

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des  
Mises à jour  
en gynécologie médicale  
Volume 2010**

**Publié le 10 décembre 2010**

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2010*

# Le vaccin HPV en 2011 en France et dans le monde

J.J. BALDAUF <sup>1</sup>, M. FENDER <sup>2</sup>, E. BAULON <sup>1</sup>, V. THOMA <sup>1</sup>, C. YOUSSEF <sup>1</sup>  
(Strasbourg)

## Résumé

*Après plus de trois ans de remboursement des vaccins anti-HPV, on constate en France une couverture vaccinale et une compliance aux trois injections non optimales, et nettement inférieures aux performances observées en Australie et au Royaume-Uni où est proposée une vaccination systématique de masse en milieu scolaire. L'analyse des limites du système français, des freins à la mise en œuvre de cette vaccination et des possibles extensions de la cible vaccinale permet d'envisager différentes propositions d'amélioration qui bénéficieraient toutes de la création d'un registre de vaccination. Le maintien voire l'amélioration du dépistage du cancer du col restent indispensables.*

*Mots clés : vaccins anti-HPV, cancer du col, dépistage*

1 - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre -  
Département de gynécologie-obstétrique - 67098 Strasbourg cedex  
2 - Médecin coordonnatrice Association EVE - 67000 Strasbourg cedex

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Professeur Jean-Jacques Baldauf, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté : Laboratoire GSK (conférences, actions de formation et expertise-conseils), Laboratoire Sanofi Pasteur MSD (investigateur principal, conférences, actions de formation et expertise-conseils).

La vaccination, destinée prévenir l'infection par certains génotypes de papillomavirus humains (HPV) par l'induction d'anticorps neutralisants, constitue l'innovation thérapeutique majeure des vingt dernières années dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Les 2 vaccins disponibles ciblent parmi les HPV à haut risque oncogène, les génotypes 16 et 18 à l'origine de 25 % des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de bas grade (CIN1), de 50-65 % des CIN de haut grade (CIN2/CIN3) et de 70 à 82 % pour les cancers du col de l'utérus [1-5].

Après près de quatre années de commercialisation et plus de 3 ans de remboursement de ces vaccins préventifs, la couverture vaccinale reste sous-optimale puisque la proportion de jeunes filles ayant reçu la prescription d'au moins une dose de vaccin HPV est inférieure à 25 % pour la cible de 14 ans et de l'ordre de 60 % pour les jeunes filles de 17 et 18 ans, âges où la couverture vaccinale est maximale.

Il convient à ce stade d'analyser la situation française et son contexte réglementaire, de la comparer à d'autres situations dans le monde, d'interpréter les freins et les insuffisances à la mise en œuvre de cette vaccination, de discuter les possibles extensions de la cible vaccinale et enfin d'envisager différentes propositions d'amélioration.

## **I. SITUATION ACTUELLE EN FRANCE**

### **Historique et cadre réglementaire**

Un vaccin préventif quadrivalent contre les infections par les papillomavirus humains (HPV) types 16, 18, 6 et 11 a obtenu son

autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en septembre 2006 (Gardasil® - Sanofi-Pasteur-MSD). L'AMM couvre depuis 2010 toutes les classes d'âge de 9 à 45 ans. Il est indiqué dans la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dues à certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV), et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques. Il est commercialisé en France depuis novembre 2006, recommandé depuis le 9 mars 2007 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) pour « les jeunes filles de 14 ans ainsi que de celles de 15-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle ». Ce vaccin est remboursé depuis juillet 2007 à 65 % par l'assurance maladie pour les populations visées par la recommandation française. Le 16 août 2010, l'AMM européenne a été étendue aux femmes âgées de plus de 26 ans, compte tenu des résultats d'une étude randomisée prouvant l'efficacité et la tolérance dans la tranche d'âge de 24 à 45 ans [6].

Un second vaccin préventif bivalent dirigé contre les infections par les types 16, 18 (Cervarix® - Glaxo Smith Kline) a obtenu l'AMM le 20 septembre 2007. Il est indiqué dans la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN2 et CIN3) et du cancer du col de l'utérus dus aux papillomavirus humains (HPV) de types 16 et 18. En décembre 2007, le Haut Conseil de santé publique a émis un avis de recommandation préférentielle en faveur du vaccin quadrivalent. L'inscription au remboursement à 65 % par l'assurance maladie a été publiée au Journal Officiel du 8 juillet 2008 pour les populations visées par la recommandation française de mars 2007.

## Couverture vaccinale en France

Aujourd'hui, Gardasil® représente 96 % des vaccinations anti-papillomavirus en France, en respect de la recommandation préférentielle de décembre 2007.

Les autorités sanitaires françaises ont fait le choix d'un programme fondé sur la prescription par le médecin libéral afin que la décision de vaccination soit prise en pleine responsabilité et dans le respect des convictions de chacun. Cette option donne aussi au médecin l'occasion de développer les messages de prévention de toute nature auprès des adolescentes (MST et préservatif, contraception, dépistage du cancer du col à partir de 20-25 ans...). L'information des patientes sur les enjeux et limites de la vaccination, à un âge où le recours à la consultation

médicale est peu fréquent, est clairement demandée au médecin dans la recommandation formulée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France le 9 mars 2007.

Les populations cibles définies par la recommandation française correspondent aux volumes suivants :

- environ 350 000 adolescentes âgées de 14 ans (cohorte renouvelée tous les ans),
- environ 1 600 000 jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 23 ans sont éligibles pour le rattrapage vaccinal, selon les conditions définies par l'avis CSHPF de mars 2007.

Globalement, on peut estimer qu'un peu plus de 1 500 000 jeunes Françaises ont commencé un schéma de vaccination avec Gardasil® avec plus de 3,5 millions de doses distribuées. Les données disponibles sur les prescriptions montrent un bon usage du vaccin : le pourcentage de prescription dans la classe d'âge 14-23 ans est en effet d'environ 95 % (données Thales, SPMSD), dont 66 % sont faites dans le groupe des 14 à 18 ans, confirmant que la condition relative à l'absence (ou la faible antériorité) de rapports est respectée.

Une estimation des couvertures vaccinales à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) a été réalisée pour les jeunes filles âgées de 14 à 17 ans pour la période de juillet 2007 à juillet 2009. Cette estimation fait état de 38,2 % de jeunes filles entre 14 et 17 ans qui ont débuté une vaccination HPV en 2008, et 23 % qui ont reçu les 3 doses. Trois doses ont été remboursées chez 15,4 % des filles âgées de 14 ans, 24 % chez celles âgées de 15 ans, 27,7 % chez celles âgées de 16 ans et 25 % chez celles âgées de 17 ans. Pour ces classes d'âge, les proportions de vaccination complète sont respectivement de 76,3 %, 76 %, 76,8 % et 74,5 %, soit sensiblement identiques quel que soit l'âge. L'observance du schéma à trois doses (0-2-6 mois) plafonne à environ 80 % pour la seconde dose et 60 % pour la troisième dose. La compliance au schéma complet diminue avec l'âge des vaccinées. Elle est meilleure pour les plus jeunes, et devient franchement mauvaise après 20 ans. Cette analyse a l'avantage de reposer sur des données individuelles. Par contre, il s'agit de données de remboursement qui ne préjugent pas totalement de l'administration effective du vaccin. Par ailleurs, la couverture vaccinale peut être légèrement sous-estimée dans la mesure où un certain nombre d'enfants peuvent changer de régime d'assurance maladie, notamment pour entrer dans le régime des étudiants [7]. L'interprétation du faible taux de couverture pour les filles âgées de 14 ans doit tenir compte du fait que le mode de comptabilisation intègre au 31 décembre 2009 toutes les filles nées en 1995, y compris celles qui sont nées en décembre et qui constituent la « cible » jusqu'en novembre

2010. De ce fait, l'estimation de la couverture vaccinale de la « cible » reposant sur une moyenne entre les chiffres observés pour les filles âgées de 14 ans (25 %), et celles âgées de 15 ans (42 %) est probablement plus pertinente.

Une estimation portant sur le remboursement des vaccins HPV par les caisses primaires d'assurance maladie du régime général à Paris, sur une période de 18 mois de juillet 2007 à décembre 2008, montre pour les jeunes filles âgées de 14 à 23 ans des taux de couverture (au moins une dose) et une compliance au schéma vaccinal complet sensiblement plus faibles (43 %) [8]. La couverture maximale a été observée pour les filles âgées de 16 ans (32 %). Ces faibles valeurs peuvent en partie s'expliquer par le fait qu'à partir de 18 ans une proportion de vaccinées ne relève plus des caisses d'assurance maladie du régime général pour le remboursement de leur 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> dose. D'autre part les critères d'inclusion, prenant en compte l'âge constaté au 31 décembre 2008, expliquent des taux de vaccination particulièrement faibles à 14 ans.

Trois ans après sa mise en oeuvre, la progression de la vaccination anti-papillomavirus ralentit. En 2009 la progression annuelle la plus importante a été notée pour les jeunes filles âgées de 15 ans, alors qu'en 2010 la progression annuelle la plus importante a été notée pour les jeunes filles âgées de 14 ans pour atteindre des couvertures vaccinales cumulées de respectivement 32 % à 14 ans et 48 % à 15 ans en juin 2010 (données Thales, SPMSD). Ces données montrent que les progressions portent fort logiquement de moins en moins sur le rattrapage, qui représentait au départ de la campagne l'essentiel des candidates à la vaccination en volume. Le ralentissement de la progression malgré une couverture encore insuffisante, y compris dans la cible, peut être lié à la disparition de l'effet nouveauté. Ce constat devrait encourager au maintien des campagnes de sensibilisation compte tenu des chiffres de couverture actuels.

## **Les aspects coût-efficacité**

L'élaboration de stratégies de prévention du cancer du col, intégrant vaccination et dépistage, repose de plus en plus sur des modèles mathématiques. Des travaux de modélisation tenant compte de la situation épidémiologique française ont évalué l'impact épidémiologique et économique d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus selon le modèle alsacien et/ou d'une vaccination anti-HPV des adolescentes avant le début de leur activité sexuelle [9]. Par rapport à

l'organisation du dépistage, l'impact de la vaccination sur le nombre de décès par cancer du col apparaît supérieur à partir d'une couverture vaccinale supérieure à 60 %. En l'absence de mise en place d'un dépistage organisé, la vaccination avec un taux de couverture de 80 % des filles de 14 ans réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers de respectivement 21,9 % et 16,3 % et présenterait, par rapport à la situation actuelle, un rapport coût-efficacité de 45 200 € par année de vie gagnée si on prend en compte les coûts médicaux directs, et en retenant un taux d'actualisation identique pour les coûts et les bénéfices de 3 %. Le dépistage organisé associé à la vaccination avec un taux de couverture de 80 % réduirait le nombre de décès par cancer du col de 34 % avec un coût de 55 500 € par année de vie gagnée. De même, l'adjonction d'une vaccination de rattrapage des jeunes filles et des jeunes femmes non infectées par les types d'HPV ciblés par la vaccination, et âgées de 15 à 26 ans, améliore légèrement l'impact de la vaccination avec une réduction de la mortalité de 2 à 3 % supplémentaires. Dans cette analyse, la valeur du rapport coût-efficacité de la vaccination est vraisemblablement surestimée (et donc l'efficacité de la vaccination sous-estimée) car l'impact du vaccin sur les condylomes (verrues génitales) et les autres localisations des cancers ano-génitaux n'est pas pris en compte.

Douze études parues avant 2008 ont été évaluées [10]. La vaccination est reconnue unanimement comme une procédure de prévention coût-efficacité si elle s'adresse aux jeunes filles, à condition que la durée de protection soit supérieure à 30 ans ou que, dans le cas contraire, un rappel vaccinal soit institué. Le coût du QUALY est réduit dans une proportion de 23 à 44 % en tenant compte de l'impact épidémiologique, et de 20 à 35 % si l'ensemble des pathologies induites par l'infection HPV est pris en compte.

L'impact épidémiologique s'exprime plus nettement dans les modèles dynamiques [11] qui montrent que l'immunité de groupe bénéficie aux femmes plus âgées, aux garçons et aux femmes dont la vaccination a été imparfaite. En prenant comme hypothèse une efficacité vaccinale à 100 % durant toute la vie, on constate que pour une couverture vaccinale à 70 %, la réduction de la prévalence de l'infection HPV 16-18, trente ans après la vaccination, serait de 92 % dans un modèle dynamique tenant compte de l'impact épidémiologique et seulement de 68 % dans un modèle statique.

La durée de la protection constitue pour l'ensemble des analyses le facteur prépondérant pour l'évaluation coût-efficacité. Parmi les autres facteurs importants figurent le niveau et la durée de protection

liés à l'immunité naturelle, les modalités de prise en compte des différents types d'HPV (individuel ou groupé), la modélisation de la perte de protection vaccinale, la durée de vie des couples, etc. Les données concernant les procédures de rattrapage voire la vaccination de patientes plus âgées sont encore réduites et montrent des résultats discordants, notamment en cas de vaccination après l'âge de 18 ans. La vaccination des garçons n'est pas coût-efficace en cas de couverture vaccinale des jeunes filles supérieure à 80 %. Dans les situations contraires, fort probables dans les pays sans vaccination systématique de masse, les analyses médico-économiques encore peu nombreuses aboutissent à des résultats contradictoires qui s'expliquent en grande partie par les nombreuses incertitudes concernant l'histoire naturelle de l'infection HPV chez l'homme, et l'efficacité vaccinale chez les garçons. À ce jour, la pertinence médico-économique de la vaccination des garçons et des procédures de rattrapage pour les jeunes filles reste incertaine [12].

## II. LA SITUATION DANS LE MONDE

À ce jour, plus de 60 millions de doses du vaccin quadrivalent (Gardasil®) et 10 millions de doses du vaccin bivalent (Cervarix®) ont été distribuées dans le monde. Gardasil® a été enregistré et recommandé aux États-Unis en juin 2006. Depuis lors, il a obtenu une AMM dans 120 pays, et est commercialisé dans 92 d'entre eux. Cervarix® a été enregistré en Australie en mai 2007 avec une indication chez les femmes de 10 à 45 ans et est commercialisé dans 103 pays.

La quasi-totalité des pays industrialisés dispose de recommandations pour la vaccination HPV. Une mise au point de ces recommandations a été faite en janvier 2008 pour quinze pays [13]. L'âge cible varie selon les pays entre 9 et 17 ans, avec une recommandation à 12 ans au moins pour douze pays et une recommandation jusqu'à 14 ans ou plus pour six pays. Dans la majorité des pays, il est prévu une population de rattrapage sur une période plus ou moins longue voire pour l'instant non définie ; cette population de rattrapage pouvant aller jusqu'à 23 voire 26 ans pour certains pays. À cette date, en dehors de l'Autriche, aucun pays n'a recommandé la vaccination des garçons.

Aux États-Unis, les recommandations et mises en œuvre de la vaccination varient d'un état à l'autre. À ce jour, dans l'état de Virginie et dans le district de Columbia, la vaccination HPV est requise pour



l'entrée dans les écoles publiques pour l'année scolaire 2009-2010, mais il est laissé aux parents la possibilité de se soustraire à cette requête pour quelque raison que ce soit. En 2006, Gardasil® a été inclus dans le programme de vaccination gratuite proposée en cas d'absence ou d'insuffisance de couverture sociale. Ce programme prend en charge 41 % des vaccinations infantiles aux USA [14].

Une vaccination de masse est proposée en Australie, au Royaume-Uni et au Canada. L'Australie a été l'un des premiers pays à mettre en œuvre une vaccination HPV gratuite pour les femmes et présente les résultats les plus spectaculaires [15, 16]. Les deux vaccins HPV sont enregistrés en Australie, mais le programme gouvernemental de vaccination est réalisé uniquement avec Gardasil®. Le vaccin quadrivalent a été mis à disposition gratuitement dès avril 2007 pour les filles de 12 à 13 ans dans le cadre d'un programme de vaccination scolaire, et pour le rattrapage des filles de 13 à 18 ans dans un programme essentiellement scolaire. À partir de juillet 2007, le vaccin quadrivalent a été mis à disposition gratuitement pour les jeunes femmes jusqu'à 26 ans chez les médecins généralistes et dans les centres de vaccination. Aucun programme ne concernait les hommes, bien que des garçons de 9 à 15 aient pu se faire prescrire le vaccin, sur une base non remboursée. Fin 2007, 69 % à 75 % des filles des classes de collège et de lycée avaient reçu les 3 doses de vaccin et le taux de couverture des jeunes femmes de 18 à 26 ans était estimé entre 65 % et 70 %, permettant d'envisager précocement l'arrêt du rattrapage. L'analyse des données du registre de dépistage du Comté de Victoria portant sur 550 000 frottis annuels montre d'ores et déjà une réduction significative des lésions intra-épithéliales de haut grade chez les filles âgées de 18 à 20 ans, prouvant l'impact de cette campagne vaccinale débutée deux années avant et caractérisée par une bonne couverture et une bonne compliance aux trois doses [15]. Par ailleurs, une étude rétrospective comparant la proportion de nouveaux patients consultant le Melbourne Sexual Health Center (MSHC) pour des verrues génitales entre la période 2004-2007 et 2008 a montré qu'un an après l'introduction de la vaccination (donc très précocement), la proportion de nouveaux patients avec des verrues génitales était significativement diminuée de 25,1 % par trimestre en 2008 par rapport à 2004-2007 pour les femmes de moins de 28 ans (IC 95 % : 19,3-30,5 ;  $p < 0,001$ ), mais aussi chez les hommes hétérosexuels avec une diminution trimestrielle moyenne de 5,0 % (IC 95 % : 0,5-9,4 ;  $p = 0,031$ ) [16]. Ces résultats témoignent d'un effet de protection indirecte de la vaccination, par rupture de la chaîne de transmission de l'infection soutenant ainsi l'hypothèse d'une

immunité de groupe dont il faudra tenir compte dans les évaluations coût-efficacité.

### III. LES EXPLICATIONS DE LA COUVERTURE IMPARFAITE EN FRANCE

#### **Une promotion de la vaccination à l'initiative de l'industrie et des sociétés savantes**

Les pouvoirs publics (Ministère de la santé, DGS) n'ont pas opté pour une campagne organisée de vaccination dans le cadre de la médecine scolaire à l'instar de ce qui se fait en Australie et au Royaume-Uni, probablement en raison du contexte d'hystérie anti-vaccinale qui avait conduit à l'arrêt du programme hépatite B à partir de fin 1996.

Parallèlement et peut-être pour les mêmes raisons, les autorités sanitaires (DGS, INPES, HAS, INCa...) ne se sont engagées que faiblement dans la promotion de cette vaccination, à l'inverse de ce qui avait été fait pour le lancement du programme hépatite B.

L'essentiel des efforts pour sensibiliser et informer les adolescentes et leurs mamans s'est reposé sur les firmes commercialisant les vaccins, et les sociétés savantes dont le CNGOF qui s'est impliqué dès 2008. Leurs experts scientifiques ont clairement pris position pour cette vaccination avec une information de bonne qualité qui a insisté sur le rappel des recommandations et la nécessité du maintien et de l'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus. L'impact de ces actions de communication est probablement moindre que celui d'une campagne officielle d'incitation publique. Par ailleurs, la communication faite par l'industrie est contrainte de mentionner les recommandations et de systématiquement préciser que le rattrapage s'applique aux jeunes filles de 15 à 23 ans « sous réserve que la vaccination ait lieu au plus tard dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle ». La référence à l'activité sexuelle constitue pour beaucoup de parents une incitation à différer la vaccination après 14 ans estimant que leur « fille est trop jeune » ou que « on a le temps ».

## Les opposants

La vaccination HPV en France se met en place dans un climat de sérénité et de consensus chez les professionnels de santé, les sociétés savantes et les autorités sanitaires. Néanmoins il existe en France environ 15 % de citoyens réfractaires à cette vaccination, comme à toutes les vaccinations. Pour la majorité de ces opposants, l'absence de preuves de causalité entre les vaccinations et certaines maladies auto-immunes (cf. infra) ne signifie pas la preuve de l'absence. Il est par ailleurs probable que la controverse médiatique sur la vaccination H1N1 à l'automne-hiver 2009-2010 ait nuit à l'ensemble des intentions vaccinales.

On peut également craindre que les possibilités de communication, d'information, voire de désinformation, quasi illimitées qu'offre internet constituent une formidable caisse de résonance à la moindre « situation de co-incidence » sans qu'aucune impartialité, ni analyse scientifique pertinente ne soit requise.

## Une cible vaccinale peu accessible

Une enquête transversale réalisée au 1<sup>er</sup> trimestre 2009 auprès de 508 élèves (âge moyen 16,3 ans) de classes de seconde de 18 lycées publics des Alpes-Maritimes a montré que 53,0 % présentaient un bon score de connaissance des HPV, mais qu'uniquement 25,1 % des filles avaient été vaccinées (avec au moins une dose) [17].

En dehors de la médecine scolaire, la cible vaccinale constituée par les adolescentes de 14 ans n'est pas très accessible pour une vaccination. Cet âge ne constitue pas celui d'un rendez-vous vaccinal (prévu à 11-12 ans, et 16-18 ans dans le calendrier vaccinal). À cet âge les adolescentes ne consultent plus de pédiatre (en général très impliqué dans les vaccinations), et ne consultent pas encore de gynécologue. Leur recours au médecin généraliste est limité. Enfin, l'avis parental - et surtout maternel - est déterminant pour la décision de vaccination. Or la mère, sans refuser la vaccination HPV, la juge souvent plus pertinente à 16-17 ans.

Les recommandations de 2007 étaient justifiées par arguments principaux. D'une part l'âge moyen d'entrée en activité sexuelle pour les filles en France est très légèrement supérieur à 17 ans, avec uniquement 3 % des jeunes filles de moins de 15 ans ayant eu au moins un rapport [18]. D'autre part, il persistait en 2007 des incertitudes quant à la durée de protection qui, en cas de vaccination trop précoce, ne

permettait pas d'exclure la nécessité d'un rappel vaccinal. Les résultats récents font état d'une efficacité clinique d'au moins 8 ans, levant l'hypothèque de la nécessité d'un rappel vaccinal trop précoce [19, 20].

### Les craintes d'effets secondaires

Les questions concernant la tolérance et l'innocuité de ces deux vaccins préoccupent à la fois les patientes, leurs parents et les professionnels de santé. En 1994, une recommandation de vaccination systématique des adolescents contre l'hépatite B a abouti à la vaccination de plus de vingt millions d'adolescents et de jeunes adultes en France. À peine deux années plus tard, le signalement de nombreux cas de sclérose en plaques concomitants à la vaccination a jeté le trouble quant à son innocuité, aboutissant à une perte de confiance complète et à l'arrêt de cette politique de vaccination systématique. Aujourd'hui, près de 15 ans plus tard, aucune preuve scientifique ne permet d'étayer la thèse d'une relation causale entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. Toutefois, aucune étude épidémiologique, même la plus pertinente et la mieux conduite, ne permettra d'exclure totalement ce lien causal et la controverse continuera, spécialement en France. Les vaccins anti-HPV (Gardasil® et Cervarix®) possèdent des similitudes avec la vaccination anti-hépatite B. Tous deux se font avec un protocole de trois injections en l'espace de 6 mois et incluent un adjuvant. Le succès de la vaccination anti-HPV des jeunes filles françaises (plus de 3 millions de doses vendues depuis le début du remboursement) expose au même risque de « co-incidences ».

Les autorités sanitaires sont conscientes du fait que la vaccination d'une grande partie de la population aboutit inévitablement à l'observation de pathologies diagnostiquées immédiatement après les injections. L'analyse épidémiologique devra prendre en compte des incidences prévacinales [21], afin de pouvoir réaliser les comparaisons de « cas observés » *versus* « cas attendus » et fournir des arguments de défense de la vaccination avant que l'hystérie nourrie par la polémique ne la condamne dès le premier signalement d'effets indésirables graves. Ce type d'analyse épidémiologique permet de montrer que de nombreux effets indésirables imputés à la vaccination ne sont probablement que de simples « co-incidences » dont la survenue ne préjuge bien sûr pas de la relation de causalité avec la vaccination. Au-delà des études de pharmacovigilance reposant sur une déclaration volontaire par le médecin traitant, voire la patiente elle-même, il convient de

mener à bien des études d'impact afin de réduire le plus possible les biais de signalement liés à la perception de la sévérité et de l'imputabilité de la pathologie. En France, la pharmacovigilance pour les deux vaccins est coordonnée par l'Afssaps qui a communiqué le dernier bilan arrêté à septembre 2009. Il montre qu'environ 1,4 million de doses de Gardasil® ont été délivrées pour vacciner 800 000 jeunes filles ou jeunes femmes dont 200 000 ont reçu les trois doses. Environ 700 notifications ont été recueillies et analysées. Près de 86 % d'entre elles concernent des effets indésirables connus, bénins et transitoires, avec une prédominance de réactions au site d'injection. Quelques cas de maladies auto-immunes (démýélinisations aiguës centrales, arthrites et thrombopénies) souvent peu documentés ont été signalés, mais ne permettent pas d'établir un lien de causalité ; leur nombre reste très inférieur au nombre attendu en l'absence de vaccination. Globalement, l'Afssaps confirme un rapport bénéfice/risque favorable pour cette vaccination [23]. Rappelons ici que l'Afssaps, en collaboration avec le CNGOF, a mis en place un registre de grossesses afin de mieux décrire et analyser le profil de tolérance du vaccin chez les femmes exposées par inadvertance dans le mois précédant la conception et à tout moment de la grossesse.

### **Les freins socio-économiques**

Le vaccin anti-HPV est onéreux. En termes de dépenses médicales, il convient d'ajouter le coût d'au moins trois consultations médicales (pour l'information, la prescription et les injections) au coût des 3 doses (135,59 € pour une dose de Gardasil® ou 111,82 € pour une dose de Cervarix®). La couverture complémentaire santé des Français a beaucoup progressé depuis vingt ans : en 1981, 69 % de la population bénéficiaient d'une couverture complémentaire ; cette part dépasse 90 % en 2003 (source INSEE) ; et la part des 18-29 ans non couverts est passée dans le même temps de 33 % à 14 %. Donc, l'immense majorité de la population a de fait accès à un remboursement intégral du vaccin HPV mais selon les dernières estimations, l'accès aux soins en médecine libérale est plus difficile pour environ 10 % de la population. Pour la fraction de la population qui n'a pas de mutuelle complémentaire, et qui n'est pas éligible à la CMU, il convient de réfléchir à des financements publics du solde à charge. Des initiatives pilotes, prises par les Conseils généraux de Seine-Maritime, Alpes-Maritimes, Pyrénées-Atlantiques, ou encore les comités départementaux de la Ligue contre le cancer dans le Haut-Rhin et le Bas-Rhin

sont en cours depuis très peu de temps. Il conviendra d'en analyser l'impact.

#### IV. LES EXTENSIONS ENVISAGEABLES

Après près de quatre années de commercialisation et plus de trois ans de remboursement de ces vaccins préventifs, la couverture vaccinale reste sous-optimale puisque la proportion de jeunes filles ayant reçu la prescription d'au moins une dose de vaccin HPV est de 25 % à 14 ans, et 42 % à 15 ans. La couverture vaccinale est maximale pour les jeunes filles âgées de 17 et 18 ans, pour lesquelles elle atteint 60 %. Ces taux sont nettement inférieurs à la couverture obtenue en Australie, au Royaume-Uni et dans certaines provinces du Canada où, grâce à une vaccination systématique proposée en milieu scolaire, plus de 80 % des jeunes filles âgées de 12-17 ans ont été vaccinées, ce qui a permis d'abandonner précocement la stratégie de rattrapage.

En France, à défaut d'une vaccination systématique proposée en milieu scolaire, il convient de réfléchir à d'éventuelles extensions de la population cible pour augmenter la couverture vaccinale, et par là l'effet protecteur. Dans cette optique, trois pistes méritent d'être discutées : la vaccination avant l'âge de 14 ans ; la vaccination après l'âge de 23 ans et la vaccination des garçons.

##### IV.1. La vaccination avant l'âge de 14 ans

est préconisée dans la majorité des pays en Europe, aux USA et en Australie. Cette proposition permettrait d'inclure parmi les médecins vaccinateurs les pédiatres habitués à la vaccination des enfants et d'intégrer plus facilement cette vaccination anti-HPV au calendrier vaccinal. À l'inverse, la vaccination des jeunes filles avant 14 ans rendrait plus difficile l'information médicale qui doit accompagner cette vaccination et qui concerne la complémentarité du dépistage par frottis et la prévention contre les autres infections sexuellement transmissibles et les grossesses non désirées.

Vacciner avant 14 ans, âge auquel seules 1,6 à 3,1 % des jeunes filles françaises ont eu des rapports sexuels, n'apparaît opportun que si l'efficacité durable de la vaccination est prouvée. Une étude de suivi de l'efficacité vaccinale du vaccin VLP L1 monovalent contre le HPV 16

portant sur suivi moyen de 8,5 ans chez 290 jeunes femmes (148 vaccinées, 142 placebo) montre que dans les conditions optimales (population per protocole) l'efficacité vaccinale en prévention des CIN associés à HPV 16 est de 100 % (IC 95 % : 47-100) [24]. Le suivi des patientes incluses dans les études de phases 2 et 3 semble montrer la persistance d'une efficacité clinique pour un recul qui dépasse maintenant 6 ans. Des études immunologiques montrent des taux d'anticorps neutralisants qui restent jusqu'à 11 fois plus élevés que ceux obtenus après l'infection « spontanée », 8,4 ans après la vaccination avec le vaccin bivalent [25].

L'âge de 11-13 ans, rendez-vous vaccinal de rappel par un vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio, pourrait constituer une opportunité de vaccination HPV en cas d'abaissement de l'âge cible de cette dernière. Une étude ouverte, randomisée, multicentrique conduite chez 843 adolescents en bonne santé, âgés de 11 à 17 ans, a montré une bonne efficacité en termes d'immunogénicité et une bonne tolérance de l'association concomitante (injections simultanées sur deux sites) de Gardasil® et de vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio (Repevax®) [26]. De même une étude randomisée incluant 752 adolescents en bonne santé, âgés de 10 à 18 ans montre que la co-administration de Cervarix® et de vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche, polio (Boostrix®) est à la fois bien tolérée et ne réduit pas la réponse immunogène [27].

Les démonstrations sur la durée de protection et sur la compatibilité de la co-administration aux autres vaccins utilisés à 12 ans devraient permettre d'envisager un abaissement de l'âge cible comme pratiqué dans les autres pays. Le recours au pédiatre pour un rendez-vous vaccinal à 12 ans et la « déssexualisation » de la vaccination à cet âge pourraient favoriser la couverture vaccinale et améliorer l'observance pour les seconde et troisième doses du schéma qui se trouve, de fait, déconnecté de la question de l'entrée en sexualité. En revanche, l'information concernant le dépistage, la prévention des MST et des grossesses non désirées sera plus difficile à donner.

## IV.2. La vaccination après l'âge de 23 ans

Dans le cadre du rattrapage, la vaccination est « temporairement » recommandée de 15 ans à 23 ans dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle. Le vaccin quadrivalent a par ailleurs obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen pour une utilisation au-delà de 26 ans. Une étude randomisée concernant 3 819 patientes,

âgées de 24 à 45 ans, et suivie pendant un peu plus de 2 ans, a montré une efficacité de 90,5 % (IC à 95 % : 73,7-97,5) de cette vaccination lorsqu'elle est faite chez les femmes, au départ non infectées par l'un des 4 types d'HPV ciblés [6]. Une vaccination après 24 ans reste totalement pertinente pour l'ensemble des patientes qui sont encore naïves pour les 4 types d'HPV ciblés. Dans l'étude citée ci-dessus, 67 % des sujets étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) à l'un des 4 types de HPV à l'inclusion. La vaccination pourrait également être utile pour les patientes qui avaient été préalablement infectées, mais qui ont « clearé » cette infection du fait du risque de pouvoir développer secondairement une lésion liée à une ré-infection par ce type préalablement « clearé », ou par un des autres types ciblés. Une étude menée au Costa-Rica chez 7 046 femmes montre que le risque d'infection HPV était équivalent chez les femmes avec des anticorps anti-HPV 16, 18 ou 31 et chez les femmes séronégatives à l'inclusion après un suivi de 5 à 7 ans [28]. Une autre étude confirme que le risque d'infection par un nouveau type d'HPV n'est pas diminué en cas d'infection préalable par un type phylogénétique proche ou non [29]. Une analyse d'un sous-groupe de 2 617 femmes qui étaient séropositives mais PCR négatives à l'inclusion, à au moins un des quatre types HPV ciblés par le vaccin quadrivalent, parmi les 18 174 femmes âgées de 16 à 26 ans randomisées dans les études, montre avec un suivi moyen de 40 mois une efficacité de la vaccination quadrivalente pour la prévention de lésions cervicales (CIN1+) associées au type HPV rencontré antérieurement de 100 % (IC 95 % : 28,7-100). Ces données confirment que les anticorps détectables après une infection naturelle ne protègent pas complètement contre une maladie due au même type HPV, et que la vaccination quadrivalente a un effet protecteur supplémentaire vis-à-vis de ces mêmes maladies [30]. Des résultats identiques sont obtenus après vaccination avec Cervarix® [31]. Par contre, la vaccination reste totalement inefficace chez les patientes avec une infection en cours par l'un des HPV ciblés. C'est la proportion de femmes avec une telle infection HPV en cours qui explique la faible efficacité apparente de la vaccination dans les populations dites « en intention de traiter ». Une modélisation mathématique tenant compte de la proportion croissante de femmes infectées par les types cibles montre que la diminution de l'efficacité de la vaccination réduirait considérablement l'effet obtenu par l'augmentation de la couverture vaccinale, grâce à l'inclusion des femmes plus âgées. Il s'agit là par conséquent d'une stratégie non pas de santé publique relevant d'une recommandation, mais d'une décision individuelle qui doit tenir compte du risque d'avoir été exposée précédemment aux HPV et du



bénéfice potentiel escompté. Le coût de cette vaccination ne pourrait être qu'à la charge de la patiente.

### **IV.3. La vaccination des garçons**

aurait pour but de prévenir à la fois des maladies liées à l'infection HPV chez l'homme, de réduire la transmission de l'infection vers la femme, mais aussi d'espérer une meilleure acceptabilité de la vaccination des filles dans tous les milieux socioculturels, et ainsi améliorer la couverture vaccinale des filles. Toutefois, sachant que les conséquences et les séquelles de l'infection HPV sont bien moins graves chez l'homme que chez la femme, tout particulièrement en ce qui concerne les cancers génitaux, la vaccination des filles reste la priorité.

Une étude randomisée de vaccination des garçons et des hommes de 16 à 26 ans par Gardasil® montre, après un suivi moyen de 30,1 mois, une bonne tolérance et une efficacité prophylactique des lésions génitales externes (verrues génitales, néoplasies intra-épithéliales péniennes, péri-anales ou périnéales) de 90,4 % (IC 95 % : 69-98) [32].

Certains modèles mathématiques suggèrent que si l'on atteint une couverture élevée chez la femme, le bénéfice de la vaccination chez l'homme serait modeste, avec une réduction supplémentaire de l'incidence des cancers induits de l'ordre de 2 %, et un coût par année de vie sauvée multiplié par 30 par rapport à la vaccination exclusive des femmes. L'expérience australienne confirme qu'une couverture vaccinale très élevée des jeunes filles pour le vaccin quadrivalent aboutit rapidement à une diminution significative de l'incidence des lésions condylomateuses chez les hommes hétérosexuels.

## **V. LES MESURES SOUHAITABLES ET POSSIBLES**

### **V.1. Registre**

En raison du caractère non organisé et non systématique de la vaccination HPV, la constitution d'une base de donnée exhaustive de toutes les jeunes femmes vaccinées dans un département voire dans toute une région représente probablement la démarche la plus pertinente pour analyser de façon fiable la pratique vaccinale (respect

de la cible, respect du schéma vaccinal, mesure de la couverture vaccinale) et mesurer l'impact réel de la vaccination sur les pathologies viro-induites. La création d'une base de données nominatives concernant la vaccination n'a de sens que si elle couvre une période d'enregistrement suffisamment longue et qu'elle concerne la quasi-totalité des vaccinées. De surcroît, il est important de disposer pour la population concernée d'un registre exhaustif du dépistage du cancer du col, d'un registre de la pathologie cervicale et d'un registre des cancers, en vue du croisement des données pour une évaluation fiable de l'impact de la vaccination.

En pratique, la constitution de cette base de données pourrait se faire à partir du recueil des données de remboursement de vaccins HPV auprès des organismes d'assurance maladie. L'information du bénéficiaire et/ou de son représentant légal et l'obtention de leur consentement éclairé sont incontournables et nécessitent une organisation irréprochable et une structure garantissant la confidentialité. Pour chaque injection, il convient d'identifier le bénéficiaire, l'assuré, le médecin prescripteur et de valider la date de délivrance et le type de vaccin. L'avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche de la santé et l'autorisation de la CNIL sont indispensables pour la constitution de ce registre nominatif.

L'intérêt d'un tel registre est triple : suivre la pratique vaccinale dans la population, mesurer l'impact réel de la vaccination et contribuer à l'amélioration des pratiques vaccinales.

### ***Suivre la pratique vaccinale dans la population***

La constitution d'un registre de la vaccination permet de préciser à la fois la couverture vaccinale en fonction de l'âge des patientes et les modalités précises de la vaccination (type de vaccins, nombre de doses et espacement des doses...). La connaissance exhaustive de ces données permettra, grâce à des études cas-témoins, d'identifier les circonstances et les facteurs socio-économiques associés au fait d'être ou non vacciné et associés aux différentes caractéristiques de cette vaccination (âge, respect des recommandations...). Pourra ainsi être évalué l'impact des actions de formations médicales et des actions de sensibilisation du grand public, menées par les institutions nationales (INPES, INCa...) ou les caisses d'assurance maladie.

### ***Mesurer l'impact réel de la vaccination***

Le croisement des données des différents registres devrait permettre d'évaluer précisément l'efficacité de chaque vaccin commercialisé, de mesurer l'influence du non-respect du schéma vaccinal

actuellement recommandé (vaccination avant ou après l'âge de 14 ans, nombre de doses inférieur à 3, espacement des doses non conforme...). Il s'agit du moyen le plus fiable pour évaluer la durée d'efficacité de la vaccination en prenant en compte le vaccin administré et les circonstances précises de la vaccination. Ces analyses permettront d'anticiper au mieux les modifications de recommandation éventuellement nécessaires. Enfin le registre constitue un outil précieux pour étudier l'écologie virale : modifications des génotypes selon qu'une vaccination ait été réalisée ou non, là aussi en prenant en compte le vaccin administré et les circonstances précises de la vaccination. L'analyse des données à l'échelle d'une région devrait ainsi permettre d'anticiper la nécessité de nouveaux vaccins dirigés contre d'autres génotypes.

### ***Contribuer à l'amélioration des pratiques vaccinales***

La connaissance précise, fiable et exhaustive de la pratique vaccinale devrait permettre des actions d'amélioration pertinentes auprès des médecins. Des relances directes des médecins prescripteurs, en cas de schéma vaccinal incomplet, peuvent être envisagées à l'aide de courriers automatisés, à l'identique des relances médicales faites dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col. Des actions de FMC « ciblées » et des alertes pour les schémas vaccinaux incomplets sont une autre possibilité. Enfin un registre permet au mieux d'encourager la pratique du rappel vaccinal s'il devait s'avérer nécessaire, grâce à l'envoi d'invitations et de relances personnalisées, à l'identique des relances faites dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col faites pour les patientes non participantes.

Au total le registre permettra à la fois de promouvoir une bonne qualité de la pratique vaccinale, notamment grâce à la formation médicale, et de fournir des tableaux de bord utiles aux décideurs institutionnels. En cela il répondrait directement à plusieurs objectifs affichés dans le plan cancer 2009-2013 :

- contribuer au rapport annuel de synthèse des données relatives aux cancers et des indicateurs de la politique de lutte contre les cancers (Action 6.1),
- améliorer les pratiques médicales de vaccination, et donc la couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans (Action 13.1),
- participer à l'étude de l'impact de la vaccination sur la stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus (Action 16.5).

La réalisation de ce type de registre et l'analyse des données entraînent un coût financier faible si on a recours aux structures de gestion des dépistages. En l'absence de registre, certaines données

pourraient être colligées au niveau des organismes d'assurance maladie, mais à ce jour il leur manque à la fois les ressources suffisantes et les capacités techniques (stockage non pérennes des données) pour permettre l'ensemble des analyses et pour mettre en œuvre des actions de relance par courrier pour les jeunes filles chez qui un retard au remboursement des seconde ou troisième doses est observé.

## V.2. Maintien et organisation du dépistage

Dans le contexte de ses recommandations en faveur de la vaccination HPV dans des groupes-cibles bien définis, la Direction générale de la santé rappelle « sa 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 ».

L'efficacité des vaccins HPV contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3) dues aux HPV 16 et 18 est proche de 100 % dans les conditions optimales de mise en œuvre (3 doses vaccinales, femme non infectée à l'inclusion par les types d'HPV inclus dans le vaccin avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose). Malgré cela, les femmes vaccinées devront être dépistées pour les cancers viro-induits par les types non couverts par les vaccins actuels (environ 30 % des cancers du col) ou les cancers dus aux infections virales survenues avant la vaccination. Actuellement, le dépistage repose sur la réalisation périodique du frottis cervical qui est un examen simple, peu onéreux, d'une innocuité totale.

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans, après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Depuis une vingtaine d'années, le dépistage « individuel » a permis de faire diminuer l'incidence (moins 2,9 % par an) et la mortalité (moins 4,4 % par an) du cancer du col [33, 34]. Parallèlement, la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, et Suède) a permis une diminution plus importante (jusqu'à 80 %) de l'incidence et de la mortalité de ce cancer [35]. Le dépistage organisé du cancer du col par le frottis cervico-utérin est l'exemple type de dépistage coût-efficace comme l'ont souligné l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [36] et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [37].

Actuellement en France, le dépistage est organisé dans 4 départements (Bas-Rhin et Haut-Rhin, Isère, Martinique). Depuis cette année, grâce à un financement de la DGS et de l'INCa, l'extension du

dépistage organisé vers 9 départements français supplémentaires est expérimentée selon des modalités d'organisation conformes au cahier des charges du groupe technique national (GTN). Ces dernières se sont beaucoup inspirées des modalités mises en œuvre depuis 15 ans en Alsace, avec comme objectifs prioritaires :

- de convaincre toutes les femmes, surtout celles âgées de 25 à 65 ans, de bénéficier régulièrement d'un frottis,
- de s'assurer de la qualité de l'ensemble du dispositif du prélèvement, à la lecture des frottis et au suivi des anomalies dépistées.

Tous les gynécologues et anatomopathologistes et la majorité des médecins généralistes de la région Alsace participent à ce programme. Depuis le début de la campagne de dépistage, plus de 2 500 000 frottis ont été enregistrés et plus de 500 000 femmes ont participé à cette action de prévention, soit un taux de couverture à 5 ans de 86 % de la population-cible. Durant ces 15 premières années de campagne, le rapport lésions précancéreuses/cancers augmente de façon très importante [38, 39]. Par ailleurs, du fait de l'augmentation de participation au dépistage, la proportion de cancer survenant chez des femmes non ou insuffisamment dépistées diminue au profit de cancers d'intervalle qui sont de stade moins évolué et de plus petite taille [38]. Ce modèle d'organisation est réaliste et intègre le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique dans notre pays, en utilisant les structures existantes. Il tient également compte des ressources financières disponibles puisque son coût de fonctionnement annuel n'est que de 1,2 € par femme dépistée.

Des travaux de modélisation tenant compte de la situation épidémiologique française ont évalué l'impact épidémiologique et économique d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, selon le modèle alsacien. Par rapport à la situation actuelle (dans laquelle prévaut le dépistage individuel), l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers de respectivement 16,1 % et 19,5 %, avec un coût de 22 700 € par année de vie sauvée [9] .

Pour répondre à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) sur le thème « stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus », un groupe de travail réuni à la HAS a évalué les bénéfices et les risques des différentes stratégies « organisées » ou « opportunistes/individuelles » de dépistage du cancer du col en France [40]. Des comparaisons de taux de couverture du dépistage sur la période 2006-2008 pour les femmes âgées entre 25 à 65 ans ont été faites entre les départements français qui disposent d'un dépistage organisé et les autres départements à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires.

Quelles que soient la situation socio-économique et l'offre de soins il apparaît un impact positif du dépistage organisé de 8,5 points (p-value = 0,003) avec une différence significative du taux de couverture à 3 ans au sein de la population âgée entre 50 et 65 ans. À partir de l'EGB, le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus à 5 ans sur la période 2004-2008 est également significativement plus élevé dans les trois départements avec dépistage organisé que dans les autres.

Afin d'étudier l'interaction potentielle entre la vaccination HPV et le dépistage, la Direction générale de la santé a souhaité mettre en place un plan de gestion des risques dont une des analyses a pour objectif premier d'étudier l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses, et pour objectif second l'impact de cette même vaccination sur la pratique du dépistage. Le dépistage organisé permet ces analyses bien plus facilement que le dépistage individuel, et il contribuera mieux à la mise en œuvre des éventuelles modifications de modalités du dépistage si elles s'avéraient judicieuses chez les patientes vaccinées.

### **V.3. Formation des professionnels**

L'implication des professionnels de santé est essentielle pour la réussite de cette vaccination. Ils sont incontournables dès le stade de l'information des parents et du conseil médical et ils sont les meilleurs garants du respect des recommandations. Les résultats de la campagne de vaccination H1N1 à l'automne-hiver 2009-2010 ne font que confirmer ce rôle. En guise d'encouragement et de reconnaissance, les indicateurs pour la prévention du cancer du col utérin - couverture dépistage et vaccination - pourraient être intégrés dans le dispositif d'évaluation de la qualité des soins prodigués par les médecins libéraux, et dans les contrats de bonne pratique pour lesquels les médecins généralistes se sont déjà engagés en nombre important (CAPI). Pour leur permettre de mener à bien leur mission, il convient d'assurer une bonne formation médicale continue voire un soutien logistique de qualité.

Le premier axe de cette FMC devrait mettre à disposition des médecins des connaissances actualisées en termes d'effets secondaires et de pharmacovigilance afin de leur permettre de répondre aux parents, dont un des soucis majeurs est l'innocuité de ces vaccins anti-HPV, mais aussi de prendre rapidement position en cas de campagne de désinformation sur internet. Dans leur information, les médecins

doivent être capables d'aborder les patients avec des données actualisées.

Un autre axe important de la FMC doit viser le respect des recommandations. La pertinence de ces actions de FMC tirerait pleinement profit de la connaissance précise, fiable et exhaustive de la pratique vaccinale qu'un registre pourrait fournir. En complément, des relances directes des médecins prescripteurs en cas de schéma vaccinal incomplet à l'aide de courriers automatisés constitueraient une aide logistique efficace.

#### **V.4. Plan de communication envers le public**

Des initiatives institutionnelles de mobilisation des jeunes filles et des familles sont à encourager. Les acteurs institutionnels locaux de santé peuvent se mobiliser pour informer et éduquer les familles à cette prévention. De nombreux exemples d'action utiles existent : courriers aux familles, information en milieu scolaire, engagement des collectivités locales... Pour la diffusion des messages de prévention dans toutes les composantes de la société française d'aujourd'hui, il faut trouver les bons relais souvent au-delà des services sociaux et structures de prévention classiques. Certaines municipalités mobilisent dans ce but des « femmes relais ».

#### **V.5. Obtenir une nouvelle dérogation à la disposition du code de la santé publique**

Pour assurer un accès à la vaccination des adolescentes sans l'accord parental, quelquefois incertain pour des raisons sociales, culturelles ou morales, il faudrait la même dérogation à la disposition du code de la santé publique que celle obtenue pour la contraception.

Cette dernière contribuerait également à faciliter l'accès à la vaccination aux mineures, et plus particulièrement aux adolescentes âgées de 14 ans (cible actuelle) dans le cadre des dispositifs mis en œuvre par certaines collectivités locales, territoriales ou associations (comités départementaux de la Ligue contre le cancer...), pour la fraction de la population qui n'a pas de caisse complémentaire et n'est pas éligible à la CMU.

## CONCLUSIONS

Le cancer du col de l'utérus est à l'origine d'une mortalité qui demeure importante non seulement dans le monde, mais aussi en France où la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus demeure un besoin de santé publique pour lequel la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) constitue une réponse adéquate en complément d'une organisation du dépistage sur l'ensemble du territoire.

Le premier bilan de la mise en œuvre en France de la vaccination HPV apparaît positif ; il convient de le soutenir par des mesures publiques d'encouragement et de développement.

En 2010, les enjeux pour la vaccination anti-papillomavirus en France restent importants :

- améliorer la couverture vaccinale à l'entrée dans le programme, et indirectement la couverture cumulée à 17 ans,
- améliorer la compliance au schéma à trois doses,
- assurer un accès équitable à cette vaccination.



## Bibliographie

- [1] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougouin C, Riethmuller D. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122:428-32.
- [2] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougouin C, Riethmuller D. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122:424-7.
- [3] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJ, Franceschi S. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.
- [4] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2010 Apr 19.
- [5] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121:621-32.
- [6] Munoz N, Manalastas R Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
- [7] Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France - 2004-2009. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, août 2010, 14 p. Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr).
- [8] Rouzier R, Giordanela JP. Coverage and compliance of Human Papilloma Virus vaccines in Paris: demonstration of low compliance with non-school-based approaches. *J Adolesc Health* 47:237-41.
- [9] Levy-Bruhl D, Kudjawa Y, Dervaux B, Lehne X. 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 (synthèse). Rapport INVS Mars 2007.
- [10] Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics* 2009;12:343-51.
- [11] Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* 28:5473-84.
- [12] Bauch C, Ormanidhi O, Pham B, Howlett R, Gilca V, Anonychuk A, McLachlin CM, Mai V, Paszat L, Krahn M. Model-based predictions of the impact of HPV immunization programs for males and catch-up programs for females. 26<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. Montreal; 2010.
- [13] Koulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. *Vaccine* 2008;26:6529-41.
- [14] Hinman AR, Orenstein WA, Rodewald L. Financing immunizations in the United States. *Clin Infect Dis* 2004;38:1440-6.
- [15] Brotherton J, Fridman M, Saville M, Gertig D. First indication of a possible impact on cervical abnormalities following a national HPV vaccination program, in Victoria, Australia. 26<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. Montreal; 2010.
- [16] 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; 85:499-502.

- [17] Lerais I, Durant ML, Gardella F, Hofliger P, Pradier C, Giordanengo V, Bevançon F. Enquête sur les connaissances, opinions et comportements des lycéens autour des Human Papilloma Virus (HPV), France, Alpes-Maritimes, 2009. *BEH* 2010;11: 97-104.
- [18] Beltzer N. *ORS Ile de France* 2005.
- [19] Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodoler S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paaonon J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Jura EA, Majewski S, Munoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Maansson R, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Saah A, Barr E, Haupt RM. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009;2:868-78.
- [20] Paaonon J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamram U, Limson G, Garland S, Szaewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, Greenacre M. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- [21] Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus 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.
- [22] [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
- [23] [www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Gardasil-R-Second-bilande-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Gardasil-R-Second-bilande-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national).
- [24] Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, Weiss NS, Koutsky LA. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612-9.
- [25] Roteli-Martins C, Naud P, Borba P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T, Sanchez N, Geeraerts B and Hardt K. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: follow-up to 8.4 years. *ESPID 2010*, Nice, France, 4-8th May 2010.
- [26] Synopsis du rapport clinique du protocole 024: an open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of Gardasil® given concomitantly with Repevax® in healthy adolescents 11-17 years of age.
- [27] Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin JE, Tran PM, Behre U, Iturbe EB, Catteau G, Thomas F, Dobbelaere K, Descamps D, Dubin G. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health* 46:142-51.
- [28] Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, Rodriguez AC, Sherman ME, Wang S, Clayman B, Burk RD. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:324-7.
- [29] Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee SK, Adam DE, Koutsky LA. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis* 2000;182:1097-102.
- [30] Olsson S *et al.* Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human Vaccines* 2009;10:694-701.
- [31] Cruickshank M, Teixeira J, Gall S *et al.* Efficacy and safety of GSK's HPV vaccine in women initially seropositive or seronegative for HPV-16/18 in a Phase III trial, EUROGIN (2007).
- [32] Présentation « Gardasil® Update: Male efficacy & safety » faite à l'ACIP le 25 février 2009.
- [33] Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Remontet L, Buemi A, Velten M, Jougla E, Esteve J, ed. *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*. Paris: Francim, HCL, Inserm, InVS 2003:107-12.
- [34] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Berceci P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G,

Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglé E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2003;51:3-30.

[35] Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patrick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2649-58.

[36] WHO. National Cancer Control : Programmes, Policies and Managerial Guidelines. 2<sup>nd</sup> Edition. Genève, 2002.

[37] IARC. Handbooks of Cancer Prevention volume 10: Cervix cancer screening. IARC Press, Lyon 2005.

[38] Baulon E. Évaluation de l'impact de la campagne EVE de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Bas-Rhin : tendances de l'incidence des cancers et des lésions pré-cancéreuses, analyse des caractéristiques des cancers invasifs survenus entre 1995 et 2001. Thèse de Médecine, ULP Strasbourg, 2004.

[39] Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives. *Presse Med* 2003;32:1545-51.

[40] Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé Publique : État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Paris: HAS, 2010:1-256.