

Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

Collection
Avis et Rapports

Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains fait actuellement l'objet de polémiques médiatisées.

La Direction générale de la santé a demandé au HCSP de faire une revue des dernières données scientifiques et de préciser les conditions dans lesquelles la vaccination HPV pourrait aussi apporter une protection collective par immunité de groupe.

Le HCSP rappelle que la quasi-totalité des pays industrialisés, en Europe et hors Europe, ont émis des recommandations vaccinales HPV voisines des recommandations françaises, certains obtenant des couvertures vaccinales élevées.

Le HCSP constate que :

- une efficacité vaccinale sur la prévalence des infections à HPV, l'incidence des condylomes et des lésions précancéreuses est maintenant démontrée. Des études suggèrent que le vaccin induit une immunité de groupe ;
- en France, la couverture vaccinale observée est très faible pour un schéma complet, et en baisse depuis 2010 ; cette faible couverture ne permet pas de bénéficier de l'efficacité constatée dans les autres pays ;
- les données de pharmacovigilance, internationales et nationales, avec un recul de plus de sept ans, ne permettent pas de retenir l'existence d'un lien de causalité entre cette vaccination et les événements indésirables graves qui lui ont été attribués en France ;
- dans les départements pilotes, bien que le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus augmente significativement, le pourcentage de femmes dépistées dépasse de peu les 70 % pour les plus performants. La vaccination est donc bien une stratégie complémentaire nécessaire ;
- les populations n'adhérant ni au dépistage ni à la vaccination se recouvrent en partie, laissant une part significative de la population dénuée de toute prévention. La pratique « opportuniste » actuelle du dépistage et de la vaccination en France peut ainsi aggraver les inégalités sociales et géographiques de santé.

Le HCSP réitère ses recommandations pour :

- la généralisation rapide du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus ;
- la mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social.

Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

Rapport

10 juillet 2014

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 10 juillet 2014 après avis du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
1 - Eléments pris en compte et revue de la littérature	7
1.1 - Impact et efficacité de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) en population	7
1.2 - Impact sur la prévalence de l'infection HPV	8
1.3 - Impact sur la prévalence et l'incidence des condylomes	8
1.4 - Impact sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus	9
1.5 - Immunité de groupe	10
1.6 - Immunité de groupe: étude des modèles à partir d'une revue de la littérature	13
1.7 - Immunité croisée	14
1.8 - Données de couverture vaccinale en France	15
1.9 - Impact de la stratégie actuelle de prévention des cancers du col de l'utérus en France	17
1.9.1 - <i>Une priorité : mettre en œuvre un programme national de dépistage organisé des cancers du col de l'utérus</i>	17
1.9.2 - <i>Seule une politique de vaccination ambitieuse peut permettre une réduction supplémentaire de la mortalité par cancer du col</i>	18
1.10 - Sécurité des vaccins	19
2 - Synthèse et recommandations	22
RÉFÉRENCES	24
GLOSSAIRE	30
ANNEXE	31



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES

Direction générale de la Santé

RI n°123

Pegase D.14-006028

Paris, le 24 AVR 2014

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique

OBJET : Saisine du Haut-Conseil de la santé publique (HCSP) relative à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains

La vaccination des infections à papillomavirus humains fait l'objet de discussions médiatiques portant sur l'efficacité et la tolérance des deux vaccins Cervarix[®] et Gardasil[®].

L'ANSM a rappelé lors du dernier point de pharmacovigilance en novembre 2013 que le rapport bénéfice/risque de ces deux vaccins, au regard de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité restait favorable. Dans son point d'information du 10 avril 2014 consacré à l'actualisation des données de sécurité sur le vaccin contre les papillomavirus humains et publié sur son site, l'ANSM conclut « aussi, l'ensemble des données de surveillance disponibles n'ont pas mis en évidence d'éléments remettant en cause le bénéfice attendu au regard des risques de ce vaccin ». Toutefois, l'ANSM poursuit la surveillance renforcée de Gardasil.

Compte tenu de ces éléments, je vous remercie de bien vouloir m'informer de toutes les données scientifiques susceptibles de m'apporter un éclairage complémentaire dans ce contexte polémique.

Par ailleurs, dans votre avis du 28 septembre 2012¹, vous précisez 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 ; ».

En conséquence, je vous remercie de me préciser les conditions dans lesquelles la vaccination HPV pourrait apporter une protection collective par immunité de groupe pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Je vous saurais gré de bien vouloir me communiquer ces éléments de réponse dans les meilleurs délais et au plus tard dans un délai d'un mois.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur **Benoît VALLET**

¹ Relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Mohamed-Béchar BEN HADJ YAHIA, CHRU de Lille

Benoît DERVAUX, HCSP-CTV

Nicolas DUPORT, InVS

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Julie GAILLOT, InCA

Isabelle HEARD, CNR des papillomavirus humains

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

Isabelle PARENT du CHATELET, InVS

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

Catherine RUMEAU-PICHON, HAS

Déclaration d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 24 avril 2014, une saisine de la Direction générale de la santé relative à la vaccination contre les infections à papillomavirus. Il est demandé au HCSP :

- d'informer le Directeur général de la santé de toutes les données scientifiques susceptibles d'apporter un éclairage complémentaire dans le contexte polémique actuel portant sur l'efficacité et la tolérance des deux vaccins Cervarix® et Gardasil® ;
- de préciser les conditions dans lesquelles la vaccination contre les infections à papillomavirus humains pourrait apporter une protection collective par immunité de groupe pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

1 - Eléments pris en compte et revue de la littérature

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants.

1.1 - Impact et efficacité de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) en population

Depuis 2007, la France comme la plupart des pays industrialisés a introduit la vaccination contre les HPV en routine ciblant les jeunes filles, avec pour certains d'entre eux un rattrapage pour les plus âgées n'ayant pas été vaccinées [1].

Le vaccin bivalent (Cervarix®) et le vaccin quadrivalent (Gardasil®) ont chacun démontré leur efficacité dans les essais cliniques permettant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), pour chacun d'eux, en prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Après l'introduction de la vaccination HPV dans la population, le suivi de son impact épidémiologique et l'estimation de son efficacité en conditions réelles d'utilisation (« *effectiveness* ») sont nécessaires pour le suivi du programme et son évaluation.

Du fait de l'intervalle de temps long (plusieurs dizaines d'années le plus souvent) entre l'infection par les HPV oncogènes et la survenue d'un cancer du col de l'utérus (CCU), l'impact de la vaccination sur les cancers du col et autres cancers liés aux HPV vaccinaux ne peut se mesurer que quelques décennies après l'introduction des vaccins.

Différentes études post-AMM, conduites dans plusieurs pays à ce jour, ont permis d'évaluer l'impact et l'efficacité en conditions réelles d'utilisation de la vaccination HPV (efficacité vaccinale : EV) sur des marqueurs plus précoces tels que l'infection HPV, les condylomes (pour le vaccin quadrivalent) mais également à moyen terme sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus [2].

Les données d'efficacité en conditions réelles d'utilisation (« *effectiveness* ») sont celles qui devraient en théorie se rapprocher des résultats d'efficacité (« *efficacy* ») des analyses des essais de phase III en « intention de traiter » incluant des femmes potentiellement infectées au moment de la vaccination.

Certaines de ces études ont permis d'évaluer, au-delà des effets directs de la vaccination sur les populations ciblées, les effets indirects, c'est-à-dire l'immunité de groupe.

Pour la majorité de ces études, des limites méthodologiques existent, que ce soit pour les études écologiques et/ou basées sur des bases de données médico-administratives : le statut vaccinal n'est pas toujours connu ou est parfois déclaratif, il peut y avoir des erreurs de classification, l'ajustement sur les comportements sexuels ou autres facteurs de risque d'infection HPV n'est pas toujours possible.

Une recherche sur PubMed réalisée en mai 2014, des articles rapportant des résultats d'impact ou d'efficacité en population (« *effectiveness* ») a permis de sélectionner les

publications internationales les plus récentes et portant sur des périodes d'exposition à la vaccination les plus longues.

1.2 - Impact sur la prévalence de l'infection HPV

Les principales analyses d'impact de la vaccination sur la prévalence des infections liées aux HPV vaccinaux ont été conduites en Australie, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Allemagne [3-8]. Elles comparent les prévalences entre les périodes pré et post-introduction de la vaccination. Les virus sont détectés et identifiés par PCR spécifique sur différents types de prélèvements (cervicaux, cervico-vaginaux ou vulvo-vaginaux).

En Australie, où la couverture vaccinale du vaccin quadrivalent avec 3 doses des jeunes filles vaccinées à 12-13 ans en milieu scolaire est supérieure à 70 % et de plus de 30 % pour les jeunes femmes de 18-26 ans ciblées par le rattrapage communautaire en 2007-2009, Tabrizi *et al.* [3] ont montré une réduction de la prévalence des HPV vaccinaux (6, 11, 16, 18) de 28,7 % à 6,7 % pour des jeunes femmes âgées de 18-24 ans consultant en centre de planning familial quatre ans après l'introduction de la vaccination. L'efficacité vaccinale contre l'infection par les HPV vaccinaux a été estimée à 73 % (48 %-86 %) (Niveau 2¹).

Aux Etats-Unis, Markowitz *et al.* [6] ont également montré que dans les quatre années suivant la mise en place du programme de vaccination, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué de 11,5 % à 5,1 % (- 56 %) parmi les jeunes filles de 14-19 ans, malgré une couverture vaccinale limitée (32 % pour 3 doses de vaccin quadrivalent chez les jeunes filles de 13-17 ans en 2010). Il n'y a pas eu de diminution observée dans d'autres groupes d'âge. Cette étude ne montre pas d'émergence de génotypes d'HPV non contenus dans le vaccin. L'efficacité vaccinale pour une dose ou plus chez les jeunes femmes sexuellement actives âgées de 14-19 ans a été estimée à 82 % (IC95%:53-93) (Niveau 2).

Au Royaume-Uni, le programme de vaccination a démarré en 2008 avec le vaccin bivalent. La couverture vaccinale à 12 ans dépasse les 80 % pour trois doses et elle est de 56 % en moyenne pour les cohortes de rattrapage (de 39 % à 76 % selon les âges). L'analyse de D. Mesher *et al.* [7] a comparé les différentes prévalences de HPV entre 2010-2012 et 2008 sur du matériel résiduel de prélèvements effectués pour le dépistage des chlamydias pour des jeunes femmes âgées de 16 à 24 ans. La prévalence des HPV vaccinaux (16 et 18) chez les jeunes filles âgées de 16-18 ans a diminué de 19,1 % en 2008 à 6,5 % en 2010-2012 (OR ajusté : 0,3 IC95% : 0,2-0,5) (Niveau 2).

1.3 - Impact sur la prévalence et l'incidence des condylomes

Les premières données d'impact post-AMM de la vaccination HPV sur les condylomes ont été produites en Australie [9-14]. D'autres études (Niveau 2-3) ont été publiées dans d'autres pays de couverture vaccinale élevée comme le Danemark [15-17], modérée comme la Nouvelle-Zélande [18], ou plus basse comme la Suède [19], les Etats-Unis [20,21] (et l'Allemagne [22]).

En Australie, dans un centre de santé sexuelle à Melbourne, Fairley *et al.* [9] ont montré dès 2009, l'impact du programme vaccinal sur la proportion de nouveaux diagnostics de condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 28 ans (diminuant de 12,7 % en 2004-2007 à 6,6 % en 2008) (Niveau 3). Par ailleurs, l'étude publiée par Ali *et al.* [11] sur une population de jeunes femmes et jeunes hommes consultant dans huit dispensaires montre une baisse significative de la proportion de condylomes parmi les femmes éligibles au programme vaccinal. La proportion de diagnostics a diminué de 11,5% en 2007 à 0,85 % en 2011 chez les moins de 21 ans (soit -93 %) et de 11,3 % à 3,1 % chez les 21-30 ans (soit

¹ Voir en annexe le tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades.

-73 %), ce déclin plus modéré reflétant la couverture vaccinale plus basse et l'âge plus élevé à la vaccination. Aucun diagnostic de condylome n'a été posé en 2011 parmi les jeunes filles vaccinées âgées de moins de 21 ans (Niveau 2).

Un impact de la vaccination sur les condylomes a également été mis en évidence dans des études conduites dans des pays de couverture vaccinale modérée. Par exemple en Suède (en 2011, la couverture vaccinale du vaccin quadrivalent avec au moins une dose était estimée à 25 % chez les jeunes filles âgées de 13-20 ans), une analyse réalisée sur les données des registres de prescriptions de traitements spécifiques, de consultations et d'hospitalisations a mis en évidence une baisse significative de l'incidence des condylomes supérieure à 25 % chez les femmes âgées de 17-18 ans alors que l'incidence est restée stable chez les hommes [19]. Une étude plus récente [23] a estimé l'efficacité vaccinale des trois doses du vaccin quadrivalent sur les condylomes à 76 % (IC95% : 73 %-79 %) pour les jeunes femmes ayant initié la vaccination avant 20 ans et de 93 % (IC95% : 73 %-98 %) chez celles l'ayant initié avant 14 ans (Niveau 2).

Aux Etats-Unis, une analyse écologique publiée par Bauer *et al.* à partir de données collectées dans un centre de planning familial et de dépistage a également montré une baisse significative entre 2007 et 2010 de 35 % de la proportion de diagnostics de condylomes chez les jeunes filles âgées de moins de 21 ans [20] (Niveau 3).

1.4 - Impact sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Des premiers résultats d'efficacité vaccinale et d'impact en population ont été publiés dès 2011 en Australie [24-26], aux Etats-Unis [27] et au Canada [28].

Hormis l'étude américaine, les données d'efficacité vaccinale en population, réalisées sur des populations de grande taille, concernent les lésions sans caractérisation virologique (c'est-à-dire sans détection ni caractérisation du génotype des HPV présents dans les lésions). La fraction attribuable aux HPV 16/18 des lésions du col représente en théorie la valeur maximale de l'efficacité vaccinale si on ne tient pas compte de la protection croisée contre d'autres HPV. Heard *et al.* ont montré qu'en France les HPV 16/18 étaient détectés dans 47 % des lésions de haut grade [29] (Niveau 2).

En Australie, le dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) débute entre 18 et 20 ans chez les femmes sexuellement actives ou dans les deux ans qui suivent le début de l'activité sexuelle. Gertig *et al.* [25] ont analysé les données du registre du dépistage du CCU de l'état de Victoria et du registre du Programme national de vaccination afin de créer une cohorte rétrospective d'environ 39 000 jeunes filles âgées de 12-17 ans en 2007 et qui ont eu un premier test de dépistage entre 2007 et 2011. Le critère principal d'analyse était représenté par les lésions de haut grade confirmées histologiquement (CIN2+/AIS). Le taux de détection des lésions histologiques était significativement diminué chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées (HR=0,72, IC95% : 0,58-0,91). L'efficacité vaccinale pour un schéma vaccinal complet, ajustée sur l'âge, le statut socio-économique et la résidence dans des régions reculées (« *Australian standard geographic Classification* ») a été estimée à 47,5 % (IC95% : 22,7-64,4) pour les lésions CIN3/AIS (Niveau 2). Une analyse de type cas-témoins, réalisée par Crowe *et al.*, a été conduite sur les données des registres du dépistage et de vaccinations du Queensland pour des jeunes filles éligibles à la vaccination en 2007-2009 (12-26 ans) qui ont eu un premier frottis entre 2007 et 2011. L'efficacité vaccinale, ajustée sur le niveau socio-économique, l'éloignement, l'âge et la durée de suivi, a été estimée à 46 % (IC95% : 33-57) pour la prévention des lésions CIN2+/AIS histologiquement confirmées avec un schéma complet (trois doses de vaccin quadrivalent). Les efficacités vaccinales en fonction de l'âge en 2007 étaient de 57 % (IC95% : 38-69) chez 15-18 ans et de 53 % (IC95% : 30-68) chez 19-22 ans. L'efficacité vaccinale globale était de 34 % (IC95% : 30-38) pour les autres lésions du col (lésions de bas grade ou anomalies cytologiques non confirmées histologiquement) (Niveau 3). Les résultats d'efficacité vaccinale pour au moins une dose (26 % pour les anomalies de haut grade et 22 % pour les

autres anomalies) peuvent être comparés aux résultats d'efficacité vaccinale des essais de phase III estimés en « intention de traiter » et apparaissent un peu plus élevés. Les auteurs expliquent ce constat par une plus grande part de jeunes filles naïves dans la population d'étude avec un premier frottis proche du début de l'activité sexuelle.

1.5 - Immunité de groupe

Quelques études portant sur la prévalence de l'infection HPV ou celle des condylomes montrent un effet indirect de la vaccination.

En Australie, l'étude de Tabrizi *et al.* [3] suggère une immunité de groupe puisque le risque d'être infectées par les HPV vaccinaux était plus faible chez les jeunes femmes non vaccinées après l'introduction de la vaccination HPV en 2007 que celui des jeunes femmes en période pré-vaccinale (OR 0,42 ; IC95% 0,19-0,93), et ceci avec un taux de couverture vaccinale auto-déclaré à trois doses de 70,6 % [14] (Niveau 3) ont montré une diminution de la proportion de condylomes entre 2007 et 2011 chez les hommes hétérosexuels âgés de 30 ans ou moins, plus marquée chez les hommes âgés de moins de 21 ans (-82 %) où elle est passée de 12,1 % à 2,2 % (le début du programme de vaccination des garçons date de 2013). Cette baisse est attribuée à un effet d'immunité de groupe (Niveau 3).

En Angleterre, dans l'étude de Mesher *et al.* [7], la prévalence HPV 16/18 chez les 19-21 ans consultant dans des centres de dépistage des infections sexuellement transmissibles, était plus faible en période post-vaccinale qu'en 2008 et ce même chez les jeunes filles trop âgées pour avoir été ciblées par le rattrapage des 13-17 ans depuis 2008, suggérant également une immunité de groupe (Niveau 3).

Aux États-Unis, d'autres études récentes [4,6] suggèrent que l'immunité de groupe pourrait être un des facteurs explicatifs d'une diminution de la prévalence des infections par les HPV vaccinaux chez les jeunes filles non vaccinées. Ces études nécessitent confirmation dans la mesure où la couverture vaccinale n'est que de 30 % environ et compte tenu de leurs limites méthodologiques. L'étude de Bauer *et al.* [20] a montré une diminution de la proportion des condylomes chez les jeunes hommes de même âge (-19 %), non ciblés par la vaccination.

Conformément aux essais randomisés et contrôlés qui portent sur des populations sélectionnées, les études d'efficacité et d'impact en population sont des études observationnelles dans les conditions réelles d'utilisation (vaccination dans le cadre de stratégies de rattrapage, couverture vaccinale parfois limitée, compliance imparfaite aux schémas recommandés...). Il est attendu que les résultats issus de ces études s'écartent des résultats optimaux des essais cliniques. En particulier, les études d'efficacité disponibles à ce jour incluent une proportion variable de jeunes filles vaccinées en rattrapage, possiblement déjà infectées avant la vaccination par un ou plusieurs HPV vaccinaux. Or, il n'est pas attendu que le vaccin protège après infection.

Malgré cette limite, les données recueillies dans plusieurs pays vaccinant les jeunes filles contre les HPV, ont montré que dès les premières années qui suivent l'introduction de la vaccination, un impact de la vaccination était visible sur l'infection HPV, les condylomes (vaccin quadrivalent) et les lésions précancéreuses. Cet impact est d'autant plus marqué et rapidement visible que les niveaux de couverture vaccinale atteints sont élevés (*i.e.* 70 à 80 % en Australie, Danemark ou Royaume-Uni) (Grade B).

De plus, l'aptitude des vaccins HPV à réduire les risque d'infection pour les individus non vaccinés par immunité de groupe est fortement suggéré, en particulier dans des études conduites dans des pays où la couverture vaccinale dépasse les 40 % et devra être consolidée par d'autres études dans des pays de couverture vaccinale plus faible (Grade C). L'impact en population des programmes vaccinaux HPV sera plus marqué dans les années à venir en raison de l'augmentation progressive du nombre de cohortes de femmes vaccinées qui vont arriver dans les tranches d'âge au sein desquelles sont diagnostiquées la très grande majorité des lésions précancéreuses et cancéreuses.

Tableau 1 - Récapitulatif des principales études sur des données d'impact et d'efficacité de la vaccination HPV en population dans différents pays

	Australie	Danemark	Royaume-Uni	Nouvelle-Zélande	Etats-Unis	Suède	Allemagne	Canada
Date d'introduction de la vaccination	2007	2008	2008	2008	2006	2007	2007	2007
Type de programme	Ecoles	Public	Ecoles (Public)	Ecoles		Ecoles	Privé (Public)	Public
Âges cibles filles	12–13 ans	12 ans	12 ans	11–12 ans	11–12 ans	13–17 ans	12–17 ans	9-13 ans
Âges cibles garçons	12-13 ans depuis 2013				11-12 ans depuis 2011			9-26 ans (1 province)
Rattrapage Filles (F) et Garçons (G)	F 14–26 ans (≤2009) G 14–15 ans (≥2014)	F: 13–15 ans (2008–2010)	F 13-17 ans	F 13–20 ans (≤2010)	F 13–21 ans G 13–21 ans (≥2011)			14-26 ans
Couvertures vaccinales chez les JF (3 doses)	70% (Gertig et al 2011) [30]	82% (Banndrup L et al, 2013) [16]	80% (Mesher D et al 2013) [7]	47% (Blakely T 2014) [31]	25% (au moins 1 dose) (Markowitz E et al, 2013) [6]	25% (Leval A et al 2012) [19]	32% (au moins 1 dose) (Hense S 2014) [32]	75% (INSP du Québec 2012) [33]
Réduction de la prévalence HPV vaccinaux	77% chez JF 18-24 ans (2005/07-2010/11) (Tabrizi et al 2012) [3]		67% chez JF 16-18 ans (2010-2012) (Mesher D et al, 2014) [7]		56% chez JF 14-19 ans (2003/06-2007/10) (Markowitz LE et al, 2013) [6]			

Réduction des verrues génitales (JF)	93% chez JF<21 ans (2004-2011) (Ali H et al BMJ 2013) [14]	90% chez JF 16-17 ans (2008-2011) (Baandrup L et al, 2013) [16]		63% chez JF<20 ans (2007-2010) (Oliphant J et al, 2011) [18]	35% chez JF<21 ans (2007-2010) (Bauer et al, 2012) [20]	27% (2006-2010) (Leval 2012) [19]	23% chez JF 15-19 ans (2007-2008) (2007 et 2008) (Mikolajczyk RT 2013) [22]	
Réduction des anomalies de haut-grade.	Oui (Crowe 2014 ; Gertig 2013) [25,26]							Oui (Mahmud SM et al, 2014) [28]
Immunité de groupe chez les hommes	+++ (Tabrizi 2012 et Ali H 2013) [3,14]	+ (Sando N et al, 2013) [15]		++ (Oliphant J et al, 2011) [18]	+ (Bauer HM et al, 2012) [20]			

1.6 - Immunité de groupe : étude des modèles à partir d'une revue de la littérature

L'appréciation de l'immunité de groupe en fonction de la couverture vaccinale n'est possible qu'à partir des résultats des modèles mathématiques prenant en compte la variation de la force de l'infection dans le temps au regard du nombre d'individus protégés et susceptibles dans la population, c'est-à-dire les modèles dynamiques ou les modèles individus-centrés.

Tous les modèles sont construits à partir d'hypothèses qui peuvent avoir un impact important sur les résultats produits [34,35]. L'estimation de l'importance de l'immunité de groupe va dépendre de la structure du modèle et des paramètres introduits dans le modèle pour décrire les comportements sexuels (prise en compte de l'hétérogénéité des comportements, possibilités d'appariement entre individus appartenant à des classes de risque différentes...), la transmissibilité de l'infection, la durée de la protection naturelle et l'efficacité du vaccin. En ce qui concerne la structure du modèle, trois types de modèles ont été développés dans la littérature : des modèles SIS, des modèles SIR ou plus récemment, des modèles SIRS. Le modèle SIS (pour Susceptible-Infecté-Susceptible) suppose que l'infection ne procure aucune immunité naturelle contrairement au modèle SIR (pour Susceptible-Infecté-Immun) qui suppose que l'infection induit une immunité naturelle permanente. Le modèle SIRS (Susceptible-Infecté-Immun-Susceptible) est un modèle hybride. Il existe une très importante incertitude sur l'existence et la durée de l'immunité naturelle induite par l'infection. La variété des modèles disponibles dans la littérature traduit cette incertitude. Le contrôle des infections par la vaccination est plus facile dans un modèle SIS que dans un modèle SIR. Korostil *et al.* [36] comparent un modèle SIR et un modèle SIS calibrés sur les données australiennes. La diminution de prévalence des infections HPV au sein de la population non vaccinée est très différente selon la structure du modèle (efficacité du vaccin : 95 %, couverture vaccinale : 80 %) : 3 % avec le modèle SIR contre 30 % avec un modèle SIS. Parmi les publications récentes mobilisant des modèles hybrides, Bogaards *et al.* [37] et Vanska *et al.* [38] parviennent à la conclusion que le modèle de transmission le plus vraisemblable est proche du modèle SIR (probabilité de transmission élevée, immunité naturelle longue) alors que Korostil *et al.* [36] privilégient à l'inverse un modèle de type SIS. Enfin, en ce qui concerne les maladies sexuellement transmissibles, la transmission de l'infection peut perdurer au sein de la population malgré une couverture vaccinale élevée du fait de l'hétérogénéité des comportements (« core groups »). La calibration des modèles au données locales est donc un prérequis.

Dans la littérature, l'importance de l'immunité de groupe est mesurée de deux manières. Certains auteurs comparent les niveaux de prévalence obtenus à partir d'un modèle dynamique et d'un modèle statique. La différence d'efficacité de la vaccination entre ces deux spécifications est attribuée à l'immunité de groupe. D'autres auteurs calculent la variation de prévalence des infections au sein de la population non vaccinée suite à l'introduction de la vaccination. Les différentes études sont présentées ci-dessous.

Regan *et al.* [39] (modèle dynamique, Australie) développent un modèle dynamique pour évaluer l'intérêt de la vaccination HPV en Australie. Les auteurs ne prennent en compte qu'un seul génotype (HPV 16). Le modèle prédit qu'avec une couverture vaccinale de 80 % des filles à l'âge de 12 ans, la vaccination permet de réduire la prévalence du HPV 16 de 60 % à 100 % dans la population féminine vaccinée et de 7 à 31 % dans la population féminine non vaccinée.

Van de Velde *et al.* [35] (modèle individus-centré, Canada) développent un modèle individus-centré intégrant 18 génotypes HPV (16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58, 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68, 73, 82). En considérant une efficacité vaccinale de 100 %, une durée de protection « vie entière » et une couverture vaccinale de 70 %, la vaccination des filles âgées de 12 ans est susceptible de réduire la prévalence des HPV 16 et 18 de 92 % à 30 ans avec un modèle dynamique et de 68 % avec un modèle statique. L'immunité de groupe permet donc une réduction de 23 % de la prévalence des HPV 16 et 18 après 30 ans. La vaccination des jeunes filles procure un bénéfice important chez les hommes (86 % de réduction de la

prévalence des infections à HPV 16 et 18 à 30 ans). Le modèle montre que l'immunité de groupe demeure importante pour des couvertures vaccinales comprises entre 30 % et 90 %.

Bogaards *et al.* [40] (modèle SIRS, Pays-Bas) calibrent un modèle hybride pour les Pays-Bas. La transmission des infections à HPV au sein de la population est évaluée à partir d'un modèle dynamique. L'histoire naturelle du cancer est ensuite décrite par un modèle individus-centré. Ce modèle prend en compte 14 génotypes oncogènes à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). L'immunité de groupe est appréciée par rapport au risque d'infection et au risque de développer un cancer du col utérin. Avec une couverture vaccinale de 50 %, la probabilité médiane « vie entière » d'être infectée par le HPV16 d'une femme non vaccinée passe de 0,73 (IC95% : 0,50-0,85) à 0,52 (IC95% : 0,32-0,68), soit une réduction de 29 %. Pour le HPV18, cette probabilité diminue de 0,70 (IC95% : 0,46-0,79) à 0,45 (IC95% : 0,26-0,57), soit une réduction de 36 %. Avec une couverture vaccinale de 90 %, la probabilité chute à 0,12 pour le HPV16 (IC95% : 0,02-0,19) et 0,06 pour le HPV18 (IC95% : 0,00-0,11). Avec un taux de couverture vaccinale de 50 %, le risque de développer un cancer du col utérin « vie entière » diminue de 47 % (de 535 à 284 pour 100 000 femmes vaccinées et non vaccinées), dont un quart des cancers évités parmi les femmes non vaccinées. Le nombre de cancers évités chez les femmes non vaccinées est maximal pour des couvertures vaccinales comprises entre 50 et 70 %.

Vänška *et al.* [38] (modèle SIRS, Finlande) construisent un modèle dynamique pour décrire la transmission de 14 génotypes HPV à haut risque au sein de la population finlandaise (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Dans le scénario de base correspondant à une couverture vaccinale de 80 %, la prévalence des infections HPV à haut risque diminue de 54,6 % dans la population féminine (entre 10 et 70 ans), 37,8 % au titre de l'effet direct de la vaccination et 16,8 % au titre de l'immunité de groupe. Dans ce scénario, la prévalence des infections à haut risque diminue de 42 % au sein de la population masculine (non vaccinée). Lorsque la couverture vaccinale passe à 60 %, l'efficacité de la vaccination dans la population féminine diminue à 41,5 % (28,4 % au titre de l'effet direct et 13,1 % au titre de l'immunité de groupe). Avec une couverture vaccinale de 90 %, l'efficacité de la vaccination s'établit à 60,2 % (42,6 % au titre de l'effet direct et 17,7 % au titre de l'immunité de groupe). Quelle que soit la couverture vaccinale considérée, 30 % de l'efficacité de la vaccination provient donc de l'immunité de groupe.

Korostil *et al.* [36] (modèle SIR/SIS, Australie) construisent un modèle dynamique en considérant les génotypes 16, 18, 6 et 11 pour l'Australie. Le modèle final qu'ils retiennent met en évidence une réduction de 46 % des infections persistantes, 30 % des cas et de 19 % des infections transitoires au sein de la population féminine non vaccinée pour une couverture vaccinale de 80 %.

En conclusion, les données issues des modèles publiés semblent confirmer l'existence d'une immunité de groupe significative, malgré d'importantes incertitudes qui portent notamment sur la durée de l'immunité naturelle et la probabilité de transmission des infections. Cette immunité de groupe apparaît plus importante pour des couvertures vaccinales intermédiaires, comprises entre 50 et 70 %.

1.7 - Immunité croisée

La protection conférée par chacun des types d'HPV contenus dans les vaccins est censée être médiée par un titrage élevé des anticorps neutralisants spécifiques de ce type. Cependant, les deux vaccins HPV semblent avoir une certaine efficacité contre les types qui ne sont pas inclus dans les vaccins et qui peut être expliquée par des similitudes entre les gènes L1 des types vaccinaux et non vaccinaux. Il apparaît de fait que les vaccins confèrent une certaine protection croisée contre certains types génétiquement liés aux groupes Alpha-9 pour HPV16 (HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58) et au groupe Alpha-7 pour HPV18 (HPV39, HPV45, HPV59, HPV68).

En France, les HPV31, 33 et 45 sont détectés dans respectivement 12 %, 7 % et 4,5 % des lésions de haut grade [29].

Une méta-analyse réalisée en 2012 a fait le point de la protection croisée observée dans les essais vaccinaux chez les femmes naïves (en *Per Protocole*) avec les vaccins quadrivalent et bivalent (Niveau 1). Il apparaît que le vaccin quadrivalent confère une immunité contre les lésions (CIN2-3 ou AIS spécifiques du type) dues à HPV31 (efficacité de 70,0 %, IC95% : 32-88,2). Le vaccin bivalent confère une immunité contre les lésions (CIN2-3 ou AIS spécifiques du type) dues aux HPV 31 (89,4 %, IC95% : 65,5-97,9), 33 (82,3 %, IC95% : 3,4-94,7) et 45 (100 %, IC95% : 41,7-100). L'analyse des résultats des essais vaccinaux pour des populations comparables montre que la protection contre les infections persistantes et les lésions associées à HPV 31, 33, et 45 est généralement plus élevée pour le vaccin bivalent que pour le vaccin quadrivalent. L'efficacité du vaccin bivalent était plus élevée que celle du vaccin quadrivalent contre les infections persistantes à HPV 31 (77,1 % [IC 95%: 67,2 à 84,4] pour le vaccin bivalent *versus* 46,2 % [15,3 à 66,4] pour le vaccin quadrivalent, $p=0,003$) et à HPV 45 (79,0 % [61,3 à 89,4] *versus* 7,8 % [-67,0 à 49,3], $p=0,0003$), et contre les CIN de grade 2 ou plus associés aux HPV 33 (82,3 % [53,4 à 94,7] *versus* 24,0 % [-71,2 à 67,2], $p=0,02$) et 45 (100 % [41,7 à 100] *versus* -51,9 % [-1717,8 à 82,6], $p=0,04$) [41].

Une étude écologique récente en population suggère effectivement l'existence d'une protection avec le vaccin bivalent contre les génotypes 31, 33 et 45 [42] (Niveau 2). En effet, chez des jeunes filles écossaises vaccinées avec le vaccin bivalent et ayant reçu les trois doses, le taux de prévalence des HPV 31, 33 et 45 a diminué significativement de 13,1 % (IC95% 12,0-14,3) à 6,8 % (IC 95% 5,5-8,5). Par ailleurs, Bissett *et al* ont récemment mis en évidence avec le vaccin bivalent l'existence d'anticorps entraînant une neutralisation croisée vis-à-vis des HPV non-vaccinaux [43].

1.8 - Données de couverture vaccinale en France

Entre 2007 et 2012, la vaccination de routine avec trois doses ciblait les jeunes filles âgées de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans. Depuis 2012, elle cible les jeunes filles entre 11 et 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, suivant l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 [44]. Depuis 2014, suivant les avis du 20 février 2014 (vaccin bivalent) [45] et du 28 mars 2014 (vaccin quadrivalent à deux doses) [46], le schéma à deux doses est recommandé pour les jeunes filles entre 11 et 14 ans, et reste inchangé à trois doses au-delà.

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

Au 31 décembre 2013, la couverture vaccinale pour au moins une dose était de 53 % à 20 ans (jeunes filles nées en 1993) avec un plateau atteint vers 18 ans. Cette couverture vaccinale était de 32% à 16 ans (jeunes filles nées en 1997) et de 18 % à 15 ans (jeunes filles nées en 1998). A l'âge de 15 ans, les CV des cohortes de naissance les plus jeunes sont les plus basses avec une CV pour au moins une dose passant de 26 % en 2011 (jeunes filles nées en 1996) à 18 % en 2013 (jeunes filles nées en 1998). La CV pour au moins une dose à 13 et 14 ans au 31 décembre 2013, était respectivement de 2 % et 4 % (Fig. 1).

Au 31 décembre 2013, la couverture vaccinale pour trois doses était de 38 % à 20 ans (jeunes filles nées en 1993) avec un plateau atteint vers 17 ans. Cette couverture vaccinale était de 20 % à 16 ans (jeunes filles nées en 1997). A l'âge de 16 ans, les CV des cohortes de naissance les plus jeunes sont les plus basses avec une CV pour trois doses passant de 27 % en 2011 (jeunes filles nées en 1995) à 20 % en 2013 (jeunes filles nées en 1997) (Fig. 2).

Ces données montrent une très faible couverture vaccinale HPV et une certaine difficulté à compléter le schéma vaccinal, notamment à administrer la troisième dose avec un taux d'abandon entre la 1^{ère} et la 3^e dose de 37 % pour les jeunes filles à 16 ans en 2013.

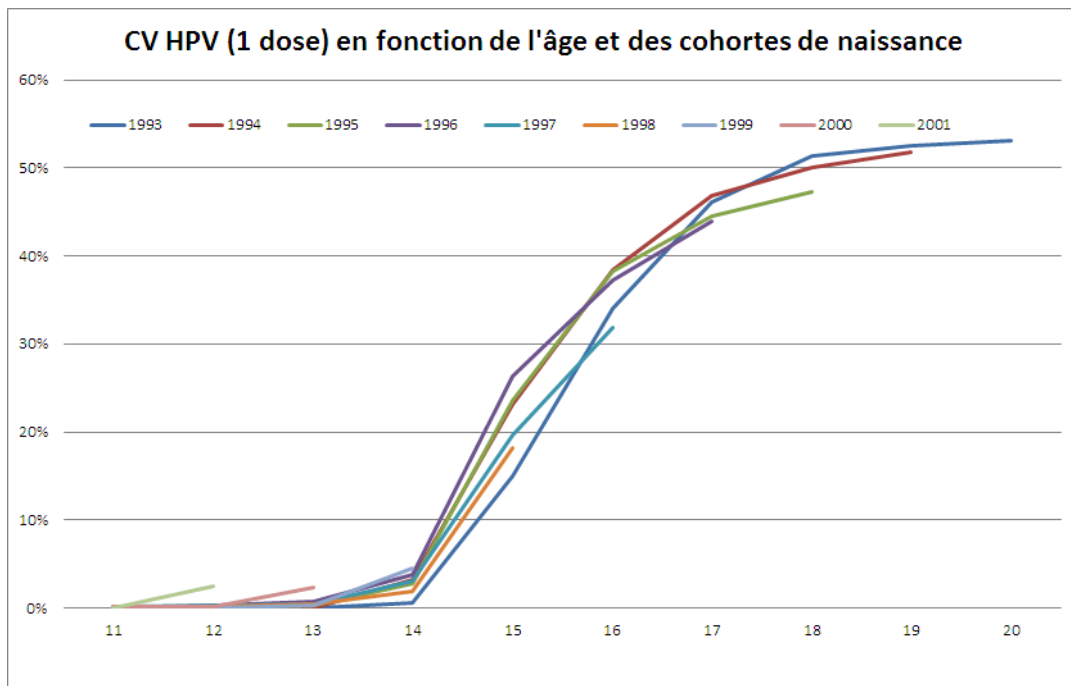


Fig. 1 - CV HPV (1 dose) en fonction de l'âge et des cohortes de naissances

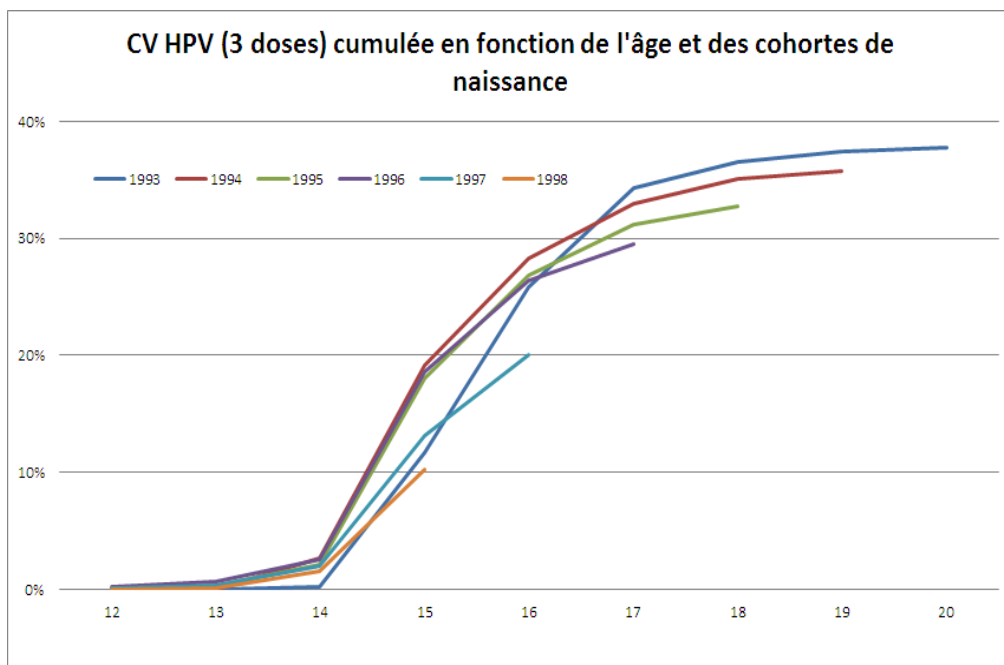


Fig. 2 - CV HPV (3 doses) cumulée en fonction de l'âge et des cohortes de naissances.

1.9 - Impact de la stratégie actuelle de prévention des cancers du col de l'utérus en France

La stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus repose sur deux moyens de prévention complémentaires :

- le dépistage individuel de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin pour les femmes âgées de 25 à 65 ans, tous les trois ans après deux frottis initiaux normaux effectués à un an d'intervalle (stratégie de prévention secondaire);
- la vaccination des jeunes filles² contre les infections par les HPV 16 et 18 à l'origine de 70 % des cancers du col de l'utérus, inscrite dans le Calendrier vaccinal depuis 2007 pour le vaccin Gardasil® et depuis 2011 pour le vaccin Cervarix® (stratégie de prévention primaire).

1.9.1 - Une priorité : mettre en œuvre un programme national de dépistage organisé des cancers du col de l'utérus

La vaccination ne protégeant pas contre tous les types HPV à l'origine des cancers du col de l'utérus, elle apparaît comme un élément additionnel du dispositif de réduction du risque de cancer du col reposant en premier lieu sur le dépistage. Vaccinées ou non, les femmes âgées de 25 ans à 65 ans doivent réaliser des frottis de dépistage des lésions du col utérin conformément aux recommandations en vigueur de la Haute Autorité de santé (HAS).

Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, tel qu'il existe en France depuis les années soixante, a fait la preuve de son efficacité. En effet, comme dans les autres pays du monde utilisant le frottis cervico-utérin comme examen de dépistage, l'incidence et la mortalité par cancer invasif du col de l'utérus ont fortement diminué depuis plus de 30 ans en France (-3,2 % par an entre 1980 et 2012) [47].

Malgré cela, plus de 1000 femmes décèdent encore chaque année d'un cancer invasif du col de l'utérus et la baisse de la mortalité connaît un ralentissement depuis 2000 (-2,0 % par an entre 2005 et 2012) [47]. De plus, le cancer invasif du col représente l'un des seuls cancers pour lequel la survie à cinq ans après le diagnostic est en diminution en France (68 % en 1989/91 à 64 % en 2001/04)³ [47]. La mortalité par cancer du col de l'utérus est connue pour être fortement associée à des indicateurs de vulnérabilité socioéconomique [48] (Niveau 2). D'autre part, la couverture du dépistage en France est estimée proche de 60 % et connaît de fortes disparités territoriales qui peuvent être expliquées en partie par l'existence d'une faible démographie en gynécologues, médecins généralistes ou anatomo-cytopathologistes [49]. Les données du Baromètre cancer 2010 mettent en évidence que le recours au dépistage par frottis cervico-utérin est moins fréquent chez les femmes disposant d'un faible revenu, bénéficiant de la CMU complémentaire (CMUc), ou ayant un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat [50] (Niveau 2).

Ainsi, la problématique à laquelle doit faire face aujourd'hui la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus en France est de mieux protéger les femmes qui se trouvent éloignées des dispositifs mis en place et qui apparaissent les plus en danger vis-à-vis de ce cancer.

² Jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage pour les jeunes filles de 15-19 ans révolus qui ne seraient pas vaccinées.

³ Ceci s'expliquerait par le fait que l'implantation du dépistage en France permette de détecter les lésions de bon pronostic et qu'une proportion importante des cancers diagnostiqués aujourd'hui le sont chez des femmes éloignées du soin et donc du dépistage et qui auraient recours au soin à des stades plus avancés de cancer.

Dans ce sens, pour assurer une meilleure couverture de la population dépistée par frottis cervico-utérin, réduire les inégalités d'accès au dépistage et améliorer la qualité du dispositif, le déploiement d'un programme national de dépistage est prévu dans le cadre du plan cancer 2014-2019. L'organisation de ce dépistage par frottis avait été demandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) dès 2007, puis par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2010 [51]. La nécessité de ce dépistage a été réitérée dans les avis successifs du Haut Conseil de la santé publique [52]. Dans les pays où des programmes nationaux de dépistage par frottis existent depuis plus de 20 ans, les taux de couverture atteignent 70 % (Royaume-Uni, Finlande, Pays-Bas, Norvège,...) [53]. Une expérimentation d'organisation du dépistage a été mise en place dans 13 départements français entre 2010 et 2013, pilotée par la Direction générale de la santé (DGS) et cofinancée par la DGS et l'Institut national du cancer (INCa). Cette expérimentation a notamment montré un gain de couverture de 11,9 points et de plus de 13 points (en excluant l'Alsace du calcul) [54]. Le programme de dépistage mis en œuvre depuis 1994 en Alsace par l'association EVE (Association pour la prévention du cancer du col de l'utérus) permet d'obtenir aujourd'hui une couverture de 72,5 % de la population ciblée par les recommandations de dépistage [54].

1.9.2 - Seule une politique de vaccination ambitieuse peut permettre une réduction supplémentaire de la mortalité par cancer du col

D'après une modélisation médico-économique établie par le Cresge (Centre de recherches économiques, sociologiques et de gestion) et l'InVS en 2007, la vaccination contre les HPV 16 et 18, dans le contexte de la généralisation du dépistage, apporterait une réduction supplémentaire des décès par cancer du col de l'utérus de -5,9 % pour une couverture vaccinale atteignant 30 % (soit environ 45 décès supplémentaires évités annuellement en prenant comme référence le nombre de décès estimés en 2012⁴) et de -15,8 % pour une couverture vaccinale de 80 % (soit 140 décès supplémentaires évités annuellement) à l'horizon temporel de 70 ans [55]. Toutefois, cette modélisation avait pris comme hypothèse que l'adhésion au dépistage et à la vaccination étaient des facteurs indépendants.

Récemment, plusieurs études étrangères menées aux Etats-Unis, en Belgique, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, ayant apparié les données de vaccination des filles avec celles relatives à la pratique du dépistage du cancer du col utérin de leur mère, ont montré que les filles dont les mères participaient au dépistage du cancer du col de l'utérus avaient plus de chance que les autres d'être vaccinées contre les HPV (OR entre 1,47 et 4,5) [56-60] (Niveau 2). L'étude de Steens *et al.* [58] aux Pays-Bas, a analysé les facteurs associés au fait qu'une jeune fille ne soit pas vaccinée et que sa mère ne respecte pas les recommandations de dépistage du cancer du col. Il s'agit d'un statut socio-économique faible, de vivre en zone urbaine dense, d'un âge jeune de la mère (20-24 ans à la naissance de leur fille) et le fait que les parents de la jeune fille soient nés dans un pays étranger - notamment au Maroc dans cette étude [58]. En France, une étude menée en 2009 auprès de 47 médecins généralistes et reposant sur l'observation de 502 couples mères-filles dont les filles sont en âge d'être vaccinées contre les HPV, observe également que l'adhésion de la mère au programme de dépistage des cancers du col utérin favorise la vaccination de la fille contre les HPV (OR=6,2 (1,5-25-8)) [61] (Niveau 3). De plus, les résultats préliminaires de l'enquête santé et protection sociale (ESPS) menée par l'Irdes (Institut de recherche et documentation en économie de la santé), en collaboration avec l'InVS, confortent également l'hypothèse selon laquelle les indicateurs d'inégalité sociale influencent à la fois le recours au dépistage par frottis du col des femmes et la vaccination anti HPV des jeunes filles. Le HCSP s'était inquiété, dans ses avis du 11 décembre 2010 et du 22 octobre 2011, du fait que « il est (soit) probable que les jeunes filles qui se font vacciner soient plus souvent celles qui adhéreront ultérieurement au dépistage » et que « l'impact de la vaccination serait d'autant meilleur que cette vaccination concernerait les femmes n'adhérant pas au

⁴ Estimations nationales pour l'année 2012 pour la France métropolitaine.

dépistage ». Il apparaît donc important de pouvoir quantifier la proportion de la population qui reste ainsi dépourvue de toute protection en France. Cette proportion sera d'autant plus élevée que la couverture vaccinale des jeunes filles est faible et que le recouvrement entre dépistage et vaccination est important. Des projets de recherche décrivant les caractéristiques géographiques et socio-économiques des jeunes filles vaccinées ainsi que leurs représentations et croyances vis-à-vis du dépistage sont en cours de réalisation en France.

La vaccination contre les HPV a d'autant plus de sens, en termes de santé publique, qu'elle arrive à atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles et qu'elle ne délaisse pas celles qui seront les moins enclines à adhérer au dépistage dans leur vie de femme. C'est pourquoi, la faible couverture vaccinale et les données préliminaires en faveur d'un recouvrement entre les facteurs conditionnant l'accès à la vaccination contre les HPV et au frottis cervico-utérin posent la question du probable impact limité de cette vaccination, dans les conditions actuelles de sa mise en œuvre, au regard de la réduction des inégalités de santé et de la réduction future de la mortalité par ce cancer.

Dans cette perspective, des objectifs relatifs à la vaccination HPV ont été inscrits dans le plan cancer 2014-2019 pour renforcer la communication auprès des jeunes filles et des parents et mobiliser les professionnels de santé, mais aussi diversifier les structures donnant un accès gratuit à la vaccination et promouvoir des études sur l'acceptabilité de la vaccination des jeunes filles en milieu scolaire. En effet, les pays qui, à l'image de l'Australie et du Royaume-Uni, disposent aujourd'hui d'une couverture vaccinale élevée (proche de 80 %) ont développé un programme de vaccination des jeunes filles à l'école.

Au-delà de l'organisation d'un dépistage au niveau national qui est bien la priorité de la stratégie de lutte contre les cancers du col de l'utérus, la vaccination contre les HPV peut apporter une protection supplémentaire vis-à-vis de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans la mesure où la couverture de ce dépistage dépassera difficilement les 70 %. Néanmoins, son intérêt en termes de santé publique reste conditionné au passage d'une vaccination « opportuniste » à une vaccination organisée, passage qui ne pourra se faire que s'il est fortement soutenu et organisé par les autorités sanitaires.

1.10 - Sécurité des vaccins [52]

Dès la mise sur le marché européen de Gardasil® et Cervarix® (en 2006 et 2007, respectivement), l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont mis en place une surveillance renforcée⁵ de ces vaccins HPV au moyen, notamment, d'un plan de gestion des risques (PGR)⁶, de l'analyse des notifications spontanées d'effets indésirables et de la revue de la littérature. En effet, comme c'est le cas depuis 2005 pour tous les médicaments comportant une nouvelle substance active, l'évaluation de ces deux vaccins s'effectue dans le cadre d'un PGR. Il s'agit d'un ensemble de mesures et d'études permettant de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller les conditions réelles d'utilisation d'un médicament.

Après un recul d'utilisation de plus de sept années dans le monde et plus de 170 millions de doses délivrées, les taux de notification estimés à ce jour, tant pour les cas toutes gravités

⁵ [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0)

⁶ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Plan-de-gestion-des-risques-mise-a-jour-des-fiches-d-information-Point-d-information>

confondues (2 à 5/10 000 doses) que pour les cas graves⁷ (0,7 à 0,8/10 000) demeurent proches de ceux observés dans un bilan de pharmacovigilance établi deux années auparavant tant à l'échelon international que national.

Les effets indésirables majoritairement rapportés, à type de douleur au site d'injection, céphalées, vertiges, nausée ou fièvre présentent un caractère bénin et transitoire.

Parmi les cas graves, des réactions attendues telles que des syncopes vaso-vagales d'évolution favorable prédominent.

Quant aux manifestations auto-immunes rapportées, sans lien causal établi, qui font l'objet d'une attention médiatique particulière au niveau national, leur nombre reste faible et inférieur à celui observé dans la population générale de même âge, sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles. En France, il correspond à 160 cas notifiés pour plus de 5,8 millions de doses délivrées parmi lesquels ont été dénombrés 24 cas de sclérose en plaques survenus chez des patientes d'âge moyen de l'ordre de 18 ans (extrêmes : 15-25 ans) (Niveau 2).

D'autre part, les résultats des études françaises et internationales réalisées dans le cadre du suivi de ces vaccins n'ont pas révélé d'éléments remettant en cause leur profil de tolérance. Il s'agit des études suivantes :

- Une étude a été menée par les *Centers for Disease Control and Prevention* sur le programme *Vaccine Safety Datalink*. Les événements étudiés correspondaient à de possibles signaux issus de la notification spontanée aux Etats-Unis : syndrome de Guillain-Barré, accident vasculaire cérébral, appendicite, convulsions, réactions allergiques, anaphylaxie, syncope, accident thromboembolique veineux (ATEV). L'étude a porté sur 600 559 doses : le *Vaccine Safety Datalink* est un programme spécifique de surveillance et de recherche sur les risques des vaccins à partir de sept organismes de gestion de soins. Il s'agit d'une étude de cohorte sur laquelle des analyses séquentielles hebdomadaires ont été réalisées à partir de dossiers médicaux électroniques. Aucune augmentation significative des pathologies étudiées n'a été mise en évidence. Cependant, il y avait une augmentation du risque relatif, non significative, pour les ATEV et tous les cas ont été revus : 5 cas sur 8 ont été confirmés (tous avaient d'autres facteurs de risque d'ATEV) [62] (Niveau 3). En outre, une analyse complémentaire exclut tout lien entre la vaccination et ATEV [63].
- L'étude de Chao *et al.* [64] est une étude de cohorte menée dans les bases de données de la *Kaiser Permanente* de Californie. Elle a porté sur 189 629 femmes vaccinées et s'intéressait à 16 maladies auto-immunes (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile, diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, sclérose en plaques, encéphalomyélite aiguë disséminée, démyélinisation, autre atteinte démyélinisante centrale, syndrome de Guillain-Barré, neuromyérite optique, névrite optique, uvéite). Une seule association significative a été retrouvée pour la thyroïdite d'Hashimoto : IRR : 1,29 (1,08-1,56), mais non retenue après analyse des dossiers, notamment pour des raisons temporelles (Niveau 2).
- Une étude de cohorte a été menée chez toutes les filles âgées de 10 à 17 ans du Danemark et de Suède entre le 1^{er} octobre 2006 et le 31 décembre 2010, à partir des bases de données médicales des deux pays, par les instituts de santé publique danois et suédois. Les maladies étudiées étaient 23 maladies auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite d'Hashimoto, autre hyperthyroïdie, hypothyroïdie, maladie cœliaque, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, pancréatite, spondylarthrite ankylosante, maladie de Behçet, arthrite juvénile, myosite, polyarthrite rhumatoïde,

⁷ Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité, ou une incapacité, ou provoquant une hospitalisation.

lupus érythémateux systémique, vascularite, purpura thrombopénique idiopathique, érythème noueux, sclérodermie, psoriasis, vitiligo, syndrome de Raynaud, diabète de type 1), des maladies neurologiques (paralysie faciale, épilepsie, narcolepsie, névrite optique, paralysie) et les thromboses veineuses. Pour trois signaux potentiels identifiés pour les maladies (maladie de Behçet, syndrome de Raynaud et diabète de type 1), les analyses ultérieures n'étaient pas en faveur d'une relation causale, notamment pour des raisons temporelles [65] (Niveau 2).

- L'étude cas-témoins de Grimaldi-Bensouda *et al.* [66] a été menée dans le programme *Pharmacoepidemiologic General Research Extension* (PGRx), programme recrutant en continu des cas de diverses maladies dans des centres hospitaliers et des témoins en médecine générale. Les sujets inclus pour cette étude étaient des femmes de 14 à 26 ans, vivant en France. L'étude portait sur les maladies auto-immunes suivantes : purpura thrombopénique idiopathique, démyélinisation centrale/ sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, connectivites (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile), diabète de type 1, thyroïdite auto-immune : 211 cas ont été appariés à 875 témoins. Pour l'ensemble des maladies auto-immunes étudiées, il n'y avait pas d'association significative avec la vaccination, OR : 0,9 (0,5-1,5). Il n'y avait pas d'augmentation significative de l'OR pour la sclérose en plaques, les connectivites, le diabète de type 1. Il n'y avait pas de cas exposés de Guillain-Barré, ni de thyroïdite (Niveau 3).
- Pour l'étude de Klein *et al* [67], demandée par la *Food and Drug Administration* (FDA), il s'agit de la même cohorte que celle de Chao *et al.* (346 972 doses chez 189 629 femmes vaccinées). Elle a analysé les consultations aux urgences et les hospitalisations après vaccination (intervalle de risque : 1 à 60 jours, 1 à 14 jours et jour de la vaccination) dans une cohorte de filles vaccinées avec une période de comparaison à distance de la vaccination (intervalle de comparaison : 180 jours). Les résultats ont montré une augmentation significative de plusieurs signes ou maladies. Après revue des dossiers médicaux, les auteurs ont retenu une augmentation du risque de syncope le jour de la vaccination, OR : 6,0 (3,9 – 9,2) ainsi qu'une augmentation des infections cutanées pour la période de 1 à 14 jours, OR : 2,0 (1,4 – 2,9) (Niveau 2).
- Une analyse poolée des données issues de 42 études cliniques terminées et en cours, a permis d'évaluer la sécurité d'emploi du Cervarix®. Au total, 31 173 adolescentes et jeunes femmes d'âge médian 22 ans (extrêmes : 9-72 ans) avaient reçu au moins une dose de Cervarix®, 2166 correspondaient aux groupes de sujets ayant reçu Cervarix® coadministré avec un autre vaccin et 24 241 aux groupes de contrôle. Les événements indésirables inattendus ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection. Quant aux potentiels cas graves rapportés incluant les maladies auto-immunes, ils ont fait l'objet d'une surveillance jusqu'à la fin des études. Le profil de tolérance observé chez les sujets vaccinés avec Cervarix® a été semblable à celui observé chez les sujets inclus dans les groupes contrôles [68] (Niveau 1).
- Un bilan sur les données de pharmacovigilance colligées et analysées durant quatre années d'utilisation du Cervarix® au Royaume-Uni (2008-2011) incluant une surveillance renforcée de deux années en milieu scolaire (2008/2009- 2009/2010) n'a pas mis en évidence de risque accru d'apparition d'une maladie auto-immune postvaccinale pour plus de 6 millions de doses administrées [69,70] (Niveau 3).

Afin de consolider ces données, l'ANSM lance avec la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) et sur la base des données du Sniiram, une nouvelle étude de pharmaco épidémiologie qui a pour objectif d'évaluer et de compléter les données sur le risque de survenue de maladies auto-immunes chez les femmes vaccinées.

Au final, les différentes études de cohorte disponibles montrent que l'incidence de survenue des maladies auto-immunes n'est pas plus importante chez les personnes vaccinées que chez les personnes non vaccinées. Ainsi, compte-tenu de l'analyse de l'ensemble des données de tolérance disponibles à ce jour pour les vaccins Gardasil® et Cervarix® tant à l'échelon national (nombre total de doses : 5,8 millions) qu'international (nombre total de doses : plus de 170 millions), le profil de sécurité d'emploi de ces vaccins demeure satisfaisant [71] (Grade B).

L'ANSM poursuit la surveillance renforcée de ces deux vaccins.

2 - Synthèse et recommandations

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :

- la quasi-totalité des pays industrialisés en Europe et hors Europe ont émis des recommandations vaccinales HPV identiques ou relativement proches des recommandations françaises. Certains pays obtiennent des couvertures vaccinales élevées. Un nombre limité de pays à ce jour a introduit une vaccination des garçons ;
- dans l'avis princeps du 9 mars 2007 concernant la vaccination HPV l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico utérin était recommandée afin que ce dépistage puisse toucher le plus grand nombre possible de femmes. La vaccination était considérée comme une stratégie complémentaire. Ces recommandations ont été réitérées dans les avis du HCSP concernant la vaccination HPV.

Le HCSP constate que :

- des données internationales démontrent en situation réelle une efficacité vaccinale sur la prévalence des infections à HPV, l'incidence des condylomes et l'incidence des lésions précancéreuses (Grade B). Ces études suggèrent par ailleurs que le vaccin induit une immunité de groupe (Grade B/C) ;
- en France, la couverture vaccinale observée est très faible pour un schéma complet, en baisse depuis 2010 et inférieure à 25 % à 16 ans en 2013. De plus, on observe une diminution marquée de l'initiation du schéma vaccinal entre 2011 et 2013 (avec une couverture vaccinale à une dose à 15 ans qui diminue de 26 % à 18 %).
- les données de pharmacovigilance disponibles, avec un recul de plus de sept ans, tant au plan national qu'international, ne permettent pas de retenir l'existence d'un lien de causalité entre cette vaccination et les événements indésirables graves qui lui ont été attribués en France, notamment la sclérose en plaque et d'autres maladies auto-immunes (Grade B). Ces croyances entretenues par certains médecins et fortement relayées par les médias ont suscité une défiance tout à fait injustifiée vis-à-vis de cette vaccination. Par ailleurs, le HCSP rappelle que les maladies auto-immunes se révèlent avec une fréquence significative à l'adolescence, à l'âge où la vaccination est également recommandée ;
- le dépistage organisé dans les départements pilotes permet une augmentation significative du pourcentage de femmes dépistées. Ce pourcentage est toutefois variable selon les départements et ne dépasse que de peu les 70 % dans trois départements ayant une antériorité de la pratique du dépistage organisé [54]. Ceci conforte la nécessité d'y associer la vaccination comme stratégie complémentaire ;

- **des études montrent que les populations qui n'adhèrent pas au dépistage et qui n'adhèrent pas à la vaccination se recouvrent en partie, laissant ainsi une part significative de la population dénuée de toute prévention. Une aggravation des inégalités sociales de santé peut résulter de la pratique « opportuniste » actuelle du dépistage et de la vaccination en France (Grade B).**

Le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- **la généralisation rapide de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sur le territoire national ;**
- **la mise en place de modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles, indépendamment de leur niveau social :**
 - **l'adjonction d'une offre vaccinale en milieu scolaire (telle que le Royaume-Uni et l'Australie l'ont mise en place) permettrait d'atteindre cet objectif ;**
 - **l'abaissement de 11 ans à 9 ans de l'âge de la vaccination pourrait être recommandé si cette mesure était susceptible de favoriser la mise en place d'un tel programme. Ce type de modalité est appliqué avec succès au Québec.**

Références

- [1] ECDC. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Septembre 2012. Disponible sur http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPВ_vaccine_update.pdf (consulté le 27/06/2014).
- [2] Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF, Unger ER. Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. *J Adolesc Health*. 2013 Dec;53(6):679-82. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.09.018. PubMed PMID: 24263069.
- [3] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012; 206(11): 1645-51. doi: 10.1093/infdis/jis590. Epub 2012 Oct 19. PubMed PMID:23087430.
- [4] Kahn JA, Brown DR, Ding L, Widdice LE, Shew ML, Glynn S, Bernstein DI. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*. 2012; 130(2): e249-56. doi: 10.1542/peds.2011-3587. Epub 2012 Jul 9. PubMed PMID: 22778297; PubMed Central PMCID: PMC3408690.
- [5] Cummings T, Zimet GD, Brown D, Tu W, Yang Z, Fortenberry JD, Shew ML. Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine*. 2012; 30(37): 5496-99. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.057. Epub 2012 Jun 28. PubMed PMID: 22750043; PubMed Central PMCID: PMC3423324.
- [6] Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, Unger ER. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*. 2013; 208(3): 385-93. doi:10.1093/infdis/jit192. Epub 2013 Jun 19. PubMed PMID: 23785124.
- [7] Meshier D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, Beddows S, Gill ON. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013; 32(1): 26-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.085. Epub 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24211166; PubMed Central PMCID: PMC3898718.
- [8] Deléré Y, Remschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesenfeld M, Schneider A, Wichmann O, Kaufmann AM. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:87. doi: 10.1186/1471-2334-14-87. PubMed PMID: 24552260; PubMed Central PMCID: PMC3933406.
- [9] Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009; 85(7): 499-502. doi: 10.1136/sti.2009.037788. Epub 2009 Oct 16. PubMed PMID: 19837728.
- [10] 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. doi: 10.1136/sextrans-2011-050234. Epub 2011 Oct 4. PubMed PMID: 21970896.
- [11] Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Donovan B. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 140. doi: 10.1186/1471-2334-13-140. PubMed PMID: 23506489; PubMed Central PMCID: PMC3606327.

- [12] Liu B, Donovan B, Brotherton JM, Saville M, Kaldor JM. Genital warts and chlamydia in Australian women: comparison of national population-based surveys in 2001 and 2011. *Sex Transm Infect.* 2014. doi: 10.1136/sextrans-2013-051307. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24570485.
- [13] Donovan B, Franklin N, 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 national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(1): 39-44. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70225-5. Epub 2010 Nov 8. PubMed PMID: 21067976.
- [14] Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013; 346: f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032. Erratum in: *BMJ.* 2013;346:F2942. PubMed PMID: 23599298.
- [15] Sandø N, Kofoed K, Zachariae C, Fouchard J. A reduced national incidence of anogenital warts in young danish men and women after introduction of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women - anecological study. *Acta Derm Venereol.* 2014 May 6;94(3):288-92. doi:10.2340/00015555-1721. PubMed PMID: 24150529.
- [16] Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis.* 2013; 40(2): 130-35. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827bd66b. PubMed PMID:23324976.
- [17] Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(7): 929-34. doi: 10.1093/cid/cit436. Epub 2013 Jun 26. PubMed PMID:23804192.
- [18] Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. *N Z Med J.* 2011; 124(1339): 51-8. PubMed PMID: 21952330.
- [19] Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P, Simard JF. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent humanpapillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis.* 2012; 206(6): 860-66. doi:10.1093/infdis/jis405. Epub 2012 Jul 18. PubMed PMID: 22815381.
- [20] Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health.* 2012; 102(5): 833-5. doi: 10.2105/AJPH.2011.300465. Epub 2012 Mar 15. PubMed PMID: 22420808; PubMed Central PMCID:PMC3483904.
- [21] Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health.* 2013; 103(8): 1428-35. doi: 10.2105/AJPH.2012.301182. Epub 2013 Jun 13. PubMed PMID:23763409.
- [22] Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis.* 2013; 40(1): 28-31. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182756efd. PubMed PMID: 23250300.

- [23] Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Apr 3;105(7):469-74. doi: 10.1093/jnci/djt032. Epub 2013 Mar 13. PubMed PMID: 23486550; PubMed Central PMCID: PMC3614506.
- [24] Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* 2011; 377(9783): 2085-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5. PubMed PMID: 21684381.
- [25] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013; 11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227. PubMed PMID: 24148310; PubMed Central PMCID: PMC4015688.
- [26] Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, Whiteman DC. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014; 348: g1458. doi: 10.1136/bmj.g1458. PubMed PMID: 24594809; PubMed Central PMCID: PMC3942076.
- [27] Powell SE, Hariri S, Steinau M, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, Niccolai LM, Schafer S, Unger ER, Markowitz LE. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine.* 2012; 31(1): 109-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.092. Epub 2012 Nov 6. PubMed PMID: 23137842.
- [28] Mahmud SM, Kliwer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5): 438-43. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4645. Epub 2014 Jan 6. PubMed PMID: 24395857.
- [29] Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, Favre M. Human Papillomavirus Types Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France. *PLOS One.* 2013 ; Vol. 8(11): e79372.
- [30] Gertig DM, Brotherton JM, Saville M. Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination Program Register, Australia. *Sex Health.* 2011 Jun;8(2):171-8. doi: 10.1071/SH10001. Review. PubMed PMID: 21592430.
- [31] Blakely T, Kvizhinadze G, Karvonen T, Pearson AL, Smith M, Wilson N. Cost-effectiveness and equity impacts of three HPV vaccination programmes for school-aged girls in New Zealand. *Vaccine.* 2014 May 7;32(22):2645-56. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.071. Epub 2014 Mar 22. PubMed PMID: 24662710.
- [32] Hense S, Hillebrand K, Horn J, Mikolajczyk R, Schulze-Rath R, Garbe E. HPV vaccine uptake after introduction of the vaccine in Germany: An analysis of administrative data. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Mar 17;10(6). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24637921.
- [33] Institut national de santé publique du Québec. Comité sur l'immunisation du Québec. La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts.
Disponible sur
http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518_VaccVPHQc_MAJConnPropComiteExperts.pdf (consulté le 27/06/2014).

- [34] Choi YH, Jit M, Gay N, Cox A, Garnett GP, Edmunds WJ. Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine*. 2010 May 28;28(24):4091-102. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.125. Epub 2009 Nov 10.
- [35] Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine*. 2010 Jul 26;28(33):5473-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.05.056. Epub 2010 Jun 2.
- [36] Korostil IA, Peters GW, Law MG, Regan DG. Herd immunity effect of the HPV vaccination program in Australia under different assumptions regarding natural immunity against re-infection. *Vaccine*. 2013 Apr 8;31(15):1931-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.018. Epub 2013 Feb 19.
- [37] Bogaards JA, Xiridou M, Coupé VM, Meijer CJ, Wallinga J, Berkhof J. Model-based estimation of viral transmissibility and infection-induced resistance from the age-dependent prevalence of infection for 14 high-risk types of human papillomavirus. *Am J Epidemiol*. 2010 Apr 1;171(7):817-25. doi: 10.1093/aje/kwp466. Epub 2010 Mar 15.
- [38] Vänskä S, Auranen K, Leino T, Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Tiihonen P, Apter D, Lehtinen M. Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS One*. 2013 Aug 29;8(8):e72088. doi: 10.1371/journal.pone.0072088. eCollection 2013.
- [39] Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, Law MG. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia.. *Sex Health*. 2007 Sep;4(3):147-63
- [40] Bogaards JA, Coupé VMH, Xiridou M, Meijer CJL, Wallinga J, Berkhof J (2011) Long-term Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Infection Rates, Cervical Abnormalities, and Cancer Incidence. *Epidemiology* ; 22 : 505-515.
- [41] Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(10): 781-89. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1. Epub 2012 Aug 22.
- [42] Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, Robertson C, Donaghy M. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014; 110(11): 2804-11. doi: 10.1038/bjc.2014.198. Epub 2014 Apr 15.
- [43] Bissett SL, Draper E, Myers RE, Godi A, Beddows S Cross-neutralizing antibodies elicited by the Cervarix® human papillomavirus vaccine display a range of Alpha-9 inter-type specificities. *Vaccine*. 2014 Feb 26;32(10):1139-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.008. Epub 2014 Jan 15.
- [44] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. 28 septembre 2012. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302> (consulté le 27/06/2014).
- [45] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus Cervarix®. 20 février 2014. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=411> (consulté le 27/06/2014).
- [46] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus Gardasil®. 28 mars 2014. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416> (consulté le 27/06/2014).

- [47] Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014.
Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013> (consulté le 27/06/2014).
- [48] Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang JF, Leclerc A. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control*. 2005; 16(5): 501-13.
- [49] Duport N, Viguier J. Editorial du BEH thématique : Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses. *BEH* 2014; 13-14-15 : 218-19.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/index.html> (consulté le 21/06/2014).
- [50] Beck F, Gautier A (sous la direction de). Baromètre cancer 2010. Saint-Denis, INPES, coll. Baromètre santé, 2012: 272 pages.
- [51] État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Haute Autorité de santé (HAS), 2010.
Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france (consulté le 27/06/2014).
- [52] Haut Conseil de la santé publique. Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus. 21 octobre 2011.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=231> (consulté le 21/06/2014).
- [53] Garnier A., Brindel P. Les programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe : état des lieux en 2013. *BEH thématique : Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses*. *BEH* 2014 ; 13-14-15 : 222-27.
- [54] Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. *BEH thématique : Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses*. *BEH* 2014 ; 13-14-15: 228-34.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/index.html> (consulté le 21/06/2014).
- [55] Dervaux B, Lenne X, Lévy-Bruhl D, Kudjawu Y. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal, Cresge et InVS, mars 2007.
- [56] Chao C, Slezak J, Coleman K, Jacobsen S. Papanicolaou screening behavior in mothers and human papillomavirus vaccine uptake in adolescent girls. *Am J Public Health* 2009; 99(6): 1137-42.
- [57] Lefevre E, Hens N, Theeten H, Van den Bosch K, Beutels P, De Smet F, Van Damme P. Like mother, like daughter? Mother's history of cervical cancer screening and daughter's Human papillomavirus vaccine uptake in Flanders (Belgium). *Vaccine* 2011; 29: 8390-96.
- [58] Steens A, Wielders C, Bogaards J, Boshuizen H, de Greeff S, de Melker H. Association between human papillomavirus vaccine uptake and cervical screening in the Netherlands: implications for future impact on prevention. *Int. J. Cancer* 2013; 132: 932-43.
- [59] Spencer A, Brabin L, Verma A, Roberts S. Mothers' screening histories influence daughters' vaccination uptake: an analysis of linked cervical screening and human papillomavirus vaccination records in the North West of England. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 1264-72.

- [60] Monnat S, Wallington S. Is there an association between maternal Pap test use and adolescent human papillomavirus vaccination? *Journal of Adolescent Health* 2013; 52: 212-18.
- [61] Lutringer-Magnin D, Cropet C, Barone G, Canat G, Kalecinski J, Leomach Y, Vanhems P, Chauvin F, Lasset C. 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; 5243-49.
- [62] Gee J, *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccines : findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011, 29 : 8279-84.
- [63] Scheller NM, *et al.* Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine and the Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2014;312(2):187 doi:10.1001/jama.2014.2198
- [64] Chao C, *et al.* Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012 ; 271: 193-203.
- [65] Arnheim-Dahlström L, *et al.* Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden cohort study. *BMJ*;347 : f5906.
- [66] Grimaldi-Bensouda L, *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2013;275(4):398-408.
- [67] Klein NP, *et al.* Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:1140-8.
- [68] Angelo MG, *et al.* Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-ASO4-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 2014;23(5):456-65.
- [69] Angelo MG, *et al.* Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-ASO4-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 2014;23(5):466-79.
- [70] MHRA Public Assessment Report : Cervarix HPV vaccine - update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme. Disponible sur : <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con213228.pdf>
- [71] Human papillomavirus vaccines safety (HPV). WHO position paper – 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(7):53-60.
- [72] Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Statement on the continued safety of HPV vaccination – WHO. March 12, 2014. Disponible sur http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V_12_Mar_2014.pdf?ua=1 (consulté le 21/06/2014).

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATEV	Accident thromboembolique veineux
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CnamTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CMU	Couverture maladie universelle
CMUc	Couverture maladie universelle complémentaire
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
ECDC	<i>European Centre for Disease prevention and Control</i>
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
EV	Efficacité vaccinale
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
InCA	Institut national du cancer
InVS	Institut de veille sanitaire
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGR	Plan de gestion des risques
SIR	Susceptible-Infecté-Immun
SIRS	Susceptible-Infecté-Immun-Susceptible
SIS	Susceptible-Infecté-Susceptible
Sniiram	Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

Annexe - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Études cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : HAS. *Elaboration de recommandations de bonne pratique. Fiche méthodologique, décembre 2010.*

Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/bat_fs_redaction_rpc_cv_050111.pdf