



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18

(Séance extraordinaire du 05 décembre 2006)

- Après avoir pris connaissance du rapport provisoire du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus ;
- Après avoir pris connaissance de l'avis du Comité technique des vaccinations relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18, séance du 30 novembre 2006 ;

◆ Considérant d'une part :

- Les données sur les infections par les papillomavirus :

Parmi la centaine de papillomavirus (HPV) connue, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une quinzaine d'HPV sont associés à des cancers (HPV dits « à haut risque oncogène ») avec une prévalence différente selon les régions du monde. Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes ;

L'infection à papillomavirus est une des 3 principales infections sexuellement transmissibles (IST) qui concerne la population générale et la première des IST virales. Tout rapport sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection par les HPV. Plus de 70 % des hommes et des femmes font au moins une infection à HPV au cours de leur vie ;

Chez les jeunes femmes, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. L'âge médian des premiers rapports sexuels en France se situe vers 17 ans et demi dans les deux sexes ;

La primo-infection est en règle inapparente. La durée médiane de portage est d'environ 15 mois et évolue dans la majorité des cas dans le sens d'une clairance virale : plus de 80 % des infections à HPV régressent spontanément. Dans un faible pourcentage de cas impliquant les HPV à haut risque, l'infection persiste, d'abord sans traduction cytologique ou histologique, puis sous forme de lésions histologiques précancéreuses obéissant à une définition précise codifiée (néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN de grades différents. Toutes ces lésions précancéreuses ont une probabilité non négligeable (de 32 à 57% selon la lésion) de régresser spontanément ;

Les réponses immunes protectrices contre les infections par HPV sont médiées essentiellement par des anticorps neutralisants dirigés contre les protéines L1. La protection est essentiellement spécifique de type. L'évolutivité des lésions, après infection naturelle, est, quant à elle, essentiellement contrôlée par les réponses cellulaires dirigées contre les protéines E6 et E7. L'immunodépression, quelle que soit son origine, est un facteur de risque de développement de lésions (dysplasies, carcinomes du col utérin) liées aux HPV. La présence d'anticorps ne modifie pas l'évolution d'une lésion à HPV établie ;

Il n'y a pas à ce jour de techniques standardisées pour doser les anticorps et donc suivre leur évolution ;

- Les données sur infection à HPV et cancer du col de l'utérus :

Les HPV constituent des cancérogènes humains. Le lien de causalité entre cancers/lésions précancéreuses du col de l'utérus et certains génotypes de papillomavirus dits à haut risque oncogène est établi. L'incidence des cancers du col est corrélée à la prévalence des HPV à haut risque. Si les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents des oncogènes, le type 16 prédomine dans les lésions épidermoïdes et le type 18 dans les adénocarcinomes ;

En France, le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer féminin pour le nombre de cas incidents avec près de 3 400 cas estimés en 2000. Le pic d'incidence est à 40 ans. C'est le quinzième cancer féminin pour le nombre de décès avec près de 900 décès en 2002. Le pic de mortalité est à 50 ans. L'âge médian lors du diagnostic est de 51 ans. La survie relative est inférieure à 70 % à 5 ans, la survie relative correspondant à la survie après élimination de tous les décès non liés à la maladie ;

Les personnes immunodéprimées constituent un groupe à risque de développer un cancer lié aux HPV ;

- L'existence d'une prévention secondaire efficace des cancers du col de l'utérus par la pratique du dépistage :

Le dépistage du cancer du col utérin repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin (FCU). La cytologie dépiste, la colposcopie localise, seul l'examen histologique assure le diagnostic et apporte la certitude lésionnelle et l'extension. Ce dépistage correctement mis en place a fait la preuve de son efficacité ;

La bonne pratique de ce dépistage suit des directives nationales édictées par l'Anaes et par le rapport du Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus ;

Le frottis cervico-utérin est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle. Tout frottis anormal doit être suivi d'investigations diagnostiques en fonction du résultat de la cytologie ;

Les recommandations internationales (OMS, CIRC, UE) sont unanimes concernant la mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col de l'utérus. Sa mise en place dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, et Suède) a permis une diminution importante (jusqu'à 80 %) de l'incidence et de la mortalité de ce cancer ;

- La nécessité de l'optimisation de la pratique du dépistage par FCU en France :

La politique de dépistage (test, âge cible et fréquence du dépistage) de la France se situe dans les normes européennes. En revanche, hormis quelques expériences pilotes touchant environ 5 % de la population (4 départements : Bas-Rhin et Haut-Rhin, Isère, Martinique), il n'y a pas de programme organisé. Le dépistage est essentiellement individuel ;

D'après l'analyse effectuée sur l'échantillon permanent des assurés sociaux (EPAS), pour la période 1998-2000, le nombre de frottis cervico-utérins remboursés par l'assurance maladie sur 3 ans permettrait de couvrir la quasi-totalité des femmes de la tranche d'âge cible du dépistage du cancer du col de l'utérus. Cependant le taux de couverture moyen (tous âges) sur trois ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de trois ans entre 1995 et 2000 : plus de 40 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 3 ans, plus de 34 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 6 ans ;

Il s'agit là d'une hypothèse basse de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus, l'ensemble de l'activité de dépistage n'étant pas inclus dans cette base et la tranche d'âge étudiée étant plus large que celle à qui le dépistage est recommandé. Les enquêtes déclaratives menées en population générale (baromètres santé de l'Inpes, enquêtes décennales de l'Insee) montrent, dans la tranche d'âge où le dépistage est recommandé, une couverture d'environ 80% pour les femmes de 20 à 65 ans ayant effectué un frottis dans les 3 dernières années, avec des disparités liées au niveau socio-économique. Il est probable que la couverture réelle est intermédiaire entre les estimations données par l'EPAS et par les enquêtes déclaratives.

Le dépistage organisé du cancer du col utérin présent actuellement dans les quatre départements cités repose sur des initiatives locales dont les modalités d'organisation diffèrent fortement d'un département à l'autre ;

Le modèle d'organisation choisi en Alsace (EVE) intègre le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique en France et obtient de bons résultats en termes de participation des patientes, d'assurance qualité et de diminution d'incidence du cancer. Un modèle de ce type mériterait d'être généralisé ;

Dans tous les cas, le dépistage cytologique doit être optimisé selon les recommandations du cahier des charges du Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, parmi lesquelles le rythme triennal des FCU. L'information des femmes et la formation des professionnels sont indispensables à la diffusion et au respect de ces bonnes pratiques ;

L'amélioration de la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus répond à un des objectifs fixés dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004: « Réduire l'incidence de 2,5 % par an du cancer du col de l'utérus notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 69 ans (Objectif 48) » ;

◆ **Considérant d'autre part :**

L'existence d'un premier vaccin préventif contre les infections par les types 16 et 18 ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2006 (et d'un second vaccin pour lequel le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'examen) dont les caractéristiques sont les suivantes :

Il s'agit d'un vaccin contenant des protéines L1 présentées sous forme de pseudo particules virales entraînant des anticorps neutralisants ;

Ce premier vaccin est indiqué pour la prévention des dysplasies cervicales de haut grade (CIN 2/3), du cancer du col utérin, de lésions dysplasiques vulvaires de haut grade (VIN 2/3), mais aussi de lésions génitales externes (condylomes acuminés) liées à un papillomavirus humain de type 6, 11 ;

Ce vaccin :

- est un vaccin préventif et ne peut être utilisé à visée thérapeutique,
- est dirigé contre certains HPV oncogènes (16 et 18) et ne protège pas contre les infections par les autres HPV oncogènes,
- une couverture vaccinale de 100 % ne pourrait conférer au maximum une protection que contre 70 à 80 % des cancers du col de l'utérus ;

◆ **Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles :**

- attire l'attention sur le fait que la vaccination contre les papillomavirus HPV16 et 18 ne peut remplacer le dépistage des lésions précancéreuses / cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin ;
- recommande que soient dégagés par l'autorité sanitaire les moyens nécessaires à l'optimisation du dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction du cahier des charges du groupe technique national de dépistage du cancer du col de l'utérus dans l'optique d'un dépistage organisé sur tout le territoire ;
- recommande que des actions de communication visant à promouvoir le dépistage du cancer du col de l'utérus et rappeler son intérêt soit le plus vite possible mises en œuvre par l'autorité sanitaire ;
- recommande que des actions d'information et de formation soient développées en direction des professionnels de santé sur la priorité du dépistage organisé comme méthode de prévention par rapport à une éventuelle vaccination ;
- demande qu'il soit fait obligation aux firmes produisant ou amenées à produire ce type de vaccin de promouvoir simultanément dans la communication l'utilisation du vaccin et le dépistage du cancer du col utérin, et de rappeler que ce vaccin n'est pas actif contre tous les HPV cancérogènes.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, après analyse de l'avis du Comité technique des vaccinations et dans l'attente des résultats de travaux complémentaires, notamment en matière de modélisations médico-économiques, considère ne pas disposer de suffisamment d'éléments sur la place du vaccin par rapport à un dépistage bien conduit et donc ne peut émettre ce jour des recommandations sur le vaccin papillomavirus type 16 et 18.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France demande au groupe de travail de poursuivre ses travaux et rendra un avis sur cette vaccination dans un délai de trois mois.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE, SANS SUPPRESSION, NI AJOUT.