

AVIS

relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains

10 février 2017

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu en date du 5 septembre 2016, une saisine relative à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus.

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) a été mise en place en 2007 chez les jeunes filles et les jeunes femmes avec comme objectif principal de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus par l'utilisation du vaccin GARDASIL®, et en 2010 par l'utilisation des vaccins GARDASIL® ou CERVARIX®. En 2016, la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) a été recommandée dans le but de réduire l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers anaux ainsi que des condylomes par l'utilisation du vaccin GARDASIL®.

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

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

GARDASIL 9® est indiqué pour l'immunisation active des personnes à partir de l'âge de 9 ans contre les maladies liées à l'infection HPV suivantes [1] :

- lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin ;
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues aux HPV 6 et 11.

Le présent avis, associé à un rapport, s'appuie et sur les recommandations actuelles de prévention des infections à HPV :

- chez les femmes, dans la prévention des cancers du col de l'utérus [2],
- chez les HSH, dans la prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes [3],
- chez les personnes immunodéprimées [4].

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

Incidence des cancers liés aux infections persistantes à HPV en France

Le cancer du col de l'utérus en France occupe en France la 11^e place des cancers en termes d'incidence avec une projection pour l'année 2015 d'environ 2 800 nouveaux cas diagnostiqués et 1 100 décès [5].

Les cancers de l'anus, de la vulve et du vagin sont plus rares et leur incidence est moins bien connue en France. Le nombre de cas annuel de cancers de l'anus, estimé à partir des données de certains registres, est d'environ 1 100 cas (800 cas pour les femmes et 300 cas pour les hommes)¹ (source INCa, données non publiées).

Prévalence des infections à HPV et répartition des génotypes HPV dans les lésions pré cancéreuses et les cancers

Les HPV à haut risque sont en cause dans 100 % des cancers du col de l'utérus, qui représentent eux-mêmes environ 70 % des cancers dus aux HPV. Les HPV sont également responsables d'autres cancers : 88 % des cancers de l'anus, 70 % des cancers du vagin, 50 % des cancers du pénis, 43 % des cancers de la vulve et selon les régions géographiques entre 13 % et 56 % des cancers de l'oropharynx. Au total, 2,5 % de tous les cancers diagnostiqués dans les pays européens seraient dus aux HPV [6].

Les génotypes HPV 16 et 18 sont ceux les plus fréquemment associés aux cancers, en cause dans 50 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade² et 70% des cancers du col de l'utérus [7,8].

Les HPV 16 et 18 sont détectés dans environ 80 % des cancers anaux et 80-90 % des cancers de l'anus HPV-positifs [9].

Selon les estimations, les HPV 31,33,45,52 et 58, génotypes additionnels compris dans le vaccin GARDASIL 9®, sont responsables au niveau du col de l'utérus, d'environ 30 % à 40 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade et 15 % à 20 % des cancers du col, 18 % des cancers du vagin, 10 % à 14 % des cancers de la vulve, 9 % des cancers du pénis et 4 % à 11 % des cancers anaux [7,9,10].

En France, la distribution des génotypes d'HPV dans le col de l'utérus a été évaluée à partir de l'analyse de plus de 6 000 échantillons de frottis cervico-utérins collectés en 2012 dans le cadre d'expérimentations de dépistage organisé du cancer du col mises en place dans plusieurs régions et analysés au Centre National de référence (CNR) des HPV [11]. Il s'agissait de 3 023 cytologies sans anomalie, 1 070 cytologies avec des lésions malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US), 1 179 cytologies présentant des lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (LSILs) et 867 cytologies présentant des lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade (HSILs). Les HPV16,18 étaient détectés dans 17,1 % des ASC-US, 24,1 % des LSILs et 56 % des HSILs. Au moins un des génotypes additionnels présents dans le vaccin GARDASIL 9® était détecté dans 4 % des frottis normaux, 22 % à 27 % des LSILs et 33 % des HSILs (Isabelle Heard, communication personnelle).

Dans les cancers anaux, les HPV 16 et 18 ont été détectés dans 78 % des cas dans une étude réalisée en France. La présence d'au moins un des génotypes additionnels présents dans le vaccin GARDASIL 9® (HPV 31,33,45,52,58) a été évalué à environ 7 % [12].

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

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

Au total, selon des variations des régions du monde, les 9 génotypes d'HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 inclus dans le vaccin GARDASIL 9® sont responsables de 90 % des cancers du col de l'utérus, 80 % des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, 70 % des cancers du vagin, 40 % des cancers de la vulve, 85 % des cancers de l'anus et 60 % des cancers du pénis.

Efficacité du vaccin GARDASIL 9®

L'efficacité du vaccin GARDASIL 9® a été évaluée au cours d'un essai clinique randomisé, en double aveugle comparant 2 groupes de jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans vaccinées par GARDASIL® (n = 7 105) ou par GARDASIL 9® (n = 7 099) selon le schéma à trois doses (0, 2 mois, 6 mois). La durée de suivi était de 3,5 ans [13].

Efficacité de GARDASIL 9® vis-à-vis des lésions et des infections persistantes dues aux génotypes communs 6, 11, 16, 18

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

Ainsi l'impact attendu de GARDASIL 9® en termes de réduction de l'incidence des lésions dues aux HPV 6,11, 16,18 est comparable à celui de GARDASIL® vis-à-vis :

- des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (CIN1), des lésions vulvaires et vaginales de bas grade (VIN1, ValN1) ;
- des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus), des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales de haut grade (VIN2 et plus, VAIN2 et plus) ;
- des infections persistantes dues aux HPV 6,11, 16,18 ;
- des condylomes.

Efficacité vis-à-vis des lésions et infections persistantes dues aux génotypes à haut risque additionnels 31, 33, 45, 52, 58 (Tableau 1) :

- Prévention des lésions dues aux HPV. Comparé à GARDASIL®, GARDASIL 9® a permis de réduire le taux d'infections de :
 - 97,4 % (IC 95%³, 85,0 à 99,9) en prévention de l'ensemble des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, des lésions vulvaires et vaginales de haut grade, du cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et des lésions précancéreuses anales.
 - 97,1 % (IC 95%, 83,5 à 99,9) vis à vis des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.
- Prévention de l'infection persistante à plus de 6 mois et à plus de 12 mois. Comparé à GARDASIL®, GARDASIL 9® a permis de réduire le taux d'infections persistantes dues aux HPV 31,33,45,52,58 de 96 % (IC 95%, 94,6 à 97,1) et 96,7 % (IC 95%, 95,1 à 97,9), respectivement.

Efficacité de CERVARIX® et GARDASIL 9®

Il n'existe à ce jour aucun essai comparant le vaccin GARDASIL 9® au vaccin CERVARIX ® en termes d'efficacité sur la prévention des lésions dues aux HPV.

³ IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Protection croisée des vaccins CERVARIX® et GARDASIL® vis à vis des génotypes additionnels 31, 33, 45, 52, 58

Des études réalisées avec les vaccins CERVARIX® et GARDASIL® ont mis en évidence que ces vaccins pouvaient avoir une efficacité dite « croisée » pour la prévention des lésions dues aux génotypes additionnels contenus dans le vaccin GARDASIL 9® [14,15] :

- HPV31 : comparés à un placebo, les vaccins CERVARIX® et GARDASIL® ont montré une efficacité croisée dans la prévention des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, soit respectivement de 87,5 % (IC 95%, 68,3 à 96,7) et 55,6 % (IC 95%, 26,2 à 74,1) ;
- HPV33 et 45 : seul le vaccin CERVARIX® a montré une efficacité dans la prévention des lésions cervicales malpighiennes intraépithéliales de haut grade. Elle est respectivement de 68,3 % (IC 95%, 39,7 à 84,4) et 81,9% (IC 95%, 17 à 98,1) ;
- Il n'a pas été montré d'efficacité croisée vis-à-vis des autres HPV 52 et 58 que ce soit avec CERVARIX® ou GARDASIL®.

Ces données correspondent à un suivi moyen de 40 mois pour CERVARIX® et à un suivi médian de 36 mois pour GARDASIL®.

Réponse immunitaire de GARDASIL 9® avec un schéma à 3 doses (0, 2 mois, 6 mois) [1]

Seule la population de jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans a fait l'objet à la fois d'études d'efficacité clinique et d'immunogénicité. Dans les autres populations, les études ont été limitées à l'évaluation de l'immunogénicité.

Vis-à-vis des HPV 6, 11, 16, 18 communs à GARDASIL® et GARDASIL 9®

Les réponses immunitaires en termes de moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants mesurés par test cLIA⁴ induites par GARDASIL 9®, un mois après la 3^{ème} dose étaient non inférieures à celles induites par GARDASIL® :

- chez des jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans,
- chez les jeunes filles âgées de 9 ans à 15 ans,
- chez les hommes hétérosexuels âgés de 16 ans à 26 ans.

Vis-à-vis des HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 :

- Les réponses immunitaires vis-à-vis des 9 génotypes d'HPV chez des jeunes filles âgées de 9 ans à 15 ans étaient non inférieures à celles des jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans ;
- Les réponses immunitaires vis-à-vis des 9 HPV chez des garçons âgés de 9 ans à 15 ans et chez des hommes hétérosexuels âgés de 16 ans à 26 ans étaient non inférieures à celles des jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans ;
- La réponse immune en termes de moyenne géométrique des titres était plus faible dans la population d'HSB âgés de 16 ans à 26 ans que celle observée chez les hommes hétérosexuels mais aucune différence dans le taux de séroconversion vis-à-vis des 9 génotypes d'HPV n'a été observée au sein de ces 2 populations d'hommes (séroconversion > 99%).

⁴ Competitive Luminex Immunoassay.

Au total, ces résultats de non infériorité en termes d'immunogénicité pour les 9 types d'HPV de GARDASIL 9® ont permis d'extrapoler l'efficacité du vaccin GARDASIL 9® contre les lésions et les maladies persistantes dues aux HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58 observées chez les jeunes femmes de 16 ans à 26 ans, aux filles et aux garçons de 9 ans à 15 ans et aux hommes âgés de 16 ans à 26 ans.

Réponses immunitaires de GARDASIL 9® avec un schéma à 2 doses (0 et 6 mois versus 0 et 12 mois) chez les filles et les garçons âgés de 9 ans à 14 ans [1]

Un mois après la deuxième dose vaccinale, 97 % à 100 % des personnes étaient séropositives vis-à-vis des 9 génotypes vaccinaux. Les moyennes géométriques des titres étaient plus élevées pour chacun des 9 génotypes vaccinaux chez les filles et les garçons de 9 ans à 14 ans qui avaient reçu 2 doses de GARDASIL 9® (0 et 6 mois ou 0 et 12 mois) que chez les femmes âgées de 16 ans à 26 ans qui avaient reçu 3 doses de GARDASIL 9® (0, 2 mois et 6 mois).

L'efficacité d'un schéma à 2 doses de GARDASIL 9® a été déduite par extrapolation de ces données d'immunogénicité.

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

Persistance de la réponse immunitaire après un schéma complet à 3 doses de GARDASIL 9® [1]

Chez les garçons et les filles âgés de 9 ans à 15 ans, la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée jusqu'à 3 ans au moins ; en fonction du génotype d'HPV, 93 % à 99 % des personnes étaient toujours séropositives.

Chez les jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans, la persistance de la réponse en anticorps a été démontrée jusqu'à 3,5 ans au moins ; en fonction du génotype d'HPV, 78 % à 98 % des personnes étaient toujours séropositives.

Dans le cadre du plan de gestion de risque, il est prévu un suivi à long terme (10 ans) en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité.

Chez les personnes immunodéprimées

Aucune étude d'efficacité et d'immunogénicité n'a été conduite avec GARDASIL 9® dans cette population. Les données disponibles d'immunogénicité sont celles obtenues avec l'administration des vaccins GARDASIL® ou CERVARIX® chez des personnes infectées par le VIH ou transplantées d'organes. Les moyennes géométriques des titres en anticorps vis-à-vis des génotypes d'HPV 6,11,16,18 inclus dans le vaccin GARDASIL® et d'HPV 16,18 dans le vaccin CERVARIX® étaient plus faibles chez les personnes immunodéprimées sans que la signification clinique de cette réponse plus faible ne soit connue [14,15].

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

Chez les filles âgées de 12 ans à 26 ans, la revaccination par GARDASIL 9® avec un schéma à 3 doses (0, 2 mois et 6 mois), au moins un an après un schéma à 3 doses de GARDASIL® (0, 2 mois et 6 mois), induit une réponse immunitaire plus faible vis-à-vis des génotypes additionnels d'HPV 31,33,45,52,58 inclus dans GARDASIL 9®. La signification clinique de cette réponse mesurée un mois après la 3ème dose de vaccin GARDASIL 9® n'est pas connue [16].

Remplacements génotypiques

Les données actuelles provenant d'étude cliniques réalisées avec les vaccins déjà commercialisés ne montrent pas de remplacement des génotypes vaccinaux par des génotypes non vaccinaux [17].

Interchangeabilité du vaccin GARDASIL 9®

Aucune étude n'a évalué l'interchangeabilité des vaccins CERVARIX®, GARDASIL® et GARDASIL 9® en termes d'efficacité, d'immunogénicité ou de tolérance.

Sécurité d'emploi du vaccin GARDASIL 9®

Données acquises au cours du développement de GARDASIL 9®

La tolérance du GARDASIL 9® a été évaluée dans sept études cliniques incluant plus de 23 000 sujets des deux sexes et âgés de 9 ans à 26 ans [18].

Respectivement, 15 776 personnes (5 281 âgées de 9 ans à 15 ans et 10 495 âgées de 16 ans à 26 ans) et 7 391 personnes ont reçu au moins une dose de GARDASIL 9® et de GARDASIL®. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, identiques à ceux d'autres vaccins couramment indiqués utilisés chez les adolescents et jeunes adultes, concernent des réactions attendues bénignes et transitoires telles qu'une douleur au site d'injection (70 % à 90 %), des réactions systémiques à type de céphalées (10 % à 20 %), de fièvre (5 % à 8 %) et de nausées (2 % à 5 %).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la fréquence des effets indésirables entre le groupe vacciné par GARDASIL 9® et celui vacciné par GARDASIL® à l'exception de celle d'un gonflement local plus élevée après administration de GARDASIL 9® versus GARDASIL® (47,8 % vs 36,0 % chez les jeunes filles âgées de 9 ans à 15 ans, $p=0,003$). Seuls cinq cas graves⁵ d'évolution favorable rapportés durant la phase de développement clinique du GARDASIL 9® ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination (fièvre, allergie au vaccin, crise d'asthme, céphalées et angine [amygdalite]). Cinq cas de leucémies ont été rapportés au cours du développement à travers le monde. L'analyse de ces observations par l'Agence Européenne du médicament (EMA), en l'absence de connaissances suffisantes, n'a pas permis de mettre en évidence une association entre la vaccination et ce type d'affections hématologiques [1].

Données post-commercialisation de GARDASIL 9®

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

Au total, l'analyse des données de tolérance disponibles à ce jour met en évidence un profil de sécurité d'emploi satisfaisant quel que soit le sexe. Une surveillance renforcée sera assurée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) comme pour tous les vaccins récents.

Co-administration du vaccin GARDASIL 9®

Le vaccin GARDASIL 9® peut être co-administré avec un vaccin combiné dTPCa sans interférence significative avec la réponse en anticorps vis-à-vis des composants de chacun des vaccins [1].

Données de couverture vaccinale en France

Le suivi de la couverture vaccinale (CV) vis-à-vis des vaccins HPV est régulièrement réalisé à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (CnamTS/Santé publique France) chez

⁵ Effet indésirable grave : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale selon l'article R. 5121-152 du code de la santé publique [19].

les jeunes filles éligibles à la vaccination, soit les jeunes filles nées depuis 1993 (14 ans en 2007).

Au 31 décembre 2015, la CV des jeunes filles nées en 2000, pour au moins une dose de vaccin HPV, à 15 ans (mesurée à la date anniversaire) était de 20,4 %. Ce niveau est en très légère progression par rapport à celui des jeunes filles nées en 1999 (CV = 19,2%) mais reste inférieur de plus de 10 points aux niveaux de couverture vaccinale qui avaient été atteints pour les jeunes filles nées entre 1994 et 1996 (CV de 31,4 % et 31 % respectivement). À noter que, quelle que soit l'année de naissance, moins d'une jeune fille sur 3 a reçu au moins une dose de vaccin à l'âge de 15 ans.

La dernière cohorte de jeunes filles ciblées par le schéma à 3 doses est celle des jeunes filles nées en 1999. Dans cette cohorte, la CV des jeunes filles nées en 1999, pour trois doses, à 16 ans (mesurée à la date anniversaire) était de 13,7 %. C'est le niveau le plus bas estimé depuis l'introduction de la vaccination. D'autre part, le taux d'abandon entre la première dose et la troisième dose est de 28 %.

Acceptabilité de la vaccination HPV

Des freins à la vaccination sont observés à tous les niveaux du processus de vaccination (professionnels, parents, institutions) qui contribuent au faible taux de couverture vaccinale. La compréhension de ces freins est l'une des clés pour développer des approches ciblées pour améliorer la couverture vaccinale [20].

Acceptabilité de la vaccination HPV par les professionnels de santé

Les médecins généralistes sont la principale source d'information pour les jeunes filles et leurs parents [21].

Une enquête observationnelle conduite en 2014 auprès de 1 712 médecins généralistes français indique que 72 % d'entre eux recommandent « toujours » ou « souvent » la vaccination HPV aux jeunes filles âgées de 11 ans à 14 ans alors que 28 % le recommandent « parfois » ou « jamais » [22].

Ils sont toutefois influencés défavorablement par le manque d'information et la crainte d'événements indésirables (59 % des médecins), des doutes sur l'efficacité de cette vaccination (24 % des médecins), le manque d'information sur les conséquences de l'infection HPV, le coût de la vaccination et les réticences des parents (proportion de médecins évoquant ces raisons non précisées) [22].

Acceptabilité de la vaccination HPV par les adolescentes et leurs parents

Chez les jeunes filles, en France, les facteurs d'adhésion fréquemment associés au fait d'être vaccinées contre les HPV sont les suivants :

- le fait d'être issue d'un milieu social favorisé, d'être bien informée et d'avoir un médecin traitant favorable à la vaccination [23,24];
- le fait d'avoir une mère réalisant régulièrement le dépistage du cancer du col et d'être vaccinée contre le virus de l'hépatite B [25].

Pour les parents, les freins à la vaccination HPV de leurs filles les plus fréquemment retrouvés sont :

- un bas niveau socio-économique, le fait de ne pas avoir été vacciné contre le virus de l'hépatite B ou d'être un parent d'un âge plus avancé [26] ;
- le manque de connaissance et d'information sur les maladies liées à l'HPV et les vaccins HPV, l'incompréhension des parents sur l'indication à vacciner des jeunes filles

prépubertaires avant le début de l'activité sexuelle, freins retrouvés dans plusieurs pays développés (États-Unis d'Amérique, pays européens hors France, Australie) [27] ;

En revanche, un antécédent personnel d'anomalie lors d'un frottis cervico-utérin est un critère favorablement associé à la vaccination de son enfant [26].

Aucune étude n'a évalué l'acceptabilité d'une revaccination par GARDASIL 9® chez des personnes ayant reçu un schéma complet avec GARDASIL® ou CERVARIX®.

Évaluation médico-économique et d'impact en santé publique du vaccin GARDASIL 9®

Une revue systématique des études d'évaluation d'impact en santé publique de la vaccination par le vaccin GARDASIL 9® et des études médico-économiques a été réalisée.

Une seule étude d'impact en santé publique a été réalisée en France par la firme Sanofi Pasteur MSD. À partir des données histologiques recueillies dans le cadre des études Edith I à VI, et sous les hypothèses d'une efficacité vaccinale de 100 % et d'un taux de couverture vaccinale de 100 %, la substitution du vaccin GARDASIL® par GARDASIL 9® réduirait d'environ 10 % à 15 % le nombre de cancers invasifs du col et de 25 % à 33 % les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade [28].

En l'absence d'étude médico-économique spécifiquement réalisée en France, les études considérées proviennent de modélisations conduites dans les autres pays développés ayant des stratégies de vaccination différentes de celles de la France, notamment vis-à-vis de la vaccination des garçons. Parmi les 11 études médico-économiques retrouvées, 8 ont finalement été retenues pour l'analyse (les conclusions de ces études sont présentées dans le rapport en lien avec l'avis).

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

L'efficience de la vaccination par GARDASIL 9® est cependant très dépendante du coût supplémentaire du vaccin GARDASIL 9® par rapport au GARDASIL®, de la distribution des lésions attribuables aux génotypes additionnels, des pathologies considérées (incluant ou non les autres pathologies liées aux HPV que les lésions précancéreuses de la sphère génitale féminine liées aux HPV), du sexe (vaccination universelle ou vaccination des jeunes filles uniquement) et de la durée de protection.

La transposition des résultats de ces modèles étrangers au contexte français est par ailleurs discutable au regard des taux de couverture vaccinale considérés et des coûts de prise en charge des lésions précancéreuses qui diffèrent, en particulier par rapport aux États-Unis.

Au total

Les vaccins GARDASIL® et CERVARIX® protègent contre les génotypes responsables dans 70 % des cancers du col de l'utérus et 50 % des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade.

Les génotypes à haut risque additionnels inclus dans GARDASIL 9® (HPV 31, 33, 45, 52 et 58) sont responsables d'environ 15 % à 20 % des cancers du col de l'utérus et 30 % à 40 % des lésions précancéreuses malpighiennes intra-épithéliales de haut grade. Pour les autres localisations ano-génitales, le bénéfice additionnel serait de 5 % à 14 %.

Ainsi, au niveau du col de l'utérus, GARDASIL 9® offrirait une protection contre environ 90 % des cancers et 80 % des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade. Pour le cancer anal, la protection serait de 85 %.

- En termes d'efficacité, les études cliniques ont démontré une réduction supérieure du taux d'incidence des infections persistantes et des maladies dues aux HPV de type 31, 33, 45, 52 et 58 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans avec GARDASIL 9® selon un schéma vaccinal à trois doses par rapport au GARDASIL® ;
- En termes d'immunogénicité, les études cliniques ont démontré :
 - la non infériorité en termes d'immunogénicité entre GARDASIL 9® et GARDASIL® pour les HPV de type 6,11,16 et 18 chez les filles et les femmes âgées de 9 ans à 26 ans (schéma à deux et trois doses) ; en conséquence, l'efficacité de GARDASIL 9® contre les infections persistantes et les lésions dues aux HPV de type 6,11,16 ou 18 chez les adolescentes est considérée comme comparable à celle du vaccin GARDASIL® ;
 - la non infériorité en termes d'immunogénicité pour les 9 types d'HPV de GARDASIL 9® chez les garçons et les jeunes filles âgées de 9 ans à 14 ans (schéma à deux doses) et les hommes âgés de 16 ans à 26 ans (schéma à trois doses) comparés aux jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans (schéma à trois doses).
- Chez les HSH, GARDASIL 9® présente un intérêt limité compte-tenu du faible impact supplémentaire attendu des génotypes additionnels de GARDASIL 9® et de l'absence d'étude d'efficacité sur les lésions anales. Cependant, le risque de cancer anal est plus élevé chez les HSH que chez les hommes hétérosexuels.
- Chez les personnes immunodéprimées, aucune étude d'efficacité ou d'immunogénicité n'a été réalisée avec GARDASIL 9®. Toutefois, le bénéfice attendu vis-à-vis de la vaccination par GARDASIL 9® est d'avoir une protection contre un plus grand nombre de génotypes.
- Chez les personnes ayant reçu un schéma complet avec GARDASIL® ou CERVARIX®, le bénéfice additionnel de GARDASIL 9® doit être considéré au regard du début de l'activité sexuelle (bénéfice de la vaccination HPV plus élevé si la vaccination a lieu avant ou au cours de la 1^{ère} année de vie sexuelle) et de l'acceptabilité d'une revaccination avec un nombre de 6 doses au total.
- Aucune étude n'a évalué l'interchangeabilité des vaccins CERVARIX®, GARDASIL® par GARDASIL 9® autorisant à poursuivre avec ce dernier vaccin une vaccination initiée avec CERVARIX® ou GARDASIL®.
- Les données de tolérance disponibles du vaccin GARDASIL 9® au cours de son développement et de son utilisation mettent en évidence un profil de sécurité satisfaisant, en dehors d'une fréquence de réactions locales un peu plus élevée qu'avec GARDASIL®.

- En France, en 2015, la couverture vaccinale HPV, qui est en constante baisse depuis 2010, était inférieure à 14 % pour un schéma complet.
- La faible couverture vaccinale est liée à une hésitation vaccinale incluant une défiance à l'égard de cette vaccination de la part des parents et à une trop faible proposition par les professionnels de santé. Les professionnels rencontrent des difficultés à faire accepter la vaccination aux jeunes filles et aux parents réticents. Un manque d'information objective sur les bénéfices et les risques de la vaccination est rapporté par le public et les professionnels de santé.

Dans les études médico-économiques menées à l'étranger et selon les seuils d'acceptabilité établis dans ces pays, la vaccination par GARDASIL 9® apparaît comme coût-efficace chez les jeunes filles en considérant toutefois des hypothèses favorables au vaccin et des taux de couverture vaccinale bien supérieurs à ceux obtenus en France. L'efficacité de la vaccination par GARDASIL 9® apparaît également très dépendante de la différence du coût de ce vaccin par rapport à GARDASIL®.

Le HCSP rappelle la stratégie actuelle de prévention des infections et des maladies liées aux papillomavirus humains par la vaccination

La vaccination contre les papillomavirus humains est recommandée pour les filles immunocompétentes âgées de 11 ans à 14 ans et en rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus comme un moyen de prévention du cancer du col de l'utérus en complément au dépistage par cytologie cervico-utérine, recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans.

Dans la population masculine, la vaccination HPV est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans chez les HSH pour réduire leur risque de condylomes et de lésions précancéreuses et cancers anaux.

La vaccination est également recommandée chez les personnes immunodéprimées.

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

Le HCSP recommande la place de GARDASIL 9® selon les modalités suivantes (tableaux 2 à 4) :

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

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

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

- Chez ceux ayant déjà initié un schéma vaccinal par GARDASIL®, la vaccination doit être poursuivie avec ce même vaccin.

- Chez ceux ayant reçu un schéma complet à 3 doses avec GARDASIL®, le HCSP ne recommande pas de vaccination avec GARDASIL 9®.

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

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

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

Par ailleurs, le HCSP recommande :

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

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP autour de la Commission spécialisée Maladies transmissibles. Aucun conflit d'intérêt identifié.

La Commission spécialisée Maladies transmissibles (CSMT) a tenu séance le 10 février 2017 : 9 membres qualifiés sur 13 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt identifié ; le texte a été adopté par 8 votants, 1 abstention, 0 voix contre.

Références

1. European Medicines Agency. GARDASIL 9 : Résumé des caractéristiques du produit
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf (consulté le 10/01/2017)
2. Haut Conseil de la santé publique : Infections à HPV chez les jeunes filles. Révision de l'âge de la vaccination. Avis du 28/09/2012
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302> (consulté le 10/01/2017)
3. Haut Conseil de la santé publique : Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Avis du 19/02/2016.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553> (consulté le 10/01/2017).
4. Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Rapport, 2^e édition, décembre 2016 :
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> (consulté le 10/01/2017).
5. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 ; Rapport technique Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2015. 62 p.
6. Forman D, de Martel C, Lacey C et al. Global burden of Human Papillomavirus and related diseases. Vaccine 2012, 30S; F12-F23.
7. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjosé S. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. Infect Agent Cancer. 2012 Dec 29;7(1):38. doi: 10.1186/1750-9378-7-38.
8. De Vuyst H, Clifford GM, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. Eur J Cancer. 2009 Oct;45(15):2632-9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.019.
9. 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. Epub 2008/12/31. doi: 10.1002/ijc.24116 PMI. J Natl Cancer Inst.D: 19115209.
10. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, Steinau M, Watson M, Wilkinson EJ, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters ES, Huang Y, Saber MS, Altekruse S², Goodman MT and HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines 2015 Apr 29;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086.
11. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, et Favre M. Human Papillomavirus Types Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France. PLOS One. 2013 ; Vol. 8(11): e79372.
12. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EdiTh V Study. In J Cancer. 2011; 129:433-439.
13. European Medicines Agency. EPAR Assessment report GARDASIL 9. Mars 2015.
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf (consulté le 10/01/2017).
14. European Medicines Agency. GARDASIL : Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, (consulté le 10/01/2017).
15. European Medicines Agency. CERVARIX : Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, (consulté le 10/01/2017).
16. Garland S, Cheung T-K, McNeill S et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. Vaccine 2015 ; 33: 6855-6864.
17. Tota JE, Jiang M, Ramanakumar A et al. Epidemiologic Evaluation of Human Papillomavirus Type Competition and the Potential for Type Replacement Post-Vaccination. PLoS One. 2016 Dec 22;11(12):e0166329. doi: 10.1371/journal.pone.0166329.

18. Moreira ED et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics* 2016; **138**(2):e20154387.
19. Décret n° 2013-923 du 16 octobre 2013 pris pour la transposition de la directive 2012/26/UE du 25 octobre 2012 modifiant en ce qui concerne la pharmacovigilance la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=04A24B3E37B69C231314CEB9C7147431.tpdila22v_3?cidTexte=JORFTEXT000028081088&dateTexte=20170217 (consulté le 9 février 2017).
20. Bratic JS et al. Update on barriers to human papillomavirus vaccination and effective strategies to promote vaccine acceptance. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Jun;28 (3):407-12.
21. Mortensen GL, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2015; **15**:624 ; DOI 10.1186/s12889-015-1863-6.
22. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine.* 2016 ; **34**(6):762-8.
23. Baudoin A et al. HPV prophylactic vaccine coverage and factors impacting its practice among students and high school students in Marseilles' area. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2015;44(2):126-35.
24. Bertaut A et Al. HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: a declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):526-32.
25. Lutringer-Magnin D, et al. HPV vaccination among French girls and women aged 14-23 years and the relationship with their mothers' uptake of Pap smear screening: a study in general practice. *Vaccine.* 2013;31(45):5243-9.
26. Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard A-C, Leocmach Y, et al. Disparities of perceptions and practices related to cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination according to educational level in a French cross-sectional survey of 18-65 years old women. *PLoS One.* 2014;9(10):e109320).
27. Hendry M, Lewis R, Clements A, Damery S, Wilkinson C. « HPV? Never heard of it! »: a systematic review of girls' and parents' information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine.* 2013;31(45):5152-67.
28. Riethmuller D. et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health* (2015) **15**:453).

Tableau 1. Analyse de l'efficacité de Gardasil 9® en prévention des infections et maladies dues aux types 31,33,45,52,58 dans la population per protocole des femmes âgées de 16 ans à 26 ans

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

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

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

n = nombre de sujets contribuant à l'analyse.

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

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

[#]test de Papanicolaou.

IC= Intervalle de Confiance.

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

HR=Haut Risque.

* Nombre de sujets ayant eu au moins une visite de suivi après le 7^{ème} mois.

** Les sujets étaient suivis jusqu'à 67mois après la troisième dose (médiane de 43 mois après la 3^{ème} dose).

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

[†] Conisation à froid ou à l'anse diathermique.

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

Tableau 2. Recommandations vaccinales contre les papillomavirus humains chez les jeunes filles immunocompétentes

Population à vacciner	Age à la première injection	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans	19 ans	
Jeunes filles non vaccinées, immunocompétentes	GARDASIL 9®	Schéma 2 doses 0, 5-13 mois**									
		si 1ère dose;				En l'absence de 2ème dose avant 15 ans, une 2ème dose GARDASIL 9 suffit *					
						Schéma 3 doses 0, 2, 6 mois					
Jeunes filles vaccinées partiellement, immunocompétentes	CERVARIX®	Schéma 2 doses 0, 6 mois *									
		si 1ère dose CERVARIX;				En l'absence de 2ème dose avant 15 ans, une 2ème dose CERVARIX suffit.*					
						Schéma 3 doses 0, 1, 6 mois.*					
	GARDASIL®	Schéma 2 doses 0, 6 mois *									
		si 1ère dose GARDASIL;				En l'absence de 2ème dose avant 14 ans, une 2ème dose GARDASIL suffit					
						Schéma 3 doses ; 0, 2, 6 mois *					
	* les vaccins CERVARIX®, GARDASIL® et GARDASIL 9® ne sont pas interchangeables										
	**, si administration de la 2ème dose dans les 5 mois qui suivent la première injection, une 3ème dose sera nécessaire.										

Tableau 3. Recommandations vaccinales contre les papillomavirus humains chez les Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes

Population à vacciner	Âge de la recommandation vaccinale	Vaccin	Schéma vaccinal à 3 doses
Personnes non vaccinées antérieurement	14 -26 ans	GARDASIL 9®	0, 2 mois, 6 mois
Personnes ayant initié la vaccination avec GARDASIL®	14-26 ans	Poursuite de la vaccination avec GARDASIL®*	0, 2 mois, 6 mois

* les vaccins GARDASIL® et GARDASIL 9® ne sont pas interchangeables.

Tableau 4. Recommandations vaccinales contre les papillomavirus humains chez les personnes immunodéprimées non vaccinées antérieurement

Populations à vacciner	Age de la recommandation vaccinale	Vaccin	Schéma vaccinal à 3 doses
Jeunes filles immunodéprimées (hors VIH)	9-19 ans	GARDASIL 9®	0, 2 mois, 6 mois (1)
Jeunes filles immunodéprimées (VIH+)	11-19 ans	GARDASIL 9®	0, 2 mois, 6 mois
Garçons immunodéprimés (hors VIH)	9-19 ans	GARDASIL 9®	0, 2 mois, 6 mois
Garçons immunodéprimés (VIH+)	11-19 ans	GARDASIL 9®	0, 2 mois, 6 mois

(1) chez les jeunes filles greffées de cellules souches hématopoïétiques : schéma vaccinal à 4 doses : 6 mois, 7 mois, 8 mois post-greffe et rappel à 18 mois.

Tableau 5 - Récapitulatif des niveaux de preuve scientifique

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

D'après la Haute Autorité de santé.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
Le 10 février 2017

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr