

# Le vaccin Gardasil<sup>®</sup> et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus

Collection  
*Avis et Rapports*



**COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES  
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS**

**Le vaccin Gardasil<sup>®</sup>  
et la stratégie de prévention globale  
des cancers du col de l'utérus**

**Rapport du groupe de travail**

**21 octobre 2011**



## SOMMAIRE

<b>SAISINE</b>	<b>5</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>6</b>
<b>1 - Synthèse des Avis rendus sur la vaccination contre les papillomavirus humains</b>	<b>7</b>
1.1 - L'Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18	7
1.2 - L'Avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent	8
1.3 - L'Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus humains dans les départements français d'outre-mer	9
1.4 - L'Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination contre les papillomavirus humains des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe	9
1.5 - L'Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans	9
<b>2 - Epidémiologie du cancer du col de l'utérus</b>	<b>11</b>
2.1 - Distribution des génotypes des HPV dans les cancers invasifs du col de l'utérus	11
2.2 - Prévalence de l'infection HPV dans les frottis normaux	11
2.3 - Impact théorique du dépistage	12
2.4 - Impact de la vaccination contre les infections à HPV sur les lésions cervicales en Australie, Victoria	13
2.5 - Autres bénéfices attendus de la vaccination HPV	14
2.5.1 - <i>Cancers autres que le cancer du col de l'utérus évitables chez la femme par la vaccination HPV</i>	14
2.5.2 - <i>Impact de la vaccination HPV sur les condylomes génitaux</i>	14
2.6 - Couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus en France	14
<b>3 - Données d'efficacité</b>	<b>17</b>
3.1 - Caractéristiques du vaccin	17
3.2 - Données d'efficacité chez les femmes âgées de 16 à 26 ans	17
3.2.1 - <i>Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de grade <math>\geq 2</math> dues aux HPV 16 et 18</i>	18
3.2.2 - <i>Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de grade <math>\geq 2</math> dues à tous les types d'HPV (Analyse combinée des études P013 et P015)</i>	18

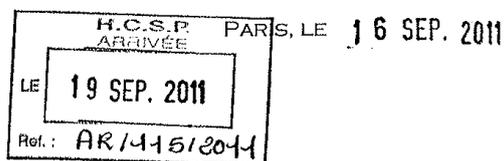
3.2.3 - <i>Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de grade <math>\geq 2</math> dues aux HPV 16 et 18 chez les femmes présentant une infection avant la vaccination</i>	19
<b>4 - Profil de sécurité d'emploi des vaccins HPV</b>	<b>22</b>
4.1 - Données internationales	22
4.2 - Données nationales	23
4.2.1 - <i>Etude de cohorte sur les données du Sniiram</i>	23
4.3 – Conclusion	24
<b>5 - Les limites du frottis pour la détection du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses</b>	<b>26</b>
5.1 - Sensibilité du frottis	26
5.2 - Limites des recommandations de frottis en fonction de l'âge des femmes	27
5.3 - Cancers d'intervalle	27
<b>SYNTHESE</b>	<b>29</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>30</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>31</b>



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

*Le Ministre*

Nos Réf. : cab/LJ/AM/D 11017743



Monsieur le Président,

La vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) par le Gardasil fait aujourd'hui partie des recommandations du calendrier vaccinal, suivant en cela les avis déjà publiés du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

L'objectif de la prise en compte de cette vaccination dans le schéma vaccinal est de réduire l'incidence du cancer du col lié à certains HPV.

Toutefois, il apparaît aujourd'hui que ce vaccin suscite une inquiétude parmi des professionnels de santé, signataires d'une pétition sur ce sujet.

Ceux-ci remettent en cause cette vaccination aux motifs qu'elle ne serait pas efficace voire qu'elle serait à l'origine d'une recrudescence de ces cancers du col pour les femmes déjà porteuses du virus lors de la vaccination.

Il est également évoqué par ces mêmes professionnels de santé que le laboratoire qui produit ce vaccin n'a jamais communiqué ou publié les vraies données quant aux études qu'il a réalisées induisant ainsi en erreur les décideurs de santé publique.

En tant que Ministre de la santé, il est indispensable pour garantir la sécurité des patientes notamment en lien avec l'utilisation de ce vaccin que vous me fassiez connaître dans les meilleurs délais l'avis du HCSP sur les questions suivantes :

- l'efficacité de ce vaccin peut elle être remise en cause ?
- convient-il de procéder à des recommandations particulières pour l'utilisation de ce vaccin chez certaines femmes ?
- de nouvelles données publiées modifient-elles les recommandations faites par le HCSP en 2007, 2010 et 2011, notamment en termes de sécurité de ce vaccin, de stratégie vaccinale et de stratégie de dépistage du cancer du col ? Il conviendra en outre de préciser la place du frottis cervical dans cette stratégie de dépistage.

Avec mes remerciements, je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Xavier BERTRAND

**Professeur Roger SALAMON**  
Président du Haut Conseil de la Santé publique  
14 avenue Duquesne  
75350 PARIS 07 SP

127 RUE DE GRENELLE — 75700 PARIS  
TÉLÉPHONE : 01 44 38 38 38 — TÉLÉCOPIE : 01 44 38 20 10

## **GROUPE DE TRAVAIL**

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Isabelle HEARD, CNR des papillomavirus

Alexis JACQUET, Afssaps

Odile LAUNAY, HCSP-CTV

Corinne LE GOASTER, SG - HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, Afssaps

Isabelle PARENT du CHATELET, InVS

Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail

Christian PERRONNE, HCSP-CSMT, président de la CSMT

Aurore TRICOTEL, Afssaps

## 1 - Synthèse des Avis rendus sur la vaccination contre les papillomavirus humains

Du 17 novembre 2005 à ce jour, dix avis du Comité technique des vaccinations/Conseil supérieur d'hygiène publique de France remplacé par le Haut Conseil de la santé publique en 2007 (CTV/CSHPF puis HCSP) ont été émis sur la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) et sur les Mentions minimales obligatoires (MMO) devant accompagner cette vaccination. Les principaux avis sont listés en fin de rapport et résumés ci-dessous.

### 1.1- L'Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18

Cet avis porte sur la vaccination contre les quatre HPV 6, 11, 16, 18. C'est donc un **avis sur le vaccin Gardasil®** de Sanofi Pasteur-MSD, qui avait eu un avis favorable de l'*European Medicine Agency* (EMA) le **27/07/06**, une Autorisation de mise sur le marché (AMM) le **20/09/06**, et avait été commercialisé le **23/11/06**. Ce vaccin HPV était alors le seul disponible.

Il s'agit d'un vaccin adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe comme adjuvant.

L'évaluation de l'efficacité à deux ans reposait sur **quatre études, dont deux études pivots (P013 et P015) portant sur plus de 17 000 jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans**. Ces études étaient contrôlées randomisées en double aveugle *versus* placebo.

L'analyse de l'impact épidémiologique et économique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes montrait :

- 1) priorité à l'organisation du dépistage ;
- 2) impact épidémiologique **additionnel** à l'organisation du dépistage de la vaccination, significatif sur les 70 premières années ;
- 3) estimation du rapport coût/efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé entre 17 500 et 35 400 euros par année de vie gagnée du point de vue de l'assurance maladie [2].

#### **Résumé des recommandations :**

- mise en place d'un dépistage organisé des lésions cancéreuses/précancéreuse par frottis cervico-utérin (FCU) sur l'ensemble du territoire, la vaccination ne pouvant s'y substituer ;
- formation et information des professionnels de santé sur le dépistage chez les femmes vaccinées ou non, le non remplacement du dépistage par la vaccination ;
- la **vaccination des jeunes filles de 14 ans et le rattrapage des jeunes filles jeunes femmes de 15 à 23 ans avant ou dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle** ;
- obligation faite aux firmes de promouvoir *aussi* le dépistage et non le seul vaccin ;
- demande d'études en santé publique – en particulier en termes de tolérance [...] ;
- création d'un Centre national de référence des papillomavirus (CNR HPV), qui sera effectif avec appel à candidature de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en janvier 2008 ;
- rappel de la promotion du préservatif.

Cet avis du CTV et du CSHPF du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 est considéré comme l' « **Avis princeps** » et sera systématiquement rappelé voire mis en annexe de tous les avis ultérieurs portant sur les vaccins papillomavirus.

## **1.2- L'Avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent**

Cet avis concerne le vaccin **Cervarix®** dirigé contre les HPV 16 et 18, qui avait obtenu un avis favorable de l'EMA le **19/07/07**, une AMM le **20/09/07**, et est commercialisé le **17/03/2008**.

Il s'agit d'un vaccin comportant un adjuvant AS04 [AS04: 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)] adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

Les résultats analysés proviennent d'une étude de phase III (HPV008) randomisée, en double aveugle *versus* vaccin contrôle (vaccin hépatite A) portant sur 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans parmi lesquelles 9 319 ont reçu le vaccin bivalent et 9 325 le vaccin hépatite A.

L'analyse des données d'efficacité est une analyse intermédiaire, avec un suivi moyen de 15 mois. Les résultats en termes d'efficacité vaccinale, significatifs vis-à-vis de HPV 16, ne le sont pas vis-à-vis de HPV 18, reflet probable d'un manque de puissance de l'étude.

### **Résumé des recommandations :**

- rappel sur l'organisation du dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) sur tout le territoire et sa promotion ;
- recommandation **préférentielle** du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent à cause :
  - de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN) ;
  - de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) ;
  - d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18 ;
  - de l'insuffisance des données sur la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

De plus, le HCSP considère que les données sont trop limitées pour savoir si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres types de HPV oncogènes.

### 1.3- L'Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus humains dans les départements français d'outre-mer

Cet avis recommande que la vaccination dans ces DOM suive le même schéma et soit pratiquée au même âge - **début à 14 ans** - que dans la métropole.

### 1.4- L'Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination contre les papillomavirus humains des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe

Cet avis recommande que la vaccination contre les HPV puisse être proposée aux jeunes filles devant bénéficier d'une greffe **avant l'âge de 14 ans** (et avant la réalisation de la greffe) en restant dans la fourchette d'âge de l'AMM (soit 9 ans pour Gardasil® et 10 ans pour Cervarix®).

### 1.5- L'Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans

Cet avis tient compte entre autre des données des analyses des études finales à environ quatre ans **pour les deux vaccins**.

Du fait de nouvelles données concernant les deux vaccins, en particulier l'évaluation des **données finales à environ quatre ans des études de référence**, et dans le contexte de réétudier la recommandation « préférentielle » de Gardasil® *versus* Cervarix® du 14 décembre 2007 à la lumière de ces nouvelles données, le HCSP s'est auto saisi.

Le titre de cet avis ne mentionne pas la notion de génotypes particuliers et le terme « infections » est compris au sens large.

Les données d'efficacité des deux vaccins vis-à-vis des types d'HPV vaccinaux et vis-à-vis de types non contenus dans le vaccin (existence ou non d'une protection croisée) sont analysées.

Il est souligné de nouveau l'absence d'essai comparatif permettant de comparer strictement les données d'efficacité des deux vaccins.

#### **Résumé des recommandations :**

- rappel de la nécessité d'organiser le dépistage et de le promouvoir sont rappelées en *primum movens*, en référant l'avis du 9 mars 2007 du CSHPF ;
- les deux vaccins ont un effet protecteur contre les lésions CIN2+ liées aux HPV16 et 18 ;
- le vaccin **quadrivalent** a montré de plus une efficacité dans la prévention :
  - des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN) ;
  - des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus et VaIN 2 ou plus) ;
- les données disponibles sont en faveur d'une plus grande capacité du vaccin **bivalent** à induire une protection croisée vis-à-vis de certains autres types d'HPV oncogènes que les HPV 16 et 18 ;
- les données cliniques de tolérance de l'**adjuvant ASO4** contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes (données Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Afssaps - à partir des résultats du plan de gestion des risques).

Dans l'état actuel des connaissances, et dans le cadre de la stratégie de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, **il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle** l'un des deux vaccins.

L'avis souligne aussi l'insuffisance de la couverture vaccinale en France.

## **Références - Liste des avis CTV/CSHPF/HCSP par ordre chronologique**

AVIS du Comité technique des vaccinations relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 (Séance du 30 novembre 2006).

AVIS du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section Maladies transmissibles relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 (Séance extraordinaire du 5 décembre 2006).

AVIS du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section Maladies transmissibles, relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séance du 9 mars 2007).

AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent (14 décembre 2007).

AVIS Haut Conseil de la santé publique relatif à l'âge de la vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus humains (HPV) dans les départements français d'outre-mer (5 mai 2008)

AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'âge de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe (5 mai 2008).

AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif aux mentions minimales obligatoires pour les messages publicitaires télévisuels et radiodiffusés sur les vaccins contre les papillomavirus (17 octobre 2008).

AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans (17 décembre 2010).

AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains quadrivalent Gardasil® (21 janvier 2011).

AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains bivalent Cervarix® (21 janvier 2011).

## 2 - Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

Au niveau mondial, il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement.

En Europe, comme dans la plupart des pays industrialisés, l'amélioration de la pratique du dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) a permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. Les estimations les plus récentes restent, pour l'Union Européenne (27 états membres) celles de 2008 avec un nombre annuel de cas de 31 400 et un nombre de décès de 13 620. Le taux d'incidence standardisé en fonction des pays varie entre 4,4 pour 100 000 femmes-années (FA) en Finlande à plus de 29,0 pour 100 000 FA en Roumanie [1].

Le cancer du col de l'utérus reste en France pour l'année 2005 le 10<sup>ème</sup> cancer chez la femme par sa fréquence, avec 3 068 cas estimés [IC 95 % : 2739-3399], et le 9<sup>ème</sup> lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (monde) qui est, pour l'année 2005, estimé à 7,1 pour 100 000 femmes [2]. Il est le 15<sup>ème</sup> cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1 067 décès estimés et au douzième rang si l'on considère le taux de mortalité standardisé (monde) qui est estimé à 1,9 pour 100 000 femmes [3]. Des projections pour 2011 conduisent à un nombre de cas de 2 810 et un nombre de décès de 998<sup>1</sup>.

### 2.1 - Distribution des génotypes des HPV dans les cancers invasifs du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie liée à l'infection persistante par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV) oncogènes.

Une étude à large échelle conduite dans 38 pays dont 10 européens montre une prévalence globale des HPV de 85 % dans les cancers invasifs du col de l'utérus. En Europe (2 058 cancers invasifs étudiés), les génotypes les plus fréquents étaient par ordre décroissant : l'HPV 16 (66 %), l'HPV 18 (7 %), l'HPV 33 (6 %), l'HPV 45 (4 %) et l'HPV 31 (3 %) [4]. Il est cependant considéré que tous les cancers du col de l'utérus sont liés à une infection persistante due à un HPV oncogène.

En France, une synthèse des études EDiTH (Etudes de la distribution des types d'HPV) retrouvait une prévalence globale de 98 %. Dans une étude portant sur les cancers invasifs (étude portant sur 516 cas de cancer), l'HPV 16 est le plus prévalent (73 %) suivi de l'HPV 18 (19 %), l'HPV 31 (7 %) et l'HPV 33 (4 %). Dans les lésions de haut grade (étude portant sur 397 cas de CIN 2/3), ce sont par ordre décroissant le 16 (62 %), le 31 (15 %), le 33 (12 %) et le 52 (9 %) [5].

### 2.2 - Prévalence de l'infection HPV dans les frottis normaux

Une méta-analyse mondiale (>1 million de femmes) récente, montre une prévalence des HPV oncogènes en Europe de l'ouest<sup>2</sup> de 9,0 % (IC95 % : 8,8-9,2), allant de 24,1 % chez les moins de 25 ans à 5,6 % chez les 55-64 ans. Les génotypes les plus fréquemment retrouvés étaient les HPV oncogènes 16 (4,8 %), 31 (2,3 %) et 18 (0,9 %) [6].

---

<sup>1</sup> Francim-HCL-INCa-InVS :

[http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees\\_localisation/col\\_uterus.pdf](http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/col_uterus.pdf)

<sup>2</sup> Données collectées à partir d'études publiées entre 1999 et 2009.

En France, une étude CNR-InVS a décrit les caractéristiques de l'infection HPV sur 960 frottis normaux en 2009. La prévalence globale de l'infection par les HPV oncogènes était de 19,2 % avec un pic de 32,0 % chez les femmes de moins de 20 ans. La prévalence restait toujours au moins égale à 10 % chez les femmes plus âgées. Le HPV 16 était retrouvé dans 3,5 % des prélèvements de l'étude, les HPV 31, 53, 56 chacun dans 2,6 % des prélèvements [7].

### 2.3 - Impact théorique du dépistage

En France, le dépistage par FCU est opportuniste, c'est-à-dire non organisé, sur la grande majorité du territoire. Sur les périodes 2006-2008 et 2007-2009, les taux nationaux de couverture du FCU triennal des femmes âgées de 25 à 65 ans sont estimés par l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) respectivement à 56,6 % (51,6 % bénéficiant d'un dépistage à un rythme sous-optimal) et 58,5 %. Cette couverture est estimée entre 75 et 85 % par les enquêtes déclaratives. Ces mêmes enquêtes montrent que le recours au dépistage varie en fonction du revenu (78 % chez les femmes vivant dans un ménage dont le revenu par unité de consommation (UC) est inférieur à 1 100 euros net par mois, alors qu'il est de 88 % chez les femmes vivant dans un ménage dont le revenu par UC est supérieur à 1 800 euros net par mois)<sup>3</sup>. Jusqu'en 2009, seuls quatre départements pionniers avaient une organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. En 2010, 13 départements étaient concernés soit 13,4 % des femmes de 25-65 ans [8]. L'amélioration du dépistage avec le remplacement d'un système de dépistage individuel par un dépistage organisé a été la recommandation phare de l'avis de 2006. La Haute Autorité de santé (HAS) a d'ailleurs recommandé, en 2010, la mise en place d'un dépistage organisé au niveau national et défini les modalités de ce dispositif (place des acteurs, système d'assurance qualité, circuit de l'information, etc.)<sup>4</sup>.

La couverture insuffisante du dépistage explique la majorité des cancers. Cependant, il est montré que même dans le cadre d'une stratégie de dépistage optimum (100 % d'adhésion), des cancers peuvent survenir liés à un défaut de sensibilité de la cytologie (prélèvements hors zone atteinte, problèmes d'interprétation de la lésion) et du fait que des cancers surviennent en dehors des âges cibles du dépistage [9].

Une étude coût-efficacité du dépistage en Allemagne a estimé le lien entre l'adhésion au dépistage et la réduction du risque de cancer du col de l'utérus pour inclure ce paramètre dans une évaluation coût-efficacité [10]. A titre d'exemple, par rapport à l'absence de dépistage, la stratégie reposant sur une cytologie tous les trois ans à partir de l'âge de 20 ans réduit le risque d'un peu plus de 80 % si l'adhésion au dépistage est de 60 %. La réduction du risque est d'un peu plus de 90 % si l'adhésion est de 100 %. En Alsace, où le dépistage a été organisé depuis 1994 dans le Bas-Rhin et 2001 dans le Haut-Rhin, la couverture du dépistage est respectivement de 71,0 et 68,5 % [11].

La prévention des cancers non évitables ou non évités actuellement par le dépistage repose sur la vaccination contre les HPV à haut risque pour le cancer du col de l'utérus.

---

<sup>3</sup> L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 (à paraître).

<sup>4</sup> Haute Autorité de santé (HAS). Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France – Argumentaire, synthèse et recommandations, fiche de synthèse. Juillet 2010. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1009772/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france) (consulté le 21/10/11).

## **2.4 - Impact de la vaccination contre les infections à HPV sur les lésions cervicales en Australie, Victoria**

Une équipe australienne a publié en juin 2011 les premiers résultats d'une étude comparant l'incidence des anomalies du col de l'utérus détectées avant et après le début du programme de vaccination HPV démarré dans les écoles de l'état de Victoria en avril 2007 auprès des jeunes filles de 12-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 18 ans en 2007-2008 [12].

Le programme de dépistage national recommande un FCU tous les deux ans entre 18 et 69 ans. Une lésion de bas grade (LGA) est contrôlée à un an par un autre FCU. Le taux de participation va de 61 % pour un intervalle de deux ans à 86 % pour cinq ans. La couverture vaccinale pour trois doses est comprise entre 71 et 79 % selon l'âge.

Tous les épisodes identifiés sur le registre cytologique de l'Etat de Victoria entre 2001 et 2009 ont été utilisés pour l'analyse et une période de clearance de deux ans a été appliquée (2001-2002) afin de ne pas surestimer la prévalence sur les premières années (« prevalent pool effect »). La population couverte par le dépistage est d'environ 2,7 millions de jeunes filles et femmes. Les taux d'incidence des lésions de bas et haut grade (HGA, CIN2/3 ou adénocarcinome in situ) ont été estimés sur des périodes de trois mois et sur deux périodes (01/2003-03/2007 et 04/2007-12/2009) ainsi que dans cinq groupes d'âge. Une comparaison quantitative de tendances de l'incidence des lésions de haut grade avant et après vaccination a été réalisée.

Le principal résultat est une diminution de l'incidence des HGA chez les jeunes filles de moins de 18 ans entre les deux périodes, l'incidence étant passée de 0,80 % à 0,42 %. Cette baisse a débuté juste après le début des vaccinations. Chez les femmes âgées de 18-20 ans, la réduction n'était pas significative entre les deux périodes mais semblait s'amorcer 1,5 an après le début des vaccinations. Chez les femmes plus âgées (21-25, 26-30 et >=31 ans), c'est une augmentation faible mais significative, qui est observée. Il n'a par contre pas été observé de diminution d'incidence des lésions de bas grade chez les jeunes filles âgées de moins de 18 ans ou âgées de 18 à 20 ans.

Les principales limites de l'étude sont d'une part qu'il s'agit d'une étude d'observation et d'autre part liées au fait que la baisse d'incidence rapportée ne peut être imputée de manière certaine au programme de vaccination. L'absence de diminution d'incidence des LGA pourrait être liée au fait que ces lésions seraient souvent liées à d'autres génotypes que les types 16 et 18.

Seule une analyse des anomalies des FCU et du taux de participation au dépistage en fonction du statut vaccinal le permettrait, nécessitant la mise en lien des registres de dépistage et de vaccination, permettrait de confirmer que ces résultats de modification de l'écologie des lésions précancéreuses sont imputables à la vaccination.

Cependant l'association temporelle entre démarrage du programme vaccinal et baisse de l'incidence des lésions précancéreuses chez les femmes les plus jeunes est en faveur d'un impact positif des vaccinations. L'augmentation observée de l'incidence aux âges supérieurs ne plaide pas en faveur d'une diminution naturelle, chez les jeunes filles, du risque d'infection par des HPV oncogènes.

## **2.5 - Autres bénéfices attendus de la vaccination HPV**

### **2.5.1 - Cancers autres que le cancer du col de l'utérus évitables chez la femme par la vaccination HPV**

Une méta-analyse mondiale publiée en 2009 a étudié la prévalence des HPV dans les néoplasies intra-épithéliales et les carcinomes de la vulve, du vagin et de l'anus [13]. L'HPV est retrouvé dans 40 % des carcinomes de la vulve, 70 % des carcinomes du vagin et 84 % des carcinomes de l'anus. Parmi les personnes HIV-négatives, la part du HPV 16 augmente dans les trois sites avec la sévérité des lésions (>75 % pour les carcinomes). La part du HPV 18 augmente avec la sévérité des lésions de la vulve (environ 10 % dans les carcinomes des trois sites).

Une étude a estimé à partir de deux publications la proportion de cancers attribuables à l'HPV à 40-64 % pour le cancer du vagin, 40-51 % pour le cancer de la vulve et à 90-93 % pour le cancer de l'anus. La proportion de HPV 16/18 dans ces cancers liés à l'HPV sont de 80-88 % pour le cancer du vagin, 80-86 % pour le cancer de la vulve et 93 % pour le cancer de l'anus [14].

Il existe peu de données permettant d'évaluer l'incidence de ces cancers chez la femme. Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle du cancer de la vulve ajustée sur l'âge est de 2,3 cas/100 000 femmes et celle du cancer de l'anus de 1,6/100 000 femmes<sup>5</sup>.

### **2.5.2 - Impact de la vaccination HPV sur les condylomes génitaux**

En Australie, une étude montre une baisse significative de 59 % du nombre de diagnostics de condylomes génitaux dans huit dispensaires spécialisés dans les infections sexuellement transmissibles (IST) chez les jeunes femmes éligibles à la vaccination HPV, résidant en Australie après le démarrage des vaccinations. Cette même étude montre une diminution significative de l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes hétérosexuels (non vaccinés), observation très en faveur d'une induction par une couverture vaccinale élevée d'une immunité de groupe responsable d'une protection indirecte chez l'homme [15]. Une étude plus récente conduite dans un dispensaire renforce cette observation et montre la quasi-disparition des condylomes chez les jeunes femmes et hommes âgés de moins de 21 ans quatre années après le démarrage du programme vaccinal en Australie [16].

## **2.6 - Couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus en France**

Les taux de couverture vaccinale au 31 décembre 2010 calculés sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (CnamTS / InVS) pour les jeunes filles nées en 1993 (17 ans), 1994 (16 ans), et 1995 (15 ans) sont pour 1 dose respectivement de 52,6 %, 50,0 % et 38,7 % et pour trois doses respectivement de 36,0 %, 33,4 % et 20,3 %.

La circulation des souches d'HPV et la problématique d'émergence de souches de remplacement font l'objet d'un suivi spécifique. Les données actuelles ne sont pas en faveur de l'émergence de génotypes rares qui remplaceraient la niche laissée vacante du fait de la vaccination et /ou de souches variantes des HPV16 et 18 ayant échappé à la réaction immunitaire. Cette surveillance de l'écologie virale constitue cependant l'une des missions du Centre national de référence créé à la suite de la mise en place de la vaccination.

---

<sup>5</sup> <http://seer.cancer.gov/statfacts/>

Le profil sociologique des filles qui se sont fait vacciner ou se font vacciner en France n'est pas connu. Cependant, une étude conduite en Belgique où la vaccination et le dépistage sont opportunistes, a montré une association significative entre la pratique du dépistage chez les mères et le démarrage de la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles. Pour les jeunes filles dont les mères avaient eu au moins un test de dépistage dans les trois ans, une vaccination était plus souvent initiée (OR= 4,5 [IC95 % : 3,5-5,9]). L'effet du dépistage des mères sur la vaccination des filles était plus marqué pour les jeunes filles vivant dans les environnements socio-économiques les plus faibles [17].

## Références

- [1] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46(4):765-781.
- [2] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56(3): 159-175.
- [3] Guizard AV, Trétarre B. Col de l'utérus. Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Inserm, InVS, eds Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 Francim, HCL, Inserm, InVS. 2011.
- [4] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-1056.
- [5] Jacquard AC, Denis F, Prétet JL, Aubin F, Pradat P, Riethmuller D. Distribution des génotypes de papillomavirus humains (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH. *Bull Epid Hebd* 2009; 29: 313-17.
- [6] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de SS. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12): 1789-99.
- [7] Heard I, Gallay A, Fihman V, Duport N, Dachez R, Lévy-Bruhl D, et al. Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009. *Bull Epid Hebd* 2011; 26-27-28: 314-16.
- [8] Haute Autorité de santé. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France-Synthèse et recommandations. 2010.
- [9] de Bie RP, Vergers-Spooren HC, Massuger LF, Siebers AG, Salet-van der Pol MR, Vedder JE, et al. Patients with cervical cancer: why did screening not prevent these cases? *Am J Obstet Gynecol* 2011; Feb 23. [Epub ahead of print]
- [10] Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. *Eur J Cancer* 2011; 47(11): 1633-46.
- [11] Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R-M, Block J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". Rapport InVS [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3652](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3652) . 2007.
- [12] Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377(9783): 2085-92.
- [13] 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; 124(7):1626-36.

- [14] Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health* 2010; 46(4 Suppl): S20-S26.
- [15] Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(1): 39-44.
- [16] Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011. doi:10.1136/sextrans-2011-050234.
- [17] Lefevre E, Hens N, Theeten H, Van den BK, Beutels P, De SF, et al. Like mother, like daughter ? Mother's history of cervical cancer screening and daughter's Human Papillomavirus vaccine uptake in Flanders (Belgium). *Vaccine* 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]

### 3 - Données d'efficacité

#### 3.1 - Caractéristiques du vaccin

##### **Gardasil ®, suspension injectable**

Vaccin Papillomavirus Humain [Types 6, 11,16, 18] (Recombinant, adsorbé)

Laboratoire : Sanofi Pasteur MSD

Substance active : Protéines L1 de Papillomavirus Humain [type 6 (20 µg), type 1 (40 µg), type 16 (40 µg) et de type 18 (20 µg)]

#### 3.2 – Données d'efficacité chez les femmes âgées de 16 à 26 ans

Les données à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été analysées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2006. Le CHMP a émis un avis favorable à l'AMM le 27 juillet 2006, la décision d'AMM a été émise par la commission européenne le 20 septembre 2006

Les données d'efficacité de Gardasil® à l'appui de cette AMM reposaient sur les résultats de quatre études cliniques (voir annexe) contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées dont deux études pivots de phase III, [Protocole 013 (Future I) et Protocole 015 (Future II)] et deux études de phase II (Protocoles P005 et P007) incluant au total 20 541 femmes âgées de 16 à 26 ans, résultats analysés à environ deux ans après l'inclusion.

Les résultats à environ trois ans ont été analysés dans le cadre d'une variation en 2007-2008 (rapport public d'évaluation (EPAR) disponible sur le site de l'EMA sous la référence « Gardasil-H-C-703-II-13 »).

Les données présentées ci-après portent sur les résultats de fin d'étude (durée médiane de suivi 3,6 ans) des deux études pivots de phase III (P013 et P015) ainsi que sur l'analyse combinée prenant également en compte les deux études de phase II (P005 et P007). Ces données ont été analysées par le CHMP en 2008. Le CHMP a émis un avis favorable aux modifications du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) issues de ces analyses, le 18/12/2008, avec une décision de la commission européenne datant du 02/02/09.

##### **Résumé de l'avis du CHMP<sup>6</sup>**

*“With the present type II variation the MAH has updated the SPC with the end –of-study (final) results of the pivotal clinical studies of Gardasil (Protocol 013 (Future I) and (Protocol 015 (Future II) with efficacy data at ~3.5 years.*

*The end-of-study results confirm and strengthen the efficacy findings in the marketing authorisation application. Vaccine efficacy against the primary endpoint, HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS, remained high and there is no evidence of waning immunity.*

*Efficacy against HPV 6/11/16/18-related genital warts (condyloma acuminata) remained high in all study populations.*

*The analysis of public health impact revealed a noticeable reduction in the overall burden of CIN 2/3 or AIS in the HPV-naïve population whereas the impact on the general population was limited. As regards population benefit, clinically relevant reductions in the incidence of*

---

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf), référence N° : II/0019)

colposcopy, cervical biopsy and definitive therapy procedures were observed in the vaccine group in the HPV-naïve population, and in the general population.

There was no evidence of therapeutic vaccine efficacy in subjects with evidence of infection/disease at the time of vaccination.

The analysed safety report did not include any new or unexpected reports of adverse experiences.”

### 3.2.1 - Analyse de l'efficacité de Gardasil® contre les lésions cervicales de grade $\geq 2$ dues aux HPV 16 et 18

Les résultats de l'analyse combinée des études P005, P007, P013 et P015, selon la durée de suivi, sont présentés ci-dessous (Tableau 1), dans la population *per protocol* [c'est-à-dire ayant reçu trois doses de vaccin ou placebo, qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été jusqu'à la 3<sup>ème</sup> injection (i.e. séronégatif et PCR négatif pour le type HPV vaccinal considéré dans l'analyse), les cas ayant été pris en compte dans le mois suivant la 3<sup>ème</sup> injection] et en intention de traiter (MITT-3, c'est-à-dire ayant reçu au moins une dose de vaccin ou placebo, infectées ou non, les cas ayant été pris en compte dans le mois suivant la 1<sup>ère</sup> injection).

Tableau 1 - Efficacité de Gardasil® contre les lésions cervicales de grade  $\geq 2$  dues aux HPV 16 et 18 (analyse combinée P005, P007, P013 et P015)

Popula- tion	Résultats initiaux (suivi 2 ans)				Résultats intermédiaires (suivi 3 ans)				Résultats finaux (suivi 4 ans)			
	N Cas N Sujets		Efficaci té %	IC95 %	N Cas N Sujets		Efficacit é %	IC95 %	N Cas N Sujets		Efficaci té %	IC95 %
	HPV	P			HPV	P			HPV	P		
<b>Analyse combinée des études P005, P007, P013 et P015</b>												
PPE	0 848 7	53 846 0	100.0	92.9 ; 100	1 849 2	85 846 2	98.8	93.3 ; 100	2 849 3	112 846 4	98.2	93.5 ; 99.8
MITT-3	122 983 1	201 989 6	39.0	23.3 ; 51.7	142 983 4	255 989 7	44.3	31.4 ; 55.0	146 983 6	303 990 4	51.8	41.1 ; 60.7

Source : EPAR pour les résultats initiaux (AMM) et suivi à trois ans (var II13) et RCP pour les résultats finaux.

A la fin de l'étude, l'efficacité de Gardasil® contre les lésions CIN2 ou plus liées aux HPV 16/18 est de :

- dans la population *per protocol* : 98,2 % (IC 95 % :93,5-99,8) ;
- dans la population MITT-3 : 51,8 % (IC 95 % :41,1-60,7).

### **3.2.2 - Analyse de l'efficacité de Gardasil® contre les lésions cervicales de grade $\geq 2$ dues à tous les types d'HPV (Analyse combinée des études P013 et P015)**

Dans l'analyse combinée des études P007, P013, P015, portant sur un suivi de deux ans, dans les populations d'analyse (qui n'étaient *per protocol* que pour les quatre génotypes vaccinaux) qui visaient à mesurer la protection contre les lésions cervicales de grade  $\geq 2$  associées à tous les types d'HPV, la réduction du risque avait été estimée à 16,9 %, réduction non significative (IC95 % : <0-39,8 %).(RR = 0,83 ; IC95 % = [0,60 ; 1,14] ; p = 0,27)

Les données actuellement disponibles portant sur l'analyse à quatre ans des deux principales études parmi les trois précédentes [L'analyse combinée des trois études sur un suivi de quatre ans n'est pas disponible cependant l'étude qui n'y figure pas (P007) ne concernait que 277 femmes dans le groupe Gardasil® et 275 dans le groupe placebo *versus* respectivement 2 723 et 2 732 (P013) et 6 087 et 6 080 (P015).

A fin d'étude, dans l'analyse combinée (P015 et P013) dans la population MITT-3, l'estimation de la réduction du risque de lésions cervicales de grade  $\geq 2$  est de 18,4 % (RR = 0,82 ; IC95 % = [0,72 ; 0,93] ; p = 0,0022).

L'efficacité, bien que limitée (18.4 %), demeure statistiquement significative (IC95 % = [7 ;0 % ; 28.4 %]), ce qui constitue un résultat assez notable compte tenu : 1) que cette estimation prend en compte l'ensemble des types d'HPV incluant aussi les HPV non inclus dans le vaccin, contre lesquels il n'est pas attendu qu'il ait une efficacité préventive, et 2) qu'elle porte sur la population ITT qui inclut aussi les sujets présentant une infection au moment de l'inclusion dans l'étude et chez lesquels le vaccin ne présente pas *a priori* d'efficacité thérapeutique ainsi que des femmes qui auraient pu ne recevoir qu'une seule dose de vaccin.

### **3.2.3 - Analyse de l'efficacité de Gardasil® contre les lésions cervicales grade $\geq 2$ dues aux HPV 16 et 18 chez les femmes présentant une infection avant la vaccination**

Dans l'analyse combinée des études P007, P013, P015, portant sur un suivi de deux ans, 75 cas/1 016.2 Personnes années (PA) sont survenus dans le groupe Gardasil® *versus* 69 cas /1 044.0 PA dans le groupe placebo. Le risque relatif de lésions peut être estimé à 1,12 (correspondant à l'efficacité négative de -11,7 %). L'intervalle de confiance de ce risque relatif est (IC95 % = [0,79 ; 1,57] et le niveau de signification statistique non atteint (p=0,56).

Dans l'analyse combinée des études P007, P013, P015, portant sur un suivi de quatre ans, sont survenus dans le groupe Gardasil® 85 cas /1 671.4 PA *versus* 87 cas /1 722.5 PA dans le groupe placebo. Le risque relatif peut être estimé à 1,01 (correspondant à l'efficacité négative de -0,7 %). L'intervalle de confiance de ce risque relatif est (IC95 % = [0,74 ; 1,37] et le niveau de signification statistique non atteint (p ~1). (Tableau 2)

Tableau 2 - Analyses de l'efficacité contre les lésions cervicales grade  $\geq 2$  de types 6, 11, 16, 18 chez les femmes déjà infectées avant la vaccination (séro et PCR positives) n°21 (analyse combinée des études P007, P013, P015)

Study population	qHPV vaccine N=9075		Placebo N=9075		Percent Reduction	95 %CI
	n	Number of cases	n	Number of cases		
<b>Seropositive and PCR positive</b>						
2006 (réf. table N°21)	568	75	580	69	-11,7	<0,0; 20,6
Résultats finaux (suivi 4 ans)	569	85	580	87	-0,7	-37,4; 26,2

*Ainsi, dans cette analyse visant à évaluer l'impact du Gardasil® chez des femmes déjà infectées avant la vaccination (séro et PCR positives), la différence reste très éloignée de la signification statistique et, à ce stade, l'interprétation la plus raisonnable de ces résultats est qu'ils correspondent bien à ceux qui sont naturellement attendus, en l'absence anticipée d'efficacité curative du vaccin, lorsque l'infection a précédé la vaccination. Ils ne peuvent être interprétés scientifiquement comme démontrant une augmentation du risque de lésions cervicales chez les femmes vaccinées après que l'infection ait eu lieu. A noter que dans une autre analyse sur les études individuelles, les mêmes conclusions peuvent être portées.*

## Références

EPAR Gardasil (Assesement history)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human\\_med\\_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Gardasil « Product information » :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human\\_med\\_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

### Annexe - Overview of clinical efficacy studies

Study Protocol	No. of study centres / locations/dates	Study vaccine No/study arm	No subjects and age group	Primary Endpoint	Duration Post-7 mo FU
<b>P005</b> Phase IIb	USA (n=16 sites)  Oct 1998 - Sep 2001	HPV 16 L1 VLP vaccine (40mcg)/ Placebo  (N=1193 / 1198)	N=2,409 16- to 23-year-old women Mean 21.5yrs	1. Safety and tolerability of vaccine, 3 doses 2. <u>Efficacy</u> in prevention of <u>persistent HPV 16 infection</u> cf placebo	Mean: 3.1 years  Median: 3.9years
<b>P007</b> Phase IIb Dose-ranging study  <b>P007-010</b> (extension study, subset of subjects)	USA, Europe Latin America (n=23 sites)  May 2000 - May 2004	qHPV VLP vaccine (20/40/40/20mcg N= 277 40/40/40/40mcg 80/80/40/80mcg) or Placebo (N=275)  Part A n=52 Part B n=1106	N=1,158  16- to 23-year-old women  Mean 20.0yrs	<i>Part A:</i> General tolerability <i>Part B:</i> 1. Identify formulations with acceptable type specific anti-HPV responses 2. <u>Efficacy</u> in prevention of <u>persistent HPV 6,11, 16, 18 infection</u> and clinical disease cf placebo 3. General tolerability	Mean: 2.4 years Median 3.0 years  FUM 021 (P07-010) Mean: 4.5 years Median 4.9 years
<b>P013</b> Phase III  <b>FUTURE I</b>	North Am, Latin America, Europe, Asia-Pacific (n=62 sites)  Dec 2001 -15 July 2005	qHPV VLP vaccine 20/40/40/20mcg / Placebo  N=(2723/2732)	N=5,455  16- to 23-year-old women  Mean 20.3yrs	<u>Co-primary endpoints:</u> i) <u>External genital lesion:</u> efficacy in reducing HPV 6,11,16,18-related EGL (=genital warts, VIN, VaIN, vulvar or vaginal cancer) cf placebo ii) <u>Cervical endpoint:</u> efficacy in reducing the incidence of HPV 6,11, 16,18-related CIN (any grade), AIS or cervical cancer cf placebo - Safety and tolerability	FINAL UPDATE Mean: 3.4 years Median: 3.69 years (44.3 months)
<b>P015</b> Phase III  <b>FUTURE II</b>	North Am, Latin America, Europe, Asia-Pacific (n=90 sites)  June 2002 - June 2005	qHPV VLP vaccine 20/40/40/20mcg / Placebo  N=(6087/6080)	N=12,167  16- to 26-year-old women  Mean 19.9yrs	<u>Primary Cervical endpoint:</u> efficacy in reducing the incidence of HPV 6,11,16,18-related CIN 2/3, AIS or invasive cervical cancer in HPV naïve subjects	FINAL UPDATE Mean: 3.5 years Median: 3.65 years (43.8 months)

## 4 - Profil de sécurité d'emploi des vaccins HPV

### 4.1 - Données internationales

L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies depuis plus de cinq années d'utilisation du Gardasil<sup>®</sup> et, depuis plus de trois années de commercialisation du Cervarix<sup>®</sup> dans le monde permet de confirmer leur profil de sécurité d'emploi rassurant avec un taux de notification de l'ordre de 2 à 5 cas pour 10 000 doses vaccinales.

Les effets indésirables majoritairement rapportés (taux de notification de l'ordre de 3 à 8 cas pour 100 000 sujets vaccinés) présentent un caractère bénin et transitoire. Il s'agit de douleurs au site d'injection, syncopes vaso-vagales, vertiges, nausées, céphalées ou urticaires [1,2,3].

Le taux de notification des cas graves<sup>7</sup>, définis entre autres comme ayant conduit à l'hospitalisation du sujet vacciné, est de l'ordre de 7 pour 100 000 doses vaccinales. Ils sont principalement représentés par des événements indésirables transitoires déjà mentionnés dans le résumé des caractéristiques de ces produits (RCP). Il s'agit principalement de syncopes vaso-vagales, de paresthésies et de convulsions.

Le taux de notification de réactions anaphylactiques estimé est de l'ordre de 0,9 à 1,5/1 000 000. Il est supérieur à celui déjà mentionné dans la littérature (environ 0,65/1 000 000) [4]. Néanmoins, ce type d'effets indésirables reste rare.

Le nombre total de manifestations auto-immunes recueillies (démýélinisation aiguë centrale et périphérique, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant, purpura thrombopénique idiopathique,...) reste faible (< 6 cas/1 000 000) et bien inférieur à celui attendu dans la population générale sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles dans la littérature [5]. Dans tous les cas, ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination.

Aucun signal particulier n'a été identifié pour plus de 5 300 cas d'exposition vaccinale au cours d'une grossesse.

Plus de 50 % des doses vaccinales de Cervarix<sup>®</sup> vendues dans le monde à ce jour ont été utilisées au Royaume-Uni. Une campagne de vaccination en milieu scolaire initiée depuis plus de deux années est à l'origine de cette forte exposition. L'Agence du médicament de ce pays (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA* - <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>) publie chaque année sur son site un bilan cumulatif des données de pharmacovigilance du vaccin. Les conclusions du dernier rapport confirment la bonne tolérance de ce vaccin [6].

Enfin, les données cliniques de tolérance de l'adjuvant ASO4 présent dans le vaccin Cervarix<sup>®</sup> n'ont pas mis en évidence de risque augmenté d'affections auto-immunes. En revanche, les effets indésirables attendus de type douleur et rougeur au site d'injection et arthralgies d'intensité sévère ont été rapportés de manière plus fréquente avec Cervarix<sup>®</sup> qu'avec Gardasil<sup>®</sup> (92,9 % vs 71,6 %, 44,3 % vs 25,6 % et 2,5 % vs 0,6 % respectivement) [7, 8].

---

<sup>7</sup> Effet indésirable grave, définition : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

## 4.2 - Données nationales

Dès la mise sur le marché des vaccins Gardasil® en novembre 2006 et Cervarix® en mars 2008, l'Afssaps a mis en place un plan national de gestion des risques, pour détecter et analyser, dans les conditions réelles d'utilisation, tout nouvel effet indésirable observé par les professionnels de santé. Ces mesures nationales de surveillance des effets indésirables postvaccinaux sont, à l'heure actuelle, toujours en vigueur.

Il s'agit :

- d'un suivi renforcé de pharmacovigilance ainsi que le suivi d'un registre des grossesses, respectivement confiés aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et Lyon ;
- de la constitution d'un groupe national référent composé d'experts cliniciens et épidémiologistes chargé de l'expertise de tout évènement indésirable inattendu dont principalement les manifestations auto-immunes ainsi que du suivi de l'ensemble des études réalisées sur les risques des vaccins anti-HPV en France et à l'étranger ;

A l'heure actuelle, les taux de notification estimés tant pour les cas toute gravité confondue que pour les cas graves sont proches de ceux observés pour le bilan international, soit 2 à 4 cas pour 10 000 doses vaccinales et 7 à 8 cas pour 100 000, respectivement.

Les affections auto-immunes colligées durant cette période d'analyse concernent principalement une quarantaine d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques (sclérose en plaques, névrite optique, syndrome de Guillain-Barré,...) suivies de purpura thrombopénique idiopathique, de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux systémique et de thyroïdite auto-immune (de l'ordre de 14 cas pour 1 000 000). Dans tous les cas, il est difficile d'établir un éventuel lien de causalité puisque ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination y compris pour une des observations récemment médiatisées et pour lesquelles une demande d'indemnisation est en cours. En considérant que l'incidence naturelle des affections auto-immunes est la même dans la population vaccinée que dans la population générale, le nombre de cas observé suivant l'administration de plus de 4 millions de doses vaccinales est inférieur à celui de cas attendu [5].

### 4.2.1 - Etude de cohorte sur les données du Sniiram

En complément du Programme de gestion des risques (PGR) européen des vaccins HPV, l'Afssaps a mis en place des mesures additionnelles nationales, parmi lesquelles une étude visant à évaluer le risque éventuel de maladies auto-immunes (MAI) chez les sujets exposés à un vaccin anti-HPV *versus* une population de sujets non exposés. Cette étude a été rendue possible grâce à la contribution de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), qui a mis à disposition de l'Afssaps les données du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram).

Une cohorte de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie, nées entre 1983 et 1996, a été constituée en 2007 (jeunes filles âgées de 11 à 24 ans à l'entrée dans la cohorte) et suivie pendant trois ans. Pour chaque sujet inclus, les données relatives aux consommations médicamenteuses, aux Affections longue durée (ALD), ainsi qu'aux hospitalisations étaient recueillies.

Afin de s'affranchir du biais lié au changement de régime d'Assurance maladie, la population de l'étude a été restreinte aux sujets âgés de 11 à 15 ans à l'entrée dans la cohorte. Les jeunes filles non vaccinées (aucun remboursement d'un vaccin HPV) ou pour lesquelles au plus trois remboursements d'un vaccin HPV étaient recensés, et chez qui aucune prise en charge au titre d'une ALD pour MAI n'était listée à leur entrée dans la cohorte, étaient éligibles.

Pour chacune d'entre elles, une mise en ALD pour MAI<sup>8</sup> était recherchée, la date de début d'ALD étant considérée comme la date de début des symptômes. Le cas échéant, lorsqu'un médicament traceur spécifique d'une MAI était délivré préalablement à la mise en ALD, la date de première délivrance du médicament était considérée comme la date des premiers symptômes.

Au total, 1 774 622 jeunes filles âgées 11 à 15 ans à l'entrée dans la cohorte ont été incluses dans l'étude ; 33,8 % d'entre elles ont reçu au moins une délivrance d'un vaccin anti-HPV. Chez les jeunes filles vaccinées, l'âge moyen à la première délivrance était de 15 ans.

Après trois ans de suivi de la cohorte, 1 103 mises en ALD pour MAI ont été recensées au total.

A la date du mois de novembre 2011, l'analyse intermédiaire des résultats montre que les taux d'incidences, toutes MAI confondues, ne sont pas significativement différents chez les sujets exposés (vaccinés) comparé aux sujets non exposés (non vaccinés) : 2,01/10 000 patients-année vs 2,09/10 000 patients-année, respectivement (HR = 1,08 [0,91 – 1,29] dans le modèle de Cox retenu avec ajustement sur l'âge et sur l'affiliation à la CMU complémentaire).

Ces résultats sont cohérents avec les données nationales et internationales par ailleurs disponibles. Ils devront être affinés par un groupe d'experts afin de s'assurer que l'ensemble des biais d'analyse ont été correctement pris en compte. Ils vont ensuite être complétés par une analyse des données relatives aux hospitalisations (données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)). Les résultats définitifs feront l'objet d'une publication sur le site de l'Afssaps.

### 4.3 - Conclusion

En définitive, il n'y a aucun signal de pharmacovigilance dans les différents pays où le vaccin est utilisé, notamment aux Etats Unis.

Compte-tenu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, l'Afssaps considère que le rapport bénéfices-risques de ces vaccins reste favorable.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance dont les coordonnées sont disponibles sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>).

### Références

- [1] Agorastos T *et al.* Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine* 2009; 27: 7270-81.
- [2] Slade BA *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750-57.
- [3] MHRA. Suspected Adverse Reactions Analysis – Cervarix Human Papillomavirus (HPV) vaccine. 29 July 2010: 1-21 (<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/index.htm>).
- [4] Bohlke K *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.

---

<sup>8</sup> MAI ciblées : diabète de type 1, sclérose en plaques et autres affections démyélinisantes centrales, polyarthrite rhumatoïde séropositive, polyarthrite juvénile et autres polyarthrites, lupus érythémateux systémique et dermatomyosite.

- [5] Siegriest CA *et al.* Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults. A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *The Pediatric Infectious Disease Journal* Nov 2007; 26(11): 979-84.
- [6] MHRA. Public Assessment Report. Cervarix (HPV vaccine): update on UK safety covering the first two years of the HPV immunisation programme. October 2010. Disponible sur <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con096797.pdf> (consulté le 10/10/11)..
- [7] Verstraeten T *et al.* Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630-8.
- [8] Einstein MH *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* Oct 2009; 5(10): 705-19.

## **5 - Les limites du frottis pour la détection du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses**

Le frottis cervico-utérin (FCU) a fait la preuve de son efficacité pour la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans les pays développés. Ainsi, aux Etats-Unis, entre l'introduction du dépistage par la cytologie en 1955 et l'année 1992, le nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus a chuté de 74 % [1]. Une réduction semblable a été observée en Europe et en particulier au Royaume Uni et en Hollande [2,3].

### **5.1 - Sensibilité du frottis**

Le FCU, qui est un examen très spécifique pour la détection des lésions précancéreuses et le cancer, n'est cependant pas un examen très sensible si on le considère de façon isolée, d'où l'importance de respecter la rythmicité des frottis, selon les recommandations en vigueur (en France ce sont les recommandations de la HAS, soit un frottis tous les trois ans après deux frottis initiaux négatifs à un an d'intervalle, de 25 à 65 ans)

Dans une méta-analyse publiée en 2006 [4], il a été montré que la sensibilité du frottis conventionnel pour la détection d'une lésion précancéreuse ou d'un cancer n'est que de 53 % (IC95% :48,6-57,4). Cette sensibilité varie de 18,6 à 76,7 % selon les études analysées dans cet article.

Pour les auteurs, cette mauvaise sensibilité est en majorité attribuable à une combinaison d'échantillons qui sont de mauvaise qualité dans 5 à 10 % des cas, une mauvaise préparation des lames et des erreurs d'interprétation au laboratoire. La faiblesse de la cytologie résulte également de la nécessité d'avoir un prélèvement de qualité, de l'interprétation subjective des modifications morphologiques cellulaires et du fait qu'il s'agit d'un test très répétitif, réfractaire à une robotisation complète, ce qui peut être à l'origine d'erreurs d'interprétation [4]. La cytologie est également un examen subjectif. En effet, l'interprétation d'une lame varie beaucoup entre deux observateurs et la reproductibilité de la lecture n'est pas bonne [5]. Il est finalement pratiquement impossible de maintenir de bonnes performances pour cet examen s'il n'est pas soumis à l'assurance qualité [4]. Cette faible sensibilité est responsable de résultats faussement positifs ou négatifs. Les faux positifs peuvent être la source d'explorations et de traitements inutiles et potentiellement morbides chez des femmes jeunes en âge de procréer. Ils peuvent en effet être responsables de baisse de la fertilité ou d'augmentation du risque d'accouchement prématuré [6].

Les faux négatifs sont responsables de l'absence de diagnostic et de prise en charge d'un cancer ou d'une lésion précancéreuse. Dans une méta-analyse récente réalisée à partir de 42 études, il est montré que 29,3 % (IC95 % 21,2-40,4) des femmes ayant un cancer avaient un frottis « normal » dans les un à six ans précédents. Le taux de faux-négatifs au frottis variait de 11,1 à 33,3 % selon les pays [7]. Il était de 32 % dans une étude française réalisée en 2006 et portant sur 524 cancers du col [8]. Une autre limite du dépistage cytologique est la différence de sensibilité de ce test en fonction du type histologique de cancer. En effet, les adénocarcinomes sont des tumeurs de l'endocol qui sont moins accessibles au frottis du fait de leur localisation anatomique. Ces tumeurs représentent environ 30 % des cancers du col de l'utérus dans les pays développés et leur incidence est en augmentation [9]. Dans une étude très récemment publiée, le frottis de 17 de 27 adénocarcinomes était normal et ces tumeurs ont été diagnostiquées grâce à la positivité du test HPV [10]. L'importance grandissante des adénocarcinomes parmi les cancers invasifs pourrait justifier de considérer un meilleur outil de dépistage de ces cancers.

## 5.2 - Limites des recommandations de frottis en fonction de l'âge des femmes

Chez les femmes blanches, la prévalence du cancer est la plus élevée pour la classe d'âge 40-49 ans et dans la plupart des pays, le dépistage du cancer du col cesse après l'âge de 65 ans [11].

Plusieurs études récentes font cependant état d'une augmentation des cas de cancers chez des femmes âgées de plus de 65 ou 70 ans. Ainsi, environ 17 % des cancers rapportés dans une étude américaine récente avaient été diagnostiqués après l'âge de 65 ans [12]. Le rôle de l'insuffisance hormonale liée à la ménopause est souvent évoqué. Cette observation amène à rediscuter l'âge auquel arrêter le dépistage dans la population générale et plus spécifiquement chez les femmes ayant un antécédent de lésion précancéreuse [13].

De même le cancer du col peut apparaître chez des femmes très jeunes. Des données récentes provenant du Royaume-Uni montrent une augmentation de l'incidence du cancer du col chez des femmes jeunes âgées de 20 à 29 ans alors que celle-ci reste stable chez les femmes plus âgées [14]. Ceci pose la question de commencer le dépistage à un âge plus jeune que celui actuellement proposé, qui est de 25 ans en France.

## 5.3 – Cancers d'intervalle

Les cancers d'intervalle sont des cancers qui surviennent entre deux frottis réalisés par les femmes dans le cadre du dépistage recommandé dans le pays. Au Danemark, le rythme des frottis est d'un test tous les trois ans entre 23 et 50 ans puis tous les cinq ans jusqu'à l'âge de 65 ans. Dans une étude portant sur 112 cas de cancers détectés dans ce pays où le taux de faux-négatifs au frottis est faible (9,8 %), le taux de cancers d'intervalle était de 40,2 %. Ces cancers sont souvent diagnostiqués à un stade précoce et peuvent être rapidement pris en charge [15].

## Références

- [1] ( American Cancer Society 2007. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. p.32  
Disponible sur  
<http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerPreventionEarlyDetectionFactsFigures/cped2007pwsecuredcped-pdf> (consulté le 05/10/11).
- [2] Sasieni P *et al.* Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999
- [3] van der Aa Ma *et al.* Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer* 2008 ; 122: 1854-8..
- [4] Cuzick J *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 ; 119 :1095-101.
- [5] Stoler MH *et al.* Interobserver reproductibility of cervical cytologic diagnostic and histologic interpretation: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage Study. *Jama* 2001; 285: 1500-5.
- [6] Kyrgiou M *et al.* Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-98.
- [7] Spence AR *et al.* [Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis.](#) *Prev Med.* 2007 Aug-Sep; 45(2-3): 93-106.

- [8] Boulanger JC *et al.* Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007; 35: 764-71..
- [9] Smith J *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions : a meta analysis update. *Int J Cancer* 2007; 12: 621-32.
- [10] Katki HA *et al.* Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011 ;12: 663-72.
- [11] Downs L *et al.* The disparity of cervical cancer in diverse populations. *Gynecol Oncol*, 2008; 109: S22-30.
- [12] Leyden WA *et al.* Cervical cancer in women with comprehensive health care access: Attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 675-83.
- [13] B. Folke Pettersson *et al.* Cervical cancer in the screening era: who fell victim in spite of successful screening programs? *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 76-82.
- [14] Foley G *et al.* Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982–2006. *Br J Cancer* 2011; 105: 177-84.
- [15] Kirschner B *et al.* Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 68-72.

## **SYNTHESE**

### **En synthèse, le groupe de travail souligne que :**

- il n'existe aucune donnée actuelle susceptible de remettre en cause l'efficacité de ces vaccins ;
- le suivi des effets secondaires notifiés dans les suites d'une vaccination HPV n'a révélé à ce jour, aucun signal de pharmacovigilance ;
- il n'existe actuellement aucune donnée suggérant un caractère potentiellement délétère du vaccin dans certaines catégories de la population, en particulier de risque de survenue de cancer chez des femmes préalablement infectées.

### **Le groupe de travail constate par ailleurs que :**

- un impact significatif à terme de cette vaccination sur l'incidence des cancers du col de l'utérus ne peut être espéré que si la couverture vaccinale est suffisante ;
- il est probable que les jeunes filles qui se font vacciner soient plus souvent celles qui adhéreront ultérieurement au dépistage ;
- l'impact de la vaccination serait d'autant meilleur que cette vaccination concernerait les femmes n'adhérant pas au dépistage.

### **En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- d'une part une amélioration de la couverture vaccinale grâce à un meilleur accès à la vaccination et à l'optimisation de son organisation comme cela a été fait dans certains pays européens qui ont obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80 % ;
- d'autre part que soit mis en œuvre tout moyen qui permette d'atteindre les populations chez lesquelles le dépistage risque d'être le moins réalisé, même si la vaccination ne saurait en aucun cas remplacer le dépistage.

## GLOSSAIRE

<b>Afssaps</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>ALD</b>	Affection de longue durée
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CHMP</b>	Comité des médicaments à usage humain
<b>Cnam-TS</b>	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance
<b>CSHPF</b>	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
<b>CSMT</b>	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
<b>CTV</b>	Comité technique des vaccinations
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé
<b>Dom</b>	Département d'outre-mer
<b>EDiTH</b>	Etude de la distribution des types de HPV
<b>EGB</b>	Echantillon général des bénéficiaires
<b>EMA</b>	<i>European Medicine Agency</i>
<b>FCU</b>	Frottis cervico-utérin
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la santé publique
<b>HPV</b>	<i>Human Papilloma Virus</i>
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>LGA</b>	Lésion de bas grade
<b>MAI</b>	Maladies auto-immunes
<b>MMO</b>	Mentions minimales obligatoires
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PGR</b>	Programme de gestion des risques
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>Sniiram</b>	Système d'information inter-régimes de l'assurance maladie
<b>UC</b>	Unité de consommation
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE</b>	<b>3</b>
<b>SAISINE</b>	<b>5</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>6</b>
<b>1 - Synthèse des Avis rendus sur la vaccination contre les papillomavirus humains</b>	<b>7</b>
1.1 - L'Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18	7
1.2 - L'Avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent	8
1.3 - L'Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus humains dans les départements français d'outre-mer	9
1.4 - L'Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination contre les papillomavirus humains des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe	9
1.5 - L'Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans	9
<b>2 - Epidémiologie du cancer du col de l'utérus</b>	<b>11</b>
2.1 - Distribution des génotypes des HPV dans les cancers invasifs du col de l'utérus	11
2.2 - Prévalence de l'infection HPV dans les frottis normaux	11
2.3 - Impact théorique du dépistage	12
2.4 - Impact de la vaccination contre les infections à HPV sur les lésions cervicales en Australie, Victoria	13
2.5 - Autres bénéfices attendus de la vaccination HPV	14
2.5.1 - <i>Cancers autres que le cancer du col de l'utérus évitables chez la femme par la vaccination HPV</i>	14
2.5.2 - <i>Impact de la vaccination HPV sur les condylomes génitaux</i>	14
2.6 - Couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus en France	14
<b>3 - Données d'efficacité</b>	<b>17</b>
3.1 - Caractéristiques du vaccin	17
3.2 - Données d'efficacité chez les femmes âgées de 16 à 26 ans	17
3.2.1 - <i>Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de grade <math>\geq 2</math> dues aux HPV 16 et 18</i>	18
3.2.2 - <i>Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de grade <math>\geq 2</math> dues à tous les types d'HPV (Analyse combinée des études P013 et P015)</i>	18

3.2.3 - Analyse de l'efficacité de Gardasil contre les lésions cervicales de grade $\geq 2$ dues aux HPV 16 et 18 chez les femmes présentant une infection avant la vaccination	19
<b>4 - Profil de sécurité d'emploi des vaccins HPV</b>	<b>22</b>
4.1 - Données internationales	22
4.2 - Données nationales	23
4.2.1 - Etude de cohorte sur les données du Sniiram	23
4.3 – Conclusion	24
<b>5 - Les limites du frottis pour la détection du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses</b>	<b>26</b>
5.1 - Sensibilité du frottis	26
5.2 - Limites des recommandations de frottis en fonction de l'âge des femmes	27
5.3 - Cancers d'intervalle	27
<b>SYNTHESE</b>	<b>29</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>30</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>31</b>
<b>TABLEAUX</b>	
Tableau 1 - Efficacité de Gardasil® contre les lésions cervicales de grade $\geq 2$ dues aux HPV 16 et 18 (analyse combinée P005, P007, P013 et P015)	18
Tableau 2 - Analyses de l'efficacité contre les lésions cervicales de grade $\geq 2$ de types <u>6, 11, 16, 18</u> chez les femmes déjà infectées avant la vaccination (séro <u>et</u> PCR positives) n°21 (analyse combinée des études P007, P013, P015)	20

# Le vaccin Gardasil<sup>®</sup> et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 16 septembre 2011 par le ministre de la Santé sur l'existence de données nouvelles susceptibles de remettre en cause l'efficacité et la sécurité du vaccin Gardasil<sup>®</sup> contre les infections à papillomavirus humains (HPV), de justifier des recommandations particulières chez certaines femmes et de faire reconsidérer les places respectives du dépistage et de la vaccination dans la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus.

Dans ce rapport, le HCSP fait la synthèse des différents avis émis depuis 2006, présente la situation épidémiologique des cancers du col de l'utérus, fait le point sur les données d'efficacité et de sécurité des vaccins contre les infections à HPV, souligne de nouveau que ces vaccins sont uniquement préventifs, efficaces avant l'infection, d'où la population ciblée par les recommandations (jeunes filles non encore infectées), et rappelle les limites du frottis cervico-utérin.

Sur avis du Comité technique des vaccinations, le HCSP souligne qu'il n'existe aucune donnée actuelle susceptible de remettre en cause l'efficacité de ces vaccins ou suggérant un caractère potentiellement délétère du vaccin dans certaines catégories de la population, en particulier de risque de survenue de cancer chez des femmes préalablement infectées.

En conséquence, le HCSP recommande :

- la poursuite de l'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus et souhaite la généralisation rapide du système de dépistage organisé selon les recommandations de la Haute Autorité de santé ;
- la poursuite (en conformité avec son Avis du 17 décembre 2010), de la vaccination contre les papillomavirus des jeunes filles âgées de 14 ans et le rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans chez les femmes n'ayant pas eu d'activité sexuelle ou l'ayant initiée depuis moins de un an. Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants.