



EUROGIN

INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY HPV CONGRESS
WWW.EUROGIN.COM

EUROGIN 2017- MARDI 9 OCTOBRE 2017

Amsterdam (RAI Congress Center)

WORKSHOP FRANCOPHONE INTERACTIF

La vaccination HPV à l'ère de l'organisation du dépistage

*Dix années d'expérience française dans le contexte
international - Un plan d'action*

Coordination : Joseph Monsonego

Modérateurs : Christine Clavel, Odile Launay

Programme du Workshop Francophone :

<http://eurogin.com/2017/images/doc/local-workshop-interactif.pdf>

Site web EUROGIN : www.eurogin.com

Ce séminaire a réuni les experts du domaine et les autorités de santé responsables des programmes de prévention du cancer du col de l'utérus, avec pour objectif de faire le point sur les 10 années d'expérience du dépistage et de la vaccination HPV en France. F. Hamers (Santé Publique, France) a dressé un **état des lieux du cancer du col en France** et fait le point sur les stratégies de contrôle de la maladie. On dénombre en France environ 3000 nouveaux cas annuels de CCU et 1100 décès. On enregistre depuis les années 2000 un ralentissement de la baisse de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus. La survie à 5 ans, de 63% (en 2005-2010) est, elle aussi, en régression. La France conjugue, d'une part, un dépistage majoritairement opportuniste (caractérisé par une couverture suboptimale et d'importantes disparités sociales et géographiques) et, d'autre part, l'une des couvertures vaccinales HPV les plus basses d'Europe (seulement 24% des françaises de 15 ans ont reçu 1 dose de vaccin HPV en 2016). L'une des réponses à cette situation est la **généralisation du dépistage**, dont l'évaluation et la mise œuvre ont été détaillées par S. Barré (INCa, France). Cette évolution fait suite la mise en place d'expériences pilotes, basées sur un système de courriers d'invitation et de relance et sur le suivi des femmes dépistées positives, ayant permis, en moyenne, un gain de 10 % de taux de couverture par site. Un modèle médicoéconomique a été réalisé par l'INCa pour de comparer la situation actuelle à plusieurs stratégies de dépistage organisé intégrant différents paramètres parmi lesquels les tests (cytologie, test HPV, double marquage immunochimique p16/Ki67) et les intervalles de dépistage (3, 5 et 10 ans). Les conclusions de ce modèle plaident pour la mise en place d'une organisation basée sur un système d'invitation/relance et un dépistage primaire fondé sur un test HPV tous les 5 ans. Toutefois, compte tenu des contraintes d'organisation, Le dépistage organisé, qui sera déployé à partir de 2018, restera d'abord basé sur la cytologie, l'utilisation du test HPV en dépistage primaire étant repoussée à l'horizon 2020-2025. La troisième intervention (S. Gilberg, France) a proposé une analyse des **dix années d'expérience de la vaccination HPV** en France. Le faible niveau de la couverture vaccinale en France

peut être lié au nombre des recommandations vaccinales (9 en 10 ans) et à leur complexité, et au fait qu'elles ont initialement « sexualisé » la vaccination HPV. Néanmoins, la crainte d'hypothétiques effets secondaires liés à la vaccination, entretenue par des polémiques très médiatisées auxquelles n'ont que peu répondu les autorités de santé, est en France la cause essentielle de la défiance du public et des médecins. La sécurité de la vaccination HPV est pourtant aujourd'hui étayée par les données issues de plus de 270 millions de doses distribuées et par l'avis unanime des experts et des autorités de santé, dont l'OMS qui a réaffirmé en 2017 qu'elle considérerait « *le vaccin HPV comme extrêmement sûr* ». **L'hésitation vaccinale**, thème de la quatrième intervention (E. Karafillakis, Vaccine Confidence Project, Royaume Uni) , est en effet un problème majeur en France, championne du monde dans la discipline avec, dans une récente enquête, 41% des personnes interrogées exprimant des doutes sur la sécurité des vaccins. Un engagement fort des autorités de santé dans la défense de la vaccination lors des crises et dans sa promotion permanente est la condition indispensable du retour à la confiance. Ce retour à la confiance pourrait, conformément à l'exemple d'autres pays, passer par la mise en place d'un système de surveillance et d'analyse des médias numériques visant à identifier les doutes et les rumeurs puis par le déploiement d'un vaste programme de communication multicanal associant l'ensemble des organisations favorables à la vaccination. La cinquième intervention (J. Viguié, INCa, France) a détaillé les **stratégies et perspectives d'une coordination de la vaccination et du dépistage**. L'approche intégrée associant organisation du dépistage et organisation de la vaccination a fait ses preuves dans de nombreux pays mais l'une de ses difficultés réside dans la nécessité d'un pilotage distinct de chacun des deux programmes de prévention, qui diffèrent en termes de publics et d'acteurs. La mobilisation des organismes de gestion du dépistage et des relais de l'Assurance Maladie, qui sont en France au carrefour de la mise en place des deux stratégies, pourrait faire du déploiement du dépistage organisé une opportunité d'un plan d'action en faveur de la couverture vaccinale. Car si l'organisation du dépistage est aujourd'hui, largement amorcée, aucun calendrier français

d'évolution de la vaccination HPV vers un programme organisé à moyen/long terme n'est à ce jour disponible. Enfin, la sixième et dernière intervention (Odile Launay, CIC Vaccinologie, France) a fait le point sur la **vaccination HPV nonavalente**. Le vaccin HPV nonavalent contient, en plus des quatre types originels d'HPV (6, 11, 16 et 18) déjà présents dans Gardasil, cinq types additionnels, les HPV 31, 33, 45, 52 et 58, et offre une protection contre 85 à 90 % des cancers anogénitaux HPV-induits et 75 à 95% des lésions précancéreuses anogénitales HPV-induites. Des données d'immunobridging ont apporté la preuve que son efficacité clinique en prévention des maladies dues aux HPV 6, 11, 16 ou 18 est comparable à celle de Gardasil. Il a par ailleurs, comparativement à Gardasil, une efficacité clinique proche de 100% en prévention des lésions génitales précancéreuses liées aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 parmi une population de jeunes femmes non infectées à ces HPV au moment de la vaccination. Son profil de tolérance est similaire à celui de Gardasil à l'exception de réactions plus nombreuses au site d'injection. Gardasil 9 a une AMM européenne depuis le 10 juin 2015 et il est recommandé en France depuis le 10 février 2017. Il n'est pas encore commercialisé en France mais remplace d'ores et déjà Gardasil dans de nombreux pays. 23 millions de doses de Gardasil 9 ont à ce jour été distribuées dans le monde. Une **synthèse des débats** a clos ce séminaire et a fait le bilan de actions à mettre en place pour optimiser les évolutions de la prévention du cancer du col de l'utérus en France. Parmi ces actions, figure l'accélération de la transition vers le test HPV, l'engagement des autorités de santé dans la défense et la promotion de la vaccination HPV (matérialisé par un système de surveillance et d'analyse des médias numériques et un programme de communication multicanal en direction du grand public), la mise en place d'un registre de la vaccination et la mobilisation des organismes de gestion du dépistage et des relais de l'Assurance Maladie autour d'un plan d'action en faveur de la couverture vaccinale.

INTRODUCTION

Ce séminaire, décliné en 6 thèmes cardinaux, a réuni, le temps d'une demi-journée, les experts du domaine et les autorités de santé responsables des programmes de prévention du cancer du col de l'utérus, avec pour objectif de faire le point sur les 10 années d'expérience du dépistage et de la vaccination HPV en France, d'analyser les efforts et les difficultés rencontrées, d'examiner les perspectives et d'optimiser la mise en œuvre des actions.

Chaque thème a fait l'objet d'une présentation d'une vingtaine de minutes par un expert. Chaque présentation a été suivie d'un échange impliquant 3 ou 4 débatteurs, parmi lesquels un expert international francophone. Chaque orateur a conclu son intervention par la présentation d'une liste de points clefs et d'un plan d'action qui a été soumis à une discussion interactive avec l'audience.

Une synthèse des débats a clos le séminaire et a permis de faire le point sur les principaux défis posés par la prévention du cancer du col de l'utérus en France et de réunir les premiers éléments d'un plan d'action visant à optimiser les évolutions à venir.

Etat des lieux du cancer du col de l'utérus en France et stratégies de contrôle de la maladie.

D'après la communication de Françoise Hamers (Santé Publique, France)

Débatteurs : Sylvia Franceschi (IARC), Jean Levêque (France)

FARDEAU DU CANCER DU COL DE L'UTERUS. En Europe, l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus est marquée par une différence importante entre les pays de l'Ouest et ceux de l'Est. Dans ces derniers, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus (CCU) restent souvent très élevées. Dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, en revanche, on enregistre depuis les années 80, grâce aux programmes de dépistage, une diminution continue du nombre de cancers et des décès qui leur sont liés. En France, cette baisse connaît néanmoins un net ralentissement depuis les années 2000.

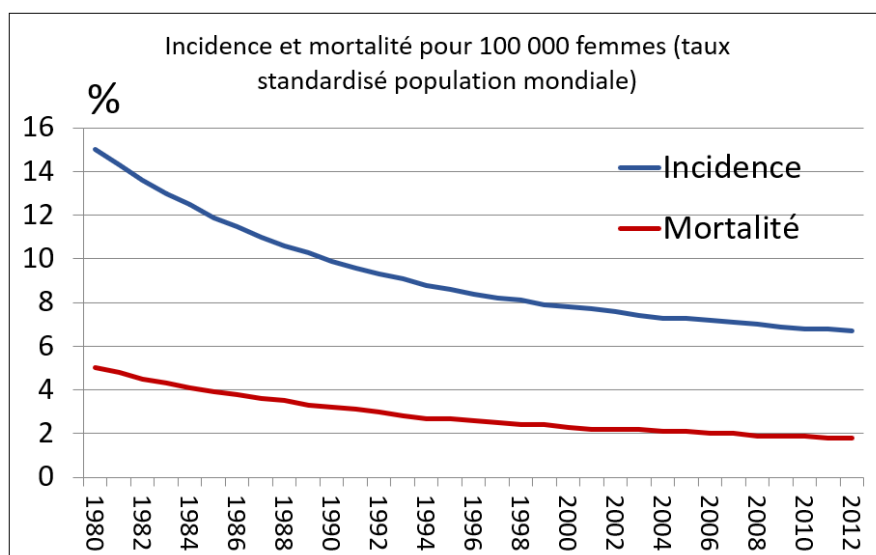
En 2012, on estime dans notre pays à environ 3000 le nombre annuel de nouveaux cas de CCU et à 1100 celui des décès. Le CCU touche souvent des femmes encore jeunes, **l'âge moyen au diagnostic est d'environ 51 ans. La survie à 5 ans, de 63%** (en 2005-2010), est en diminution depuis les années 90 (baisse attribuée au dépistage, par un mécanisme de sélection des cancers les moins agressifs). Le coût de traitements et de la prise en charge varie d'environ 1000 € pour un cancer de stade I (classification FIGO) à plus de 30 000 € pour un cancer de stade 4.

PREVENTION SECONDAIRE. Dans de nombreux pays d'Europe (Royaume Uni, pays nordiques...) une prévention secondaire du CCU a été mise en place sous la forme de programmes organisés de dépistage. **En France, le dépistage du CCU reste opportuniste (individuel)** ; 53% femmes ont au moins un frottis en trois ans ; il existe des disparités sociales et géographiques importantes. Entre les années 1990 et 2010, le dépistage organisé du CCU n'existait que sous la forme d'initiatives locales - Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) Isère et Martinique - mais depuis 2010, 13 départements ont expérimenté une organisation selon un cahier des charges commun. Au total, le dépistage organisé

concerne aujourd'hui 13% de la population cible nationale. En Alsace, des données exhaustives, pour partie issues des registres des cancers, montrent sur la période 2008-2011 une baisse de l'incidence des CCU mais également une augmentation de celle des lésions précancéreuses, avec un ratio global lésions précancéreuses / cancers voisin de 11.

PREVENTION PRIMAIRE. La prévention primaire du CCU, reposant sur la vaccination HPV, a été mise en place depuis 2006 dans de nombreux pays européens. Les **bons taux de couverture vaccinale (53 à 82%) obtenus dans les pays ayant implémenté des programmes organisés de vaccination** (Suède, Portugal, Royaume Uni, Espagne...) contrastent avec ceux des pays qui, comme la France, ont opté pour une vaccination opportuniste. **En France, le taux de couverture de la vaccination HPV à fin 2016 est de 24,4% chez les jeunes filles de 15 ans** (pour 1 dose) et à 19,9% pour celles de 16 ans (3 doses).

PERSPECTIVES. La réduction de l'incidence du cancer du col utérin et le recul des inégalités face à ce cancer sont inscrits parmi les objectifs du plan Cancer 2014-2019. **L'extension du dépistage organisé à l'ensemble du territoire** (avec atteinte d'un taux de couverture de 80%) et le **renforcement de l'accès à la vaccination** (avec atteinte d'un taux de CV de 60% en 2019) sont les étapes-clés définies dans ce Plan pour réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30% à l'horizon 2019.



I TABLEAU 6 I TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ EN FRANCE SELON L'ANNÉE (STANDARDISÉS MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES) - COL DE L'UTÉRUS*

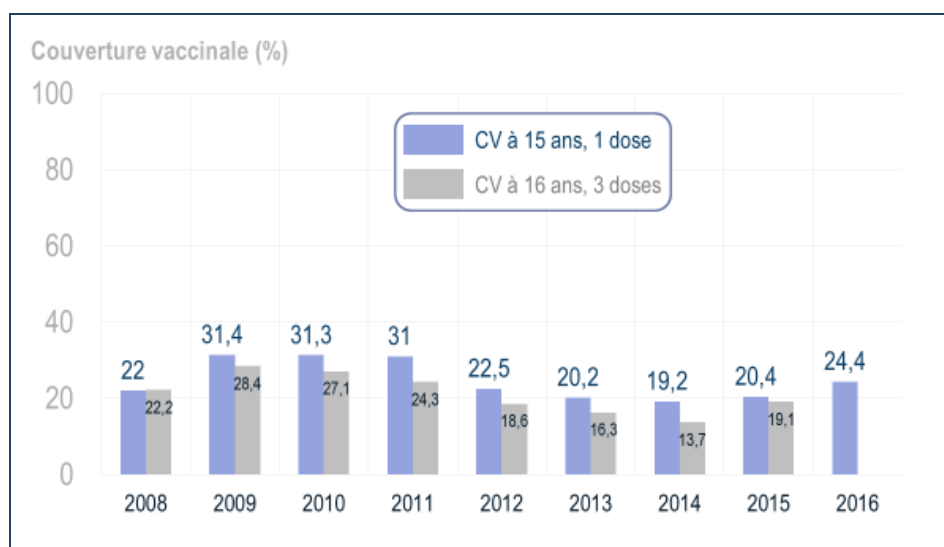
	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	15,0	9,9	7,8	7,3	6,8	6,7	-2,5	-1,2
Mortalité	5,0	3,2	2,3	2,1	1,9	1,8	-3,2	-2,0

*En raison d'un nombre élevé de décès par cancer de l'utérus sans aucune indication du site anatomique (col, corps...), les données de mortalité observées ne sont pas présentées.

Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus en France entre 1980 et 2012.

D'après Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>



Evolution de la couverture vaccinale HPV en France de 2008 à 2016

source : EGB, mise à jour au 31/12/16

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains>

Généralisation du dépistage : résultats des expériences pilotes, évaluation et mise en œuvre

D'après la communication de Stéphanie Barré (INCa, France)

Débatteurs : Marc Arbyn (Belgique), Jean-Jacques Baldauf (France), Christine Bergeron (France),
Jean Gondry (France), Jean-Luc Prétet (France)

CONTEXTE ET ENJEUX. La généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) en France répond à plusieurs enjeux : **couverture insuffisante du dépistage dit opportuniste** (avec de fortes inégalités sociales et géographiques), **performance sous-optimale du frottis** cervico-utérin, inadaptation aux CCU d'évolution rapide (cancers de l'intervalle), hétérogénéité des pratiques et insuffisance de qualité du suivi.

EXPERIENCES PILOTES. L'INCa et la DGS ont mis en place, entre 2009 et 2013, des expérimentations dans 9 sites pilotes (13 départements) couvrant 13% de la population cible nationale basées sur un système de **courriers d'invitation et de relance** et sur le suivi des femmes dépistées positives. L'implémentation du dépistage organisé (DO) a permis, en moyenne, un **gain de 10 % de taux de couverture par site**.

MODELISATION MEDICO-ECONOMIQUE. Suite à la publication du Plan Cancer 2014-2019, l'INCA a réalisé une étude médico-économique de généralisation du dépistage tenant compte des évolutions attendues à moyen et long terme (notamment réduction progressive du nombre de gynécologues et arrivée de femmes vaccinées dans la population de dépistage). Cette étude était fondée sur un modèle de micro-simulation et avait pour objectif de comparer la situation actuelle (dépistage opportuniste) à plusieurs stratégies de DO intégrant différents paramètres : modalités d'invitation des femmes, choix du test de dépistage (cytologie, test HPV, double marquage immunochimique p16/Ki67) avec éventuel remboursement, intervalles de dépistage (3, 5 et 10 ans). Cette simulation

mathématique a permis de générer un modèle de la population française dont les caractéristiques sont très proches de la réalité épidémiologique.

CHOIX D'UNE STRATEGIE. Toutes les stratégies explorées au moyen de ce modèle ont été supérieures à la situation actuelle : le système d'invitation/relance des femme non participantes s'avère payant dans tous les cas. **La stratégie la plus efficiente, en termes de coûts et d'année de vie gagnées (ajustées sur la qualité de vie) est celle d'un dépistage par test HPV tous les 5 ans.** Au total, l'INCa préconise une stratégie reposant sur un système d'invitation/relance avec suivi de l'ensemble des femmes dépistées positives. **Le test utilisé en dépistage primaire restera, dans un premier temps, le frottis cervico-vaginal,** avec possibilité d'envoi de kits d'auto-prélèvement HPV lors des relances. Le frottis devra être impérativement réalisé sur milieu liquide afin de préparer, **l'évolution, à moyen terme, vers une stratégie basée sur le test HPV** en dépistage primaire, qui représente la situation cible.

MISE EN ŒUVRE. Ce déploiement en 2 phases permettra de poser dans un premier temps le cadre organisé du dépistage et de préparer le passage au test HPV : émission par la HAS d'une indication du test HPV - actuellement réservé à l'exploration des frottis ASCUS - en dépistage primaire, choix des tests et milieux, négociation de prix, définition d'un algorithme de suivi des femmes HPV+... L'arrêté national de généralisation du dépistage est attendu pour la fin 2017. **Le déploiement du programme de DO,** relayé dans chacune des 17 régions françaises par des sites préfigureurs régionaux en contact avec l'ensemble des professionnels de santé concernés, **commencera dès le début 2018.**

Table 1 Strategies compared

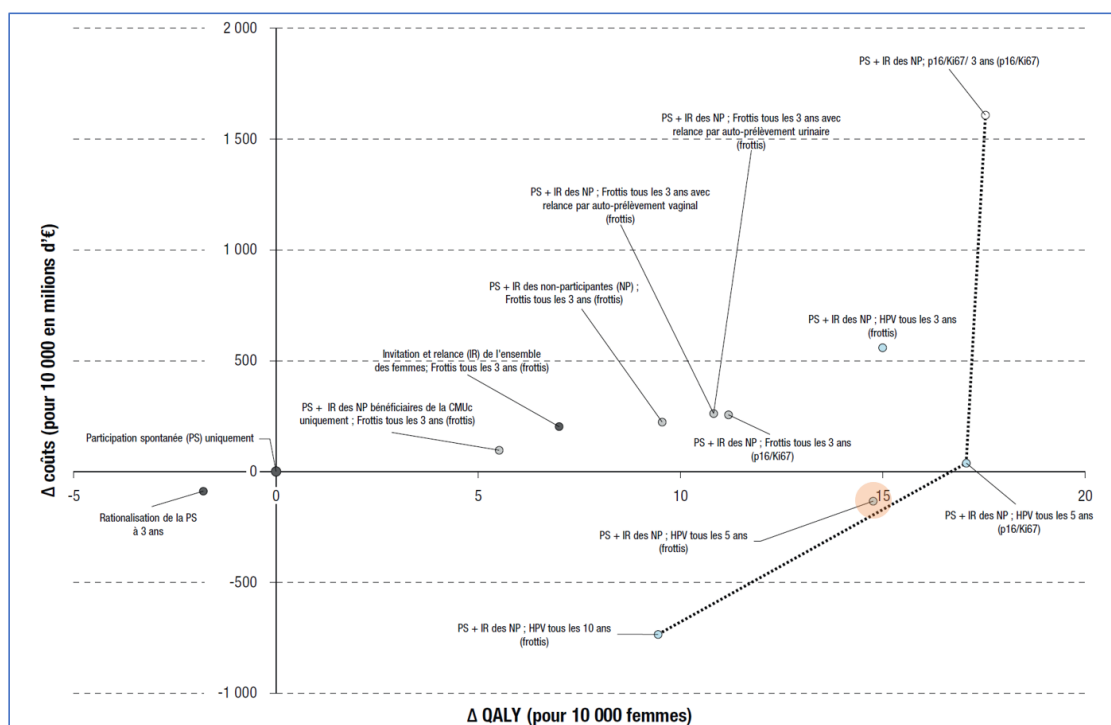
Strategy	IR+ improved follow-up	Primary test	Confirmation test after positive primary test
Current	No	Pap test/3 years	Pap test or HPV
Pap/Pap	Yes	Pap test/3 years	Pap test
Pap/p16Ki67	Yes	Pap test/3 years	p16/Ki67
HPV/Pap-5y*	Yes	HPV/5 years	Pap test
HPV/Pap-3y*	Yes	HPV/3 years	Pap test
HPV/Pap-10y*	Yes	HPV/10 years	Pap test
HPV/p16Ki67-5y*	Yes	HPV/5 years	p16/Ki67
HPV/p16Ki67-10y*	Yes	HPV/10 years	p16/Ki67
p16Ki67/p16Ki67	Yes	HPV/3 years	p16/Ki67

*Women aged 25–35 are not eligible for HPV screening and receive a Pap test every 3 years instead. Women who tested HPV+/confirmation– go through double testing (HPV+Pap) the following year.

HPV, human papillomavirus; IndScr, individual screening; IR, invitation+recall for woman who did not participate in IndScr in the last 3 years (non-participant); OS, organised screening; Pap, Papanicolaou.

Stratégies de dépistage comparées dans le modèle médico-économique

D'après Barré S et al. BMJ Open 2017;7:e014626



Survie & Δ QALY : résultats incrémentaux versus situation actuelle pour 10 000 femmes (la situation actuelle est donc représentée au point « 0 »). PS : participation spontanée ; IR : invitation et relance ; NP : non-participantes ; p16Ki67 : double marquage immunochimique p16/Ki67. Le type de test de confirmation est donné entre parenthèses.

Frontière d'efficacité de l'analyse de référence de l'évaluation médico-économique du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

D'après Barré S et al. Évaluation médicoéconomique du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2-3):48-58.

http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_4.html

Dix années d'expérience de la vaccination HPV en France

D'après la communication de Serge Gilberg (France)

Débatteurs : Marc Brisson (Canada), Robert Cohen (France), Jean Levèque (France),

Didier Riethmuller (France)

La France est parmi les pays développés l'un de ceux où la couverture vaccinale (CV) HPV est la plus basse : fin 2016 la CV était de 24,4% chez les jeunes filles de 15 ans (pour 1 dose) et de 19,9% pour celles de 16 ans (3 doses).

RECOMMANDATIONS FRANCAISES. Cette situation peut être en partie liée au nombre et à la complexité des recommandations vaccinales. En 10 ans, 9 recommandations se sont succédées et ont pu représenter pour les médecins un facteur de déstabilisation, auquel s'est ajoutée une difficulté de mise en œuvre liée à la **connotation sexuelle initiale de la vaccination HPV** (l'avis de 2007 du CSHPF recommandait la vaccination des filles de 15 à 19 ans sans activité sexuelle, ou l'ayant commencé depuis moins d'un an), qui bien qu'abandonnée par la suite, continue aujourd'hui à perturber le dialogue médecin-parents.

HESITATION VACCINALE. Néanmoins, l'origine du faible taux de couverture vaccinale HPV tient essentiellement à l'hésitation vaccinale des parents et des médecins. Cette hésitation se nourrit d'un déficit d'information sur les conséquences de l'infection HPV et de doutes sur l'efficacité des vaccins, mais c'est **la crainte concernant d'hypothétiques effets secondaires graves** qui est au cœur des réticences. Les polémiques autour de la sécurité des vaccins HPV ont débuté en 2011 et se sont accompagnées dès l'année suivante d'une chute marquée du taux de CV. Ces polémiques ont abondamment été relayées par les médias et peu ou pas accompagnées par les autorités de santé françaises dont les rapports et communiqués, bien que rassurants, n'ont eu qu'une diffusion confidentielle et un poids médiatique négligeable.

DONNEES DE SECURITE. La sécurité de la vaccination HPV est pourtant aujourd’hui étayée par les données issues de plus de 270 millions de doses distribuées. L’utilisation des vaccins est encadrée par un plan de gestion de risques national et international extrêmement rigoureux. En France une vaste étude menée conjointement par l’ANSM et la CNAM a montré que **la vaccination HPV n’est pas associée à un surrisque de maladies auto-immunes**, confirmant ainsi de nombreuses autres études internationales. Les doutes récents sur le syndrome de Guillain-Barré ont été levés par une étude britannique de grande ampleur dont la puissance permet d’écarter un risque de l’ordre de 1 cas pour 1 million de doses. Dans un rapport de juin 2017 l’OMS rappelle que l’on dispose aujourd’hui de grandes quantités de données en population et qu’il n’existe aucune preuve d’un lien causal entre les vaccins HPV et diverses pathologies leur ayant été attribuées dans différents pays (syndrome douloureux régional complexe (SDRC), syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS), insuffisance ovarienne prématurée et défaillance ovarienne primaire, thromboembolisme veineux...). Au total, « **le Comité Consultatif Mondial pour la Sécurité des Vaccins a considéré le vaccin HPV comme extrêmement sûr** ».

AMELIORER LA CV. L’amélioration de la CV en France passe par une amélioration de l’information délivrée aux professionnels de santé (un médecin convaincu est un médecin convaincant), en soulignant le recul des maladies dues aux HPV constaté dans les pays ayant obtenu des bonnes couvertures vaccinales (notamment grâce à la vaccination scolaire) et rappelant le bon profil de sécurité des vaccins. Elle passe aussi et surtout par **l’engagement des autorités de santé dans la promotion de la vaccination HPV et dans leur capacité à prendre en compte les enjeux de communication, en se positionnant rapidement et clairement à l’occasion des crises** et en délivrant des informations précises et argumentées susceptibles de rompre l’isolement des vaccinoteurs face au désarroi du grand public.

9 /03/2007	Vaccination des jeunes filles de 14 ans. Rattrapage jusqu'à 23 ans selon activité sexuelle.	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/a_mt_090307_papillomavirus.pdf
14/12/2007	Recommandation préférentielle de vaccination par le vaccin HPV quadrivalent	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf
5/05/2008	Vaccination à partir de 9 ans des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20080505_HPVGreffes.pdf
17/12/ 2010	Fin de la recommandation préférentielle de vaccination par le vaccin HPV quadrivalent	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=183
28/09/2012	Abaissement de l'âge à 11 ans. Rattrapage jusqu'à 19 ans. Abandon de la mention concernant l'activité sexuelle	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302
20/02/2014	Vaccination par le vaccin Cervarix en 2 doses	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=411
28/03/2014	Vaccination par le vaccin Gardasil en 2 doses	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416
7/11/2014	Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504
19/02/2016	Vaccination des HSH jusqu'à 26 ans dans les CEGIDD	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553
10/02/2017	Place de Gardasil 9 dans la prévention des infections à HPV	http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=603

Recommandations HPV de 2007 à 2017

• Anaphylaxie	Risque = 1,7 cas / million de doses
• Syncope	Courante lors de l'injection : associée au stress ou à l'anxiété
• Maladies auto-immunes	Pas d'association avec le vaccin HPV
• Syndrome de Guillain-Barré	Risque < 1 cas / million de doses
• Syndrome douloureux régional complexe (SDRC) • Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) • <u>Thromboembolisme veineux</u>	Sur la base de grandes quantités de données en population provenant de plusieurs pays, aucune preuve d'un lien causal entre le vaccin HPV et ces affections
• Administration par inadvertance pendant la grossesse	Pas d'issue défavorable connue, ni chez la mère ni chez l'enfant

Point sur l'inocuité des vaccins HPV

source : OMS

Relevé épidémiologique hebdomadaire 2017, 92, 241–268 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>

Relevé épidémiologique hebdomadaire 2017, 92, 393–404
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255870/1/WER9228.pdf>

L'hésitation vaccinale : quelles solutions ?

D'après la communication d'Emilie Karafillakis (Vaccine Confidence Project, Royaume Uni)

Débatteurs : Philippe Descamps (France), Marc Steben (Canada), François Vié le Sage (France)

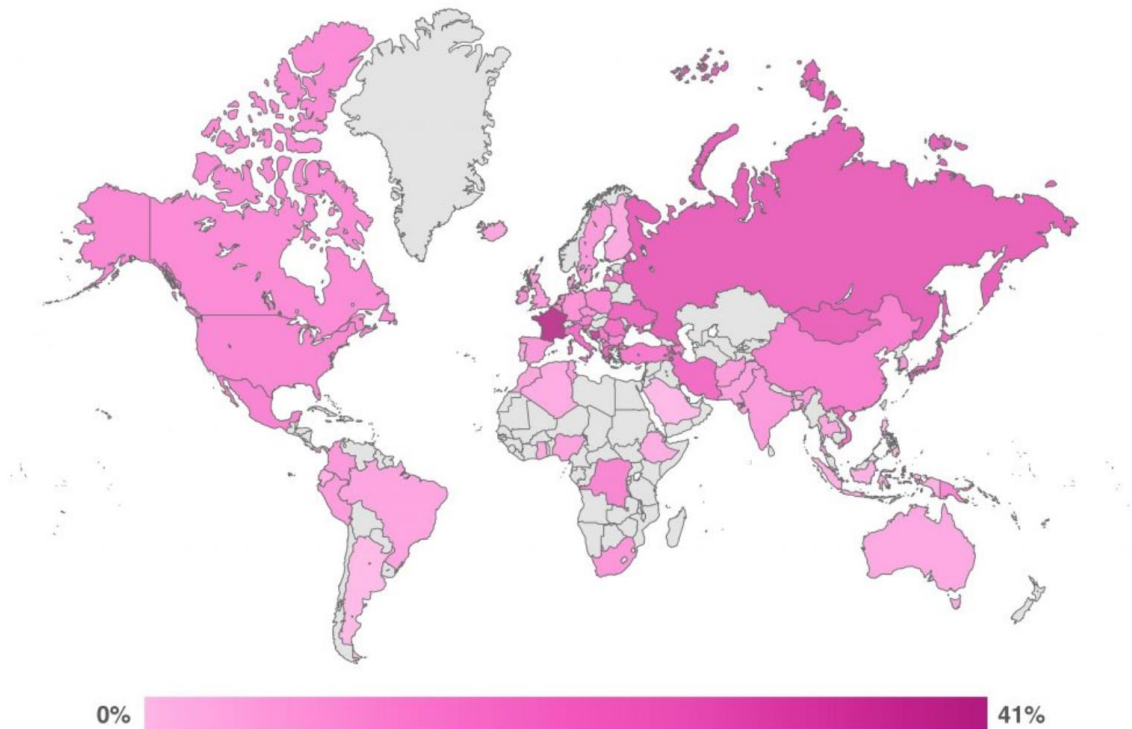
LA FRANCE, CHAMPIONNE DE L'HESITATION VACCINALE. Selon une étude réalisée en 2016 sur 66000 personnes issues de 67 pays, la France arrive en tête des pays concernés par l'hésitation vaccinale, avec 41% des personnes interrogées exprimant des doutes sur la sécurité des vaccins. **Ces inquiétudes sont relayées par l'ensemble des médias et notamment par les médias numériques (Internet et réseaux sociaux)**, terrains d'action privilégiés des mouvements anti-vaccinaux. Si l'ensemble des vaccins est concerné, la vaccination HPV concentre la méfiance en raison de ses caractéristiques : encore perçue comme nouvelle et sans recul suffisant, elle est liée à l'activité sexuelle et induit de ce fait des débats d'ordre culturel, moral et religieux. Cependant, au-delà de ces particularités, **des déterminants spécifiques au contexte français sont à l'œuvre.** En France, la crainte d'effets secondaires graves induits par le vaccin HPV est au cœur des réticences. Des controverses répétées sur les adjuvants (au premier rang desquels l'aluminium) contribuent à alimenter les doutes, nés au lendemain de polémiques abondamment médiatisées, sur la sécurité de la vaccination HPV. Récemment l'annonce récente par le Ministère de la Santé d'une vaccination obligatoire chez l'enfant, qui concerne 11 vaccins mais pas le vaccin HPV, n'a certainement pas contribué à lever ces incertitudes. Il existe par ailleurs un **contexte historique de défiance par rapport aux politiques, aux autorités de santé et à l'industrie pharmaceutique** (épisode du « sang contaminé », polémiques autour de la vaccination hépatite B, de la pandémie de grippe A(H1N1), crise du Mediator...). Cet environnement de suspicion offre un terreau fertile au discours de pseudo-experts qui prennent publiquement, sur les réseaux sociaux, position contre la vaccination HPV.

RETABLIR LA CONFIANCE. Pour rétablir la confiance et pour mieux comprendre la génèse des crises il est nécessaire d'écouter le public. **La surveillance et l'analyse continues des médias numériques**

sont indispensable pour identifier et quantifier les inquiétudes et détecter des changements de perception. La communication est fondamentale. Elle doit utiliser tous les supports disponibles et être adaptée au public visé. Les techniques de communication des groupes anti-vaccinaux, qui proposent un récit plutôt que de faits scientifiques doivent, à cet égard, être mises à profit : **il faut s'employer à produire, à partir des données chiffrées, un message à dimension humaine**, prenant en compte les inquiétudes culturelles, religieuses et morales. Néanmoins, la communication n'est pas tout : **l'engagement synergique des communautés** (agences de santé, sociétés savantes, ordres professionnels, association de patients ou de citoyens) **et des personnes** (parents, ados, professeurs, professionnels de santé) dans des prises de position et des actions publiques ou dans des groupes de discussion en ligne constituent également des moyens efficaces de défense de la vaccination HPV.

L'EXEMPLE DU DANEMARK. La gestion de crise effectuée suite à l'effondrement de la couverture vaccinale au Danemark offre à ce titre un exemple à suivre. Dans un premier temps, les autorités de santé danoises ont mené un travail de surveillance et d'analyse médiatique afin d'identifier et de quantifier les craintes et les rumeurs et de sélectionner les informations scientifiques susceptibles de leur répondre. Le second temps, celui de la communication a vu la mise en place d'un **programme de communication multicanal** accompagné de témoignages et d'interviews vidéo permettant de « **mettre un visage sur les statistiques** » et décliné en **coordination avec l'ensemble des organisations appelant à soutenir le vaccin**. La couverture vaccinale HPV au Danemark est aujourd'hui à nouveau en progression.

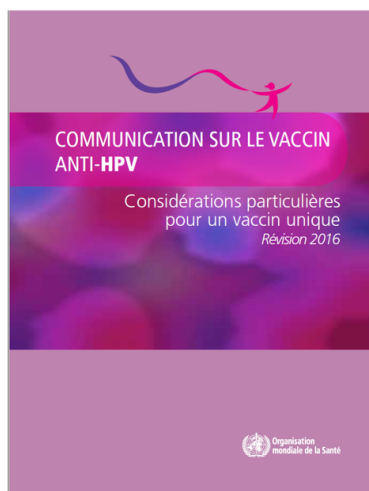
Percent Disagreeing with the Statement, "Overall I think vaccines are safe"



La France, championne de l'hésitation vaccinale

source : The State of Vaccine Confidence: 2016

<http://www.vaccineconfidence.org/research/the-state-of-vaccine-confidence-2016/>



1. Commencer **tôt** la planification de la communication
2. Mettre en place une équipe **multisectorielle**
3. Tenir compte et sensibiliser les groupes avec **préoccupations particulières, répondre aux problèmes spécifiques liés au HPV** (barrières culturelles et religieuses, IST...)
4. Prévoir un plan de **communication de crise** pour gérer les problèmes, y compris les manifestations post-vaccinales indésirables
5. Utiliser un **mélange de canaux de communication**

Principes de communication sur la vaccination HPV

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250280/1/WHO-IVB-16.02-fre.pdf?ua=1>

Coordonner dépistage et vaccination : stratégies et perspectives

D'après la communication de Jérôme Viguier, INCa, France

Débatteurs : Didier Riethmuller (France), Anne Garnier (France), Xavier Bosch (ICO, Espagne)

UN OBJECTIF DE SANTE PUBLIQUE NON ATTEINT. La vaccination HPV et le dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) constituent deux outils complémentaires de prévention susceptibles, par une approche combinée, de délivrer des bénéfices épidémiologiques optimaux. Pourtant, on observe en France une relative **stagnation depuis 2010 des taux d'incidence et de mortalité du CCU** et même une **aggravation de son pronostic** (diminution de la survie nette à 5 ans entre 2005 et 2010). Cette situation met en lumière les **limites des stratégies opportunistes de prévention**. Avec une couverture de 61% pour le dépistage (taux moyen masquant une grande hétérogénéité des pratiques : femmes sur-dépistées ou sous-dépistées) et de 19 % pour la vaccination, ces **stratégies insuffisamment coordonnées** (comme en témoigne le **découplage de communication entre dépistage et vaccination**) n'ont pas rempli leur objectif de santé publique et ont laissé certaines populations, parmi les plus défavorisées, éloignées de toute stratégie de prévention.

POUR UNE APPROCHE INTEGREE. Il est aujourd'hui indispensable d'adopter une **approche intégrée associant organisation du dépistage et organisation de la vaccination** en s'inspirant des exemples internationaux. Les pays ayant plus de 70 % de couverture vaccinale sont ceux qui ont mis en place un dépistage organisé. A l'inverse, les pays n'ayant organisé ni le dépistage ni la vaccination ont des taux de couverture vaccinale inférieurs à 50%. La prise en compte des expériences menées à travers le monde permet en outre d'anticiper les nécessaires évolutions des programmes de prévention. Ainsi, en Australie, le recul important des lésions précancéreuses du col observé chez les femmes vaccinées a été à l'origine du changement des modalités du dépistage. Ce changement se concrétisera dès

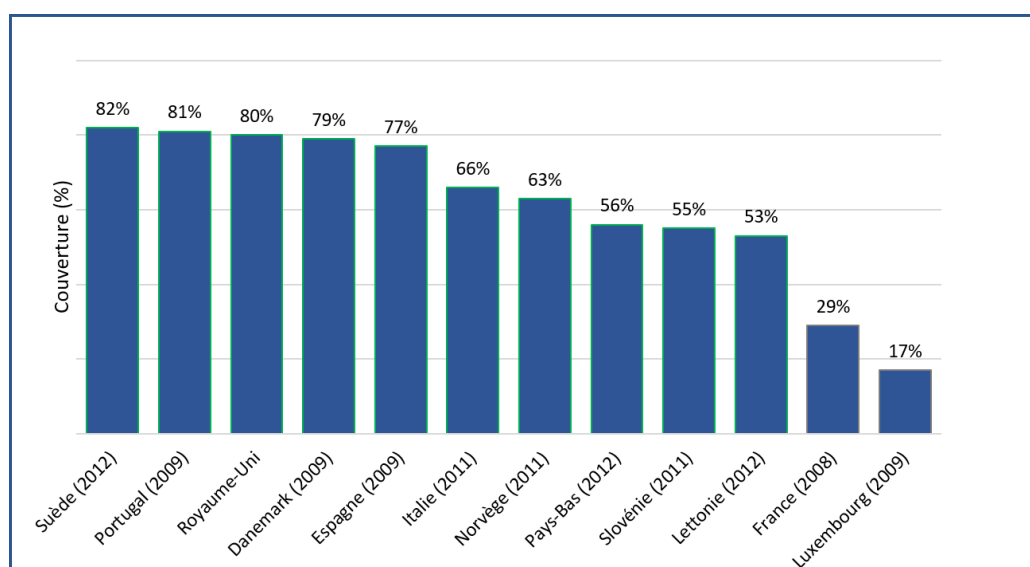
décembre 2017, par le passage d'un frottis tous les 2 ans (de 18 à 69 ans) à un **test HPV** tous les 5 ans (de 25 à 74 ans). Par ailleurs, l'**arrivée prochaine du vaccin HPV nonavalent**, qui devrait permettre une diminution importante du risque résiduel de lésion et de cancer du col de l'utérus, doit inciter à reconsidérer le cadre global de la prévention du CCU. Une réflexion sur les fréquences optimales du dépistage parmi les cohortes vaccinées est à l'œuvre dans différents pays.

PROCHAINES ETAPES EN FRANCE. L'une des difficultés de l'approche intégrée réside dans la nécessité d'effectuer un pilotage distinct de chacun des deux programmes de prévention qui, bien qu'ayant des objectifs communs de santé publique, diffèrent par leurs conditions de mise œuvre en termes de publics (filles de 11 à 19 ans pour l'un, femmes de 25 à 65 ans pour l'autre) et d'acteurs (structures et professionnels de santé). Il sera nécessaire de réfléchir à la **mobilisation des organismes de gestion du dépistage** et des relais de l'Assurance Maladie, qui sont au carrefour de la mise en place des deux stratégies de prévention : le déploiement du dépistage organisé pourrait ainsi devenir l'opportunité d'un plan d'action en faveur de la couverture vaccinale. **L'organisation du dépistage est aujourd'hui, en France, largement amorcée** : la généralisation sera déployée à partir de 2018 et le passage au **test HPV en dépistage primaire**, après un avis de la HAS attendu en 2018, devrait intervenir **entre 2020 et 2025**, période au cours de laquelle seront également définies les modalités de dépistage des femmes vaccinées. En revanche, bien que la nécessité d'une organisation du programme vaccinal soit largement admise (avec des pistes telles que l'extension aux garçons ou la vaccination de cohorte) et que des recherches aient été entamées en 2017 par l'INSERM sur la possibilité d'un retour à une vaccination en milieu scolaire, **aucun calendrier d'évolution de la vaccination HPV vers un programme organisé à moyen/long terme n'est à ce jour disponible en France.**

Pays-bas	Test HPV en dépistage primaire	30 – 60 ans	Tous les 5 ans
Royaume Uni	Test HPV en dépistage primaire	24 – 49 ans 50 – 64 ans	Tous les 3 ans Tous les 5 ans
Espagne	Selon les régions : Cytologie ou Test HPV	25 – 65 ans 30 – 65 ans	Tous les 3 ans Tous les 5 ans
Italie	Selon les régions : Cytologie ou Test HPV	25 – 64 ans 25 – 64 ans	Tous les 3 ans Tous les 5 ans
USA	Cytologie puis Cytologie ou Cytologie + test HPV (co-testing)	21 – 29 ans 30 – 65 ans 30 – 65 ans	Tous les 3 ans Tous les 3 ans Tous les 5 ans
Australie	Test HPV en dépistage primaire	25 – 74 ans	Tous les 5 ans

Modalités de dépistage dans des pays ayant introduit le test HPV

D'après : ICO HPV Information Centre. Europe: Human Papillomavirus and Related Diseases, Summary Report 2017 (<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf>) ; National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/types/cervical/pap-hpv-testing-fact-sheet#q2>) ; National cervical screening program (<http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-screening-1>)



Couverture vaccinale HPV dans les pays européens

D'après Anttila A et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements, Publications Office of the European Union, 2015.
<https://publications.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc>

Vaccin HPV nonavalent : données disponibles

D'après la communication d'Odile Launay (CIC Vaccinologie, France)

Débatteurs : Jean-Jacques Baldauf (France), Robert Cohen (France), Jennifer Smith (USA)

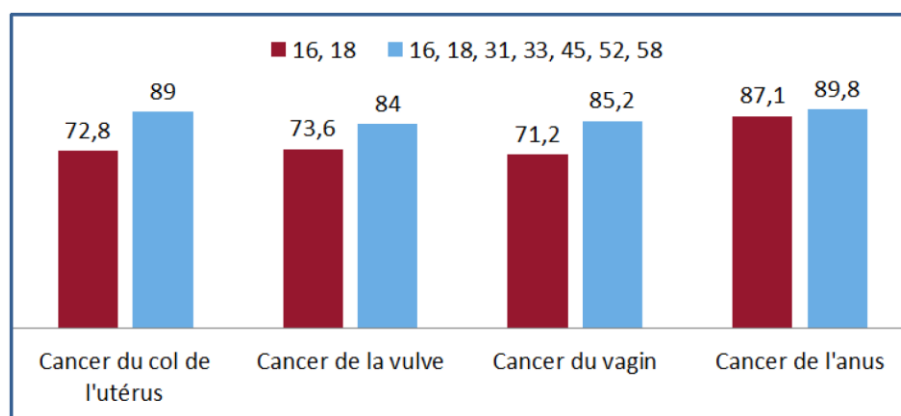
COMPOSITION ET INDICATION. La Commission Européenne a délivré l'AMM de Gardasil 9 le 10 juin 2015. Le vaccin HPV nonavalent contient, en plus des quatre types originels d'HPV (6, 11, 16 et 18) déjà présents dans Gardasil, **cinq types additionnels : les HPV 31, 33, 45, 52 et 58**. Il est indiqué à partir de 9 ans en prévention des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dûs aux types d'HPV contenus dans le vaccin ainsi qu'en prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

RATIONNEL EPIDEMIOLOGIQUE. Le rationnel de la vaccination HPV nonavalente est fondé sur l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus (CCU) : dans le monde, **les 7 génotypes oncogènes 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 sont retrouvés dans 90% des cas de CCU**. Au-delà du cancer du col, ces 7 génotypes sont retrouvés dans 85 à 90 % des cancers HPV-positifs et dans 75 à 95% des lésions précancéreuses HPV-positives du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus des femmes européennes. Chez les femmes françaises, ils sont à l'origine de 3400 des 3800 nouveaux cas annuels de cancers anogénitaux, et de 22000 à 36000 nouveaux cas annuels de lésions précancéreuses anogénitales, sur un total estimé entre 26000 et 43000.

PLAN DE DEVELOPPEMENT. Gardasil 9 a été évalué au cours d'un vaste plan de développement clinique comportant 9 études ayant inclus environ 25000 sujets, hommes et femmes, de 9 à 26 ans. L'efficacité clinique, l'immunogénicité, et la tolérance de Gardasil 9 ont été comparées à celles de Gardasil au cours d'un essai clinique international, contrôlé, randomisé en double aveugle ayant inclus plus de 14000 jeunes femmes de 16 à 26 ans. Cette étude a montré que l'immunogénicité de Gardasil 9 est non inférieure à celle de Gardasil pour les types 6, 11, 16, 18 (taux de séroconversion

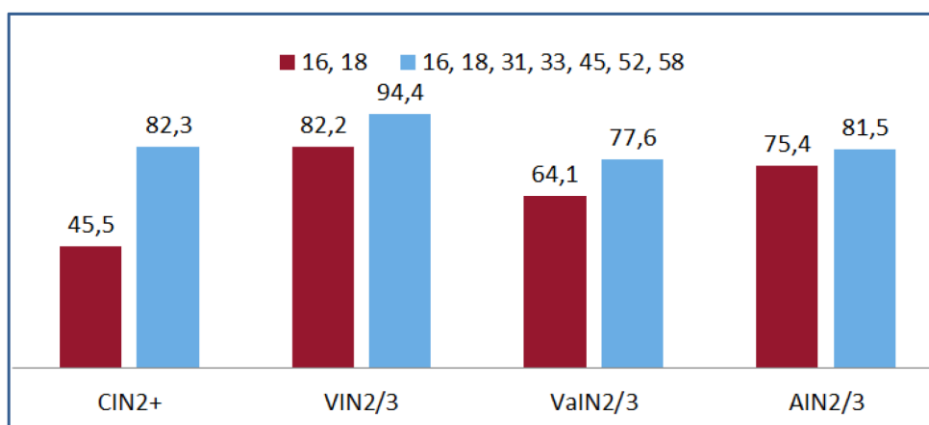
et titres d'anticorps comparables entre les 2 vaccins) et donc que l'**efficacité clinique de Gardasil 9 en prévention des maladies dues aux HPV 6, 11, 16 ou 18 est analogue à celle de Gardasil**. L'étude a également démontré que Gardasil 9 a, comparativement à Gardasil, une **efficacité clinique proche de 100% en prévention des lésions génitales précancéreuses liées aux HPV 31, 33, 45, 52, 58** parmi une population de jeunes femmes non infectées à ces HPV avant la vaccination. Des données récentes montrent que l'immunogénicité de Gardasil 9 pour les types 6, 11, 16, 18 se maintient jusqu'à 3 ans après la vaccination et que son efficacité en prévention des lésions dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 se maintient jusqu'à 6 ans. Au cours des essais, le profil de tolérance de Gardasil 9 s'est avéré similaire à celui de Gardasil à l'exception de réactions plus nombreuses au site d'injection. Les effets indésirables ont en général été d'intensité légère ou modérée. Les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection et des céphalées.

GARDASIL 9 EN FRANCE ET DANS LE MONDE. L'avis du HCSP du 10 février 2017 a précisé la place de Gardasil 9 dans la stratégie de prévention des infections à HPV : populations identiques à celles de Gardasil, mais schémas vaccinaux différents : 2 doses (selon un schéma flexible M0/ M5 à 13) chez les filles âgées de 11 ans à 14 ans révolus, 3 doses (M0, M2, M6) chez les filles de 15 à 19 ans révolus et les HSH de moins de 26 ans. Gardasil 9 bénéficie des données de sécurité et d'efficacité en vie réelle déjà disponibles pour Gardasil. Il n'est pas encore commercialisé en France mais remplace d'ores et déjà Gardasil dans de nombreux pays, pour certains dans le cadre d'une vaccination universelle (filles et garçons). **23 millions de doses de Gardasil 9 ont, à ce jour, été distribuées dans le monde.**



**Prévalence des types HPV oncogènes contenus dans Gardasil 9
parmi les cancers anigénitaux HPV+ en Europe**

D'après Hartwig et al. Papillomavirus Research 2015;1:90-100



**Prévalence des types HPV oncogènes contenus dans Gardasil 9
parmi les lésions précancéreuses anogénitales HPV+ en Europe**

D'après Hartwig et al. Papillomavirus Research 2015;1:90-100

	GARDASIL 9 cas / n	GARDASIL cas / n	EFFICACITE (IC 95%)
Lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin liées aux HPV 31/33/45/52/58	1 / 6016	38 / 6017	97.4% (85.0, 99.9)

Efficacité clinique de Gardasil 9.

Population per protocol (femmes naïves de 16 à 26 ans). Suivi médian 43 mois après la 3^{ème} dose

D'après RCP Gardasil 9

Synthèse des débats

GENERALISATION DU DEPISTAGE : OUI, MAIS... Le futur dépistage organisé restera d'abord basé sur la cytologie, l'utilisation du test HPV en dépistage primaire étant repoussée à l'horizon 2020-2025. Il est indispensable de préparer la transition mais ce délai paraît long. Il serait utile d'**accélérer l'évolution vers le test HPV** et de **définir rapidement un calendrier d'actions et de cibles**. La qualité du suivi des colposcopies et des traitements des lésions représente également un enjeu majeur. Enfin, il est nécessaire de mettre en place, dans les meilleurs délais, un registre de la vaccination sur lequel se fondera la conduite de dépistage à tenir pour les jeunes femmes vaccinées.

VACCINATION : RESTAURER LA CONFIANCE. La mauvaise couverture vaccinale HPV en France n'est pas une fatalité, comme le montre la gestion de crise effectuée au Danemark. Une communication ambiguë (promotion du seul dépistage, non inclusion du vaccin HPV dans la liste des vaccins obligatoires) entretient les incertitudes. En revanche un **engagement fort des autorités de santé dans la promotion de la vaccination HPV** (et dans sa défense, à l'occasion des crises, comme l'ont fait le Royaume Uni, le Danemark ou le Canada) est l'unique socle sur lequel peut se bâtir un retour à la confiance du public et des médecins. Il est, dans cette optique, nécessaire de mettre en place, en amont des crises, un **système de surveillance et d'analyse continues des médias numériques** (web, facebook, twitter, youtube...) permettant d'identifier et de quantifier les doutes et les rumeurs puis, dans un second temps, de déployer un véritable **programme de communication multicanal grand public** « mettant un visage sur les statistiques », en coordination avec l'ensemble des organisations favorables au vaccin.

VACCINATION ET DEPISTAGE : UNE INDISPENSABLE APPROCHE INTEGREE. Il est devenu urgent d'adopter une approche intégrée associant **organisation du dépistage et organisation de la vaccination** en s'inspirant des exemples internationaux. Les pays ayant plus de 70 % de couverture vaccinale sont ceux qui ont mis en place un dépistage organisé. La généralisation du dépistage est aujourd'hui imminente en France. Il faut en parallèle mettre en place un **calendrier d'évolution de la**

vaccination HPV vers un programme organisé intégrant les pistes déjà existantes (évaluation de la vaccination scolaire, possibilité d'une vaccination des garçons). Le déploiement du dépistage organisé doit être l'occasion de repenser le cadre global de la prévention du CCU et être l'opportunité d'un **plan d'action en faveur de la couverture vaccinale mobilisant les structures de gestion**. Enfin, l'arrivée de cohortes de jeunes filles vaccinées avec le vaccin HPV nonavalent (qui, en raison d'un risque résiduel de CCU faible, pourront faire l'objet de modalités de dépistage spécifiques) renforce la nécessité déjà évoquée plus haut de **mettre en place un registre de vaccination**.

F. HAMMERS

Etat des lieux du cancer du col de l'utérus en France et stratégies de contrôle de la maladie.

- Mieux décrire les cas de cancers incidents (caractéristiques des femmes, stades, dépistage antérieur et circonstances du diagnostic)
- Evaluer le programme de dépistage organisé du cancer du col (début effectif 2018)
 - Performances du programme (eg. participation, VPP du test, suivi)
 - Efficacité à long terme du programme sur l'incidence et la mortalité par cancer du col
 - Impact du programme sur la réduction des inégalités sociales face au dépistage
- Suivre la couverture vaccinale
- Evaluer l'impact de la vaccination sur les lésions précancéreuses et sur les cancers

S. BARRE

Généralisation du dépistage : résultats des expériences pilotes, évaluation et mise en œuvre

- Pragmatisme
 - Se fonder sur l'existant (expériences, filières, professionnels de santé, etc.)
 - Doit s'insérer dans le cadre et les contraintes existantes (Harmonisation des DO / Organisation des dépistages des cancers / Contraintes budgétaires fortes)
- Organisation
 - Déploiement/ planification d'actions complexes
- Qualité
 - Rationalisation des pratiques de dépistage et de suivi
- Efficacité et efficience
 - Parcours des femmes et coopération entre professionnels
 - Réduction des inégalités de santé

S. GILBERG

Dix années d'expérience de la vaccination HPV en France

- Nécessité de :
 - Recommandations claires, argumentées et diffusées
 - D'un engagement des autorités de santé pour l'incitation à la vaccination
- Communiquer sur
 - L'efficacité
 - La sécurité
 - Les évolutions du dépistage avec l'arrivée du G 9
- Proposer tôt la vaccination dans le cadre d'un suivi (la décision peut mettre du temps)
- Insister sur:
 - l'immunogénicité chez les plus jeunes
 - L'intérêt de la vaccination avant les premiers rapports
 - L'opportunité de 2 doses au lieu de 3

E. KARAFILLAKIS

L'hésitation vaccinale : quelles solutions ?

- Grand problème d'incertitudes, surtout au sujet des effets secondaires et de l'efficacité d'un vaccin perçu comme trop « nouveau » - souligne un problème fondamental de manque de confiance
- Nouveaux mécanismes de partage de l'information, surtout chez les adolescents (transfert de rumeurs, mais aussi un outil de communication)
- Il faut comprendre les appréhensions au niveau local pour pouvoir les gérer localement (importance du contexte)
- La communication et les messages sont importants – ils faut des stratégies locales et spécifiques, adaptées
- Pour rétablir la confiance, la communication n'est pas suffisante: il faut engager les parents et les adolescents
- Soutenir les professionnels de santé afin d'engager un dialogue avec les parents sur la vaccination et rétablir leur confiance
- Les bonnes pratiques devraient être évaluées et partagées

J. VIGUIER

Coordonner dépistage et vaccination : stratégies et perspectives

- Nécessité d'une action volontariste, sans ambiguïté, des autorités sanitaires pour légitimer chacune des démarches
- Nécessité d'une organisation des deux programmes avec un pilotage propre
- Opportunité d'organiser la vaccination : cohorte et extension aux garçons
- Nécessité d'une présentation de la démarche intégrée pour rappeler l'objectif de santé publique auprès des décideurs (coût/efficacité, impact épidémiologique)
- Nécessité d'anticiper les évolutions des programmes aux regards des expériences internationales : évolution des modalités de dépistage pour cohortes vaccinées, invitation des femmes au dépistage selon leur statut vaccinal ?, meilleure lisibilité de la stratégie intégrée avec les futurs tests HPV
- Réflexion sur la mobilisation des structures de gestion, de l'assurance maladie pour impulser une dynamique intégrée locale (au carrefour de la mise en place des deux stratégies et de leurs évaluations)

O. LAUNAY

Vaccin HPV nonavalent : données disponibles

La vaccination HPV nonavalente :

- Augmente de façon significative la protection contre les infections à HPV:
 - + 15-20% pour le cancer du col de l'utérus
 - + 30-40% pour les CIN2
- A été administré chez plus de 25 000 sujets au cours des essais cliniques (23 millions de doses distribuées depuis sa mise sur le marché)
- A montre son efficacité jusqu'à 3 ans après la vaccination
- Bénéficie des données disponibles avec le Gardasil en termes de sécurité et d'efficacité lors de l'utilisation en « vie réelle »
- Remplace le Gardasil dans de nombreux pays dans le monde dans le cadre d'une vaccination universelle pour certains d'entre eux
- Devrait permettre de « relancer » la vaccination contre HPV en France