26.
20. Tota JE et al. Epidemiologic Evaluation of Human Papillomavirus Type Competition and the Potential for Type Replacement Post-Vaccination. *PLoS One*. 2016 Dec 22;11(12):e0166329. doi: 10.1371/journal.pone.0166329.
21. Garland SM et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33:6855-864.
22. Moreira ED et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics* 2016; 138(2):e20154387
23. Castellsagué X et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33:6892-901.
24. Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Modalités de surveillance renforcée : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)
25. Riethmuller D. et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*.(2015 ; 15:453).
26. Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, Ekwueme DU, Saraiya M. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(6) : 1363-1372.
27. Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagon T, et al. 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* 2016; 108.
28. Durham DP, Ndeffo-Mbah ML, Skrip LA, Jones FK, Bauch CT, et al. National- and state-level impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(18) : 5107-5112.
29. Laprise JF, Markowitz LE, Chesson HW, Drolet M, Brisson M. Comparison of 2-Dose and 3-Dose 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Schedules in the United States: A Cost-effectiveness Analysis. *J Infect Dis* 2016.
30. Drolet M, Laprise JF, Boily MC, Franco EL, Brisson M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer* 2014; 134(9) : 2264-2268).
31. Boiron L, Joura E, Largeron N, Prager B, Nikoglou T. Estimating The Cost-Effectiveness Profile of A Universal Vaccination Programme With A Nine-Valent Hpv Vaccine In Austria. *BMC Infect Dis* 2016; 16 : 153.
32. Largeron N, Petry K, Jacob JA, Bianic F, Anger D, et al. Estimating The Public Health Impact Of A Vaccination Programme With A Nonavalent Hpv Vaccine In Germany. *Value Health* 2015; 18(7) : A462-463.
33. Mennini FS, Bianic F, Baio G, Largeron N, Plazzotta G, et al. Estimating The Cost-Effectiveness Profile Of A Vaccination Programme With A Nine-Valent Hpv Vaccine In Italy. *Value Health* 2015; 18(7) : A457.
34. Serrano B, Alemany L, Ruiz PA, Tous S, Lima MA, et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). *Cancer Epidemiol* 2014; 38(6): 748-756.
35. Kiatpongsan S, Kim JJ. Costs and cost-effectiveness of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccination in two East African countries. *PLoS One* 2014; 9(9) : e106836.
36. Chesson HW, Laprise JF, Brisson M, Markowitz LE. Impact and Cost-effectiveness of 3 Doses of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Among US Females Previously Vaccinated With 4-Valent HPV Vaccine. *J Infect Dis* 2016; 213(11) : 1694-1700.
37. Ministère des affaires sociales et de la santé. Rapport sur la politique vaccinale. 2016 : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_sur\\_la\\_politique\\_vaccinale\\_janvier\\_2016\\_.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf)
38. Larson H, de Figueiredo A, Xiahong Z et al. The state of vaccine confidence 2016 : Global Insights through a 67-country survey. *EbioMedicine* 2016: <http://www.vaccineconfidence.org/research/the-state-of-vaccine-confidence-2016>.

39. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA Pediatr.* janv 2014;168(1):76-82.
40. Bratic JS et al. Update on barriers to human papillomavirus vaccination and effective strategies to promote vaccine acceptance. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Jun;28 (3):407-12).
41. Mortensen GL, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2015; 15:624.
42. Tung IL , Machalek DA , Garland SM . Attitudes, Knowledge and Factors Associated with Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Uptake in Adolescent Girls and Young Women in Victoria, Australia. *PLOS one* 2016 ; 11(8) : doi: 10.1371.
43. European Centre of Disease Control. Vaccine hesitancy among healthcare workers and their patients in Europe. Technical report. 2016 October : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/vaccine-hesitancy-among-healthcare-workers.pdf>
44. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine.* 3 févr 2016;34(6):762-8).
45. Collange F, Fressard L, Verger P et al. Vaccinations. Attitudes et pratiques des médecins généralistes. *Drees* 2015 : <http://www.drees.sante.gouv.fr/vaccinations-attitudes-et-pratiques-desmedecins>
46. Amessi L. Connaissances sur les infections génitales à HPV et couverture vaccinale HPV d'un collège à Paris. Thèse d'exercice de médecine , Université Paris Descartes, Mars 2016.
47. Ng J, Ye F, Roth L, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among female adolescents in managed care plans: United States, 2013. *MMWR* 2015; 64:1185–1189.
48. Perkins RB, Clark JA, Apte G, et al. Missed opportunities for HPV vaccination in adolescent girls: a qualitative study. *Pediatrics* 2014; 134:e666–e674.
49. Daley MF, Crane LA, Markowitz LE, et al. Human Papillomavirus Vaccination Practices: Survey of US Physicians 18 Months After Licensure. *Pediatrics.* 2010, August 2 : peds.2009-3500.
50. Conseil national de l'Ordre des sages-femmes. Les compétences des sages-femmes 2016, 1er juillet : <http://www.ordre-sages-femmes.fr/etre-sage-femme/competences/le-suivi-gynecologique-de-prevention-et-les-consultations-en-matiere-de-contraception/> (consulté le 10/01/2017)
51. Loi 2016 de modernisation du système de santé : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=cid>
52. Légifrance. Décret n° 2016-743 du 2 juin 2016 relatif aux compétences des sages-femmes en matière d'interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse et en matière de vaccination : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032630558&categorieLien=id>
53. Légifrance. Arrêté du 10 octobre 2016 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033259688&dateTexte=&categorieLien=id>
54. Lonca Elodie. Evaluation des connaissances et des compétences des sages-femmes sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. Mémoire pour obtention de diplôme de sage-femmes. 2015 : [bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/...0/Msfb\\_2015\\_LONCA\\_Elodie.pdf](http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/...0/Msfb_2015_LONCA_Elodie.pdf)
55. Concertation citoyenne 2016, Décembre. Annexes du rapport : <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/04/Annexes-rapport-CCV.pdf>
56. Santé publique France. Baromètre santé 2014 : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/70000/cp/15/cp150416-vaccination-2015.asp>
57. Baudoin A et al. HPV prophylactic vaccine coverage and factors impacting its practice among students and high school students in Marseilles' area. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2015;44(2):126-35

58. Bertaut A et al. HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: a declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2013;170(2):526-32
59. Lutringer-Magnin D, et al. HPV vaccination among French girls and women aged 14-23 years and the relationship with their mothers' uptake of Pap smear screening: a study in general practice. *Vaccine.* 25 oct 2013;31(45):5243-9
60. Clark SJ, Cowan AE, Filipp SL, et al. Parent perception of provider interactions influences HPV vaccination status of adolescent females. *Clin Pediatr (Phila)* 2015 ;Vol. 14, N°2, 257-269
61. Hendry M, Lewis R, Clements A, Damery S, Wilkinson C. « HPV? Never heard of it! »: a systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine.* 2013 ; 31(45):5152-67
62. Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard A-C, Leocmach Y, et al. Disparities of perceptions and practices related to cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination according to educational level in a French cross-sectional survey of 18-65 years old women. *PloS One.* 2014;9(10):e109320
63. Santé publique France. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col. Rapport 2016: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Determinants-socio-economiques-de-vaccination-et-de-depistage-du-cancer-du-col-par-frottis-cervico-uterin-FCU>, consulté le 10/01/2017
64. Jacobson RM, Agunwamba AA, St Sauver JL, Finney Rutten LJ. The most effective and promising population health strategies to advance human papillomavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:257–269.
65. Giambi C, D'Ancona F, Del Manso M, De Mei B, Giovannelli I, Cattaneo C, et al. Exploring reasons for non-vaccination against human papillomavirus in Italy. *BMC Infect Dis.* 2014 ; 14 : 545
66. Di Anna Kinder F. Parental Refusal of the Human Papillomavirus Vaccine. *J Pediatr Health Care.* 2016 ; 30: 551-557
67. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Etude Cnamts-ANSM à propos de vaccination contre les infection à HPV et le risque de maladies auto-immunes :<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>, consulté le 10/01/2017
68. Légifrance. Loi 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé français 2016 : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>, consulté le 10/01/2017
69. Franco EL CJ, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006;24:171-7
70. El-Zein M, Richardson L, Franco EL.. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol.* 2016 Mar;76 Suppl 1:S62-8. doi: 10.1016/j.jcv.2015.11.020).
71. Beer H, Hibbitts S, Brophy S, Rahman M, Waller J, Paranjothy S. Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? *Vaccine.* 2014; 32: 1828–1833.
72. Herweijer E, Feldman A.L, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Uhnöo I, Netterlid E, et al. The participation of HPV-vaccinated women in a National cervical screening program: population-based cohort study, *PLoS One* 2015; 10 : e0134185).
73. US Food & Drug Administration. GARDASIL 9® : <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>
74. ACIP. Use of 9-valent Human Papillomavirus vaccine. Update HPV recommendation. 2015: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>, p 300-304.
75. ACIP. Use of 9-valent Human Papillomavirus vaccine. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination. 2016 : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6549.pdf>, p 1405-1408.

76. ACS Canada. Updated Recommendations on human Papillomavirus (HPV) vaccines : 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule. 2016: <http://www.healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/human-papillomavirus-9-valent-vaccine-update-recommendation-mises-a-jour-recommandations-papillome-humain-vaccin-nonavalent/index-eng.php>, consulté le 10/01/2017
77. GARDASIL 9®. Product Monograph : [http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/GARDASIL\\_9-PM\\_E.pdf](http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/GARDASIL_9-PM_E.pdf), consulté le 10/01/2017.
78. ACS Canada HPV recommendations. 2016 : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html>, consulté le 10/04/2017.
79. NCIRS Australia. Human Papillomavirus vaccines for Australians. 2016 : [http://www.ncirs.edu.au/assets/provider\\_resources/fact-sheets/human-papillomavirus-hpv-fact-sheet.pdf](http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/fact-sheets/human-papillomavirus-hpv-fact-sheet.pdf)
80. Impfplan ÖsterReich 2017. <http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/impfplan.pdf>
81. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. UK. 2016. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/1/2199012147/74115536926/1>

## Lexique

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ASCUS	présence de cellules malpighiennes de signification indéterminée
CeGIDD	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
cLIA	Competitive Luminex ImmunoAssay
CV	Couverture vaccinale
IARC	International Agency for Research on Cancer
LSILs	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions
HSILs	High Grade Squamous Intraepithelial Lesions
MGT	Moyenne géométrique des titres

## Annexe : Récapitulatif des niveaux de preuve scientifique

Niveau de preuve scientifique des études	
Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte
Niveau 3	Etude cas-témoin
Niveau 4	Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)
Niveau 5	Avis d'expert

D'après la Haute Autorité de santé.