

AVIS

relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus

21 octobre 2011

Le ministre de la Santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique en date du 16 septembre 2011 et l'interroge sur l'existence de données nouvelles susceptibles de :

- remettre en cause l'efficacité du vaccin Gardasil® ;
- justifier des recommandations particulières chez certaines femmes ;
- remettre en cause la sécurité du vaccin ;
- faire reconsidérer les places respectives du dépistage et de la vaccination dans la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus.

Le questionnement du ministre est justifié par les inquiétudes exprimées par certains professionnels de santé faisant état d'une « absence de preuve d'efficacité du vaccin, d'un risque de favoriser la survenue de cancers chez les femmes vaccinées alors que déjà infectées et du fait que la firme produisant le vaccin Gardasil® n'aurait pas publié dans la littérature certaines données concernant l'évaluation de ce vaccin ».

En réponse à cette saisine, un groupe de travail du Comité technique des vaccinations (CTV) a rédigé un rapport sur lequel s'appuie le présent avis.

Il convient de rappeler que depuis 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) puis le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) ont émis dix avis concernant la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus liés aux papillomavirus humains (HPV). **Cette stratégie s'appuie sur le dépistage par frottis cervico-utérin (FCU) et sur la vaccination faisant appel à l'un ou l'autre de deux vaccins (Gardasil® et Cervarix®) [avis du 17 décembre 2010].** Toutefois, les questions du ministre concernant l'évaluation et la sécurité ne portant que sur le vaccin Gardasil®, seules les données de ce seul vaccin ont été analysées dans cet avis (les avantages et limites respectifs de chacun des deux vaccins étant par ailleurs exposés dans l'avis du 17 décembre 2010).

Ainsi, le CTV/HCSP a pris en considération :

1. L'épidémiologie des cancers de la sphère génitale liés aux virus HPV

Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est au second rang des cancers de la femme et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement.

En France, comme dans la plupart des pays industrialisés, la pratique du dépistage par frottis cervico-utérin a permis d'en diminuer fortement l'incidence et la mortalité. Les projections pour 2011 conduisent cependant à un nombre de cas de 2 810 et à un nombre de décès de 998 [1].

Il est considéré que tous les cancers du col de l'utérus sont liés à une infection persistante par HPV oncogènes. Une étude à large échelle conduite dans 38 pays dont dix pays européens montre une prévalence globale des HPV dans les cancers invasifs du col de l'utérus de 85 %. En Europe, (2 058 cancers invasifs étudiés) les génotypes les plus fréquents étaient par ordre

décroissant l'HPV 16 (66 %), l'HPV 18 (7 %), l'HPV 33 (6 %), l'HPV 45 (4 %) et l'HPV 31 (3 %) [2]. Les HPV sont par ailleurs impliqués dans la responsabilité d'autres cancers féminins : une étude a estimé la proportion de cancers attribuables à l'HPV à 40-64 % pour le cancer du vagin, 40-51 % pour le cancer de la vulve et à 90-93 % pour le cancer de l'anus. Les proportions d'HPV 16/18 sont de 80-88 % pour le cancer du vagin, 80-86 % pour le cancer de la vulve et 93 % pour le cancer de l'anus [3].

2. L'évaluation de l'efficacité du vaccin Gardasil®

L'efficacité du vaccin Gardasil® sur le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas actuellement être démontrée puisqu'il existe un délai moyen d'au moins 15 ans entre l'infection HPV et la survenue d'un cancer. En revanche, l'efficacité des vaccins contre les papillomavirus humains peut être évaluée de manière indirecte par la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) qui font suite à l'infection (si le virus n'est pas éliminé) et précèdent le stade de cancer invasif.

De nombreuses études randomisées contrôlées ont été mises en place par la firme en vue de l'autorisation de mise sur le marché. Certaines de ces études ont fait l'objet de publications dans la littérature internationale, d'autres non. L'évaluation de ce vaccin par l'*European Medicine Agency* (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) au sein de l'EMA, a porté sur la totalité des études des dossiers sources. Les rapports publics d'évaluation du vaccin Gardasil® [4] et le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) [5] font référence à ces études. Rappelons que l'Afssaps est membre de droit du CTV et de la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CSMT) du HCSP et que cette agence est systématiquement représentée dans les groupes de travail du CTV/HCSP. De ce fait, les experts du CTV/HCSP ont disposé de la totalité du dossier d'évaluation du vaccin. Les experts du groupe de travail n'ont pas connaissance de l'existence de « données cachées » qui, si elles existaient, devraient être immédiatement transmises aux autorités compétentes.

- L'efficacité du vaccin Gardasil® pour la prévention des lésions cervicales de haut grade liées aux HPV 16 et 18, génotypes contenus dans le vaccin et responsables d'environ 73 % des cancers de col de l'utérus, a été démontrée dans les différentes études randomisées contrôlées. Cette efficacité avec quatre ans de recul dans les études combinées est de 98,2 % (IC 95 % : 93,5-99,8) chez les femmes qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été jusqu'à la 3^e injection et ayant reçu trois doses (population *per protocole*) et de 51,8 % (IC 95 % : 40,1-60,7) dans la population d'étude incluant des femmes infectées et qui pourraient n'avoir reçu qu'une dose de vaccin (population en intention de traiter).
- L'efficacité pour la prévention des condylomes liés aux génotypes 6, 11, 16 et 18 contenus dans le vaccin est de 99,0 % (IC 95 % : 96,2-99,9) dans la population *per protocole* et de 80,3 % (IC 95 % : 73,9-85,3) dans la population en intention de traiter.
- L'efficacité de Gardasil® pour la protection contre les lésions vulvaires de haut grade liées aux génotypes 6, 11, 16 et 18 est de 100 % (IC 95 % : 67,2-100,0) dans la population *per protocole* et de 73,3 % (IC 95 % : 40,3-89,4) dans la population en intention de traiter
- L'efficacité de Gardasil® dans la protection contre les lésions vaginales de haut grade liées aux génotypes 6, 11, 16 et 18 est de 100 % (IC 95 % : 55,4-100,0) dans la population *per protocole* et de 85,7 % (IC 95 % : 37,6-98,4) dans la population en intention de traiter.

L'efficacité sur le terrain reste à ce jour difficile à démontrer du fait du temps nécessaire pour que la vaccination des jeunes filles ait un impact mesurable en termes de réduction de l'incidence des lésions précancéreuses dépistées. Toutefois, une équipe australienne a publié en juin 2011 les résultats d'une première étude comparant l'incidence des anomalies du col de l'utérus détectées avant et après le début du programme de vaccination HPV démarré dans les écoles de l'état de Victoria en avril 2007 auprès des jeunes filles âgées de 12-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 18 ans en 2007-2008 [6]. La couverture vaccinale est évaluée entre 71 et 79 %. Il est observé dans cette étude une diminution significative de l'incidence des lésions

précancéreuses de haut grade qui passe de 0,80 % à 0,42 % chez les jeunes filles âgées de moins de 18 ans entre ces deux périodes.

Par ailleurs, une autre étude australienne réalisée dans huit dispensaires spécialisés dans les infections sexuellement transmissibles (IST) montre, après le démarrage des vaccinations, une baisse de 59 % du nombre de diagnostics de condylomes génitaux chez les jeunes femmes résidant en Australie et éligibles à la vaccination HPV. Cette même étude montre une diminution significative de l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes hétérosexuels (non vaccinés), observation en faveur d'une immunité de groupe induite par une couverture vaccinale élevée et permettant une protection indirecte chez l'homme [7]. Une étude plus récente conduite dans un dispensaire renforce cette observation et montre la quasi-disparition des condylomes chez les jeunes femmes et hommes âgés de moins de 21 ans quatre années après le démarrage du programme vaccinal en Australie [8].

- L'impact du vaccin Gardasil® a par ailleurs été étudié vis-à-vis de tous les génotypes d'HPV, contenus ou non dans le vaccin [4,5].
 - Dans une analyse initiale portant sur un suivi à deux ans, en combinant trois études dans les populations d'analyse (qui n'étaient *per protocole* que pour les quatre génotypes vaccinaux) qui visaient à mesurer la protection contre les lésions cervicales de grade ≥ 2 associées à tous les types d'HPV, la réduction du risque avait été estimée à 16,9 %, réduction non significative (IC 95 % : <0-39,8 %).
 - Les données actuellement disponibles portant sur le suivi à quatre ans des femmes incluses dans les deux principales études¹ parmi les trois précédentes, montrent une réduction du risque de 18,4 % (IC 95 % : 7,0-28,4) contre les lésions cervicales de grade ≥ 2 associées à tous les types de HPV dans une population de femmes potentiellement infectées y compris par les HPV vaccinaux. Dans cette même analyse, dans la population de femmes naïves vis-à-vis de tous les HPV et ayant reçu au moins une dose de vaccin, l'efficacité est de 42,7 % (IC 95 % : 23,7-57,3).
- Les données de la littérature confirment que les vaccins HPV sont dépourvus d'efficacité curative chez les femmes déjà infectées.

Dans deux analyses visant à évaluer l'impact du vaccin chez des femmes déjà infectées avant la vaccination, le nombre de lésions cervicales de haut grade était plus élevé dans le groupe Gardasil® que dans le groupe placebo, la différence étant loin d'atteindre le niveau de significativité statistique. Ce résultat ne permet en aucun cas de conclure à un risque plus élevé de lésions cervicales de haut grade chez les femmes déjà infectées au moment de la vaccination et traduit simplement l'absence d'efficacité curative du vaccin. De plus, l'actualisation des données à quatre ans d'une des études trouve un nombre comparable de cas dans les deux groupes [4,5].

A noter que les recommandations françaises ciblent la vaccination sur les jeunes filles ou femmes non infectées ou pour lesquelles le risque d'être déjà infectées est très faible : jeunes filles âgées de 14 ans, dont on sait que moins de 5 % ont déjà initié une activité sexuelle, avec un rattrapage chez les jeunes filles ou jeunes femmes jusqu'à 23 ans, qui n'ont pas eu d'activité sexuelle ou qui l'ont initiée depuis moins de un an [9].

¹ L'analyse combinée des trois études à quatre ans n'est pas disponible cependant l'étude qui n'y figure pas (P007) ne concernait que 277 femmes dans le groupe Gardasil® et 275 dans le groupe placebo versus respectivement 2723 et 2732 (étude P013) et 6087 et 6080 (étude P015).

3. Les données de sécurité du vaccin Gardasil®

- **Une étude réalisée en 2007**, alors que la vaccination HPV n'était pas pratiquée, note l'existence d'un certain nombre d'évènements attendus (et notamment de maladies auto-immunes) qui pourront être observés dans les suites de la vaccination HPV, par le simple fait du hasard, compte tenu de l'incidence naturelle de ces maladies dans les populations ciblées par la vaccination [10].

- Les cas récemment médiatisés de possibles effets indésirables graves du vaccin incluant des maladies auto-immunes, font actuellement l'objet d'analyse et d'expertise. A ce jour, la notification de ces quelques cas ne constitue pas un signal de pharmacovigilance.

- *Analyse des données de pharmacovigilance internationales*

Les données recueillies depuis plus de cinq années d'utilisation du Gardasil® (et, depuis plus de trois années de commercialisation du Cervarix®) dans le monde permettent de confirmer leur profil de sécurité d'emploi rassurant avec un taux de notifications de l'ordre de 2 à 5 cas pour 10 000 doses vaccinales [11, 12].

- Les effets indésirables majoritairement rapportés présentent un caractère bénin et transitoire. Il s'agit de douleurs au site d'injection, syncopes vaso-vagales, vertiges, nausées, céphalées ou poussées d'urticaire.
- Le taux de notifications des cas graves², définis comme ayant conduit à l'hospitalisation du sujet vacciné, est de l'ordre de 7 pour 100 000 doses vaccinales. Il s'agit principalement de syncopes vaso-vagales, de paresthésies et de convulsions.
- Le nombre total de manifestations auto-immunes recueillies (démýélinisation aiguë centrale et périphérique, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant, purpura thrombopénique idiopathique,...) reste faible (<6 cas / 1 000 000) et bien inférieur à celui attendu dans la population générale sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles dans la littérature [9]. Dans tous les cas, ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination.

- *Analyse des données nationales de pharmacovigilance*

L'analyse des données recueillies depuis leur mise sur le marché national jusqu'au 31 août 2011 est cohérente avec les taux de notification estimés pour le bilan international, soit 2 à 4 cas toute gravité confondue pour 10 000 doses vaccinales et 7 à 8 cas graves pour 100 000 doses vaccinales. Parmi la totalité des affections auto-immunes colligées durant cette période d'analyse (de l'ordre de 14 cas/ 1 000 000), il est difficile d'établir un éventuel lien de causalité puisque ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination. En considérant que l'incidence naturelle des affections auto-immunes est la même dans la population vaccinée que dans la population générale, le nombre de cas observés suivant l'administration de plus de 4 millions de doses vaccinales est inférieur à celui de cas attendus [13].

En définitive, il n'existe aucun signal de pharmacovigilance dans les différents pays où le vaccin est utilisé, notamment aux Etats-Unis où le vaccin Gardasil® a été le plus utilisé.

4. Les données de couverture vaccinale contre les papillomavirus en France

Les taux de couverture vaccinale au 31 décembre 2010 calculés sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (Cnam-TS / InVS) pour les jeunes filles nées en 1993 (17 ans), 1994 (16 ans) et 1995 (15 ans) sont pour une dose de 52,6 %, 50,0 % et 38,7 % respectivement et pour trois doses de 36,0 %, 33,4 % et 20,3 %.

² Effet indésirable grave, définition : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

Le HCSP (avis du 17 décembre 2010) a déjà attiré l'attention sur le fait que les pays européens ayant obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80 % (Royaume-Uni, Portugal) ont mis en place la vaccination dans les structures de soins publiques ou en milieu scolaire [14].

La circulation des souches d'HPV et la problématique d'émergence de souches de remplacement font l'objet d'un suivi spécifique. Les données actuelles ne sont pas en faveur de l'émergence de génotypes rares qui remplaceraient la niche laissée vacante du fait de la vaccination et/ou de souches variantes des HPV 16 et 18 ayant échappé à la réaction immunitaire. Cette surveillance de l'écologie virale constitue cependant l'une des missions du Centre national de référence créé à la suite de la mise en place de la vaccination.

On ne connaît pas le profil sociologique des jeunes filles et jeunes femmes ayant bénéficié de la vaccination en France. Une étude récente conduite en Belgique [15] où la vaccination et le dépistage sont opportunistes (comme en France), a montré que pour les jeunes filles dont les mères avaient eu au moins un test de dépistage dans les trois ans, une vaccination était plus souvent initiée (OR= 4,5 [IC 95 % : 3,5-5,9]). On peut donc émettre l'hypothèse que les jeunes filles qui se sont fait vacciner soient majoritairement celles qui se feront dépister ultérieurement.

5. L'impact du dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU)

En France, sur la grande majorité du territoire, le dépistage par FCU n'est pas organisé. Il repose sur la réalisation des frottis cervico-utérins selon une rythmicité bien codifiée, la discussion de cette modalité ne relevant pas des compétences du CTV/HCSP.

Sur les périodes 2006-2008 et 2007-2009, les taux national de couverture du FCU triennal des femmes âgées de 25 à 65 ans sont estimés dans le cadre d'une étude réalisée par la HAS à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) respectivement à 56,6 % (51,6 % bénéficiant d'un dépistage à un rythme sous-optimal) et 58,5 % [16]. Cette couverture est estimée entre 75 et 85 % par les enquêtes déclaratives. Ces mêmes enquêtes montrent que le recours au dépistage varie en fonction du revenu (78 % chez les femmes vivant dans un ménage dont le revenu par unité de consommation (UC) est inférieur à 1100 euros net par mois, alors qu'il est de 88 % chez les femmes vivant dans un ménage dont le revenu par UC est supérieur à 1800 euros net par mois)³. Jusqu'en 2009, seuls quatre départements pionniers avaient une organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. En Alsace, où le dépistage a été organisé depuis 1994 dans le Bas-Rhin et 2001 dans le Haut-Rhin, la couverture du dépistage est respectivement de 71,0 et 68,5 % [17].

Rappelons que tous les avis émis par le CTV/CSHPF ou HCSP [14,18,19] ont insisté sur l'importance du dépistage en termes d'action prioritaire à mettre en place, considérant qu'il était l'instrument essentiel de la stratégie de prévention du cancer du col de l'utérus, la vaccination venant en complément. Le dépistage permet de cibler les lésions dues à n'importe quel type de HPV (et non les seuls types vaccinaux).

L'amélioration du dépistage avec le remplacement d'un système de dépistage individuel par un dépistage organisé a été la recommandation phare de l'avis de 2006 [18]. La Haute Autorité de santé (HAS) a d'ailleurs recommandé, en 2010, la mise en place d'un dépistage organisé au niveau national et défini les modalités de ce dispositif (place des acteurs, système d'assurance qualité, circuit de l'information, etc.) [16].

En outre, les mentions minimales obligatoires (MMO) successives rédigées par le HCSP ont toujours mentionné l'intérêt du dépistage, contraignant en cela les firmes à communiquer à la fois sur le dépistage et la vaccination.

Le dépistage du cancer du col par FCU a en effet apporté la preuve de son efficacité pour la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans les pays développés. Ainsi, aux Etats-Unis, entre 1955 (année de l'introduction du dépistage par FCU) et 1992, le

³ L'Etat de santé de la population en France – Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique – Rapport 2011 (à paraître).

nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus a chuté de 74 % [20]. Une réduction semblable a été observée en Europe et en particulier au Royaume Uni et aux Pays-Bas [21,22].

Toutefois, ce dépistage, s'il peut mettre en évidence les lésions dues à tout type de HPV, comporte des limites qui, sans remettre en cause son bien fondé justifient la mise en place d'une stratégie complémentaire.

- Un FCU isolé n'est pas un examen très sensible, d'où l'importance de respecter la rythmicité des frottis. Les recommandations de la HAS de juillet 2010 insistent sur la mise en place d'une assurance qualité visant à en homogénéiser les pratiques à tous les stades de sa réalisation. Dans une méta-analyse publiée en 2006 [23], la sensibilité du frottis conventionnel pour la détection d'une lésion précancéreuse ou d'un cancer n'est que de 53 % (IC95 % : 48,6-57,4). Dans une méta-analyse récente [24], il est montré que 29,3 % (IC95 % : 21,2-40,4) des femmes ayant un cancer avaient un frottis « normal » dans les un à six ans précédents. Ce taux était de 32 % dans une étude française [25]. C'est pour pallier ce défaut de sensibilité qu'il est recommandé de faire un frottis tous les trois ans.
- Les résultats faussement positifs peuvent être la source d'explorations et de traitements inutiles et potentiellement délétères chez des femmes jeunes en âge de procréer [26].
- Certains cancers, tels les adénocarcinomes, sont des tumeurs de l'endocol qui représentent environ 30 % des cancers du col de l'utérus dans les pays développés [27] et sont moins accessibles au frottis du fait de leur localisation anatomique. Les cancers de la vulve et du vagin ne sont pas accessibles au dépistage.
- En France, le dépistage du cancer du col est recommandé entre 25 et 65 ans tous les trois ans après deux frottis initiaux négatifs à un an d'intervalle. Or, certains cancers sont diagnostiqués après 65 ans [28]. De plus, l'incidence du cancer du col chez des femmes jeunes âgées de 20 à 29 ans, est en augmentation dans une étude réalisée au Royaume-Uni [29].
- L'acceptabilité du dépistage présente également des limites. En Alsace où le dépistage organisé a été mis en place de longue date avec un suivi particulièrement rigoureux, le taux de femmes dépistées ne dépasse pas 71 %. Dans l'hypothèse d'une généralisation du dépistage organisé au niveau national, ce chiffre représente probablement une hypothèse haute.
- Enfin, le dépistage par FCU tel qu'il existe actuellement ne révèle - par définition - que des lésions. Or, celles-ci vont être à l'origine d'interventions médico-chirurgicales génératrices de stress et d'un coût financier de prise en charge non négligeable.

Ainsi, la prévention *secondaire* (par le frottis cervico-utérin) de tous les cancers du col de l'utérus *quel que soit le génotype*, s'intègre de façon parallèle et complémentaire à la prévention *primaire* (par la vaccination) de la majorité des cancers, *ceux dus aux types vaccinaux*. Les deux démarches doivent être conduites de façon optimale dans les populations respectives concernées.

La modélisation réalisée par le CSHPF en 2007 (avis du 9 mars 2007) [19] avait d'ailleurs montré que sur les 70 premières années, sous l'hypothèse que la décision de participation au dépistage n'est pas influencée par une vaccination antérieure, l'organisation du dépistage, par rapport à un dépistage opportuniste réduirait de 16 % le nombre de cancers diagnostiqués et que l'adjonction de la vaccination le réduirait de 34 %.

► **En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- La poursuite de l'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus et souhaite la généralisation rapide du système de dépistage organisé selon les recommandations de la HAS.
- La poursuite (en conformité avec l'avis du HCSP du 17 décembre 2010), de la vaccination contre les papillomavirus des jeunes filles âgées de 14 ans et le rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans chez les femmes n'ayant pas eu d'activité sexuelle ou l'ayant initiée depuis moins de un an. Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants.
- **Le HCSP considère en effet que :**
 - il n'existe aucune donnée actuelle susceptible de remettre en cause l'efficacité de ces vaccins ;
 - le suivi des effets secondaires notifiés dans les suites d'une vaccination HPV n'a révélé à ce jour, aucun signal de pharmacovigilance ;
 - il n'existe actuellement aucune donnée suggérant un caractère potentiellement délétère du vaccin dans certaines catégories de la population, en particulier de risque de survenue de cancer chez des femmes préalablement infectées.

► **Le Haut Conseil de la santé publique constate par ailleurs que :**

- un impact significatif à terme de cette vaccination sur l'incidence des cancers du col de l'utérus ne peut être espéré que si la couverture vaccinale est suffisante ;
- il est probable que les jeunes filles qui se font vacciner soient plus souvent celles qui adhéreront ultérieurement au dépistage ;
- l'impact de la vaccination serait d'autant meilleur que cette vaccination concernerait les femmes n'adhérant pas au dépistage.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- **d'une part une amélioration de la couverture vaccinale grâce à un meilleur accès à la vaccination et à l'optimisation de son organisation comme cela a été fait dans certains pays européens qui ont obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80 % ;**
- **d'autre part que soit mis en œuvre tout moyen qui permette d'atteindre les populations chez lesquelles le dépistage risque d'être le moins réalisé, même si la vaccination ne saurait en aucun cas remplacer ce dépistage.**

Le CTV a tenu séance le 13 octobre 2011 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 21 octobre 2011 : 12 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

- [1] Francim-HCL-INCa-InVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011> (consulté le 05/10/11)
- [2] De Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
- [3] Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health* 2010; 46 (4 Suppl): S20-S26.
- [4] European Medicine Agency. EPAR (Assessment history). Gardasil human papillomavirus vaccine, (types 6, 11, 16, 18) (recombinant, adsorbed). Disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 05/10/11).
- [5] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Gardasil® (Product information). Disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 05/10/11).
- [6] Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085-92.
- [7] Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 39-44.
- [8] Read TRH, 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. doi:10.1136/sextrans-2011-050234.
- [9] Calendrier vaccinal 2011. *BEH* 2011; 10-11: 101-57. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf (consulté le 05/10/11).
- [10] Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J et al. Human papillomavirus immunization in adolescent and young adults. A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 979-84.
- [11] Agorastos T et al. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine* 2009; 27: 7270-81.
- [12] Slade BA et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750-57.
- [13] Troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national. Disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/dd74df4740c453f1889d56ef5ddf4387.pdf (consulté le 05/10/11)
- [14] Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans. Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjf1423.pdf (consulté le 05/10/11).
- [15] Lefevre E, Hens N, Theeten H, et al. Like mother, like daughter? Mother's history of cervical cancer screening and daughter's Human Papillomavirus vaccine uptake in Flanders (Belgium). *Vaccine* 2011; Aug 19. [Epub ahead of print]

- [16] Haute Autorité de santé (HAS). Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France – Argumentaire, synthèse et recommandations, fiche de synthèse. Juillet 2010
Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france (consulté le 21/10/11).
- [17] Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R-M, *et al.* Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". Institut de veille sanitaire, 2007, 35 pages.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf (consulté le 05/10/11).
- [18] Avis du CSHPF du 5 décembre 2006 relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_051206_anti_papillomavirus.pdf (consulté le 05/10/11).
- [19] Avis du CSHPF du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf (consulté le 05/10/11).
- [20] American Cancer Society 2007. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. p.32.
Disponible sur <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerPreventionEarlyDetectionFactsFigure/cped2007pwsecuredcped-pdf> (consulté le 05/10/11).
- [21] Sasieni P *et al.* Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *Br Med J* 1999; 318: 1244-5.
- [22] Van der Aa MA, *et al.* Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer* 2008; 122: 1854-8.
- [23] Cuzick J, *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 ; 119:1095-101.
- [24] Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2007; 45(2-3): 93-106.
- [25] Boulanger JC, *et al.* Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007; 35: 764-71.
- [26] Kyrgiou M, *et al.* Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-98.
- [27] Smith J, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions: a meta analysis update. *Int J Cancer* 2007; 12: 621-32.
- [28] Leyden WA, *et al.* Cervical cancer in women with comprehensive health care access: Attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 675-83.
- [29] Foley G, *et al.* Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982–2006. *Br J Cancer*, 2011; 105:177-84.

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

Le 21 octobre 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr