



HAL
open science

Arguments en faveur et en défaveur de l'ouverture de la vaccination contre les papillomavirus aux femmes jusqu'à 26 ans : revue des recommandations françaises autour de la vaccination anti-papillomavirus des femmes de 19 à 26 ans pour la prévention du cancer du col de l'utérus

Constance Buton

► To cite this version:

Constance Buton. Arguments en faveur et en défaveur de l'ouverture de la vaccination contre les papillomavirus aux femmes jusqu'à 26 ans : revue des recommandations françaises autour de la vaccination anti-papillomavirus des femmes de 19 à 26 ans pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04284467

HAL Id: dumas-04284467

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04284467>

Submitted on 14 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

Constance, BUTON

Présentée et soutenue publiquement le 15 Septembre 2023

Arguments en faveur et en défaveur de l'ouverture de la vaccination contre les papillomavirus aux femmes jusqu'à 26 ans

Revue des recommandations françaises autour de la vaccination anti-papillomavirus des femmes de 19 à 26 ans pour la prévention du cancer du col de l'utérus

Président : Monsieur le Professeur Thibault THUBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gwenolé PERON

Membres du Jury : Madame la Professeure Pauline JEANMOUGIN, Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Remerciements

À Monsieur le Professeur Thibault THUBERT, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et pour avoir porté un intérêt à mon travail.

À Monsieur le Docteur Gwenolé PERON, pour m'avoir encadré avec bienveillance tout au long de ce travail de thèse. Merci de m'avoir conforté dans mon choix de la médecine générale.

À Madame la Professeure Pauline JEANMOUGIN, pour avoir porté un intérêt à mon travail et pour la participation à mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, pour avoir porté un intérêt à mon travail et pour la participation à mon jury de thèse.

Aux Docteurs BARIL, DEMATTEO, LEONARD et GERARDIN, pour tout ce qu'ils m'ont apporté pendant mes stages et pour m'avoir conforté dans mon choix de la médecine générale.

À toute l'équipe médicale et paramédicale des 3 îles à Indre, pour leur bonne humeur et leur bienveillance depuis que j'ai rejoint leur équipe.

À Loréna, Mélanie, Koralie et Mathilde, pour leur présence et leur amitié depuis notre stage à Montaigu.

À Charlène et à Maxime, pour leur soutien et leur amitié depuis toutes ces années.

À mes parents, mon frère et ma soeur, pour leur amour, leur présence et leurs encouragements.

À David, son amour et son merveilleux soutien au quotidien.

À mon petit garçon, Arthur, pour illuminer mes journées et pour me pousser chaque jour à donner le meilleur.

Table des matières

Lexique.....	4
Introduction.....	5
Les papillomavirus.....	5
Les lésions dues aux HPV.....	5
Epidémiologie des lésions dues aux papillomavirus.....	5
Les vaccins anti-HPV.....	6
La vaccination contre les HPV en France.....	7
La vaccination contre les HPV dans le monde.....	7
Méthode.....	9
Protocole et enregistrement.....	9
Critères d'éligibilité.....	9
Sources d'information.....	9
Recherche.....	9
Sélection des études.....	10
Extraction des données.....	10
Données.....	10
Risque de biais.....	10
Résultats.....	11
Sélection des études.....	11
Arguments en faveur de la vaccination des femmes de 19 à 26 ans.....	13
<i>Données pharmacologiques.....</i>	<i>13</i>
<i>Données économiques.....</i>	<i>13</i>
<i>Données épidémiologiques.....</i>	<i>14</i>
Arguments en défaveur de la vaccination des femmes de 19 à 26 ans.....	14
<i>Données pharmacologiques.....</i>	<i>14</i>
<i>Données économiques.....</i>	<i>15</i>
<i>Données épidémiologiques.....</i>	<i>15</i>
Discussion.....	18
Annexes.....	22
Bibliographie.....	34

Lexique

AIS	Adénocarcinome In Situ du col utérin
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASCUS.....	Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance ; atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia ; néoplasies cervicales intra-épithéliales
CMG	Collège de la Médecine Générale
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Human PapillomaVirus
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesions ; lésions intraépithéliales de haut-grade
INC	Institut National du Cancer
IST	Infection Sexuellement Transmissible
ITT	Intention To Treat ; intention de traiter
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions ; lésions intraépithéliales de bas-grade
PP	Per Protocol
SFP	Société Française de pédiatrie
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Introduction

Les papillomavirus

Il existe environ 200 types de papillomavirus (HPV, Human PapillomaVirus) (*Annexe 1*), dont quelques-uns sont considérés à haut-risque car cancérigènes. Ces HPV à haut-risque sont les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 40, 45, 51-53, 56-59, 66-70, etc. Ils sont responsables de lésions précancéreuses et de cancers ano-génitaux et oraux chez les femmes et chez les hommes. D'autres papillomavirus sont classifiés à bas-risque, comme les HPV 6, 11, 42-44, 55. Ces derniers sont responsables de lésions bénignes comme les condylomes. ^{2,3} La transmission des papillomavirus se fait par un contact de la peau ou de la muqueuse entre une personne infectée et une personne saine. Les contaminations ont lieu notamment lors de rapports sexuels, avec ou sans pénétration. Le préservatif ne protège que partiellement contre cette infection sexuellement transmissible (IST). ⁴ Les infections à papillomavirus sont parmi les IST les plus fréquentes au monde. Il est admis que 80% des personnes auront contracté un HPV au moins une fois avant l'âge de 50 ans. Des études épidémiologiques sur les infections à papillomavirus ont montré que les populations s'infectent surtout au début de la vie sexuelle. Soixante pour cent des contaminations ont lieu dans les cinq ans après les premiers rapports sexuels. Le risque d'être infecté est multiplié par le nombre de partenaires sexuels. ^{5, 6, 7} La primo-infection à HPV est asymptomatique dans un premier temps. Dans 80% des cas le système immunitaire va éliminer le papillomavirus, c'est la clairance virale. Pour le reste des patients, l'infection va persister et peut provoquer des anomalies cytologiques voire histologiques. ⁷ La clairance virale prend en moyenne un à deux ans. Certains cofacteurs peuvent retarder l'élimination du virus, comme le tabac ou l'immunodépression. ⁸

Les lésions dues aux HPV

L'infection à papillomavirus la plus fréquente est celle du col de l'utérus, la cible des virus se situe sur la zone de jonction squamo-cylindrique entre l'endocol et l'exocol. Lorsque l'infection du col persiste, elle peut donner lieu à la formation de néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN). Ce sont ces lésions que l'on cherche à détecter grâce aux frottis cervico-utérins. Les CIN sont divisées en trois catégories : CIN1, correspondant aux lésions de bas grade ou LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions), et les CIN2-3, correspondant aux lésions de haut-grade ou HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions). (*Annexe 2*) Ces lésions HSIL peuvent évoluer en cancer du col de l'utérus au bout de 5 à 10 ans environ. Au total, il existe un délai de 10 à 15 ans entre l'infection et la possible survenue d'un cancer du col de l'utérus. (*Annexe 3*) Les HPV 16 et 18 sont les papillomavirus les plus fréquemment en cause dans les cancers du col de l'utérus, ils en sont responsables dans 70% des cas (55% pour HPV 16 et 15% pour HPV 18). ^{5, 6, 9} Les infections à HPV peuvent également évoluer en d'autres types de cancer : anal, vulvovaginal, pénien, ou oropharyngé. ¹³

Epidémiologie des lésions dues aux papillomavirus

Chaque année en France, on diagnostique environ 6400 cas de cancers HPV-induits, dont 4580 cas chez les femmes et 1750 cas chez les hommes. (*Annexe 4, 5*)¹³ Au niveau mondial, l'incidence du cancer du col de l'utérus est de 500000 nouveaux cas par an, il est au 4ème rang des cancers chez les femmes. Il est responsable de 250000 décès par an.¹⁴ En France, il occupe la 12ème place des cancers les plus fréquents chez les femmes. L'incidence française est de 3100 cas par an, avec environ 1100 décès annuels. L'âge moyen, au diagnostic d'un cancer du col de l'utérus, est de 55 ans.⁹ Depuis 2018, il existe un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. Pour les femmes de 25 à 30 ans, il correspond au frottis cervico-utérin : deux examens normaux espacés d'un an, puis un examen tous les 3 ans. Après 30 ans, le dépistage est réalisé grâce aux test HPV tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 65 ans.¹⁵

Les vaccins anti-HPV

Le vaccin Gardasil® est le premier vaccin anti-papillomavirus à avoir obtenu son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) le 20/09/2006, il protège contre les HPV 6, 11, 16 et 18. Depuis, deux autres vaccins anti-HPV ont également obtenu leur AMM, le Cervarix® (HPV 16 et 18) en 2007 et le Gardasil 9® (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) en 2015. (*Annexe 6, 7*)¹³ Les papillomavirus contenus dans le Gardasil 9® sont en cause dans 90% des cancers HPV-induits. (*Annexe 8*) Le Gardasil 9® possède une AMM pour les deux sexes de 9 à 26 ans, dans le cadre de la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dues aux HPV contenus dans le vaccin. Ce vaccin est également indiqué pour la prévention des condylomes ano-génitaux.¹⁴

L'efficacité du Gardasil® a été étudiée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contre placebo, sur 20541 femmes âgées de 16 à 26 ans. Les données ont été analysées en "per protocol" (femmes ayant reçu toutes les doses, et qui étaient indemnes d'infection au HPV 16 ou 18 au début de l'étude) et en "intention de traiter" (femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, peu importe leur statut infectieux initial). Son efficacité per protocol est de 99% en prévention des HSIL et AIS (Adénocarcinome In Situ du col utérin) dues aux HPV 16 et 18.^{5, 6} En ce qui concerne l'efficacité du Gardasil 9®, elle a été évaluée en double aveugle en comparaison avec le Gardasil®, sur 14204 femmes suivies jusqu'à 54 mois. Le Gardasil 9® a montré qu'il était non-inférieur au Gardasil® en termes d'efficacité sur la prévention des lésions dues à leurs papillomavirus communs (HPV 6, 11, 16 et 18). (*Annexe 9*) En ce qui concerne la prévention des lésions dues aux cinq HPV supplémentaires du Gardasil 9®, les analyses en per protocol montrent une efficacité à 97,1%. (*Annexe 10*) Les analyses d'immunogénicité après 3 doses ont montré des taux d'anticorps supérieurs dans le groupe des filles et garçons de 9-15 ans par rapport au groupe des femmes de 16-26 ans. (*Annexe 11*) Les taux d'anticorps étaient également plus élevés avec 2 doses dans le groupe 9-15 ans par rapport aux taux avec 3 doses dans le groupe 16-26 ans.¹⁴ En Octobre 2020, le New England Journal of Medicine a publié la première étude sur l'efficacité de la vaccination anti-HPV dans la prévention des cancers invasifs du col de l'utérus.¹⁷ Dans cette étude, les investigateurs ont utilisé les registres de santé suédois afin d'analyser les données de 1672983 femmes âgées de 10 à 20 ans entre 2006 et 2017. Il a été retrouvé une incidence, pour le cancer du col de l'utérus, de 47/100000 dans le groupe vacciné, contre 94/100000 dans le groupe non-vacciné. Après

ajustement sur l'âge lors de la vaccination, il est mis en évidence un rapport des taux d'incidence entre les deux groupes à 0,12 si la vaccination est faite avant 17 ans, contre 0,47 si la vaccination est faite entre 17 et 30 ans. (*Annexe 12, 13*) Par ailleurs, il y a eu de nombreuses études de sûreté pour les différents vaccins. Les principaux effets indésirables sont : la douleur au site d'injection (70 à 90 %), les céphalées (10 à 20 %), la fièvre (5 à 8 %) et les nausées (2-5 %). ¹⁴ Après analyse des études pharmaco-épidémiologiques, la HAS ne met pas en évidence de sur-risque de maladies auto-immunes dues à la vaccination contre les papillomavirus. Les alertes portant sur la survenue de Guillain-Barré et de PoTS (syndrome de tachycardie posturale) ne sont pas confirmées dans les études internationales. ¹³

La vaccination contre les HPV en France

La vaccination contre le papillomavirus est proposée en France depuis 2007, initialement avec le vaccin Gardasil ®. La vaccination concernait jusqu'en 2012 les jeunes filles de 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 23 ans. Il était alors recommandé que la vaccination soit faite avant les premiers rapports sexuels, ou dans l'année après le début de ceux-ci. Depuis 2012, l'âge de vaccination a été révisé et concerne les jeunes filles de 11 à 14 ans avec un schéma à 2 doses (0, 6 mois). Il est possible de réaliser un rattrapage de 15 à 19 ans révolu avec un schéma en 3 doses (0, 2, 6 mois). ¹⁴ Tous les nouveaux schémas vaccinaux doivent être initiés par le Gardasil 9 ®. Depuis décembre 2019, la HAS recommande la vaccination des jeunes garçons selon les mêmes modalités que pour les femmes. Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes peuvent quant à eux bénéficier de la vaccination jusqu'à leur 26 ans. ¹³ La couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus est en augmentation en France depuis 2015. D'après le Baromètre Santé 2021, la couverture vaccinale chez les jeunes femmes de 15 à 18 ans est de 43,6%. En 2022, 41,5% des jeunes filles de 16 ans (nées en 2006) avaient un schéma complet de vaccination. (*Annexe 14*) Il y a une grande disparité de couverture vaccinale sur le territoire français. Les taux de couverture sont notamment plus bas en région parisienne, dans le sud de la France et dans les DOM TOM. (*Annexe 15*) ¹⁹ La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 pose comme objectif une couverture vaccinale de 80% à l'horizon 2030. ²⁰

La vaccination contre les HPV dans le monde

Depuis 2006, de nombreux pays à travers le monde ont mis en place des programmes de vaccination contre les papillomavirus. Il existe de très nombreuses différences entre ces différents programmes. En Australie, la vaccination est mixte et se réalise en milieu scolaire entre 12 et 13 ans, la couverture vaccinale est supérieure à 80% chez les jeunes filles. En Belgique, la vaccination est recommandée dès l'âge de 9 ans, elle se pratique soit en cabinet médical soit en milieu scolaire, avec des taux de couverture allant jusqu'à 90% dans la communauté flamande. Par ailleurs, de nombreux pays développés proposent un rattrapage vaccinal contre les HPV jusqu'à l'âge de 26 ans. Il s'agit de la Belgique, du Canada, des Etats-Unis, d'Israël, de l'Irlande, de la Nouvelle-Zélande et de la Suisse. L'Italie propose même un rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 46 ans. (*Annexe 16-18*) ¹³

La vaccination anti-papillomavirus était initialement préconisée en rattrapage aux femmes de 19 à 23 ans. Aujourd'hui, le rattrapage se limite à 19 ans révolu alors que 33,2 % femmes sont encore vierges ou débutent juste leur vie sexuelle. ⁴² Les vaccins anti-HPV possèdent une AMM européenne jusqu'à 26 ans car leur efficacité a été examinée jusqu'à cette borne. C'est pourquoi de nombreux pays ont choisi cette limite d'âge dans leur programme de vaccination. En France, la vaccination anti-papillomavirus n'a jamais été disponible pour les femmes jusqu'à 26 ans.

Cette thèse va permettre d'évaluer l'intérêt de la vaccination anti-HPV des femmes de 19 à 26 ans en France. L'étude concerne la prévention des lésions du col de l'utérus uniquement. Une analyse des arguments avancés par des sociétés savantes françaises, en faveur ou en défaveur de cet élargissement vaccinal, est réalisée. Ce travail est une revue des recommandations de bonne pratique (ou guidelines) réalisée selon le modèle PRISMA.

Méthode

Protocole et enregistrement

Cette thèse est élaborée sous la forme d'une revue des recommandations de bonne pratique (ou guidelines). Afin de réaliser ce travail, la méthode PRISMA est utilisée, elle est initialement prévue pour la rédaction des revues systématiques de la littérature. ²¹

Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité retenus pour la sélection des données sont : les femmes françaises de 19 à 26 ans, la vaccination contre les HPV et la prévention du cancer du col de l'utérus.

Sources d'information

Les articles sélectionnés sont tirés des 7 principales sociétés savantes françaises en rapport avec la vaccination contre les HPV. Il s'agit de la Haute Autorité de Santé (HAS), le Haut-Conseil de Santé Publique (HCSP), le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF), l'Institut National du Cancer (INC), la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), le Collège de la Médecine Générale (CMG) et la Société Française de Pédiatrie (SFP). La HAS et le HCSP ont été choisis car ce sont eux qui promulguent les recommandations de bonne pratique. Le CNGOF, l'INC, la SPILF, le CMG et la SFP ont été choisis car ils correspondent aux spécialités médicales dont les praticiens peuvent être en rapport avec les vaccins anti-HPV ou avec les lésions dues aux HPV. Les sites internet de ces sociétés savantes présentent un moteur de recherche permettant d'accéder aux différents articles, études ou publications de ces sociétés savantes. Le recueil des documents a été effectué entre le 03/01/2023 et le 26/03/2023.

Recherche

Pour chaque société savante, un total de 7 recherches a été effectué dans les moteurs de recherche. Les mots clés suivants ont été utilisés : "gardasil", "vaccin hpv", "vaccin papillomavirus", "vaccin hpv 23 ans", "vaccin papillomavirus 23 ans", "vaccin hpv 26 ans", "vaccin papillomavirus 26 ans". Le choix des "26 ans" a été effectué car il s'agit de la borne supérieure de l'AMM des vaccins anti-HPV, de l'âge limite de vaccination anti-HPV dans de nombreux pays et de la limite supérieure de vaccination dans notre sujet. Le choix des "23 ans" a été effectué car il correspondait à la limite supérieure du rattrapage vaccinal jusqu'en 2012 en France. On note que pour la recherche des données de l'Institut National du Cancer, la recherche a été limitée aux "Articles et dossiers thématiques".

Sélection des études

Une fois les documents recueillis après utilisation des moteurs de recherche, les doublons ont été supprimés. Ensuite les articles ont été soumis aux critères d'exclusion. S'ils y répondaient, ils étaient retirés de l'analyse à ce stade. Les critères d'exclusions sont : l'absence de mention de vaccin anti-HPV, l'absence de mention des âges de vaccination anti-HPV et enfin l'indisponibilité du document. Pour la détection de critères d'exclusion dans les documents, une recherche dans l'intégralité du texte a été faite avec les mots clefs suivants "gardasil", "hvp", "papillomavirus", "19 ans" "23 ans", "26 ans". Cette recherche a été réalisée à deux reprises pour chaque document entre le 27/03/23 et le 29/04/23.

Les textes restants ont été soumis aux critères d'éligibilité. Chaque texte doit donc mentionner la vaccination contre les HPV, pour les femmes de 19 à 26 ans, dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus. Les documents ne répondant pas à ces critères ont été exclus. Les références qui renvoient à des documents déjà cités sont également exclues à ce stade. Afin de s'assurer de l'éligibilité des textes, une lecture des paragraphes contenant les mots-clés précédents a été effectuée. Cette lecture a été effectuée à deux reprises pour chaque document du 01/05/2023 au 04/06/2023.

Les références répondant aux critères d'éligibilité sont incluses dans l'analyse. Elles ont été analysées en lecture intégrale du 01/05/23 au 04/06/23.

Extraction des données

Les données sont extraites librement des ressources retenues, suite à deux lectures successives. Elles sont ensuite classées en deux catégories : en faveur de la vaccination entre 19 et 26 ans et en défaveur de la vaccination entre 19 et 26 ans.

Données

Les données récupérées correspondent à des variables pharmacologiques, épidémiologiques et économiques.

Risque de biais

Cette recherche présente un biais de sélection du fait que tous les documents issus de l'INC n'ont pas été analysés. Seuls les "Articles et dossiers thématiques" ont été inclus dans l'analyse. De ce fait, il est possible qu'il manque des données pour traiter le sujet.

Résultats

Sélection des études

Un total de 1236 études est récolté suite aux recueils sur les moteurs de recherche des sociétés savantes. Après suppression des doublons, il reste 361 documents à soumettre aux critères d'exclusion mentionnés précédemment. Suite à la prise en compte des critères d'exclusion, 117 documents sont conservés. Chaque référence est ensuite soumise aux critères d'éligibilité. Chaque document de l'analyse finale doit traiter des femmes, d'un âge de plus de 19 ans, française et de la prévention des cancers du col de l'utérus. Ainsi les articles qui renvoient à d'autres populations (hommes, immunodéprimés, patientes atteintes de lupus), qui concernent des femmes hors des limites d'âge (moins de 19 ans), qui concernent d'autres pays que la France ou qui concernent la prévention d'autres lésions dues aux HPV (cancer anal, cancer vulvaire, condylome) ont été exclus. Les références qui renvoient à des documents déjà traités ou cités sont également exclues à ce stade. Au final, 26 documents sont éligibles pour la revue des guidelines. (Figure 1) Parmi les références retenues, 6 proviennent de la HAS ^{13, 22-26}, 7 de la HCSP ^{5, 7, 14, 27-30}, 9 du CNGOF ³¹⁻³⁹ et 4 de la SPILF ^{2, 10, 40-41}. Aucun document n'a été retenu pour l'INC, le CMG et la SFP. (Tableau 1)

Figure 1. Diagramme de flux

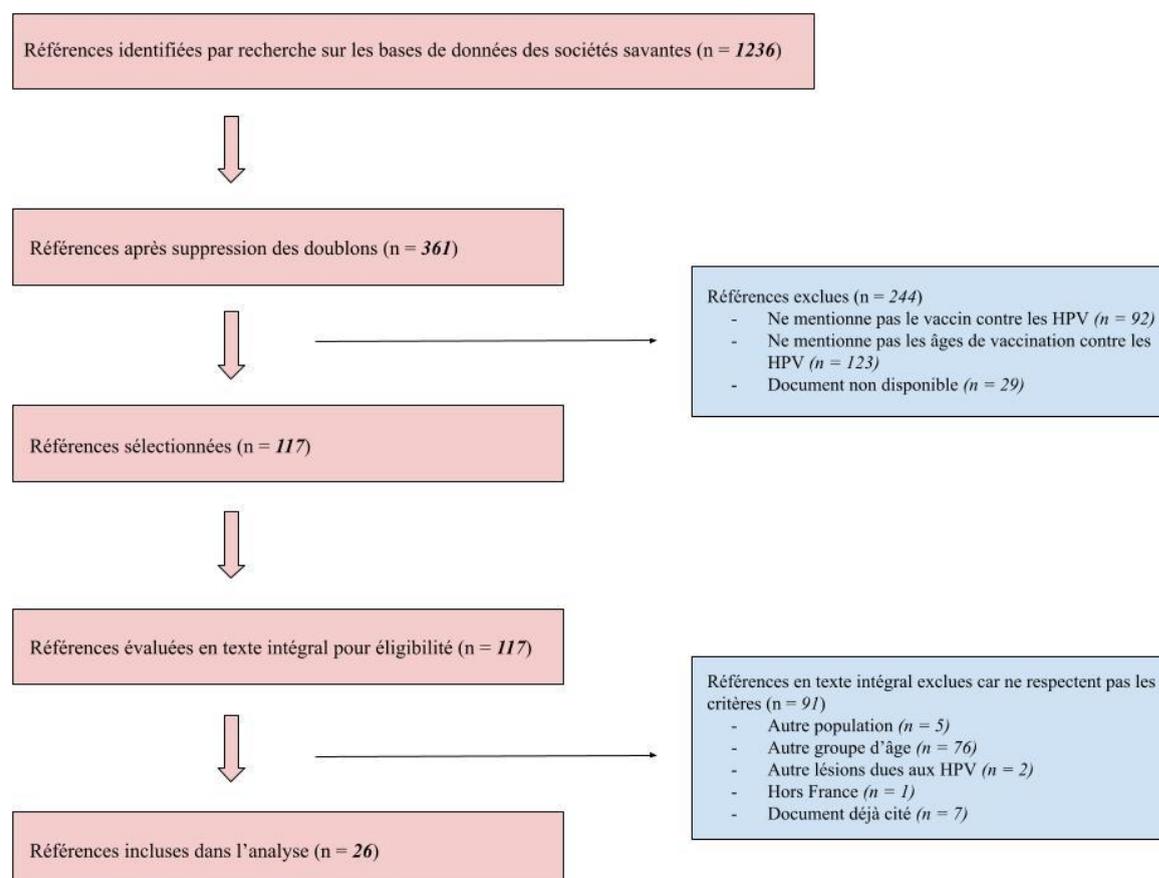


Tableau 1. Références incluses dans l'analyse

<p>HAS</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons, 16/12/19</i>¹³ 2. <i>GARDASIL - GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé), 05/03/20</i>²² 3. <i>CERVARIX (protéine L1 de Papillomavirus humain de type 18 (HPV) (recombinant, ad...), 12/03/20</i>²³ 4. <i>Quelle place pour le vaccin Papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ?, 24/09/07</i>²⁴ 5. <i>Commission de la transparence - Réunion du 13 septembre 2017, 13/09/17</i>²⁵ 6. <i>Cancer du col de l'utérus - Dossier de presse, 15/11/10</i>²⁶
<p>HCSP</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains, 10/02/17</i>¹⁴ 2. <i>Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination, 28/09/12</i>²⁷ 3. <i>Actualité et dossier de santé publique n°63, 06/08</i>⁵ 4. <i>Groupe de travail sur la vaccination contre le papillomavirus, 23/03/07</i>⁷ 5. <i>Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus, 21/10/11</i>²⁸ 6. <i>Vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans, 17/12/10</i>²⁹ 7. <i>Avis du comité technique des vaccinations relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, 09/03/07</i>³⁰
<p>CNGOF</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Le vaccin HPV en 2011 en France et dans le monde, 10/12/10</i>³¹ 2. <i>Le point sur la vaccination HPV en France et en Europe , 2014</i>³² 3. <i>Quelles recommandations du CNGOF pour le vaccin et le dépistage demain ?, 12/12/2007</i>³³ 4. <i>Vaccins HPV : y a-t-il des effets secondaires ?, 03/12/08</i>³⁴ 5. <i>Qui faut-il vacciner contre le papilloma virus ?, 12/12/07</i>³⁵ 6. <i>Prévention du cancer du col de l'utérus, 12/12/07</i>³⁶ 7. <i>Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination, 04/13</i>³⁷ 8. <i>Actualités : comment améliorer la couverture vaccinale ?, 09/12/09</i>³⁸ 9. <i>La révolution du vaccin HPV, 12/05/07</i>³⁹
<p>SPILF</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Edition 2019 - Journée nationale du groupe Vaccination-Prévention, 22/05/19</i>¹⁰ 2. <i>8ème réunion du groupe vaccination prévention de la SPILF, 06/04/16</i>² 3. <i>Journée National d'Infectiologie 13-posters, 2013</i>⁴⁰ 4. <i>4ème Réunion du groupe prévention de la SPILF, 29/03/12</i>⁴¹

Arguments en faveur de la vaccination des femmes de 19 à 26 ans

Données pharmacologiques

Parmi les patientes âgées de 16 à 26 ans présentes dans les études de phase clinique du Gardasil®, une analyse en sous-groupe a été réalisée sur les 2617 patientes anciennement infectées aux HPV présents dans le vaccin. Cette analyse met en évidence une efficacité de 100% sur la prévention des lésions HSIL et AIS dues au HPV et 16 et 18, en cas de schéma vaccinal complet. Dans l'étude FUTURE II, une des études de phase clinique du Gardasil®, l'efficacité rapportée en per protocol est de 98% (chez les femmes jamais infectées, après un schéma vaccinal complet).^{31, 33, 35, 36} J.-J. Baldauf, pour le CNGOF, suppose qu'il existerait un bénéfice individuel à vacciner les femmes anciennement infectées. Il ajoute que la vaccination permettrait en plus la protection contre les autres HPV que la patiente n'aurait pas rencontré. L'auteur nuance cependant son propos devant le faible effectif de cette analyse en sous-groupe.^{33, 36}

Dans l'étude FUTURE I, une des études de phase clinique III du Gardasil®, on retrouve une efficacité du vaccin dans la population en ITT entre 55 et 73%. Mergui et al. considèrent ce résultat comme satisfaisant, dans la mesure où il représente une efficacité supérieure au placebo.³⁵

Une étude randomisée en double aveugle sur l'efficacité du Cervarix®, chez les femmes de 25 ans ou plus, est publiée par Wheeler et al. dans le Lancet en 2016. Elle analyse l'efficacité vaccinale sur la prévention des lésions du col dues aux HPV 16 ou 18 (ASCUS, LSIL, HSIL) chez 5778 femmes. L'efficacité retrouvée se situe entre 50 et 70%, selon les groupes d'âges, même en incluant les femmes ayant déjà eu une infection à ces HPV.¹⁰

Une étude randomisée, réalisée par Munoz et al. pour le Lancet, porte sur l'efficacité du Gardasil® chez 3819 femmes âgées de 24 à 45 ans. L'efficacité porte sur l'infection à papillomavirus et sur la présence de lésions du col ou génitales. Parmi les femmes non infectées par les 4 HPV ciblés, cette étude met en évidence après un suivi de 2 ans une efficacité de 90,5% en PP pour ce vaccin. J.-J. Baldauf conclut qu'au vu de ces résultats il serait pertinent de vacciner les femmes de plus de 24 ans si elles ne sont pas infectées.^{31, 44}

J.-J. Baldauf mentionne également une étude réalisée au Costa Rica, sur 7046 femmes. Cette étude analyse le taux d'infection à HPV 16, 18 et 31 parmi des femmes naïves d'infection et des femmes présentant déjà des anticorps pour ces papillomavirus. Après un suivi de 5 à 7 ans, les résultats de cette étude mettent en évidence un taux d'infection équivalent dans les deux groupes. L'auteur conclut que le vaccin Gardasil® a un effet protecteur supplémentaire par rapport à l'immunité naturelle qui ne semble pas prévenir d'une ré-infection.³¹ (Tableau 2)

Données économiques

Les autorisations de mise sur le marché européennes se basent sur les études de phase clinique des vaccins pour établir les tranches d'âges des recommandations vaccinales. Elles prennent également en compte les données épidémiologiques d'infections à papillomavirus, notamment la faible proportion de co-infection : risque d'infection concomitante à HPV 16 et 18 à 0,5%. De ces données découlent une AMM de 9 à 26 ans.^{31, 36} C. Clavel, pour la SPILF, mentionne comme exemple les recommandations des sociétés

américaines. Le Centers for Disease Control and Prevention recommande une vaccination universelle de 9 à 26 ans depuis 2011 et le Food and Drug Administration approuve le Gardasil 9 ® jusqu'à 45 ans. ¹⁰

Selon plusieurs auteurs, la proportion de femmes infectées étant croissante avec l'âge, la vaccination des femmes de plus de 23 ans tiendrait plutôt d'une stratégie individuelle de prévention. ^{31, 36} (Tableau 2)

Données épidémiologiques

Les études de portage des papillomavirus retrouvent un risque de co-infection aux HPV 16 et 18 de 0,5%. ³⁶

La consultation de prescription du vaccin anti-HPV peut être réalisée au cours d'une consultation de prévention en matière de vie sexuelle. Des informations sur la contraception et la prévention des IST peuvent être délivrées au cours de cette consultation. Genevois et al. pensent que ces informations seraient mieux reçues par de jeunes adultes car ils se sentiraient plus concernés par cette problématique que des pré-adolescents. ⁴⁰ (Tableau 2)

Arguments en défaveur de la vaccination des femmes de 19 à 26 ans

Données pharmacologiques

L'étude FUTURE II porte sur l'efficacité du Gardasil ® dans la prévention des lésions HSIL et AIS parmi 12167 femmes. L'analyse per protocol, concerne les femmes qui n'ont jamais contracté le HPV 16 ou 18 et qui ont reçu toutes les doses de vaccin. Dans cette analyse, l'efficacité du vaccin en prévention des lésions cervicales dues aux HPV 16 et 18 est de 98%. L'analyse en intention de traiter concerne toutes les femmes, peu importe leur statut infectieux pour les HPV 16 ou 18 et peu importe le nombre de doses qu'elles ont reçues. Dans cette analyse, l'efficacité du Gardasil ® est de 44%. Chez les patientes vaccinées, avec une infection ancienne aux HPV 16 ou 18, la réduction du nombre de lésions est de 100%. Pour les patientes ayant une infection récente, la réduction de ces lésions est de 10,6% et pour les patientes qui présentent une infection persistante la réduction est de 1,2%. (Annexe 19) ^{2, 5, 7, 24, 27, 28, 31, 32, 33, 36} En ce qui concerne les lésions dues à tout type de HPV, l'analyse en intention de traiter retrouve une efficacité du Gardasil ® à 18%. Dans cette analyse, si on prend seulement en compte les femmes non infectées préalablement, l'efficacité est de 27%. ³⁶ Les recommandation de vacciner avant le début de la vie sexuelle découlait de ces résultats ^{35, 36, 38} En ce qui concerne le Gardasil 9 ®, aucun bénéfice sur la prévention des lésions dues aux 5 sérotypes supplémentaires n'a été mis en évidence dans l'analyse en intention de traiter (qui incluait les femmes précédemment infectées). ²²

Des études d'immunogénicité ont été réalisées pour les vaccins anti-HPV afin de comparer la vaccination des jeunes filles de 9-15 ans et des femmes de 16-26 ans. Une étude sur la séroconversion avec le Gardasil ® met en évidence des taux d'anticorps non inférieurs dans le groupe 9-15 ans comparé au groupe plus âgé. ²⁴

Une étude sur le Cervarix ® compare le taux d'anticorps après un schéma vaccinal à 3 doses dans des groupes d'âge identique à l'étude précédente, le dosage des anticorps

étant réalisé 7 mois après la troisième dose. Cette étude met en évidence que le taux d'anticorps est 2 fois plus élevé dans le groupe le plus jeune.²³

Une autre étude compare les taux d'anticorps obtenus après une vaccination à 2 doses dans le groupe 9-15 ans à ceux obtenus après une vaccination à 3 doses dans le groupe 16-26 ans. Dans cette étude, les taux d'anticorps sont plus élevés dans le groupe 9-15 ans.¹⁴ (*Tableau 2*)

Données économiques

En 2007, une analyse coût-efficacité compare l'extension du rattrapage vaccinal aux femmes de 15-26 ans par rapport aux recommandations vaccinales initiales (avec un rattrapage vaccinal de 15 à 23 ans). Cette analyse prend en compte les femmes non infectées avant la vaccination, avec une couverture vaccinale de 80%. Avec cette modélisation, la mortalité par cancer du col de l'utérus évolue de 35% avec le rattrapage initial à 32,2% avec le rattrapage de 15 à 26 ans. Les auteurs concluent que cet élargissement de la cible vaccinale a un impact léger sur la mort par cancer du col de l'utérus.^{7,31}

Si la vaccination était étendue aux femmes de 19 à 26 ans, elle correspondrait à un rattrapage vaccinal et il faudrait 3 doses pour un schéma vaccinal complet. Le coût de la vaccination (consultations et vaccins) est moins important si la vaccination est effectuée dans les limites de l'indication vaccinale comme il ne faut que 2 doses. Le coût de la vaccination anti-HPV en rattrapage représente un coût supplémentaire pour la sécurité sociale, les mutuelles voire le patient s'il a un reste à charge.³¹ (*Tableau 2*)

Données épidémiologiques

Entre 2007 et 2009, la couverture vaccinale des jeunes filles de 15 ans avec un schéma complet était de 35,6%, et diminuait à chaque tranche d'âge jusqu'à 1,8% chez les femmes de 23 ans.^{23,31} Les données de couverture vaccinale recueillies en 2015, pour les cohortes nées entre 1998 et 2000, rapportent que la vaccination est surtout initiée aux âges de la recommandation (14 ans jusqu'en 2012 puis de 11 à 14 ans) plutôt qu'aux âges de rattrapage vaccinal. (*Annexe 20*)^{14,27,31} La proportion de femmes de 15 ans ayant reçu une dose augmente depuis 2015 (19,4% à 29,4% en 2018). La proportion des femmes de 16 ans ayant reçu un schéma complet diminue progressivement entre 2010 et 2015 où elle passe de 25,9% à 13,2%. Depuis le taux augmente mais reste inférieur à celui de 2010 avec un taux à 23,7% en 2018. (*Annexe 21*)¹³ En 2007, la couverture vaccinale, avec un schéma complet, des femmes de 19 à 23 ans est inférieure à 10%.²⁷

L'incidence de l'infection à papillomavirus, dans les premières années de la vie sexuelle, est étudiée par Collins en 2002. Il met en évidence que dans les 3 ans après les premiers rapports, la moitié des femmes présente une infection à HPV à haut-risque. Le temps médian de détection du HPV est à 3 mois après le premier rapport, donc la majorité des infections a lieu au tout début de la vie sexuelle. En ce qui concerne, l'infection à HPV 16 et 18, 15% des femmes auront été en contact dans les deux premières années de leur vie sexuelle. Le pic de prévalence du portage à papillomavirus se situe entre 20 et 24 ans avec un taux de 22,8%. L'incidence diminue nettement à partir de 35 ans.^{33,35}

L'étude de l'âge lors du premier rapport sexuel met en évidence que les jeunes ont des rapports de plus en plus précoces. La proportion de jeunes femmes ayant déjà eu des rapports à l'âge de 15 ans augmente de 6,3% en 2005 à 14,1% en 2010. ^{22, 37}

Un des principaux freins à la vaccination anti-HPV, pour les patients, est la crainte qu'elle provoque une maladie auto-immune. La probabilité de développer une maladie auto-immune augmente avec l'âge. Afin d'éviter, un risque d'association purement temporelle, J.-J. Baldauf préconise de ne pas vacciner les jeunes femmes mais plutôt les adolescentes. ³⁴ (*Tableau 2*)

Tableau 2. Répartition des arguments en faveur ou défaveur de la vaccination des femmes de 19 à 26 ans parmi les références sélectionnées

Références numérotées	En faveur	En défaveur	Ne se prononce pas
Référence HAS n°1 ¹³		•	
Référence HAS n°2 ²²		•	
Référence HAS n°3 ²³		•	
Référence HAS n°4 ²⁴		•	
Référence HAS n°5 ²⁵			•
Référence HAS n°6 ²⁶			•
Référence HCSP n°1 ¹⁴		•	
Référence HCSP n°2 ²⁷		•	
Référence HCSP n°3 ⁵		•	
Référence HCSP n°4 ⁷		•	
Référence HCSP n°5 ²⁸		•	
Référence HCSP n°6 ²⁹			•
Référence HCSP n°7 ³⁰			•
Référence CNGOF n°1 ³¹	•	•	
Référence CNGOF n°2 ³²		•	
Référence CNGOF n°3 ³³	•	•	
Référence CNGOF n°4 ³⁴		•	
Référence CNGOF n°5 ³⁵	•	•	
Référence CNGOF n°6 ³⁶	•	•	
Référence CNGOF n°7 ³⁷		•	
Référence CNGOF n°8 ³⁸		•	
Référence CNGOF n°9 ³⁹			•
Référence SPILF n°1 ¹⁰	•		
Référence SPILF n°2 ²		•	
Référence SPILF n°3 ⁴⁰	•		
Référence SPILF n°4 ⁴¹			•

Discussion

Dans cette revue des guidelines, j'ai mis en évidence l'intérêt d'une stratégie individuelle de vaccination anti-HPV chez les femmes de 19 à 26 ans. Les jeunes filles ont des rapports de plus en plus précoces mais il reste 33,2 % de femmes vierges ou débutant leur vie sexuelle à 19 ans. Les analyses du portage des papillomavirus retrouvent une majorité d'infections dans les premières années après le début de la vie sexuelle. Ces données montrent une faible probabilité de co-infection par deux HPV à haut-risque. L'efficacité du vaccin chez les femmes qui n'ont jamais eu de rapport sexuel ou qui n'ont jamais été infectées est prouvée depuis longtemps, même chez les femmes de 19 à 26 ans. Les vaccins ont un pouvoir immunogène plus important que l'immunité naturelle et ils protègent contre les autres sérotypes d'HPV que la patiente n'aura pas rencontré. Pour les femmes avec un antécédent d'infection à papillomavirus, il faut regarder les analyses en intention de traiter des différentes études d'efficacité vaccinale. Les résultats retrouvés pour le Gardasil® et le Cervarix® sont concordants avec une efficacité en ITT entre 50 et 70% pour la prévention des lésions du col de l'utérus. Ces résultats sont inférieurs à l'efficacité retrouvée chez les femmes jamais infectées, mais ils ne sont pas négligeables pour autant. Je pense qu'il serait intéressant d'envisager, au titre du bénéfice individuel, une vaccination des femmes qui débutent leur vie sexuelle après 19 ans. Soit elles n'ont jamais contracté d'infection à HPV et on sait que le vaccin est efficace à plus de 98%. Soit elles ont déjà été en contact avec un papillomavirus et on sait que le vaccin a une efficacité de 50 à 70% dans ces cas-là.

En 2020, j'ai commencé un travail de recherche sur les données du papillomavirus et de la vaccination. Il était d'abord destiné à la rédaction d'un mémoire sur l'efficacité anti-cancérologique du vaccin anti-HPV, réalisé dans le cadre d'un DIU de gynécologie obstétrique. Pendant ces recherches, j'ai notamment constaté que de nombreux pays développés proposent le vaccin anti-HPV aux femmes jusqu'à 26 ans. Je n'ai trouvé que peu de données sur la vaccination anti-papillomavirus des femmes de 19 à 26 ans en France. D'après l'agence bibliographique de l'enseignement supérieur, la question de l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux femmes de plus de 19 ans n'a jamais été traitée dans une autre thèse. La revue des recommandations me semblait être la méthode la plus adaptée pour traiter cette problématique. Ce travail regroupe des données issues de toutes les spécialités médicales en lien avec les infections à papillomavirus et la vaccination. La société savante principale de chaque spécialité a été choisie afin que les arguments recueillis aient le meilleur niveau de preuve possible. J'ai décidé d'utiliser la méthode Prisma, conçue pour les revues de la littérature, afin que mon travail soit le plus rigoureux possible. J'ai adapté la grille Prisma pour qu'elle corresponde à une revue de guidelines. Toutes les recherches et les sélections de données ont été effectuées à deux reprises afin d'éviter une erreur de tri ou un oubli.

Le principal point faible de mon travail est que je n'ai pas pris en compte le niveau de preuve dans le tri des références recueillies. Il n'existe pas de grille d'évaluation correspondant au type de documents sélectionnés. Les références sont toutes analysées sur un même niveau de preuve, ce qui crée un biais de confusion. En effet, les sources issues de la HAS et la HCSP sont des travaux réalisés par des comités de plusieurs médecins missionnés. Ces documents font autorité dans le milieu médical notamment grâce à leur exhaustivité. Les références sélectionnées issues du CNGOF et du SPILF

correspondent à des articles publiés par un médecin spécialiste. Ces documents sont des articles destinés notamment à leurs collègues de spécialité. Ils évoquent le point de vue d'un médecin sur un sujet, ce qui pourrait créer un biais de confirmation. Ceci pourrait limiter leur niveau de preuve et donc la possibilité de les comparer aux documents de la HAS et de l'HCSP. Dans cette thèse, le fait que la recherche pour l'INC se soit limitée aux "Articles et dossiers thématiques" constitue un biais de sélection. Avec cette recherche, je m'attendais à trouver plus d'arguments différents à propos de la vaccination anti-HPV des femmes de 19 à 26 ans. La majorité des arguments mis en avant dans les documents correspond à des données pharmacologiques, et notamment aux études d'efficacité vaccinale initiale du Gardasil®. Ces données ont été reprises aussi bien pour les arguments en faveur que pour les arguments en défaveur de la vaccination. Il y a peu d'éléments mis en avant dans la catégorie économique alors que c'est un facteur important à prendre en compte. Quand on regarde l'année de publication des références sélectionnées, on peut voir que la majorité d'entre elles a été publiée il y a plus de 10 ans. Plus de la moitié des documents recueillis correspondent à la période entre l'initiation du vaccin et la révision de l'âge vaccinal. L'éventualité d'un élargissement de la vaccination chez les femmes n'a pas été envisagée depuis longtemps.

L'étude médico-économique de Lévy-Bruhl et al., mentionnée dans deux documents de la recherche, a été réalisée à la demande de l'Institut de Veille Sanitaire en 2007. Le critère de jugement principal correspond aux lésions du col de l'utérus. Le vaccin étudié protège contre les HPV 16 et 18, l'étude est donc transposable au Gardasil® et au Cervarix®. Le programme de vaccination analysé correspond aux recommandations initiales à savoir une vaccination à 14 ans. Dans cette étude, il est question de l'intérêt d'un rattrapage de 15 à 26 ans par rapport à la seule vaccination des jeunes filles de 14 ans. Afin de limiter les biais de confusion, les auteurs ont adapté les données de spécificité et de sensibilité du frottis cervico-utérin aux données françaises. Ils ont également corrigé les variables épidémiologiques du modèle de Myers pour les adapter aux données de sexualité de plusieurs enquêtes françaises. L'étude met en évidence une amélioration de 2,8% sur la mortalité par cancer du col de l'utérus grâce à un rattrapage vaccinal jusqu'à 26 ans, avec une couverture vaccinale de 80%. Si la couverture vaccinale est de 30%, la diminution de la mortalité chute à 1,1% grâce au rattrapage jusqu'à 26 ans. En ce qui concerne l'efficacité sur les HSIL avec le rattrapage, la diminution serait de 1,6% avec une couverture vaccinale à 80% et de 0,6% avec une couverture à 30%. Pour rappel, la couverture vaccinale des jeunes filles de 15 à 18 ans est de 43,6% en 2021. On peut constater que le bénéfice est plutôt faible avec des données de couverture vaccinale proches de celles qu'on connaît.⁴³ Ces chiffres sont probablement dus au fait que la vaccination serait proposée à toutes les femmes de 19 à 26 ans. En reprenant les chiffres précédents sur la sexualité, les 2/3 d'entre elles auraient déjà eu des rapports et donc une exposition à plusieurs HPV. On sait que la vaccination est moins efficace dans ce cas là.

Dans l'article réalisé par Baldauff et al. pour le CNGOF en 2011³¹, les cinq auteurs évaluent plusieurs possibilités d'extension vaccinale. Leurs analyses reposent sur plusieurs études d'efficacité vaccinale, d'économie et de données d'épidémiologie. Par exemple, ils mentionnent une étude randomisée, réalisée par Munoz et al. et publiée dans le Lancet, chez des femmes de 24 à 45 ans qui n'étaient pas précédemment infectées par un papillomavirus. Celle-ci montre une efficacité vaccinale de 90,5% après un suivi de 2 ans. L'efficacité porte sur l'infection à papillomavirus et sur la présence de lésions du col ou génitales.⁴⁴ Une autre étude, sur 18174 femmes, met en évidence une efficacité du Gardasil

® de 100% en prévention des CIN1+, chez 2617 femmes anciennement infectées qui ont donc clairé le virus. ⁴⁵ Les conclusions apportées par les auteurs sont similaires aux miennes. Pour la vaccination des femmes de plus de 23 ans (limite supérieure de 2011), les auteurs concluent qu'il pourrait s'agir seulement d'une stratégie vaccinale individuelle. Cependant selon eux, la vaccination devrait alors être à la charge de la patiente. Cette conclusion est seulement mentionnée dans les résultats de recherche, mais n'est pas envisagée dans les propositions finales visant à améliorer la vaccination anti-HPV en France. On peut noter qu'il existe un conflit d'intérêt de l'auteur principal de cet article avec deux des laboratoires fabriquant les vaccins. De plus, il n'est nulle part fait mention des niveaux de preuves des études scientifiques mentionnées.

Après des recherches sur Pubmed et Google scholar, je ne retrouve aucune autre étude, que celles déjà mentionnées, évaluant la vaccination contre le HPV des femmes de 19 à 26 ans.

Mon travail ne trouve qu'une étude économique mentionnant la vaccination anti-HPV des femmes de 19 à 26 ans. On voit que le bénéfice sur la mortalité du cancer du col de l'utérus ne serait que de 2,8% avec un programme de vaccination organisé jusqu'à 26 ans. Cibler les femmes qui n'ont jamais eu de rapport, ou les débute tout juste, devrait permettre d'améliorer ces chiffres. Cette analyse économique ne prend en compte que les lésions du col de l'utérus. L'intégration des autres cancers ano-génitaux pour lesquels les vaccins ont l'AMM permettrait d'améliorer le ratio coût-efficacité global.

L'association entre la vaccination et la sexualité avait constitué un frein auprès des parents au début des programmes de vaccination. Ici l'élargissement concernerait des jeunes femmes majeures, et la notion de sexualité et de prévention les concerne plus directement. Cela ne devrait donc pas constituer un frein, ou du moins pas autant que pour la vaccination des adolescentes.

Parmi les documents inclus dans l'analyse, aucun ne provient de l'INC. Ceci est probablement dû au fait que la recherche de l'INC a été limitée aux "Articles et dossiers thématiques".

Le vaccin recommandé aujourd'hui est le Gardasil 9 ® qui protège contre 5 autres types de HPV à haut-risque. Le coût des vaccins étant équivalent, une nouvelle étude médico-économique devrait mettre en évidence un meilleur rapport coût-efficacité.

Depuis janvier 2023, une étude est en cours au CHU de Nantes sur la vaccination des femmes de 16 à 26 ans contre le papillomavirus. Il s'agit d'une étude GSK de phase 1-2 multicentrique, randomisée, en aveugle pour l'observateur, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'immunogénicité d'un vaccin adjuvanté contre le papillomavirus. Comme cette étude est encore en cours, je n'ai pas pu recevoir plus d'informations à son propos.

Depuis l'initiation de cette thèse, des mesures ont été annoncées par le gouvernement afin d'améliorer la couverture vaccinale contre le HPV. Le 28 février 2023, le Président de la République a annoncé la mise en place d'une campagne de vaccination anti-papillomavirus gratuite dans les collèges. Les élèves de 5ème auront la possibilité s'ils sont volontaires de recevoir un schéma complet de vaccination. Cette expérimentation a déjà été réalisée dans la région Grand Est de 2020 à 2022 où elle a montré d'excellents résultats. La proportion d'adolescents de 5ème avec un schéma complet augmente de 9 à 27% et avec une seule dose de vaccin augmente de 14 à 31%. Cette campagne de vaccination concerne 800000 élèves par an.

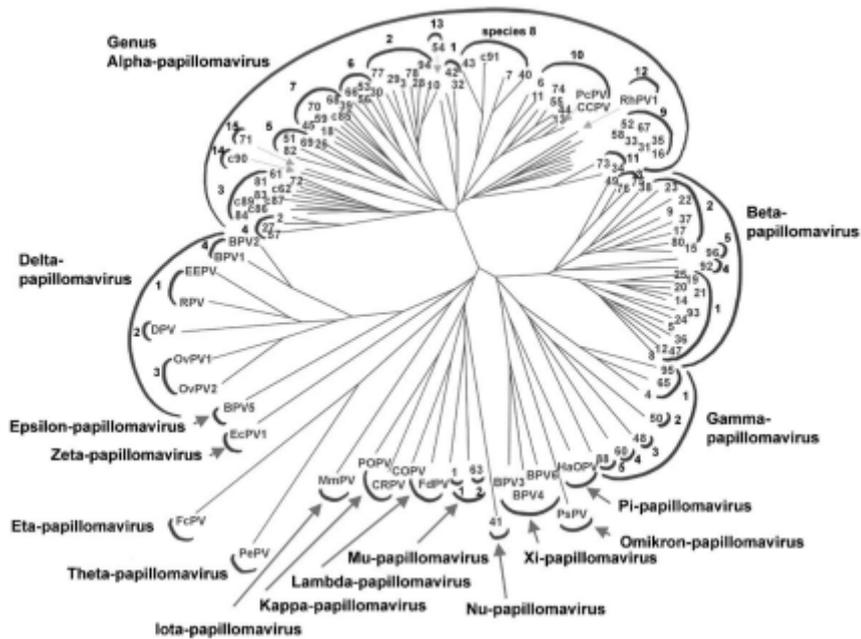
Pour faire suite à cette thèse, il pourrait-être intéressant d'évaluer si une stratégie individuelle de vaccination anti-papillomavirus des femmes de 19 à 26 ans serait coût-efficace. Cette vaccination pourrait concerner les femmes vierges, ou débutant tout juste leur vie sexuelle, qui représentent 33,2 % des femmes à 19 ans. Cela pourrait être intéressant en termes de bénéfice individuel tant que la couverture vaccinale des jeunes filles de 11 à 19 ans n'est pas suffisamment élevée.

Annexes

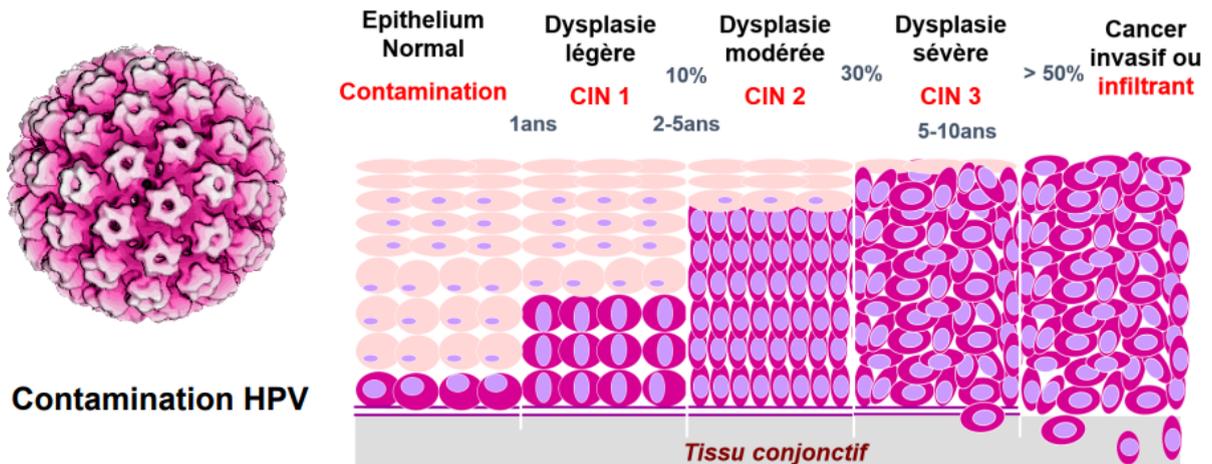
Annexe 1. Arbre phylogénétique des papillomavirus, Ethel-Michel De Villiers and all., Classification of papillomavirus, 2004 ¹

20

E.-M. de Villiers et al. / Virology 324 (2004) 17-27



Annexe 2. Lésions génitales liées à HPV : vers un dépistage viral plutôt que cytologique ? - Pr Henri-Jean Philippe ^{10, 11}



Contamination HPV

Annexe 3. Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN ¹²

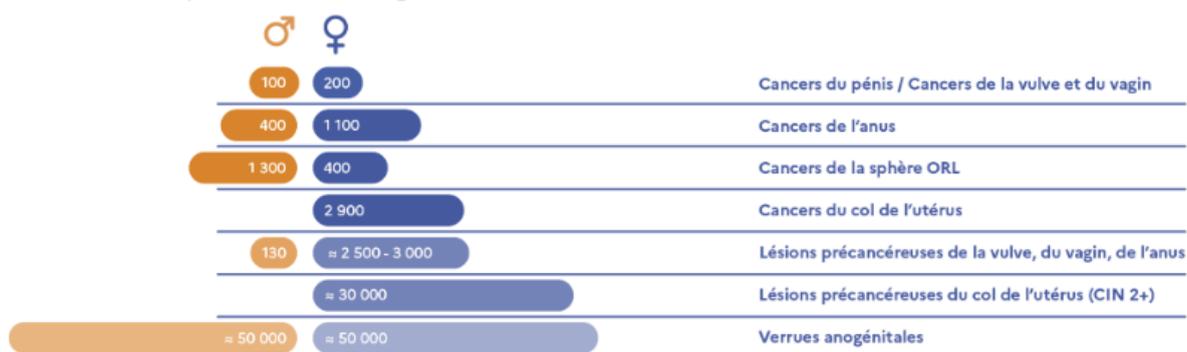
lésion	RéGRESSION	PERSISTANCE	PROGRESSION VERS UNE CIN SUPERIEURE	PROGRESSION VERS UN CANCER INVASIF
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	< 56%	-	> 12%

Annexe 4. Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield et al., 2018 ¹³

Cancers induits par les infections HPV	Hommes		Femmes	
	Nombre de cas attribuables aux infections HPV	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%)	Nombre de cas attribuables aux infections HPV	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%)
Col de l'utérus (C53)	—	—	2 917	100,0
Vulve et vagin (C51-52)	—	—	187	23,0
Anus (C21)	360	91,3	1 097	91,3
Pénis (C60)	90	26,8	—	—
Cavité orale (C02-06)	123	4,0	49	4,0
Oropharynx (C01, C09-10)	1 059	34,2	312	34,2
Larynx (C32)	121	4,0	17	4,0
Total des cas incidents de cancers HPV-induits (C00-97)	1 753	0,9	4 580	2,9

Annexe 5. Nombre de maladies HPV-induites chez les femmes et les hommes en France en 2015, Shield et al. Hartwig et al., 2015 ¹³

Nombre de maladies HPV-induites chez les femmes et les hommes en France en 2015 (d'après Shield et al., Hartwig et al., 2015).



Annexe 6. Tableau 1, Caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles en France, Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons, HAS¹³

	Quadrivalent (qHPV) Gardasil®	Bivalent (bHPV) Cervarix®	Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9
Fabricant	MSD vaccins	GSK	MSD vaccins
Type de vaccin	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP
Composition	HPV 6 : 20µg HPV 11 : 40µg HPV 16 : 40µg HPV 18 : 20µg	HPV 16 : 20µg HPV 18 : 20µg	HPV 6 : 30µg HPV 11 : 40µg HPV 16 : 60µg HPV 18 : 40µg HPV 31 : 20µg HPV 33 : 20µg HPV 45 : 20µg HPV 52 : 20µg HPV 58 : 20µg
Vecteur eucaryote pour la production de VLP	Cellules de levure Saccharomyces cerevisiae	Cellules d'insectes Trichoplusia ni Hi-5	Cellules de levure Saccharomyces cerevisiae
Adjuvant	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 225 µg	AS04 (hydroxyde d'aluminium : 500 µg + dérivé lipidique A purifié de Salmonella Minnesota : 50 µg)	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 500 µg
Date de 1 ^{re} AMM européenne	20/09/2006	20/09/2007	10/06/2015
Indications (AMM)	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques	Prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve du vagin et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques

Annexe 7. Suite du tableau 1, Caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles en France, Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons, HAS ¹³

	Quadrivalent (qHPV) Gardasil®	Bivalent (bHPV) Cervarix®	Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9
Recommandations selon le calendrier vaccinal 2019	<p>Avis du HCSP du 28 mars 2014 et du 19 février 2016 (1, 8)</p> <p>Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus avec un rattrapage de 14 à 19 ans révolus et des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH) ; et des personnes immunodéprimées aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus</p>	<p>Avis du HCSP du 20 février 2014 (9)</p> <p>Vaccinations des jeunes filles âgées de 11 à 19 ans révolus</p>	<p>Avis du HCSP du 19 février 2016 (1)</p> <p>Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage de 15 à 19 ans révolus et des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH) ; et des personnes immunodéprimées des deux sexes aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus</p>
Schéma vaccinal	<p>Vaccination initiée</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 11 et 13 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6 ; - entre 14 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6 ; - pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6 	<p>Vaccination initiée</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6 ; - entre 15 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois : M0, M1, M6 	<p>Vaccination initiée</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 à 13 mois ; - entre 15 ans et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6 ; - pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6
Remboursement	Oui, 65 %	Oui, 65 %	Oui, 65 %
Prix public (TTC) par dose	105,12 €	94,77 €	131,58 €

Annexe 8. Estimation de prévalence des génotypes d'HPV selon les lésions précancéreuses et les cancers. Tableau 3. Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains, Rapport HCSP, Février 2017. ¹⁴

Type de lésions	Génotypes HPV 16 et /ou 18 (%)*	Génotypes HPV 31/33/45/52/58 (%)*	Génotypes HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (%)*	Répartition géographique	Référence (commentaires)
Cancer du col de l'utérus (nota, 95% d'infection unique)	71%	18 %	90%	Données mondiales	13 (9000 cas)
	76%	ND	ND	Données européennes	14 (5500 cancers testés, distribution pour les 8 HPV les plus fréquents)
	66%	15%	81%	Données USA	15 (Distribution des 7 HPV les plus fréquents)
Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade, nota, 40% d'infections multiples	ND	ND	60 à 94%	Données Monde	13
	61%	ND	ND	Données européennes	14 (3200 CIN2/3, distribution des 8 HPV les plus fréquents)
	56% (47% si ajusté sur l'âge)	33% (communication personnelle)	81% (communication personnelle)	Données France	16

Annexe 9. Non-Inferiority Analysis: Comparison of 9vHPV versus qHPV Vaccine Efficacy Against HPV 16/18-Related Persistent Infection > 6 Months (+1 Month Visit Window), Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease - median follow-up of 40 months post dose 3 (Per-Protocol Efficacy Population) ¹⁶

Endpoint	9vHPV Vaccine (N=7,099)		qHPV Vaccine (N=7,105)		Difference in RRh (95% CI) (9vHPV - qHPV)
	Cases (Incidence) ¹	RRh ² (95% CI)	Cases (Incidence) ¹	RRh ³ (95% CI)	
HPV 16/18-Related Persistent Infection, Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease	47 (0.26)	93.5% (91.5%, 95.3%)	75 (0.41)	89.8% (87.0%, 92.0%)	3.8% (0.8%, 7.2%)

¹ Rate per 100 person-years at risk.
² Percent reduction in the historical placebo group incidence that was observed in the 9vHPV vaccine group, computed as 100x(1 - (9vHPV incidence/4.0)).
³ Percent reduction in the historical placebo group incidence that was observed in the qHPV vaccine group, computed as 100x(1 - (qHPV incidence/4.0)).
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
9vHPV = Nine-Valent Human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) Recombinant Vaccine; qHPV = Quadrivalent Human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine.
HPV = Human papillomavirus; RRh = Risk reduction relative to historical placebo (in percent).

Annexe 10. Summary of Efficacy Against HPV 31/33/45/52/58-Related Persistent Infection, Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease – median follow-up of 43 months post dose 3 (Per-Protocol Efficacy Analysis Population) ¹⁶

Disease Endpoint	Gardasil 9 N=7099		qHPV Vaccine N=7105		%Efficacy** (95% CI)
	n	Number of cases*	n	Number of cases*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer ^a	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS ^a	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months ^b	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months ^c	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap ^d Abnormality	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related cervical definitive therapy procedures ^e	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

^aThe PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within one year of enrolment, did not have major deviations from the study protocol, were naive (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 31, 33, 45,

Annexe 11. Réponses immunitaires de GARDASIL 9® (données agrégées) en termes de Moyenne géométrique des Titres d'anticorps mesurés par test cLIA au 7e mois dans la population de filles et garçons âgés de 9 à 15 ans, de femmes âgées de 16 à 26 ans vaccinée selon un schéma à 3 doses. ¹⁴

Population	N	n	MGT (IC à 95 %) mMU [‡] /mL
Anti-HPV 6			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2349	1744,6 (1684,7 ; 1806,7)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1055	2085,3 (1984,2 ; 2191,6)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4321	893,7 (873,5 ; 914,3)
Anti-HPV 11			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2350	1289,7 (1244,3 ; 1336,8)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1055	1469,2 (1397,7 ; 1544,4)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4327	669,3 (653,6 ; 685,4)
Anti-HPV 16			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2405	7159,9 (6919,7 ; 7408,5)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1076	8444,9 (8054,2 ; 8854,5)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4361	3159,0 (3088,6 ; 3231,1)
Anti-HPV 18			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2420	2085,5 (2002,2 ; 2172,3)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1074	2620,4 (2474,3 ; 2775,2)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4884	809,9 (789,2 ; 831,1)
Anti-HPV 31			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2397	1883,3 (1811,3 ; 1958,1)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1069	2173,5 (2057,0 ; 2296,6)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4806	664,8 (647,4 ; 682,6)
Anti-HPV 33			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2418	960,6 (927,5 ; 994,9)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1076	1178,6 (1120,9 ; 1239,4)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	5056	419,2 (409,6 ; 429,1)
Anti-HPV 45			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2430	728,7 (697,6 ; 761,2)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1079	841,7 (790,0 ; 896,7)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	5160	254,1 (247,0 ; 261,5)
Anti-HPV 52			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2426	978,2 (942,8 ; 1015,0)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1077	1062,2 (1007,2 ; 1120,2)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4792	382,4 (373,0 ; 392,0)
Anti-HPV 58			
Filles âgées de 9 à 15 ans	2805	2397	1306,0 (1259,8 ; 1354,0)
Garçons âgés de 9 à 15 ans	1239	1072	1545,8 (1470,6 ; 1624,8)
Femmes âgées de 16 à 26 ans	7260	4818	489,2 (477,5 ; 501,2)

¹⁴La population PPI incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans le temps définis, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude, répondant aux critères prédéfinis durant l'intervalle de temps entre la visite du 6^{ème} mois et celle du 7^{ème} mois, étant séronégatifs aux type(s) d'HPV concerné(s) (Types 6, 11, 16 et 18) avant la première dose, et pour les femmes âgées de 16 à 26 ans étant PCR- négatives aux types d'HPV concernés avant la première dose jusqu'à 1 mois après la troisième dose (7^{ème} mois).

[‡]mMU = milli-Merck unités

cLIA = compétitive Luminex Immunoassay

IC = intervalle de confiance

MGT = moyenne géométrique des titres

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe de vaccination qui a reçu au moins une injection

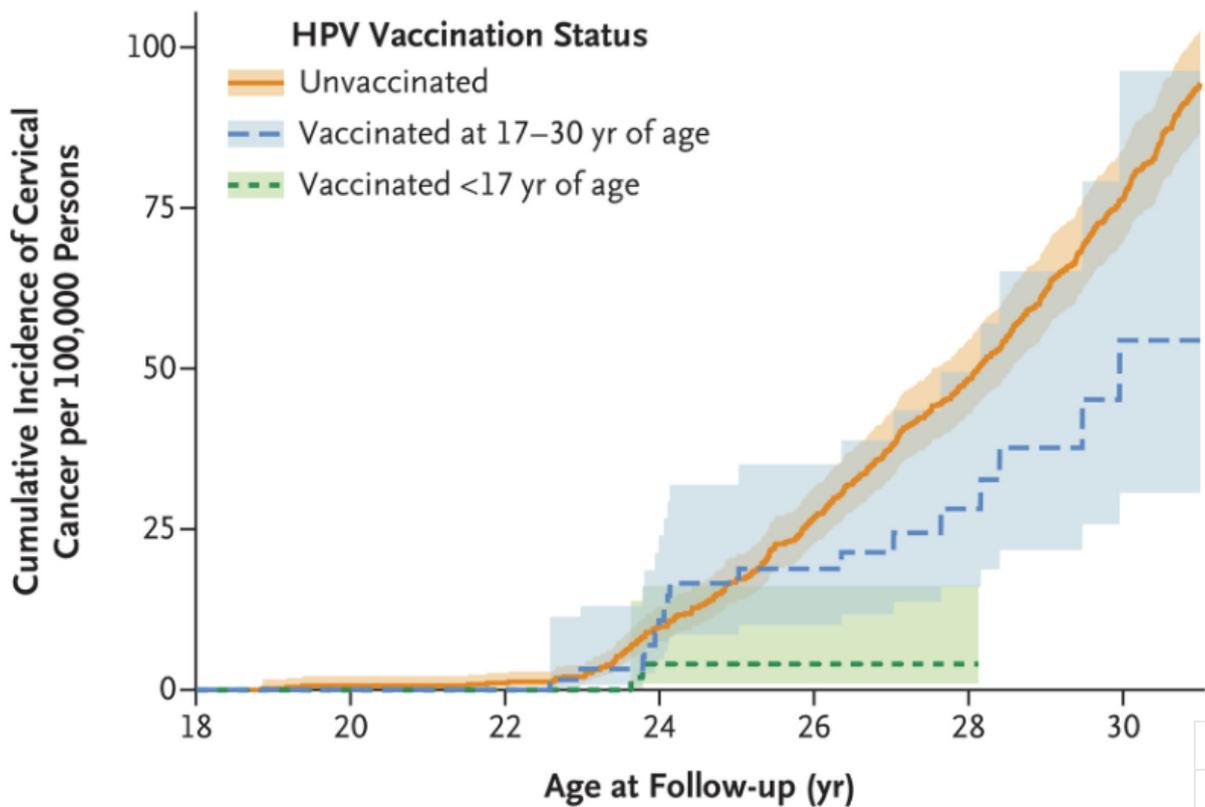
n = nombre de sujets contribuant à l'analyse

Annexe 12. HPV Vaccination and Invasive Cervical Cancer. ¹⁷

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)	Age-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)*
Unvaccinated	538	5.27 (4.84–5.73)	Reference	Reference
Vaccinated	19	0.73 (0.47–1.14)	0.51 (0.32–0.82)	0.37 (0.21–0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr				
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)	0.19 (0.05–0.75)	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)	0.64 (0.39–1.04)	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr				
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–0.73)	0.52 (0.29–0.94)	0.36 (0.18–0.61)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	5.16 (2.46–10.83)	0.50 (0.24–1.06)	0.38 (0.12–0.72)

* The adjusted incidence rate ratios were adjusted for age as a spline term with 3 degrees of freedom, county of residence, calendar year, mother's country of birth, highest parental education level, highest annual household income level, previous diagnosis in mother of CIN3+, and previous diagnosis in mother of cancers other than cervical cancer. The 95% confidence intervals were bias-corrected percentile confidence intervals that were estimated with the use of bootstrapping with a resampling frequency of 2000 times.

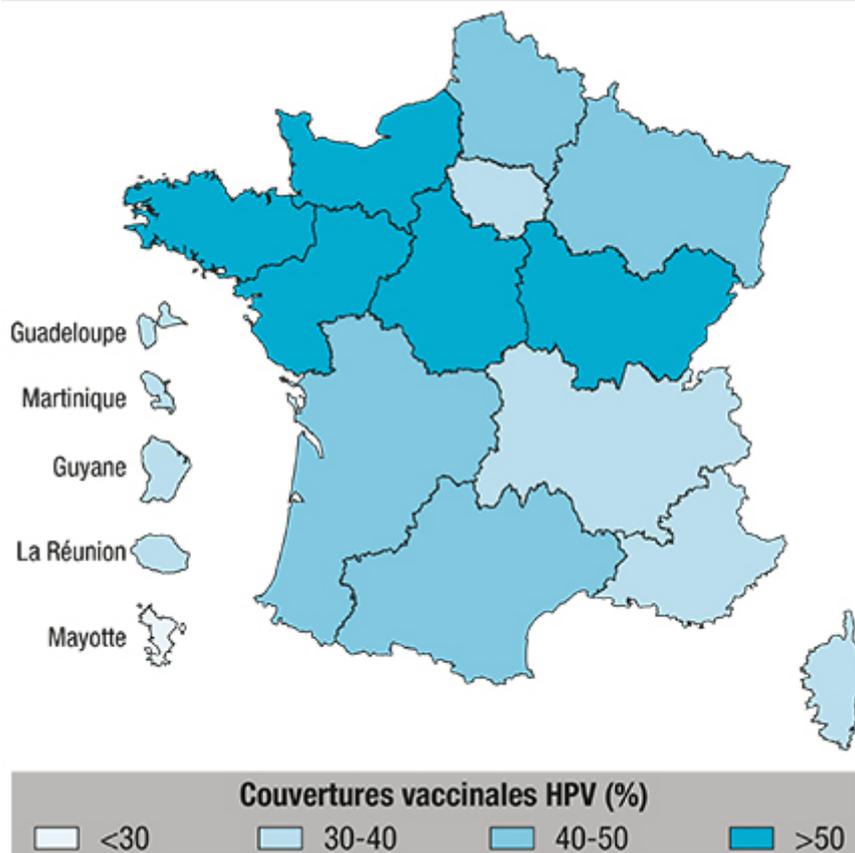
Annexe 13. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status. ¹⁷



Annexe 14. Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/22) ¹⁸

Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Couverture 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4	34,9	40,7	45,8	47,8
Couverture "Schéma complet" à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	27,9	32,7	37,4	41,5	-

Annexe 15. Couvertures vaccinales régionales contre les infections à papillomavirus humain (HPV) chez les filles âgées de 15 à 18 ans, Baromètre santé 2021, France métropolitaine (n=1 289) et DROM (n=406) ¹⁹



Annexe 16. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019 ¹³

Pays, référence, année	Année d'actualisation	Population ciblée	Type de programme	Couverture vaccinale
Allemagne Takla <i>et al.</i> , 2018 (35) Rieck <i>et al.</i> , 2018 (36) STIKO, 2017 (37)	2018	Garçons et filles de 9 à 14 ans et rattrapage de 15 à 17 ans	Cabinet médical	43 % chez les filles (2017)
Australie National Immunisation Program, 2019 (27) National HPV Vaccination Program Register, 2018 (28)	2013	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	80 % chez les filles et 76 % chez les garçons (trois doses à 15 ans en 2017)
Autriche Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, 2019 (31) Paul, 2016 (32)	2014	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage de 13 à 15 ans	Scolaire / centres publics	60-65 % chez les filles (2014)
Belgique KCE, 2019 (38) Conseil supérieur de la santé, 2017 (39) Vaccination-info, 2019 (40)	2019	Garçons et filles de 9 à 14 ans (11-12 ans en pratique) et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire / cabinet médical	Chez les filles, 90 % dans la communauté flamande (trois doses, 2016) et 36 à 50 % dans la communauté française (2017)
Canada NACI, 2017 (29) MSSS, 2018 (41) PHAC, 2019 (42)	2012	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	73 % chez les filles (14 ans, 2013) Variations en fonction des provinces et territoires, mais vaccination universelle recommandée dans l'ensemble du pays
Danemark Sundheds- og Ældreministeriet, 2018 (43)	2019	Garçons et filles de 12 ans	Cabinet médical	36 % chez les filles (deux doses, 2017). Chute de la couverture vaccinale des filles en 2015 (passant de

Annexe 17. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019 ¹³

Pays, référence, année	Année d'actualisation	Population ciblée	Type de programme	Couverture vaccinale
				90 % à 40 % dans certaines régions), dans un contexte de crise médiatique
Estonie Vaktsineeri, 2019 (44)	2019	Garçons et filles de 12 à 14 ans	Scolaire	—
États-Unis ACIP, 2011 (26) Markowitz <i>et al.</i> , 2018 (45) Novakovic <i>et al.</i> , 2018 (46)	2011	Garçons et filles de 11 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH	—	65 % pour une dose et 43 % pour trois doses chez les filles et 56 % pour une dose et 31 % pour trois doses chez les garçons (2016) Variations en fonction des États (de 46,9 % pour une dose en 2017 dans le Wyoming à 91,9 % dans le district de Columbia), mais vaccination universelle recommandée dans l'ensemble du pays
Finlande Finnish Institute for Health and Welfare, 2018 (47)	2019	Garçons et filles de 11 à 12 ans	Scolaire	—
France HCSP, 2016 (1)	2016	Filles de 11 à 14 ans et rattrapage de 15 à 19 ans révolus HSH jusqu'à 26 ans	—	21 % chez les filles (2016)
Israël Ministry of Health, State of Israel, 2019 (48)	2015	Garçons et filles de 13 ans à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	Variations en fonction des provinces, mais vaccination universelle recommandée dans l'ensemble du pays
Irlande HIQA, 2018 (49)	2019	Garçons et filles de 12-13 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	—
Italie Ministero della Salute, 2019 (50)	2017	Garçons et filles de 12 ans et rattrapage jusqu'à 49 ans	Cabinet médical	50 % chez les filles et environ 20 % chez les hommes (2016)
Norvège NIPH, 2018 (51)	2018	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	—

Annexe 18. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019 ¹³

Pays, référence, année	Année d'actualisation	Population ciblée	Type de programme	Couverture vaccinale
Nouvelle-Zélande New Zealand Ministry of Health, 2014 (52)	2017	Garçons et filles de 11-12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	—
Pays-Bas RIVM, 2018 (53)	—	Filles de 12-13 ans (discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours)	—	—
Royaume-Uni JCVI, 2018 (54) JCVI, 2017 (55) PHE, 2019 (56) PHE, 2018 (57)	2019	Garçons et filles de 12-13 ans et jusqu'à 45 ans pour les HSH	Scolaire	84 % chez les filles (trois doses, 2017-2018)
Suède Public Health Agency, 2017 (58) Public Health Agency, 2018 (59) Public Health Agency, 2017 (60)	—	Filles de 12-13 ans (discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours)	Scolaire	—
Suisse InfoVac, 2019 (61) Riesen et al., 2018 (62)	2015	Garçons et filles de 11 à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire / cabinet médical	Variations en fonction des cantons, mais vaccination universelle recommandée dans l'ensemble du pays

STIKO : Standing Committee on Vaccination ; KCE : Belgian Health Care Knowledge Centre ; NACI : National Advisory Committee on Immunization ; MSSS : Ministère de la santé et des services sociaux ; PHAC : Public Health Agency of Canada ; ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices ; HCSP : Haut conseil de la santé public ; HIQA : Health Information and Quality Authority ; NIPH : Norwegian Institute of Public Health ; RIVM : National Institute for Public Health and the Environment ; JCVI : Joint Committee on Vaccination and Immunisation ; PHE : Public Health England

Annexe 19. résultats chez les patientes non naïves des essais de phase III du vaccin quadrivalent (Future II), tableau IV. ³³

CIN2/3 ou AIS à HPV16/18	Vaccin (n = 6087)		Placebo (n = 6080)		Réduction
	n	Cas	n	Cas	
PCR - / Séro +	498	0	524	4	100 %
PCR + / Séro -	423	33	402	35	10,6 %
PCR + / Séro +	298	47	332	52	1,2 %

PCR : présence (+) ou non (-) d'HPV 16 et 18 au niveau du col. Séro : présence (+) ou absence (-) d'anticorps sériques contre HPV 16 et 18. Les sujets :
 - PCR - / Séro + sont des patientes infectées anciennes ayant a priori « clairé » le virus
 - PCR + / Séro - sont des patientes infectées récentes
 - PCR + / Séro + sont des patientes infectées anciennes persistantes.

Annexe 20. Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose, selon l'âge à la vaccination (date anniversaire) et la cohorte de naissance, tableau 14
14

	Cohorte 1998 (N = 2827)	Cohorte 1999 (N=2936)	Cohorte 2000 (N=3331)
Année des 10 ans	0,1%	0,0%	0,1%
Année des 11 ans	0,0%	0,1%	0,0%
Année des 12 ans	0,3%	0,3%	2,6%
Année des 13 ans	2,9%	5,2%	8,9%*
Année des 14 ans	16,8%*	13,6%*	8,7%*
Année des 15 ans	8,9%	7,0%	3,0%
Année des 16 ans	4,5%		

* Age recommandé pour la vaccination en routine

Source EGB, mise à jour au 31/12/15.

Annexe 21. Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et schéma complet d'après Fonteneau et al, tableau 2¹³

Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Couverture vaccinale pour une dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4
Couverture vaccinale selon le « schéma complet » à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	-

Bibliographie

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 juin 2004;324(1):17-27.
2. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Réunion prévention de la spilf 2015 [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/edition-2016.html>
3. Effect of HPV-16 vaccination [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/2016avr-jgvps-iheard-vaccinhpv.pdf>
4. Institut National du Cancer. Agents infectieux - Facteurs de risque et de protection [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux>
5. HCSP. adsp n° 63 - Prise en charge des maladies cardiaques [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/adsp?clef=103>
6. Isabelle Heard. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus. ADSP n°63; 2008.
7. Comité Technique des Vaccinations, Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. 2007.
8. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Chapitre 17 Item 287 – UE 9 – Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/24-ch17-157-168-9782294715518-cancer.html>
9. Institut National du Cancer. Quelques chiffres - Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Quelques-chiffres>
10. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Edition 2019 - Journées annuelles du groupe vaccination & prévention - [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/edition-2019.html>
11. Philippe PHJ, Marchetta DJ, Angers C. Frottis Cytologique ou Test HPV pour le dépistage des cancers du col utérin.

12. Ostör AG. *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*. *Int J Gynecol Pathol*. avr 1993;12(2):186-92.
13. Haute Autorité de Santé. *Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]*. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-l-a-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
14. HCSP. *Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]*. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>
15. Institut National du Cancer. *Dépistage du cancer du col de l'utérus - Dépistage et détection précoce [Internet]*. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
16. Gardasil 9 - CHMP AR, European Medicines Agency [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf
17. Lei et al. *HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer | NEJM [Internet]*. 2020 [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917338>
18. Santé Publique France. *Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]*. 2023 [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
19. Santé Publique France. *Couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain des filles âgées de 15 à 18 ans et déterminants de vaccination, France, 2021 [Internet]*. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/couverture-vaccinale-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-des-filles-agees-de-15-a-18-ans-et-determinants-de-vaccination-france-2021>
20. Institut National du Cancer. *Les axes de la stratégie - Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [Internet]*. 2021 [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030/La-strategie-en-action/Les-axes-de-la-strategie>

21. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*. janv 2015;15(157):39-44.
22. Haute Autorité de Santé. GARDASIL - GARDASIL 9 (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983518/fr/gardasil-gardasil-9-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe
23. Haute Autorité de Santé. CERVARIX (protéine L1 de Papillomavirus humain de type 18 (HPV) (recombinant, ad...) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984934/fr/cervarix-proteine-l1-de-papillomavirus-humain-de-type-18-hpv-recombinant-ad
24. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour le vaccin Papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439986/fr/quelle-place-pour-le-vaccin-papillomavirus-humain-gardasil-dans-la-prevention-du-cancer-du-col
25. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Réunion du 13 septembre 2017 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792126/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-13-septembre-2017
26. Haute Autorité de Santé. Cancer du col de l'utérus [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_998815/fr/cancer-du-col-de-l-uterus
27. HCSP. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 sept [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
28. HCSP. Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 oct [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&clefdomaine=1&clefr=230&ar=r&menu=09>
29. HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 déc [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&clefdomaine=1&clefr=183&ar=a&menu=09>

30. HCSP. Avis du comité technique des vaccinations relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, 09/03/07 [Internet]. Paris : Haut Conseil de la Santé Publique; 2007 mar [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf
31. Baldauf et al. Le vaccin HPV en 2011 en France et dans le monde [Internet]. CNGOF; 2010 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/livres/2010_GM_677_baldauf.pdf
32. Voltzenlogel et al. Le point sur la vaccination HPV en France et en Europe [Internet]. CNGOF; 2014 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/2014/Mises%20%C3%A0%20jour%20en%20gyn%C3%A9cologie%20m%C3%A9dicale%202014/Partie%206_Colposcopie/Le%20point%20sur%20la%20vaccination%20HPV%20en%20France%20et%20en%20Europe.pdf
33. Leveque et al. Quelles recommandations du CNGOF pour le vaccin et le dépistage demain ? [Internet]. CNGOF; 2007 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/livres/2007_GM_193_leveque.pdf
34. Baldauf. Vaccins HPV : y a-t-il des effets secondaires ? [Internet]. CNGOF; 2008 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/livres/2008_GM_519_baldauf.pdf
35. Mergui et al. Qui faut-il vacciner contre le papilloma virus ? [Internet]. CNGOF; 2007 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/livres/2007_GM_187_mergui.pdf
36. Brun et al. Prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. CNGOF; 2007 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rpc_prev-K-col2007.pdf
37. CNGOF. Brèves du collège n°33 - Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. CNGOF; 2013. Disponible sur: <https://cngof.net/Publications-CNGOF/Breves/Breves/CNGOF-breves-33.pdf>
38. Heard et al. Vaccins HPV - Actualités : comment améliorer la couverture vaccinale ? [Internet]. CNGOF; 2009. Disponible sur: http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/livres/2009_GM_467_heard.pdf
39. CNGOF. Brèves du collège n°12 - La révolution du vaccin HPV [Internet]. CNGOF; 2007. Disponible sur: <http://www.cngof.net/Publications-CNGOF/Breves/Breves/CNGOF-breves-12.pdf>
40. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. JN1 2013 Posters [Internet]. 2013 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/jni13-posters.html>
41. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Réunion prévention de la spifl 2012 [Internet]. 2012 [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/edition-2012.html>
42. Santé Publique France. Santé sexuelle [Internet]. 2021 [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/sante-sexuelle>

43. Santé Publique France. *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*. Mars 2007 [Internet]. 2008 [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/modelisation-medico-economique-de-l-impact-de-l-organisation-du-depist>
44. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. *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*. 6 juin 2009;373(9679):1949-57.
45. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, 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*. *Hum Vaccin*. oct 2009;5(10):696-704.

Vu, le Président du Jury, Professeur Thibault THUBERT

Vu, le Directeur de Thèse, Docteur Gwénéolé PERON

Vu, le Doyen de la Faculté, Professeure Pascale JOLLIET

NOM : BUTON

PRÉNOM : CONSTANCE

Titre de Thèse : Arguments en faveur et en défaveur de l'ouverture de la vaccination contre le papillomavirus aux femmes jusqu'à 26 ans

RÉSUMÉ

Introduction : La vaccination anti-HPV est proposée dans de nombreux pays développés aux femmes de 19 à 26 ans. En France, elle n'est pas proposée aux femmes de cette tranche d'âge, alors que 33,2% des femmes de 19 ans n'ont jamais eu de rapport sexuel.

Méthode : Cette thèse a consisté en une revue des recommandations de bonne pratique à propos de la vaccination anti-HPV des femmes de 19 à 26 ans. L'étude a concerné les données des sociétés savantes médicales en rapport avec les infections à papillomavirus et les vaccins anti-HPV. La méthode Prisma a été utilisée.

Résultats : L'analyse a concerné 26 références obtenues à partir de la HAS, l'HCSP, la SPILF et le CNGOF. Les vaccins anti-HPV sont efficaces chez les femmes naïves d'infection à papillomavirus, et dans une moindre mesure chez les femmes ayant déjà été infectées. La vaccination contre les papillomavirus a une AMM européenne et des recommandations américaines d'administration jusqu'à 26 ans. La co-infection avec deux HPV à haut-risque est très peu probable (moins de 1%). La mise en place d'un rattrapage vaccinal généralisé à toutes les femmes jusqu'à 26 ans permettrait une baisse de 2,8% de la mortalité par cancer du col de l'utérus.

Discussion : Il existe un intérêt à vacciner contre les papillomavirus les femmes de 19 à 26 ans qui n'ont pas encore eu de rapport sexuel, dans le cadre de la prévention individuelle du cancer du col de l'utérus.

MOTS-CLÉS

Papillomavirus, HPV, vaccin, cancer du col de l'utérus, femme, 19 ans, 26 ans, France