

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

**GARDASIL suspension injectable, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) – flacon (verre) – 0,5 ml B/1 (CIP : 34009 377 143 6 5)**

**GARDASIL suspension injectable en seringue préremplie, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé) seringue préremplie (verre) – 0,5 ml B/1 (CIP : 34009 377 130 1 6)**

Laboratoires SANOFI PASTEUR MSD

DCI	Papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) recombinant
Code ATC (2012)	J07BM01
Motif de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Modification des conditions d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux suite à l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 28 septembre 2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles : <u>Estimation de la taille de la nouvelle population cible</u></b></li> <li>- <b>Saisine de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale en date du 8 mars 2013 pour une réévaluation de la population cible.</b></li> </ul>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>Prévention des :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).</b></li> <li>- <b>verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques.</b></li> </ul> <p><b>GARDASIL doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale: 29 septembre 2006 (Procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 J : Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 : Vaccins J07B : Vaccins viraux J07BM : Vaccins contre le papillomavirus J07BM01 : Papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) recombinant
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

Suite à l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 (publié le 15 janvier 2013) relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles<sup>1</sup>, le laboratoire SANOFI PASTEUR MSD sollicite la modification des conditions d'inscription du vaccin GARDASIL.

Le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale ont également saisi la Commission afin qu'elle examine la possibilité de modifier les conditions d'inscription des vaccins anti-HPV (CERVARIX et GARDASIL).

En effet, l'évolution des données concernant les vaccins et leurs AMM, la constatation d'une couverture vaccinale insuffisante en France et les perspectives d'évolution du calendrier vaccinal ont conduit le HCSP à réviser les recommandations de vaccination contre les infections à HPV.

Le HCSP recommande, dans son avis du 28 septembre 2012, que :

- **« la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans ;**
- **toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11- 14 ans, soit mise à profit :**
  - **pour initier la vaccination de celles qui ne l'auraient pas encore faite avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin : vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B ;**
  - **ou pour compléter un schéma incomplet et notamment pour administrer la 3e dose de vaccin à celles qui ne l'auraient pas encore reçue »**

Ceci vient en lieu et place de la recommandation de 2007 de proposer la vaccination à partir de 14 ans uniquement.

- **« l'âge de rattrapage soit limité à 20 ans (i.e. 19 ans révolus). Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination. »**

<sup>1</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. 28 septembre 2012.

Ceci remplace la recommandation de 2007 de vaccination des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

L'avis du HCSP détaillant l'argumentaire sur lequel s'appuient ces recommandations est présenté en annexe 1.

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

« GARDASIL est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :

- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).
- verrues génitales (condylobes acuminés) dus à des types HPV spécifiques

Voir les rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour des informations importantes concernant les données soutenant ces indications.

GARDASIL doit être utilisé sur la base des recommandations officielles ».

## 04 DONNEES CLINIQUES

---

Les données concernant l'évaluation du vaccin GARDASIL en support des recommandations du HCSP de 2012 sont celles déjà soumises et évaluées par la HAS lors de l'examen du dossier d'inscription (Avis de la Commission de la transparence du 18 avril 2007) et lors de la réévaluation en février 2012 (Avis de la CT du 1<sup>er</sup> février 2012) ainsi que des données épidémiologiques analysées par le CTV. Il s'agit notamment des données suivantes :

- **la couverture vaccinale** : les données de suivi de la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccins papillomavirus qui montrent une insuffisance et une baisse de la couverture entre 2010 et 2011 ;
- **l'immunogénicité chez les jeunes filles âgées de 9 à 15** : les titres en anticorps au 7<sup>ème</sup> mois post vaccination observés dans les études menées chez des jeunes filles âgées de 9 à 15 ans ont été plus élevés que ceux observés chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans. L'efficacité vaccinale chez les filles âgées de 9 à 15 ans a été extrapolée à partir de ces données d'immunogénicité.
- **persistance des anticorps jusqu'au 60<sup>ème</sup> mois**, à un taux supérieur à celui de l'immunité naturelle chez les femmes de 16 à 26 ans au moment de la vaccination.
- **une protection à 3,6 ans** sur, la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2+) liées aux HPV 16 et 18 de 98,2 % (IC95% : [93,5-99,8]).
- **co-administration** possible avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique, un vaccin hépatite B.
- **les résultats de la vaccination chez les femmes de plus de 25 ans**, qui montrent que le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination. En effet, chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu dans le vaccin, l'efficacité de GARDASIL en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d'AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18, a été de 84,7 % (IC à 95%: [67,5 – 93,7]), alors que chez les femmes infectées ou non par HPV de types 6, 11, 16 ou 18, elle n'a été que de 41,6 % (IC à 95% : [24,3 – 55,2]).
- **l'évolution des pratiques en matière de sexualité** qui montre une augmentation du pourcentage de jeunes filles ayant des rapports avant 15 ans entre 2005 et 2010.
- **les études concernant l'acceptabilité de la vaccination en fonction de l'âge**, qui montrent des opinions partagées entre les partisans d'une vaccination tardive liée à une information sur la sexualité et les IST et les partisans d'une vaccination précoce évitant d'aborder cette question.

Par ailleurs, compte tenu de la notification de cas de narcolepsie avec cataplexie qui ont été imputés à l'adjuvant lipidique AS03 (composition : Vitamine E et Squalène dans une émulsion huile-dans-l'eau) dans le cadre de la vaccination antigrippale, l'ANSM a été consultée et a confirmé qu'il n'y a pas de signal similaire observé avec aucun des vaccins anti-HPV de composition différente en adjuvant.

Aussi, dans le cadre de cette demande de modification des conditions d'inscription selon l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 relatif à la révision de l'âge de la vaccination, aucune donnée clinique nouvelle susceptible de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence sur l'efficacité et la tolérance du vaccin GARDASIL n'a été versée au dossier.

**La Commission de la transparence rappelle qu'en l'état actuel du dossier, les résultats suivants ne sont pas établis :**

- efficacité en termes de prévention des cancers du col (bien que des données complémentaires aient été apportées concernant spécifiquement les lésions précancéreuses CIN 3 et AIS, précurseurs immédiats du cancer du col),
- durée de la protection croisée n'est pas connue au-delà de 3,6 ans,
- immunogénicité dans les populations d'immunodéprimés (étude en cours),
- évaluation d'une modification éventuelle de l'écologie virale liée à l'introduction de la vaccination.

Les nouvelles recommandations du HCSP élargissent la population cible de la vaccination anti-HPV aux jeunes filles de 11 à 14 ans et restreint cette population chez les jeunes femmes plus âgées en la limitant à l'âge de 20 ans.

Elle estime qu'une vaccination plus précoce ne doit pas permettre de s'abstraire d'une information circonstanciée aux jeunes filles candidates à la vaccination anti-HPV sur notamment l'exposition aux maladies sexuellement transmissibles.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 05.1 Service Médical Rendu

GARDASIL est un vaccin contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 pour :

- la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- la prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) qui sont des tumeurs bénignes récidivantes ne mettant pas en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif (prévention primaire).

Le rapport efficacité vaccinale/effets indésirables de cette spécialité dans la nouvelle population est important.

#### Intérêt de Santé Publique :

L'incidence du cancer invasif du col de l'utérus en France est estimée à 2 810 nouveaux cas par an (projections InVS 2011<sup>2</sup>). Il est ainsi le 10<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 998 en 2011, ce qui place le cancer du col de l'utérus au 13ème rang des décès par cancer chez la femme en 2011.

L'épidémiologie des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales est peu documentée en France. Leur progression vers un carcinome est rare. Les cancers vulvaires et vaginaux demeurent rares et représentent respectivement 3% et moins de 2% des cancers gynécologiques.

La prévalence et l'incidence des verrues génitales sont difficiles à apprécier. Selon les estimations, en France l'incidence annuelle des condylomes serait de 107 nouveaux cas pour 1000 habitants<sup>3</sup>. Ces lésions, bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital des patients, ont une répercussion importante sur la qualité de vie.

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du col, les lésions précancéreuses vulvaires et du vagin et les verrues génitales est donc important.

La réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 48 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique « poursuivre la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus de 2,5% par an, et notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 69 ans », Plan cancer 2009-2013 « Mesure 15 : Améliorer la structuration du dispositif des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers »).

La vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) oncogènes peut constituer une réponse à ce besoin, en complément d'une optimisation du dépistage du cancer du col sur l'ensemble du territoire. En effet, bien que l'amélioration du taux de couverture du

---

<sup>2</sup> Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Juin 2011. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès le 21 10 2011].

<sup>3</sup> E.Lukasiewicz et al., « Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale », Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 991-6

dépistage se poursuive depuis 1995, il n'est que de 58,5% en 2007-2009<sup>4</sup> ce qui reste encore loin, notamment dans certaines catégories socioprofessionnelles ou classes sociales moins favorisées, des 80% requis par l'objectif<sup>5,6</sup>.

En France, le taux de couverture vaccinale (schéma vaccinal complet) a été estimé à partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (CNAM-TS/InVS) au 31 décembre 2011<sup>7</sup>. Il était de 36,9% en moyenne chez les jeunes filles nées en 1993 (18 ans) et de 39,0% chez les jeunes filles nées en 1994 (17 ans), de 31,2% chez les jeunes filles nées en 1995 (16 ans) et de 20,2% chez les jeunes filles nées en 1996 (15 ans).

Le suivi des taux de couverture selon l'âge des jeunes filles indique une tendance à la baisse de la couverture vaccinale pour une dose entre 2010 et 2011 dans les cohortes de jeunes filles ayant eu 16 ans dans l'année considérée (49,9% versus 46,8% respectivement), ayant eu 15 ans dans l'année considérée (39,4% versus 35,8% respectivement) et 14 ans dans l'année considérée (22,5% versus 15,8% respectivement). La majorité des jeunes filles débutent la vaccination à l'âge de 15 ans ou plus tard. La couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans reste donc très insuffisante à ce jour.

Compte-tenu du faible taux de couverture vaccinal atteint en France, en particulier chez les jeunes filles à l'âge de 14 ans, et du taux de couverture insuffisant du dépistage individuel, le besoin de santé publique demeure.

Considérant les seules données d'immunogénicité disponibles chez les jeunes filles de 11-14 ans et en l'absence de nouvelles données disponibles permettant de documenter l'impact du vaccin sur la morbidité dans les autres tranches d'âge, l'impact de GARDASIL reste considéré comme important sur la réduction de la morbidité à court terme (CIN2+), surtout chez les jeunes filles n'ayant pas été encore infectées par les HPV oncogènes, indépendamment de l'âge de la vaccination.

Néanmoins, le recul à 3,6 ans de la vaccination chez les jeunes filles âgées de 15 à 25 ans reste insuffisant, eu égard à l'évolution de l'histoire naturelle des infections HPV, pour juger de l'impact en termes de morbi-mortalité de GARDASIL (CIN 3 et carcinome *in situ*).

Par ailleurs, les incertitudes soulevées précédemment demeurent (protection croisée non démontrée sur chacun des types d'HPV oncogènes, durée de la protection vaccinale inconnue, conséquences de la vaccination sur la distribution et l'écologie virale des HPV, conséquences de la vaccination sur la pratique du dépistage).

En conséquence, en l'état actuel des taux de couverture vaccinale en France susceptible de ne pas garantir une immunité de groupe, et malgré un intérêt de santé publique attendu potentiellement important présenté par la vaccination contre les papillomavirus, l'intérêt de santé publique rendu pour GARDASIL à ce jour, avec le faible recul dont nous disposons, reste considéré comme faible.

Afin d'optimiser l'impact en santé publique de ce vaccin et de répondre au besoin de santé publique, la Commission dans son avis du 2 février 2012 avait jugé nécessaire la mise en place de mesures visant à :

- stimuler le programme de vaccination et augmenter le taux de couverture vaccinale tout particulièrement chez les jeunes filles naïves de HPV chez qui l'efficacité vaccinale est maximale,

---

<sup>4</sup> DRESS. L'état de santé de la population en France – L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat\\_sante-population\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf) [accès le 26 02 2013].

<sup>5</sup> Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. Haut Conseil de la santé publique. Avril 2010

<sup>6</sup> Recommandations en santé publique : «État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France ». Haute Autorité de santé. Juillet 2010.

<sup>7</sup> Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Haut Conseil de la santé publique. 28 septembre 2012.

- et également renforcer l'accès, l'information et l'intérêt vis-à-vis du dépistage par frottis cervico-utérin, particulièrement chez les jeunes femmes dans les milieux défavorisés.

Les nouvelles recommandations du HCSP relatif à l'abaissement de l'âge de la vaccination aux 11-14 ans, sont de nature à favoriser l'augmentation de la couverture vaccinale en permettant :

- de favoriser la vaccination des jeunes filles n'ayant pas encore été exposées au risque de l'infection par HPV chez qui l'efficacité vaccinale est maximale ;
- de mettre à profit le rendez vous vaccinal des 11-14 ans (rappel du vaccin tétravalent contre la diphtérie-tétanos-coqueluche-polio ou vaccin contre l'hépatite B) pour débiter la vaccination ou compléter un schéma vaccinal incomplet.

Par ailleurs, la suppression de la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle dans la population de rattrapage des 15-19 ans pourrait également être de nature à limiter les freins à la vaccination. Cependant, en termes de santé publique, le bénéfice de la vaccination le plus important concerne les jeunes filles ou jeunes femmes n'ayant pas encore été exposées aux papillomavirus.

Même s'il ne concerne pas spécifiquement la vaccination contre les HPV, le programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017<sup>8</sup> mis en place par la Direction générale de la santé en Octobre 2012 visera également dans les années à venir à faciliter l'accès et inciter aux actions de prévention par la vaccination.

Enfin, la vaccination ne protégeant pas contre l'ensemble des HPV oncogènes, celle-ci ne peut se substituer mais complète le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Ainsi, le renforcement de l'accès, de l'information et de l'intérêt vis-à-vis du dépistage par frottis cervico-utérin recommandés selon un rythme triennal (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle) chez l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans reste nécessaire, particulièrement chez les jeunes femmes dans les milieux défavorisés risquant de ne pas bénéficier des conditions optimales d'un dépistage régulier.

A ce titre, l'organisation du dépistage par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire national reste indispensable.

Il existe une alternative vaccinale dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus.

Le dépistage qui repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin, est un moyen de prévention secondaire efficace des cancers du col de l'utérus.

Il n'existe pas de moyen de dépistage des lésions vulvaires et vaginales.

Il n'existe pas de moyen de prévention des verrues génitales externes.

**En conséquence, le service médical rendu par ce vaccin est important dans la nouvelle population recommandée par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.**

## 05.2 Population cible

Pour mémoire, en 2007 la recommandation de vaccination concernait :

- Population des jeunes filles âgées de 14 ans : soit environ 370 000 filles chaque année (données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2007 : 350 769)
- Population des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans (population de rattrapage) qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle : soit environ 1 570 000 jeunes femmes en 2007.

<sup>8</sup> Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012 – 2017. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme\\_national\\_damelioration\\_de\\_la\\_politique\\_vaccinale.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_national_damelioration_de_la_politique_vaccinale.pdf) consulté le 25 02 2013.

### **Nouvelle population cible (remplace l'estimation précédente) :**

La population cible éligible à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) définie par le HCSP (avis du 28 septembre 2012) est composée :

- des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans,
- des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus n'ayant pas encore bénéficié de la vaccination HPV. La recommandation de vaccination en rattrapage n'est désormais plus sous-tendue par la notion d'âge de début de l'activité sexuelle.

L'estimation de la population cible est faite à partir du bilan démographique<sup>9</sup> au premier janvier 2013 et des données sur la couverture vaccinale contre les infections à HPV<sup>1</sup>.

L'estimation de cette population doit prendre en compte :

#### **1-Tous les ans**

- une cohorte de naissance de jeunes filles pouvant bénéficier de la vaccination dès leur 11<sup>ème</sup> anniversaire ou à 12, 13 et 14 ans si elles n'en ont pas bénéficié auparavant.

La population des jeunes filles âgées de 11 ans s'élève à 404 653 individus au premier janvier 2013.

Sur la base de ces données, **la population cible susceptible d'être vaccinée tous les ans entre les âges de 11 et 14 ans serait de l'ordre de 400 000 sujets.**

#### **2. Pendant une période transitoire**

- Jeunes filles de 12 à 14 ans éligibles à la vaccination en 2013

Elle correspond aux cohortes des jeunes filles qui auront leur 12<sup>ème</sup>, 13<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> anniversaire entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2013. Compte-tenu des âges définis par la recommandation antérieure (vaccination à partir de 14 ans), cette population peut être considérée comme naïve de vaccination au 1<sup>er</sup> janvier 2013.

La population des adolescentes de 12 à 14 ans révolus s'élève à 1 197 298 individus en 2013.

- Maintien du rattrapage chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus :

Une partie de cette population a déjà bénéficié de la vaccination selon la recommandation antérieure. La nouvelle population cible correspond donc aux jeunes filles et jeunes femmes n'ayant pas été vaccinées et quel que soit leur antécédent de vie sexuelle.

La population des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus s'élève à 1 941 561 individus en 2013. Si on applique à cette population un pourcentage moyen de couverture vaccinale pour une dose d'environ 50%, la population cible correspondant aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans n'ayant pas été vaccinées pourrait être estimée à environ 970 000 sujets en 2013.

**Au total, la population cible qui relève de la vaccination au 1<sup>er</sup> janvier 2013 selon les nouvelles recommandations du HCSP serait d'environ 2 500 000 sujets âgés de 11 à 19 ans révolus, pouvant bénéficier de la vaccination dans les prochaines années.**

**A terme, après une période transitoire (estimée à 3 - 5 ans), cette population sera représentée par une cohorte de naissance de jeunes filles pouvant bénéficier de la vaccination dès leur 11<sup>ème</sup> anniversaire ou à 12, 13 et 14 ans si elles n'en ont pas bénéficié auparavant, soit environ 400 000 sujets chaque année.**

## **06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle population recommandée par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.**

<sup>9</sup> Insee: Bilan démographique 2012. Population totale au 1er janvier 2013. <http://www.insee.fr>

### ► Taux de remboursement proposé : 65%

### ► Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription.

### ► Autres demandes

Outre les recommandations déjà formulées dans son avis du 1<sup>er</sup> février 2012, la Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention par la vaccination anti-HPV est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible.

Or, elle constate que, depuis la mise en œuvre de la vaccination en 2007, seule une faible proportion de la population éligible est actuellement vaccinée contre le HPV avec même un infléchissement du pourcentage de vaccination entre 2010 et 2011.

En conséquence, si cette couverture n'atteignait pas l'objectif requis malgré les nouvelles recommandations émises, la Commission pourrait être amenée à reconsidérer à moyen terme (dans un délai de 3 ans) l'appréciation du service médical rendu des vaccins anti-HPV.

Par ailleurs, la Commission rappelle que la prévention des cancers cervico-utérins, quel que soit le type de HPV incriminé, repose depuis des décennies sur le dépistage des lésions précancéreuses/cancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU) qui a largement fait preuve de son efficacité quand il est correctement organisé ; et que les vaccins prévenant les infections par les HPV oncogènes 16 et 18 viennent en complément du dépistage et ne peuvent s'y substituer.

En tout état de cause, elle confirme son avis précédent et estime qu'il reste indispensable que le dépistage par frottis cervico-utérin des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus soit organisé sur l'ensemble du territoire.



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

#### relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles

28 septembre 2012

En date du 9 mars 2007, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a recommandé, pour le vaccin papillomavirus quadrivalent Gardasil® **la vaccination des jeunes filles de 14 ans**, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV [1]. Il a aussi recommandé **que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans** qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

En date du 17 décembre 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a considéré que les vaccins quadrivalent Gardasil® et bivalent Cervarix® étaient équivalents en matière de protection contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus [2].

Le choix de la cible vaccinale, c'est-à-dire les jeunes filles âgées de 14 ans, avait été fait en 2007 en prenant en considération [3] :

- L'âge des premiers rapports sexuels  
Cet âge était en moyenne de 17,5 ans chez les filles. Environ 3 % des femmes déclarent avoir eu des relations sexuelles avant l'âge de 14 ans.
- Les incertitudes concernant la durée de protection  
Le recul n'était alors que de cinq ans et la crainte était, en recommandant la vaccination dès l'âge autorisé par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) - actuellement 9 ans pour les deux vaccins - de se voir contraint à recommander ultérieurement des rappels à des personnes qui n'auraient pas encore été exposées au risque.
- L'absence d'études autorisant des co-administrations  
Les seules données disponibles à l'époque concernaient la co-administration de Gardasil® et de vaccins contre l'hépatite B. Ainsi, le rendez-vous vaccinal de 11-13 ans pour le rappel DTCaP ne pouvait être utilisé pour administrer une des doses de vaccin contre le papillomavirus.

L'évolution des données concernant les vaccins et leurs AMM, la constatation d'une couverture vaccinale très insuffisante en France et les perspectives d'évolution du calendrier vaccinal justifient la révision de ces recommandations par une auto-saisine du HCSP.

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération :

##### ➤ Le suivi de la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccins papillomavirus

Ce suivi montre que les taux de couverture vaccinale au 31 décembre 2011, calculés sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (Cnam-TS/InVS), pour les jeunes filles nées en 1993 (18 ans), 1994 (17 ans), 1995 (16 ans) et 1996 (15 ans), sont pour une dose respectivement de 53,0 %, 53,8 %, 46,8 % et 35,8 % (Fig.1) et pour trois doses respectivement de 36,9 %, 39,0 %, 31,2 % et 20,2 %.

### CV HPV (1 dose) cumulée en fonction de l'âge et des cohortes de naissance

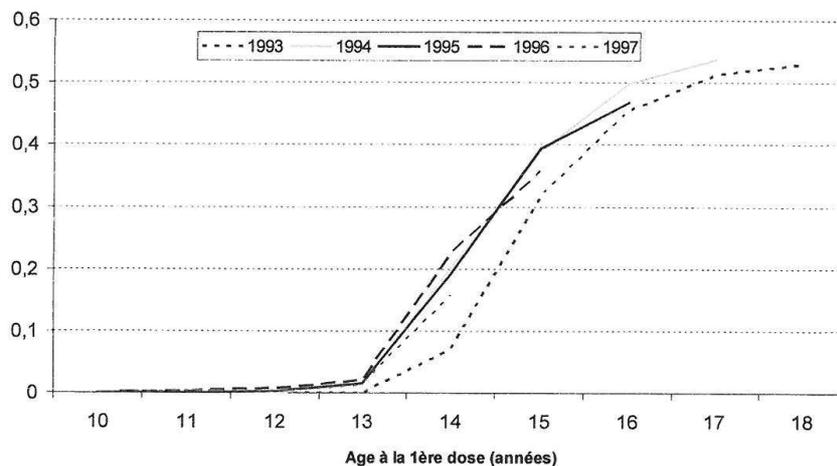


Fig. 1 – Couverture vaccinale HPV (1 dose) cumulée en fonction de l'âge et des cohortes de naissances

Le suivi des taux de couverture selon l'âge des jeunes filles montre que la couverture vaccinale pour 1 dose a diminué. Elle était de 49,9 % en 2010 chez les jeunes filles ayant eu 16 ans dans l'année et de 46,8 % en 2011 chez celles ayant eu 16 ans dans l'année. La couverture vaccinale pour 1 dose à l'âge de 15 ans a également diminué. Elle était de 39,4 % en 2010 chez les jeunes filles ayant eu 15 ans dans l'année et de 35,8 % en 2011 chez celles ayant eu 15 ans dans l'année, comme celle à l'âge de 14 ans qui était de 22,5 % en 2010 et 15,8 % en 2011. « La couverture vaccinale pour trois doses à l'âge de 15 ans est par contre restée stable entre 2010 (20,3 %) et 2011 (20,2 %) ».

Ces données sont en faveur d'un infléchissement de l'adhésion à la vaccination entre 2010 et 2011.

Cette couverture vaccinale basse pourrait ne pas permettre de garantir la mise en place d'une immunité de groupe.

En Australie, grâce à une vaccination dans les écoles, la vaccination des filles par le vaccin quadrivalent avec une couverture vaccinale de l'ordre de 80 % a été associée à une baisse de l'incidence des condylomes chez les jeunes hommes hétérosexuels non vaccinés, ce qui suggère l'existence d'une immunité de groupe (Niveau 2) [4-5].

En outre, comme cela a été suggéré dans deux études réalisées en Belgique [6] et en Californie [7], il est possible que les jeunes filles qui se font vacciner soient celles qui seront ultérieurement compliantes au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (Niveau 2). Ainsi, la vaccination ne profiterait pas à celles qui en ont le plus besoin.

Ces données concernant la couverture vaccinale peuvent aussi refléter la difficulté à ne pouvoir vacciner qu'à partir de l'âge de 14 ans. La plupart des pays propose la vaccination à un âge plus précoce. Les données françaises montrent également une certaine difficulté à compléter le schéma vaccinal et notamment à administrer la 3<sup>e</sup> dose. Le taux de compliance au 31/12/2011 (nombre de jeunes filles ayant reçu trois doses rapporté au nombre de jeunes filles ayant reçu une première dose avant le 01/01/2011) était de 76,7 %, 72,8 % et 72,1 % chez les jeunes filles nées respectivement en 1994, 1995 et 1996.

Par ailleurs, l'essentiel du rattrapage se fait avant l'âge de 19 ans. Les données françaises de couverture vaccinale montrent un faible niveau du rattrapage au-delà de l'âge de 18 ans. La couverture vaccinale trois doses en 2009, des jeunes filles âgées de 19 à 23 ans en 2007, ne dépassait pas 10 % [8].

La vaccination contre le papillomavirus a été intégrée au calendrier vaccinal de 2008 avec une politique de rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans. Après cinq années de recul, on constate que l'initiation de la vaccination se fait majoritairement avant l'âge de 16 ans. Par ailleurs, la politique de rattrapage nécessairement basée sur la date d'initiation de l'activité sexuelle s'avère en pratique très difficile à respecter. Le maintien d'un rattrapage au-delà de 18 ans ne présente donc plus de justification. La possibilité laissée aux jeunes filles d'avoir accès à la vaccination jusqu'à l'âge de 19 ans révolus reste justifiée par le fait qu'à partir de 18 ans l'autorisation parentale n'est plus requise.

#### ➤ Les données scientifiques concernant l'évaluation des vaccins

##### L'immunogénicité

Les titres en anticorps au 7<sup>e</sup> mois post vaccination sont :

- pour Gardasil®, plus élevés chez les filles âgées de 9 à 15 ans par rapport à ceux observés chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans ;
- pour Cervarix®, plus élevés chez les filles âgées de 9 ans par rapport à ceux observés chez les filles âgées de 10 à 14 ans et chez les jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans ; ils sont également plus élevés chez les filles de 10 à 14 ans par rapport à ceux observés chez les jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans.

Ainsi, la réponse vaccinale est d'autant meilleure que la vaccination est initiée plus tôt. Par ailleurs, dans ces études, l'administration du vaccin entre 9 et 15 ans induit un profil de tolérance comparable à celui d'une administration plus tardive.

Cette meilleure immunogénicité a d'ailleurs amené les autorités suisses [9] à recommander (hors AMM) un schéma vaccinal à deux doses espacées de 6 mois, pour les jeunes filles qui initient la vaccination entre les âges de 11 et 14 ans, alors que le schéma vaccinal classique à trois doses est maintenu pour les jeunes filles qui initient la vaccination à partir de l'âge de 15 ans.

##### La persistance des anticorps

Les données disponibles à ce jour, montrent :

- pour Gardasil®, une persistance des anticorps à un taux supérieur à celui de l'immunité naturelle jusqu'au 60<sup>e</sup> mois au moins, chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination ;
- pour Cervarix®, une persistance des anticorps à un taux supérieur à celui de l'immunité naturelle jusqu'à 113 mois au moins, chez les femmes âgées de 15 à 25 ans au moment de la vaccination.

##### La protection à 4 ans

L'efficacité pour la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2+) liées aux HPV 16 et 18 en per protocole avec un suivi de 4 ans est :

- pour Gardasil® de 98,2 % (IC95% : 93,5-99,8) ;
- pour Cervarix® de 94,9 % (IC95% : 87,7-98,4).

##### Les données de co-administrations

Les co-administrations sont possibles pour les deux vaccins avec un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique, un vaccin hépatite B, et pour Cervarix® avec le vaccin combiné hépatite A et B.

### La vaccination au-delà de l'âge de 25 ans

#### o Gardasil®

Chez les femmes non infectées par l'un ou les type(s) de HPV contenu(s) dans le vaccin : l'efficacité de Gardasil® en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d' AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18, était de 84,7 % (IC à 95%: 67,5 – 93,7).

Chez les femmes avec ou sans infection ou maladie préexistantes liées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 : l'efficacité de Gardasil® en prévention de l'incidence combinée d'infections persistantes, de verrues génitales, de lésions de la vulve et du vagin, de CIN de tout grade, d' AIS et de cancers du col de l'utérus associés à HPV de types 16 ou 18 était de 41,6 % (IC à 95% : 24,3 – 55,2).

#### o Cervarix®

L'efficacité de Cervarix® contre l'infection persistante à six mois associée à l'HPV-16/18 (marqueur de substitution pertinent pour le cancer du col de l'utérus) était de 82,9% (53,8; 95,1) en per protocole.

Chez les femmes avec ou sans infection (population TVC), l'efficacité de Cervarix® contre l'infection persistante à six mois associée à l'HPV-16/18 était de 47 % (IC à 95% : 25,4 ; 62 ,7).

Plusieurs études montrent que l'incidence cumulée de l'infection HPV chez des jeunes filles âgées de moins de 20 ans dépasse les 30 % sur un suivi de deux ans après l'initiation de la vie sexuelle et 40 % sur un suivi de trois ans [10,11]. En termes de santé publique, le bénéfice de la vaccination le plus important concerne donc les jeunes filles ou jeunes femmes n'ayant pas encore été infectées par les HPV oncogènes.

#### ➤ L'évolution des pratiques en matière de sexualité

Les données françaises de l'enquête internationale « Health Behaviour in School-aged Children » (La santé des collégiens en France/2010, Inpes) montrent que 3,6 % des filles interrogées dans l'enquête en 2010 déclaraient avoir eu des rapports sexuels avant l'âge de 13 ans et 14,1 % avant l'âge de 15 ans contre 1,6 % avant 14 ans et 6,3 % avant 15 ans dans l'enquête baromètre santé Inpes de 2005 qui mentionnait également que 79 % des jeunes femmes de 20 ans avait démarré leur vie sexuelle [12]. Dans l'enquête sur le contexte de la sexualité en France, seules 12,8 % des jeunes femmes âgées de 20-24 ans déclaraient ne jamais avoir eu de rapports sexuels [13].

#### ➤ Les études concernant l'acceptabilité de la vaccination en fonction de l'âge

La vaccination contre le papillomavirus est fortement liée à la sexualité et soulève des problématiques qui intéressent à la fois la jeune adolescente, ses parents et la société. Les enquêtes s'intéressant à l'âge optimal de la vaccination HPV sont hétérogènes et donc d'interprétation difficile.

#### Données internationales : enquêtes auprès des parents

Dans une étude réalisée en Angleterre, où 75 % des 684 mères de filles âgées de 8 à 14 ans étaient favorables à la vaccination, le fait d'avoir à aborder la sexualité est un frein et un argument en faveur d'une vaccination précoce [14]. Dans une autre étude réalisée au Royaume-Uni, par focus group de 24 mères, il existe un consensus pour parler d'infections sexuellement transmissibles (IST) au-delà de l'âge de 11 ans et pas avant l'âge de 9 ans [15]. Dans une enquête réalisée en Californie sur 522 parents de filles âgées de moins de 18 ans, 75 % d'entre eux pensent que l'âge idéal de la vaccination se situe avant 13 ans [16]. Dans une autre étude menée aux Etats-Unis, auprès de parents d'enfants âgés de 8 à 12 ans, l'acceptabilité de la vaccination est meilleure à l'âge de l'adolescence qu'à celui de la pré adolescence [17]. Dans une enquête suédoise, réalisée auprès de 13 946 parents d'enfants âgés de 12 à 15 ans, 35 % des parents considèrent

que l'âge optimal à la vaccination se situe entre 12 et 14 ans, 53 % entre 15 et 17 ans [18]. En Belgique, dans une enquête auprès de femmes vues en consultation de gynécologie à l'hôpital, la majorité des femmes considère que l'âge optimal à la vaccination se situe entre 12 et 16 ans [19,20]. Enfin, en Nouvelle-Zélande, dans une enquête réalisée auprès de parents d'enfants scolarisés avant l'instauration de la vaccination en milieu scolaire, 50 % préfèrent que la vaccination ait lieu à 13 ans ou au-delà, 28 % entre 10 et 12 ans [21].

#### **Données françaises : enquêtes auprès des médecins**

En France, nous ne disposons que d'enquêtes réalisées auprès des médecins. Dans une enquête réalisée auprès de 545 médecins généralistes, dans les Pays de la Loire, 64,4 % d'entre eux sont favorables aux recommandations de vacciner à 14 ans [22]. Par contre, dans une enquête réalisée en région PACA auprès de 359 médecins généralistes, si 89,6 % d'entre eux sont favorables à la vaccination HPV, ils sont 34,4 % à estimer que l'âge idéal de la vaccination se situe entre 11 et 13 ans, 53,9 % entre 14 et 15 ans [23]. Enfin, dans une étude réalisée en région Rhône-Alpes auprès de 279 médecins généralistes, 80,8 % sont favorables à la vaccination mais 28,9 % pensent que l'âge actuellement recommandé constitue un frein. Ils estiment qu'il est difficile de parler d'infection sexuellement transmissible (IST) avec les adolescentes et 50 % des médecins favorables à la vaccination estiment qu'une vaccination à un âge plus précoce permettrait d'éviter cette discussion [24].

Au total, les opinions sont partagées entre les partisans d'une vaccination tardive liée à une information sur la sexualité et les IST et les partisans d'une vaccination précoce évitant d'aborder cette question. Des recommandations avec un éventail d'âges plus large et avec une limite inférieure plus précoce permettraient une plus grande souplesse. Le médecin pourrait ainsi proposer la vaccination à l'âge qui lui semble le plus adapté en fonction du ressenti de l'enfant et de sa famille et en profiter le cas échéant pour aborder toutes les problématiques liées à la sexualité.

#### ➤ **Points particuliers sur le schéma de vaccination des deux vaccins**

Lorsqu'un schéma vaccinal est interrompu, il n'est pas nécessaire de refaire un schéma complet. Il est possible d'administrer des doses manquantes au-delà de l'intervalle, recommandé par l'AMM, de 12 mois après la 1<sup>ère</sup> dose. En effet, en règle générale, en immunologie, l'espacement des doses de vaccin est un facteur d'amélioration de la réponse immune plutôt qu'un facteur de non-réponse.

Le schéma vaccinal à trois doses doit être respecté même si la 3<sup>e</sup> dose est administrée au-delà de 12 mois après la 1<sup>ère</sup> dose. En effet, les données qui pourraient justifier un schéma vaccinal à deux doses sont limitées. Une étude réalisée au Costa Rica [25], suggère que les personnes vaccinées avec moins de trois doses du vaccin bivalent ont un niveau de protection comparable à celles ayant reçu le schéma complet. Ces données portent sur un nombre limité de personnes avec un recul maximal de quatre ans, ce qui ne permet pas pour l'instant de recommander un schéma vaccinal à moins de trois doses.

**Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la vaccination HPV est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque de l'infection HPV.**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande, en cohérence avec les dernières données de l'ECDC [26] que :**

- la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans ;
- toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11- 14 ans, soit mise à profit :
  - pour initier la vaccination de celles qui ne l'auraient pas encore faite avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin : vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B ;

- ou pour compléter un schéma incomplet et notamment pour administrer la 3<sup>e</sup> dose de vaccin à celles qui ne l'auraient pas encore reçue ;
- l'âge de rattrapage soit limité à 20 ans (*i.e.* 19 ans révolus). Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que l'obtention d'une couverture vaccinale élevée représente un objectif prioritaire tant pour la protection des jeunes filles que pour l'induction d'une immunité de groupe. Il souligne par ailleurs que ces niveaux de couverture vaccinale élevés sont obtenus dans les pays (Royaume-Uni, Australie) qui vaccinent dans les écoles.

#### Références

- [1] Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 ;16 et 18. 9 mars 2007.  
Disponible sur [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/vaccin\\_hpv\\_0307.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/vaccin_hpv_0307.pdf) (consulté le 05/07/2012).
- [2] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans. 17 décembre 2010.  
Disponible sur [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217\\_ppmvjf1423.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf) (consulté le 05/07/2012).
- [3] Rapport du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relative à la vaccination contre les papillomavirus. 23 mars 2007.  
Disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/r\\_mt\\_230307\\_papillomavirus.pdf](http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf) (consulté le 05/07/2012).
- [4] Donovan B, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H, Fairley CK. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia : analysis of a national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11 : 39-44.
- [5] Read TR, 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 ; 87(7):544-7. Epub 2011 Oct 4.
- [6] Lefevere E, 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 Oct 26;29(46):8390-6. Epub 2011 Aug 19.
- [7] Chao C, Slezak JM, Coleman KJ, Jacobsen SJ. Papanicolaou screening behavior in mothers and human papillomavirus vaccine uptake in adolescent girls. *Am J Public Health*. 2009 Jun;99(6):1137-42. Epub 2009 Apr 16
- [8] Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance *Vaccine* 2011; 29(19):3610-6. Epub 2011 Mar 5.
- [9] Vaccination contre les HPV: passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. *Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique suisse* 2012 ;6 :106-10.  
Disponible sur <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/11505/12789/index.html?lang=fr&sort=> (consulté le 05-07-2012).
- [10] Woodman CBJ, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831-36.
- [11] Winner, et al. Condom use and the risk of genital HPV infection in young women, *N England J Med* 2006; 354:2645-53.
- [12] Health Behaviour in School-aged Children (La santé des collégiens en France/2010). , INPES, 2012.  
Disponible sur <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1412.pdf> (consulté le 25/09/2012).
- [13] Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France. Paris, Editions La Découverte, 2008, 612 pages.
- [14] Marlow LA, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. *Vaccine* 2007; 25:1945-52.

- [15] Waller J, Marlow LA, Wardle J. Mothers's attitude towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: a qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(7): 1257-61.
- [16] Constantine NA, Jerman P. Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis. *J Adolesc Health*. 2007 Feb; 40(2):108-15.
- [17] Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1486-93.
- [18] Dahlström LA, Tran TN, Lundholm C, Young C, Sundström K, Sparén P (2010) Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12-15 years-a population-based survey in Sweden. *Int J Cancer*.;126(2) : 500-7.
- [19] Donders GGG, Gabrovska M, Bellen G, Van Keirsbilck J, Van Den Bosch Th, Riphagen I, Verjans M (2008) Knowledge of cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination at the moment of introduction of the vaccine in women in Belgium. *Arch Gynecol Obstet*.;277(4):291-8.
- [20] Donders GG, Bellen G, Declercq A, Berger J, Van Den Bosch T, Riphagen I, Verjans M.(2009) Change in knowledge of women about cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination due to introduction of HPV vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.;145(1):93-5.
- [21] Rose SB, Lawton BA, Lanumata T, Hibma M, Baker MG. (2010) HPV/cervical cancer vaccination: parental preferences on age, place and information needs. *J Prim Health Care*;2(3):190-8.
- [22] Pelissier G, Bastides F. [HPV vaccine and cervical cancer prevention in general practice. Survey conducted among general practitioners in the French departments of Eure-et-Loir and Cher. *Rev. Prat*. 2008; 58(19 Suppl): 25-31.
- [23] Piana L, et al. Standpoint and practice concerning the human Papillomavirus vaccine among French family physicians. *Med. Mal. Inf.* 2009; 39(10): 789-97.
- [24] Lutringer- Magnin D, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination: perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine* 2011; 29(32): 5322-8. Epub 2011 May 25.
- [25] Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herreo R, Porras C, Schiffman M, & al. Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1444-51.
- [26] European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries - an update. Stockholm, 2012, 45 pages. Disponible sur [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905\\_GUI HPV vaccine update.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI HPV vaccine update.pdf) (consulté le 10/09/2012).

- *Le CTV a tenu séance le 21 septembre 2012 : 14 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

Un vote partiel a porté sur le problème des limites d'âge du rattrapage :

- o 2 personnes ont voté pour 18 ans révolus (proposé par le groupe de travail) ;
- o 12 personnes ont voté pour 19 ans révolus.

Daniel Floret a voté pour 18 ans révolus argumentant sur le fait que les filles âgées de 19 ans sont celles qui étaient âgées de 14 ans en 2007 (qu'elles ont donc eu 5 ans pour se décider). Cet âge ménage un délai de 1 an après la majorité. En outre, tous les autres pays ont des périodes de rattrapage plus courtes.

*Le texte final a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

- *La CSMT a tenu séance le 28 septembre 2012 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

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

Le 28 septembre 2012

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)