

AVIS

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent

14 décembre 2007

Le Haut Conseil de la santé publique tient tout d'abord à rappeler que les données relatives à l'épidémiologie des papillomavirus, du cancer du col utérin, des condylomes vénériens ainsi que celles relatives au dépistage de ce cancer peuvent être trouvées dans l'avis du 9 mars 2007 du comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, avis concernant un vaccin quadrivalent, dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18¹ et figurant en annexe du présent avis.

Considérant

- ◆ qu'à côté du vaccin quadrivalent procurant une protection contre les lésions génitales dues aux papillomavirus humains (HPV) de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®), un vaccin bivalent contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®) a reçu son autorisation de mise sur le marché,
- ◆ que ce vaccin a fait l'objet d'un essai thérapeutique de phase 3 portant sur 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans parmi lesquelles 9 319 ont reçu le vaccin bivalent et 9 325 un vaccin anti-hépatite A jouant le rôle d'un placebo,
- ◆ que l'analyse des données a pris en compte 15 626 femmes (7 788 dans le groupe vaccin HPV et 7 838 dans le groupe "placebo") porteuses ni d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, ni d'ADN d'HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US² ou LSIL³) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin,
- ◆ que le critère principal de jugement était la survenue d'un CIN⁴ 2 ou plus associé à un HPV 16 et/ou HPV 18,
- ◆ que cette analyse est une analyse intermédiaire, prévue par le protocole après la confirmation de 23 cas de CIN 2 ou plus ; au moment de cette analyse le suivi moyen était de 15 mois,
- ◆ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 15 dans le groupe placebo,
- ◆ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 18 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 6 dans le groupe placebo,

¹ http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/a_mt_090307_papillomavirus.pdf

² Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée).

³ Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).

⁴ Cervical Intra-epithelial Neoplasia (Néoplasie cervicale intra-épithéliale).

- ◆ que si cette différence est statistiquement significative (efficacité vaccinale 90,4 %, intervalle de confiance à 95 %⁵ (IC 95 %) de 53,4 % à 99,3 % ; $p < 0,0001$) pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18 et pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 (efficacité vaccinale 93,3 %, IC 95 % de 47,0 % à 99,9 % ; $p = 0,0005$), elle ne l'est pas pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 18 (efficacité vaccinale 83,3 %, IC 95 % de -73,8 % à 99,9 % ; $p = 0,125$),
- ◆ que des analyses complémentaires des tissus biopsiés faisant appel à la biologie moléculaire ont été réalisées chez les patientes ayant un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 ou à un HPV 18,
- ◆ qu'à la vue du résultat de ces analyses, il a été considéré que dans 3 cas (2 dans le groupe vaccin HPV, 1 dans le groupe "placebo") il était peu probable que l'HPV 16 ou 18 dans les lésions soit la cause de ces lésions,
- ◆ qu'en excluant ces 3 cas, l'efficacité vaccinale est de 100 % (IC 95 % de 74,2 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18, de 100 % (IC 95 % 64,5 % à 100 % ; $p < 0,0001$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 et non statistiquement significative (efficacité vaccinale 100 %, IC 95 % de - 49,5 % à 100 %, $p = 0,0625$) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 18,
- ◆ que ces résultats traduisent vraisemblablement un manque de puissance de l'étude en ce qui concerne les CIN 2 et plus liés à un HPV 18,
- ◆ que ce vaccin utilise l'AS04 comme adjuvant, produit dont la tolérance à long terme est mal connue,
- ◆ que la tolérance locale et générale de ce vaccin a été jugée satisfaisante,

Le Haut Conseil de la santé publique,

- **outre les recommandations déjà formulées par le comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment**
 - **la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire**, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
 - **la nécessité de faire obligation aux firmes** produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers,

⁵ IC à 95 % ajusté pour la multiplicité.

- **dans l'état actuel des connaissances, recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV telle que définie dans l'avis du 9 mars 2007, en raison**
 - de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
 - de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
 - d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
 - de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04,
- **Constata que les données actuelles sont trop limitées** pour savoir si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.
- **Confirme la demande du CSHPF dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France.**
- **Reconsidérera son avis en fonction de nouvelles données** portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

ANNEXE

AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS
et du
CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE
SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18
(Séance du 9 mars 2007)

Après avoir pris connaissance du rapport du groupe de travail ad hoc ;

Considérant d'une part :

- ◆ *L'avis relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 émis par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France lors de sa séance du 5 décembre 2006 ;*

Considérant d'autre part :

- ◆ *Que certains papillomavirus humains (HPV) sont retrouvés dans 99,7% des cancers du col utérin¹ ;*
- ◆ *Qu'il est actuellement admis que certains HPV sont la cause des cancers du col utérin¹ ;*
- ◆ *Que, en France, le cancer du col utérin est le 8ème cancer chez la femme et la 15ème cause de décès par cancer² ;*
- ◆ *Que le pic d'incidence du cancer du col utérin se situe à 40 ans² ;*
- ◆ *Que l'âge médian de découverte de ce cancer est de 51 ans en France² ;*
- ◆ *Que le nombre annuel de décès liés à ce cancer a diminué entre 1980 et 2000 passant, selon les données des registres du cancer, de 1941 décès en 1980 à 1004 décès en 2000³ ; en 2002 ce nombre a été estimé à 904 décès ;*
- ◆ *Que l'incidence du cancer du col utérin a diminué de façon parallèle ;*
- ◆ *Que les cancers malpighiens sont précédés de lésions précancéreuses ; l'incidence estimée de CIN^f 2/3 en 2004 en France métropolitaine a été de 20 à 30.000⁴ ;*
- ◆ *Que l'évolution de ces lésions vers le cancer n'est pas systématique⁵ ;*
- ◆ *Que le cancer invasif se développe environ 15 à 25 ans après l'acquisition de l'infection HPV⁵ ;*
- ◆ *Que les HPV sont également responsables des condylomes génitaux ;*
- ◆ *Que l'incidence annuelle des condylomes génitaux a été estimée en France à 10⁷ pour 100 000 habitants, et que les femmes représentent environ 40% de ces cas⁶ ;*
- ◆ *Que ces condylomes ont une répercussion sur la vie psycho-affective importante⁷ ;*
- ◆ *Que la transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels et que l'utilisation des préservatifs ne protège que partiellement de l'infection par les HPV⁸ ;*
- ◆ *Que l'infection s'acquiert le plus souvent au début de la vie sexuelle⁹ ;*

^f *Cervical Intra-epithelial Neoplasia*

- ◆ Que, environ 3% des jeunes filles ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans, et 9% avant l'âge de 16 ans¹⁰ ;
- ◆ Qu'il existe environ 120 génotypes d'HPV, dont 40 infectent l'épithélium génital, certains HPV étant oncogènes (notamment HPV16 et HPV18) et pouvant être à l'origine de cancers du col utérin, de la vulve et de l'anus, d'autres étant non oncogènes et pouvant être à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes (HPV6 et HPV11 notamment)¹¹ ;
- ◆ Que, en Europe occidentale, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73% des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade, 24% des lésions de bas grade^{12,13} ;

Considérant par ailleurs :

- ◆ Qu'il existe un test de dépistage des lésions pouvant mener au cancer du col de l'utérus, le frottis cervico-utérin ;
- ◆ Que la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays d'Europe du Nord a permis de réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de 80%¹⁴ ;
- ◆ Qu'en France métropolitaine, le dépistage du cancer du col est actuellement individuel, le frottis étant recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans tous les 3 ans après 2 frottis initiaux normaux à un an d'intervalle (ANAES) ;
- ◆ Que les traitements appliqués aux CIN 2/3 ont une efficacité proche de 100%¹⁵ ;
- ◆ Que le traitement des condylomes génitaux qu'il soit chimique, physique ou chirurgical n'en permet pas toujours l'éradication et que des récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas¹⁶ ;
- ◆ Qu'il existe un vaccin, le Gardasil®, contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 ;
- ◆ Que l'efficacité de ce vaccin à 2 ans vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des cancers in situ du col de l'utérus associés à l'infection par les HPV 16 et 18 est de l'ordre de 95% ; en effet, 2 études de phase III¹⁷ de ce vaccin ont été réalisées chez des femmes, en Asie, en Océanie, en Amériques et en Europe, âgées de 16 à 23 ans^g :
 - ces femmes ont reçu soit une injection de vaccin à M0, M2 et M6, soit 3 injections de placebo selon le même calendrier
 - 17.000 femmes environ ont reçu au moins une injection soit de vaccin soit de placebo
 - parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^h jusqu'à la 3^{ème} injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3^{ème} injection a été de 100%
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo et qui n'étaient pas infectées le jour de la première injection^c, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de **95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé**
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 40% ;
- ◆ Que dans ces mêmes études, l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 est de l'ordre de 95%¹⁷ :

^g moins de 100 femmes âgées de 24 à 26 ans ont été incluses dans l'une des études

^h séronégatives et PCR négatives vis-à-vis des HPV 6, 11, 16 et 18

- parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été jusqu'à la 3ème injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6,11,16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3ème injection a été de l'ordre de 99%
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées le jour de la première injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de 95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé
 - parmi les 17.000 femmes ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de 70% ;
- ◆ Que le nombre médian de partenaires sexuels était de 2 et inférieur ou égal à 4 pour 99% des femmes ayant participé à l'étude ;
 - ◆ Que la tolérance de ce vaccin a été satisfaisante mais que les effectifs ne permettaient pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4.000 ;
 - ◆ Que, parmi les femmes enceintes dans le mois suivant la vaccination, il a été observé 5 malformations congénitales versus 0 dans le groupe placebo ; bien que cette différence ne soit pas significative, une information concernant ce point a été incluse dans le résumé des caractéristiques du produit ;
 - ◆ Que les données immunologiques recueillies au cours de ces essais, montrent un titre des anticorps supérieur à celui observé après infection naturelle et permettent d'anticiper une protection forte et prolongée ;
 - ◆ Que l'analyse conduite pour comparer, au niveau populationnel, l'impact épidémiologique et économique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes de 14 ans montre :
 - que la priorité devrait être accordée à l'organisation du dépistage
 - que cependant, la vaccination aurait un impact épidémiologique additionnel significatif : sur les 70 premières années, l'organisation du dépistage et l'organisation du dépistage associée à la vaccination permettraient de diminuer respectivement de 16% et de 34% le nombre de cancers diagnostiqués
 - que l'estimation, au coût actuel du vaccin, du rapport coût/efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé se situe, du point de vue de l'Assurance Maladie, entre 17.500 € et 35.400 € par année de vie gagnée, selon le taux d'escompte retenu pour actualiser les bénéfices, sans tenir compte de l'impact de la vaccination sur les condylomes ;

Considérant enfin :

- ◆ Que le pourcentage de femmes n'ayant pas eu de frottis en 6 ans était en France de l'ordre de 34% en 2000 avec des disparités régionales¹⁸ ;
- ◆ Que dans l'expérience de dépistage organisé du Bas-Rhin, la couverture atteint 72% à 3 ans et 82% à 5 ans¹⁹ ;
- ◆ Que le dépistage est une prévention secondaire du cancer du col de l'utérus ;
- ◆ Que le vaccin est une prévention primaire des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des condylomes génitaux ;
- ◆ Que le traitement d'éventuelles lésions peut avoir des conséquences physiques et psychiques ;

- ◆ *Que l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ne deviendra apparent qu'à long terme, dans 15 à 25 ans ;*
- ◆ *Que l'intérêt à court et moyen terme de ce vaccin est de réduire les situations potentiellement traumatisantes que sont la découverte et le traitement de lésions du col, la découverte de condylomes vulvaires et le traitement de ceux-ci ;*
- ◆ *Qu'il serait possible que, si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, l'incidence et plus encore la mortalité du cancer du col de l'utérus augmentent, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis d'environ 30% des cancers ;*
- ◆ *Qu'il ne peut être exclu que l'effet du vaccin ne soit que transitoire du fait de l'émergence d'autres génotypes d'HPV oncogènes, venant remplacer les génotypes 16 et 18 ;*
- ◆ *Que la durée de la protection octroyée par le vaccin, évaluée sur une population restreinte d'environ 100 femmes et sur les données immunologiques, est d'au moins 5 ans, mais que la durée de la protection à long terme ne peut être encore connue ;*
- ◆ *Que si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir, il existerait un risque de décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé ;*

Le Comité Technique des vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles :

- ◆ ***Rappellent leur recommandation d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;***
- ◆ ***Rappellent leur recommandation pour que des actions d'information et de formation soient développées en direction des professionnels de santé sur la complémentarité de la vaccination et du dépistage ainsi que sur la façon d'aborder le thème de la sexualité avec leurs jeunes patientes ;***
- ◆ ***Rappellent leur recommandation pour qu'une campagne de communication visant à promouvoir le dépistage du cancer du col de l'utérus et à rappeler son intérêt, aussi bien chez les femmes vaccinées que chez les femmes non-vaccinées, soit mise en place par l'autorité sanitaire ;***
- ◆ ***Recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;***
- ◆ ***Recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ;***
- ◆ ***Recommandent l'élargissement des dispositifs actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ;***
- ◆ ***Recommandent qu'il soit expliqué par le médecin et avant la vaccination la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au***

cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;

- ◆ **Recommandent qu'il soit fait obligation aux firmes** produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers ;
- ◆ **Demandent que des études d'impact en santé publique** soient menées dans les domaines suivant : tolérance ; surveillance des malformations congénitales chez les enfants des femmes qui auraient été vaccinées par erreur pendant la grossesse ou ayant démarré une grossesse immédiatement après la vaccination ; durée de protection ; incidence des lésions cancéreuses et précancéreuses ; émergence de nouveaux génotypes oncogènes et écologie des génotypes d'HPV ; protection croisée avec les génotypes autres que 16 et 18 ; impact de la vaccination sur le dépistage et impact de la vaccination sur les comportements de prévention des infections sexuellement transmissibles ;
- ◆ **Souhaitent que soit créé un centre national de référence** consacré aux papillomavirus ;
- ◆ **Demandent que des études** soient menées spécifiquement sur la vaccination chez les jeunes filles et jeunes femmes immunodéprimées ;
- ◆ **Rappellent** que l'utilisation du préservatif participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

Références

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus / état des connaissances. Saint Maurice: InVS; 2006.
3. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
4. Bergeron C, Cohet C. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *BEH* 2007;4-6.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
6. Lukasiwicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:991-6.
7. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
8. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.

9. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
10. Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou, Vongmany N, Grémy I. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Paris: ORS Ile de France ; 2005.
11. Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
12. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
13. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
14. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;101:1201-13.
15. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001318.
16. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000;76:162-8.
17. EPAR Gardasil®. 2006;www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-fr.pdf
18. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* 2002;81-3.
19. Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. [EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives]. *Presse Med* 2003;32:1545-51.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire sur proposition du comité technique des vaccinations

Le 14 décembre 2007

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr