
RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

Vaccination contre le Papillomavirus Humain (HPV)

Élargissement de la cohorte de
rattrapage vaccinal chez les
hommes et les femmes jusqu'à 26
ans révolus

Validé par le Collège le 30 avril 2025

Descriptif de la publication

Titre	Élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal chez les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans révolus
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Evaluer l'opportunité d'étendre la cohorte de rattrapage chez les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans révolus, de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV)
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Initiative des Maladies atteintes de Cancers Gynécologiques (IMAGYN) Laboratoire MSD
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	Sara BAHNINI, cheffe de projet, Ahcène ZEHNATI, chef de projet sous la responsabilité de Frédérique d'HERBE, adjointe à la cheffe de service, et Andréa LASSERRE cheffe du service Evaluation en Santé Publique et d'Evaluation des Vaccins (SESPEV)
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie NEVIERE, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service Service Documentation et Veille (SDV).
Auteurs	Sara BAHNINI, cheffe de projet, Ahcène ZEHNATI, chef de Projet, Elisabeth ROUVEIX, chargée de mission, Roselyne DELAVEINE, cheffe de projet, Sara HATIM et Céline MARIE internes en pharmacie, sous la responsabilité de Frédérique D'HERBE, adjointe à la cheffe de service et Andréa LASSERRE cheffe du service Evaluation en Santé Publique et d'Evaluation des Vaccins (SESPEV)
Conflits d'intérêts	Les rapporteurs et les membres de la Commission techniques des vaccinations ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 30 avril 2025
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de Santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de Santé – avril 2025 – ISBN : 978-2-11-172731-1

Sommaire

Synthèse	5
1. Introduction	16
2. Méthode	18
2.1. Questions d'évaluation	18
3. Contexte	21
3.1. Les infections à virus HPV	21
3.2. Fardeau des maladies associées aux infections HPV en France	24
3.2.1. Le cancer du col de l'utérus (CCU)	25
3.2.2. Les autres cancers HPV-induits	30
3.3. Traitement des lésions HPV-induites	31
3.4. La prévention du CCU en France	31
3.4.1. Le dépistage du CCU	31
3.4.2. Vaccins anti HPV disponibles en France	35
3.5. Rappel des recommandations vaccinales anti-HPV en France	36
3.6. Etat des lieux des recommandations vaccinales anti-HPV à l'étranger	37
3.7. Données de couverture vaccinale en France	40
3.7.1. Couverture vaccinale dans la cohorte cible	40
3.7.2. Couverture vaccinale dans la cohorte de rattrapage (15 - 19 ans)	43
3.8. Données de couverture vaccinale à l'étranger	45
4. Evaluation	48
4.1. Immunogénicité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets de 20-26 ans	48
4.2. Efficacité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets de 20-26 ans	57
4.2.1. Efficacité du vaccin Gardasil 9 en vie réelle	65
4.3. Sécurité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets âgés de 19 à 26 ans	78
4.3.1. Sécurité au cours des essais cliniques	78
4.3.2. Sécurité du Gardasil 9 en vie réelle	80
4.4. Données d'impact de la vaccination anti-HPV	90
4.5. Acceptabilité de la vaccination anti-HPV en France	98
4.5.1. Évolution des attitudes envers la vaccination anti-HPV en France	98
4.6. Aspects médico-économiques de la vaccination contre les virus HPV en France	104
4.6.1. Les études sur l'évaluation des coûts des maladies liées aux virus HPV en France (fardeau économique)	104
4.6.2. Analyse des données du PMSI pour les cancers HPV-induits	106
4.6.3. Les évaluations médico-économiques relatives au programme de rattrapage vaccinal anti-HPV	112

5. Recommandations	121
Table des annexes	131
Références bibliographiques	196
Participants	205
Abréviations et acronymes	206

Synthèse

Aujourd'hui, la vaccination contre les virus HPV est recommandée en France pour les jeunes filles et les jeunes garçons, âgés de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage vaccinal pour les deux sexes, entre 15 et 19 ans révolus. Elle est également recommandée pour les hommes qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus.

La HAS a été saisie le 27 mars 2023 par le laboratoire MSD, titulaire de l'AMM de Gardasil 9, afin de réviser la stratégie de recommandation vaccinale de Gardasil 9, en proposant l'élargissement de la cohorte de rattrapage en population générale (aux deux sexes) jusqu'à 26 ans révolus. Cette demande a également été relayée, le 25 juin 2023, par l'association IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de cancers Gynécologiques), ainsi que par la Commission Technique des Vaccinations (CTV) de la HAS qui a souhaité s'autosaisir sur ce sujet.

Le travail de révision de la stratégie de vaccination contre les virus HPV réalisé par la HAS vise à évaluer la pertinence et l'opportunité d'élargir la cohorte de rattrapage vaccinal actuelle (15 - 19 ans) aux sujets des deux sexes, âgés de 20 à 26 ans, en prenant notamment en compte les données cliniques (immunogénicité, efficacité, sécurité) du vaccin Gardasil 9 chez les sujets âgés de 20 à 26 ans au moment de la vaccination. Les données disponibles d'efficacité en vie réelle, d'impact, d'acceptabilité vaccinale et les résultats d'études médico-économiques relatives au rattrapage vaccinal HPV ont également été prises en compte.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques cliniques (cinétique de clairance virale) des infections à virus HPV :
 - Les infections à virus HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus courantes en population générale ; avec près de 80 % des personnes sexuellement actives qui sont infectées à un moment de leur vie ;
 - Dans la majorité des cas (90 %), en particulier chez la femme jeune de moins de 30 ans, l'infection aux virus HPV est transitoire et éliminée par le système immunitaire, sous 12 à 24 mois ;
 - Chez 5 à 10 % des personnes infectées, il existe une **persistance de l'infection**, responsable de l'apparition d'anomalies cellulaires susceptibles d'entraîner des condylomes, ou des **lésions précancéreuses** de l'utérus pouvant évoluer **jusqu'au stade de cancer**, dans environ 10 % des cas, sur une période de 10 à 30 ans.
- L'immunité naturelle face aux virus HPV :
 - La séroconversion, non systématique, surviendrait plusieurs mois, voire plusieurs années après l'infection, et concernerait un nombre variable de femmes (de l'ordre de 50 à 70 %) ;
 - L'immunité naturelle acquise contre l'infection aux virus HPV pourrait ne pas être suffisante, et ne pas protéger de réinfections ultérieures, même homotypiques.

- La prévalence des infections à virus HPV :
 - Chez la femme, un pic de prévalence est observé entre 20 et 24 ans avant de diminuer rapidement jusqu'à l'âge de 35-44 ans. Après 45 ans, une phase de plateau est observée en France, bien qu'un second pic d'infections soit observé dans certains pays, conséquence probable d'une réactivation de virus HPV persistants à faible niveau, liée au phénomène d'immunosénescence chez la femme âgée ;
 - Chez l'homme, des données européennes ont montré, selon l'âge, une nette hausse de la prévalence des infections entre les groupes d'âge des 15 à 19 ans (environ 24 % et 18 % pour tout type d'HPV et pour les HPV-HR, respectivement) et le groupe d'âge des 20 à 24 ans (environ 32 % et 24 % pour tout type d'HPV et pour les HPV-HR, respectivement) ; le pic étant observé entre 25 et 29 ans (24 %) pour les HPV-HR ;
 - Près de trois-quarts des personnes de moins de 25 ans ne présentent pas d'infections aux virus HPV ; le risque de primo-infection et de réinfections persiste tout au long de la vie, faisant des hommes et des femmes sexuellement actifs, un réservoir permanent d'infection.

- Les données de couverture vaccinale (CV) en France dans la cohorte cible (11 - 14 ans) et dans la cohorte de rattrapage actuelle (15 - 19 ans) :
 - Chez les filles : la CV est en augmentation depuis les cinq dernières années ; la CV pour une dose chez les filles de 15 ans a atteint 54,6 % au 31 décembre 2023, soit une hausse de 6,8 points par rapport à 2022. La CV d'un schéma complet (2 doses) à 16 ans était de 44,7 %, soit une hausse de 3,2 points par rapport à 2022 ;
 - Chez les garçons : la CV est en augmentation depuis l'introduction de la vaccination en 2021. La CV pour une dose chez les garçons de 15 ans était de 25,9 % au 31 décembre 2023, soit une hausse de 13,1 points par rapport à 2022, mais reste néanmoins inférieure à la CV des filles. La CV d'un schéma complet (2 doses) à 16 ans était de 15,8 %, soit une hausse de 7,3 points par rapport à 2022 ;
 - Aujourd'hui, le rattrapage vaccinal initié entre 15 et 19 ans demeure limité chez les deux sexes ; l'initiation vaccinale ayant lieu majoritairement entre 12 et 13 ans. Une minorité des jeunes filles (4,8 %) et des garçons (1,9 %) initient leur vaccination HPV après 18 ans.

- Le fardeau des maladies associées aux virus HPV :
 - Chaque année, les infections à virus HPV sont à l'origine d'environ 100 000 cas de condylomes ano-génitaux, 35 000 lésions précancéreuses et 6 400 cas de cancers, dont près de la moitié sont des cancers du col de l'utérus (CCU) ;
 - Le CCU est un cancer évitable, avec 3 159 nouveaux cas et 1 100 décès rapportés en 2023. Trois-quarts des cas de CCU se produisent chez des femmes âgées de 25 à 64 ans ;
 - Les cancers anaux et oropharyngés liés aux virus HPV, bien que moins fréquents que le CCU, sont en augmentation depuis 30 ans, notamment chez les femmes, en lien avec l'évolution des pratiques sexuelles.

- Les traitements disponibles :
 - Il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique des infections à virus HPV. La prise en charge thérapeutique des lésions cervicales pré-cancéreuses et du CCU repose sur des

actes invasifs qui peuvent entraîner des conséquences délétères majeures sur la capacité des femmes à mener à bien une grossesse future.

- L'existence d'un dépistage organisé du CCU en France depuis 2018 :
 - Le taux de couverture du dépistage du CCU était de 59,5 % sur la période 2020-2022, soit un taux en deçà des objectifs européens et du Plan Cancer 2021-2030 fixés à 70 % pour 2030, soulignant l'importance de renforcer la vaccination anti-HPV, seul levier de prévention primaire ;
 - La baisse du nombre de gynécologues libéraux observée sur les 10 dernières années pourrait accroître les disparités dans l'accès au dépistage du CCU, en particulier dans les zones sous-dotées.
- Les recommandations anti-HPV actuellement en vigueur en France :
 - En 2025, la vaccination contre les virus HPV est recommandée en France avec le vaccin nonavalent Gardasil 9, pour les jeunes filles et les jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans révolus (cohorte cible) selon un schéma à 2 doses, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans (cohorte de rattrapage) selon un schéma à trois doses. Depuis 2016, la vaccination anti-HPV est recommandée chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans ;
 - La vaccination ciblée d'un groupe de personnes selon l'orientation sexuelle est difficile à mettre en œuvre en dehors des structures spécifiques. Cela crée une inégalité d'accès à la vaccination anti-HPV entre les femmes et les hommes ; ces derniers pouvant bénéficier d'une prise en charge du vaccin par l'assurance maladie après 19 ans, sans justification de leur orientation sexuelle auprès de leur médecin ou de leur pharmacien d'officine.
- Les recommandations internationales :
 - En avril 2025, la plupart des pays européens (21/28) disposent de programmes de rattrapage vaccinal anti-HPV pour les jeunes femmes et/ou les jeunes hommes, dont 9 pays jusqu'à l'âge de 25/26 ans (Belgique, Croatie, Irlande, Italie (femmes), Portugal (si initié avant 17 ans), Royaume-Uni, Slovaquie, Suisse et Suède ;
 - Les Pays-Bas et l'Autriche ont récemment mis en place des campagnes temporaires de rattrapage vaccinal anti-HPV d'une durée moyenne de 18 mois, en population générale : jusqu'à l'âge de 26 ans aux Pays-Bas (campagne achevée le 30 juin 2024) et jusqu'à l'âge de 30 ans en Autriche (campagne en cours jusqu'au 31 décembre 2025) ;
 - En Australie, au Canada et aux Etats-Unis, le rattrapage vaccinal est proposé jusqu'à 25-26 ans. Aux Etats-Unis et au Canada, la vaccination des adultes après 27 ans est possible selon l'avis du clinicien. En Australie, la vaccination est recommandée jusqu'à 45 ans uniquement chez les HSH.
- Les données d'immunogénicité clinique chez les sujets âgés de 16 à 26 ans :
 - Au cours des essais cliniques, la non-infériorité des réponses immunes du vaccin Gardasil 9 a été démontrée dans la population per protocol d'immunogénicité (PPI) (sujets séronégatifs et PCR-négatifs aux types d'HPV vaccinaux évalués) : i) chez les filles âgées de 16 à 26 ans, en comparaison à celles obtenues chez les jeunes filles et garçons âgés de 9 à 15 ans,

et ii) chez les garçons âgés de 16 à 26 ans, en comparaison à celles obtenues chez les jeunes femmes du même âge ;

- La vaccination par Gardasil 9 des jeunes femmes déjà infectées par un ou plusieurs types d'HPV vaccinaux (c'est-à-dire séropositives et PCR négatives pour un type d'HPV vaccinal donné) entraînait une réponse anamnétique, caractérisée par des MGT plus élevées un mois après la vaccination, suggérant une activation de la mémoire immunitaire ;
 - Le maintien de la réponse immunitaire (humorale) à long terme a été démontré chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination et ce, jusqu'à 8,5 ans après la troisième dose de vaccin ;
 - Les données cliniques de co-administration chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans ont montré que la réponse en anticorps vis-à-vis du vaccin Gardasil 9 n'était pas altérée lorsqu'il était administré simultanément avec les vaccins contre les méningocoques (vaccins tétravalents ACWY), contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (vaccins dTca-Polio). Ces résultats observés chez l'adolescent peuvent être extrapolés chez le jeune adulte âgé de 20 à 26 ans, et soutiennent la possible co-administration des trois vaccins Gardasil 9, ACWY et dTcaPolio dans cette tranche d'âge.
- Les données d'efficacité clinique chez les sujets âgés de 16 à 26 ans :
- Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, l'efficacité du vaccin Gardasil contre les lésions CIN 2/3 et les AIS liés aux virus HPV 16 et 18 était de 98,2 % (IC à 95 % : 93,5 - 99,8) en population per protocol et de 51,8 % (IC à 95 % : 41,1 - 60,7) en population en intention de traiter modifiée (c'est-à-dire une population pouvant inclure des femmes déjà infectées par des virus HPV avant vaccination), avec un suivi médian de 3,6 ans ;
 - L'efficacité clinique à long terme du vaccin Gardasil (EV = 100 %) en prévention des lésions CIN 2/3 a été démontrée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, jusqu'à 12 ans en moyenne après vaccination (population per protocol) ;
 - Chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, l'efficacité du vaccin Gardasil dans la population per protocol, atteignait 90,6 % (IC à 95 % : 70,1 - 98,2) contre les lésions génitales dues aux virus HPV 6, 11, 16 et 18 (suivi médian de 2,4 ans). Dans la population FAS qui pouvait inclure des sujets déjà infectés par des virus HPV avant vaccination, le vaccin Gardasil montrait une efficacité de 68,1 % (IC à 95 % : 48,8 - 79,3) contre les verrues génitales externes associées aux virus HPV 16 et 18 et une efficacité de 54,2 % (IC à 95 % : 18,0 - 75,3) contre les AIN 2/3 liés aux virus HPV 6, 11, 16 et 18 (sous-groupe de sujets HSH) ;
 - Une protection prolongée jusqu'à 11,5 ans post vaccination (EV = 100 % du vaccin Gardasil) a été observée chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, contre les verrues génitales et les lésions génitales externes, dans la population d'analyse per protocol et dans la population en intention de traiter modifiée ;
 - Concernant les génotypes des virus HPV 31, 33, 45, 52 et 58, l'efficacité du vaccin Gardasil 9 a été évaluée uniquement chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, démontrant une efficacité de 97,4 % (IC à 95 % : 85,9 - 99,9) en population d'analyse per protocol et de 80,6 % (IC à 95 % : 33,7 - 94,3) en population d'analyse en intention de traiter modifiée, sur les lésions génitales de haut-grade (col de l'utérus, vulve, vagin) (suivi médian de 3,6 ans) ;

- Des données d'efficacité clinique à long terme ont été publiées chez les femmes vaccinées entre 16 et 26 ans, et confirment, 12 ans après vaccination, une efficacité de 100 % du vaccin Gardasil 9, en population per protocol, contre les lésions cervicales (CIN 2/3), les AIS et le CCU liés aux HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 ;
 - Les données d'efficacité clinique confirment l'existence et le maintien d'une efficacité vaccinale chez les hommes et les femmes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination par Gardasil ou Gardasil 9 et ce, indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection HPV antérieure. Toutefois, l'efficacité vaccinale observée en population ITT ou FAS demeure inférieure à celle rapportée en population per protocol, pour une même durée de suivi.
- Les données d'efficacité en vie réelle des vaccins anti-HPV (vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent) obtenues chez les femmes, en prévention des lésions de haut grade CIN2+/CIN3+ ou du CCU, issues de 6 études observationnelles conduites à partir de registres nationaux scandinaves :
- Chez les femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans : les 6 études montrent une efficacité vaccinale élevée contre les lésions précancéreuses (CIN2+/CIN3+) et le cancer du col, surtout lorsque la vaccination est initiée avant l'âge de 17 ans, avec des estimations d'EV allant de 35 % à 88 %. Entre 17 et 20 ans, l'efficacité vaccinale est modérée (de 30 % à 60 %), mais diminue par rapport à une vaccination réalisée à un âge plus précoce ;
 - Chez les femmes vaccinées après l'âge de 20 ans : une tendance à une efficacité modeste (de l'ordre de 15 %) est observée dans 4 des 6 études observationnelles chez les femmes vaccinées, avec des résultats hétérogènes selon les études et les critères évalués. Une étude (Lei *et al.*, 2020) rapporte toutefois une efficacité de 62 % contre le cancer invasif du col. Deux des six études ne retrouvent pas d'effet protecteur de la vaccination, soulignant une efficacité moins constante dans cette tranche d'âge ;
 - Une analyse des biais méthodologiques selon la grille ROBINS-I a été effectuée pour chacune des six études et a permis de mettre en évidence un certain nombre de biais (confusion, sélection, classification) dans l'ensemble des études, selon un risque global qualifié de sévère pour l'ensemble d'entre elles. Néanmoins, compte tenu de la nature observationnelle de ces études, la présence d'un risque global de biais classé comme au moins modéré est attendue et n'invalide pas pour autant leurs conclusions.
- Les données de sécurité des vaccins anti-HPV, chez les sujets âgés de 20 à 26 ans :
- Au cours du développement clinique, il a été montré que le profil de sécurité clinique du vaccin Gardasil 9 demeurerait satisfaisant à l'âge adulte (16 - 26 ans), avec une tolérance au vaccin comparable à celle observée chez les adolescents (9 - 15 ans). Les études cliniques de suivi à long terme démontraient également un profil de sécurité satisfaisant du vaccin Gardasil 9 jusqu'à 8 ans après vaccination dans la population des femmes âgées de 16 à 26 ans ;
 - Le dernier rapport de pharmacovigilance nationale sur le vaccin Gardasil 9, publié en 2025, indique l'absence de nouveau signal de sécurité, mais souligne la nécessité de continuer à suivre les manifestations post-vaccinales indésirables. Le CRPV en charge de la pharmacovigilance du vaccin confirme que les données disponibles à ce jour (obtenues *via* les études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les vaccins Gardasil et Cervarix) permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladies auto-

immunes dans la population vaccinée. Néanmoins, il souligne qu'une mise à jour des données pharmaco-épidémiologiques françaises serait opportun afin de confirmer ou infirmer ce risque ;

- Le dernier PSUR du vaccin Gardasil 9 (couvrant la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022) indique qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours de la période couverte ;
 - Les données post-commercialisation disponibles depuis 2019 confirment les conclusions antérieures relatives à l'absence d'augmentation significative du risque de maladies auto-immunes ; une revue systématique avec méta-analyse de Boender *et al.* publiée en 2022, sur la base de 25 études, a montré que le risque absolu et relatif de syndrome de Guillain-Barré après la vaccination anti-HPV demeurerait très faible.
- Les données d'impact de la vaccination de rattrapage chez les sujets âgés de 20 à 26 ans :
- Chez les femmes, l'extension du programme de rattrapage des filles jusqu'à 27 ans au Danemark a permis une réduction significative des lésions précancéreuses cervicales de haut grade (CIN3+) en population générale, dans un contexte où la couverture vaccinale et la participation au dépistage sont particulièrement élevées. Des résultats similaires ont été observés en Norvège, où la vaccination de rattrapage a conduit à une diminution importante des lésions précancéreuses cervicales de haut grade (CIN2+), notamment celles liées aux génotypes HPV-16 et 18, chez les femmes éligibles à la vaccination de rattrapage et participant au dépistage ;
 - Chez les hommes, les données d'impact disponibles révèlent également les effets indirects positifs de la vaccination globale des filles (cohortes cible et de rattrapage), sur la réduction de la prévalence des verrues génitales et des infections pénéennes, offrant ainsi une protection aux jeunes hommes contre les génotypes d'HPV vaccinaux.
- Les données d'acceptabilité de la vaccination anti-HPV dans la population française adulte (enquêtes SLAVACO et ICOVAC) :
- Les enquêtes SLAVACO (2021-2022) et ICOVAC (2023-2024) témoignent d'une évolution favorable des attitudes envers la vaccination anti-HPV au sein de la population française adulte, avec i) une hausse des opinions favorables, ii) une diminution de l'indécision et iii) une atténuation des disparités liées à l'âge, au genre et au niveau d'éducation ;
 - L'amélioration de l'opinion favorable vis-à-vis des vaccins anti-HPV est particulièrement marquée dans la tranche d'âge des 18 à 24 ans, ce qui reflète la modification de la perception et l'acceptation croissante de cette vaccination chez les jeunes adultes ;
 - La médiatisation de la campagne de vaccination scolaire anti-HPV, démarrée en 2023, a contribué à réduire l'indécision des jeunes adultes de 18 à 26 ans qui ont exprimé être globalement favorables à cette campagne.
- Les données estimant le fardeau économique lié aux cancers HPV-induits en France :
- Les études françaises disponibles soulignent l'important fardeau économique des cancers HPV-induits, avec des coûts globaux actualisés (hospitalisations, soins ambulatoires et indemnités journalières) estimés entre 543 et 829,1 millions d'euros en 2023. Les cancers masculins, principalement ceux de la tête et du cou, représentent deux-tiers de ces coûts, le dernier tiers étant lié aux cancers féminins ;

- Le coût des tumeurs malignes du col de l'utérus en 2023 est estimé à 100,1 millions d'euros pour 7 286 patientes hospitalisées, selon les données du PMSI. Cette estimation est cohérente avec les évaluations précédentes, estimant le coût du cancer du col de l'utérus entre 109,4 et 112,6 millions d'euros ;
- Les données issues d'études médico-économiques sur le rattrapage vaccinal anti-HPV, réalisées dans le contexte de pays développés :
 - Six publications ont rapporté que les programmes de rattrapage vaccinal HPV étaient coût-efficaces, notamment aux Pays-Bas et en Suède ;
 - L'efficacité des stratégies de rattrapage variait selon plusieurs paramètres : coût, efficacité et durée de protection du vaccin, fardeau hospitalier, coûts des soins, seuils de disposition à payer (DAP) propres à chaque pays, couverture vaccinale et cadre politique ;
 - Ces résultats peuvent être transposés au contexte français, avec des ajustements prenant en compte ses spécificités.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- **De la nécessité de garantir une égalité dans l'accès à la vaccination contre les virus HPV après l'âge de 19 ans, indépendamment du sexe et de l'orientation sexuelle ;**
- Du fait que les infections à virus HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus répandues en population générale ; avec près de 80 % des personnes sexuellement actives qui seront infectées à un moment de leur vie ;
- D'une immunité naturelle acquise contre les virus HPV, généralement insuffisante, pouvant ne pas protéger de réinfections ultérieures, même homotypiques ;
- De la persistance des virus HPV chez 5 à 10 % des personnes infectées, pouvant être à l'origine de lésions précancéreuses du col de l'utérus pouvant évoluer en cancer ;
- **De la prévalence des infections à virus HPV**, et que près de trois-quarts des personnes âgées de moins de 25 ans ne présentent pas d'infections actives aux virus HPV, les exposant ainsi au risque de primo-infection ou de ré-infection ;
- Du fait que le risque d'infection aux virus HPV persiste tout au long de la vie de la vie chez les hommes et les femmes sexuellement actifs ;
- **De la couverture vaccinale anti-HPV jugée encore insuffisante en France au 31 décembre 2023, tant dans la cohorte cible** (CV à une dose à 15 ans : 54,6 % chez les filles et 25,9 % chez les garçons) **que dans la cohorte de rattrapage**, chez les filles (4,8 % dans la classe d'âge des 18-19 ans) et chez les garçons (1,9 % dans la classe d'âge des 18-19 ans) ;
- **Des objectifs nationaux, en termes de couverture vaccinale** (objectif de 80 % en 2030 fixé par l'INCa et la Stratégie nationale de santé sexuelle) **et internationaux** (objectif de 90 % en 2030 fixé par l'OMS), nécessaires pour réduire drastiquement l'incidence du cancer du col de l'utérus ;
- **De la dynamique insufflée par la campagne nationale de vaccination scolaire** mise en place en octobre 2023, dans les collèges publics et privés de France ; ayant entraîné une hausse de 17 points de couverture vaccinale chez les filles et de 15 points chez les garçons dans la cohorte cible ; entre le début et la fin de la première phase de la première campagne en 2023 ;
- **Du fardeau important représenté par les lésions précancéreuses et les cancers HPV-induits** ; notamment le cancer du col de l'utérus, avec 3 159 nouveaux cas et 1 100 décès dus à ce cancer en 2023 ;
- **Du taux de couverture du dépistage du cancer du col utérin (59,5 % sur la période 2020-22), taux inférieur aux objectifs de 70 % d'ici 2030**, renforçant l'importance de la vaccination, unique levier de prévention primaire ;
- **De l'absence de traitements antiviraux spécifiques contre les infections à virus HPV**, mais de l'existence de traitements invasifs pouvant entraîner des conséquences importantes sur la capacité des femmes à mener à bien une grossesse ;
- **De l'existence de programmes de rattrapage vaccinal HPV jusqu'à 26 ans**, voire au-delà, dans plusieurs pays européens et à l'international ;
- **De la non-infériorité du vaccin Gardasil 9 en termes d'immunogénicité** chez les filles âgées de 16 à 26 ans par rapport aux jeunes garçons et filles âgés de 9 à 15 ans, ainsi que de la non-infériorité du vaccin Gardasil 9, en termes d'immunogénicité, chez les garçons de 16 à 26 ans comparés aux jeunes femmes du même groupe d'âge ;
- **De l'existence d'une réponse anamnétique** chez les jeunes femmes déjà infectées par un ou plusieurs types d'HPV et vaccinées par Gardasil 9 ;

- **De la persistance de l'immunogénicité du vaccin Gardasil 9 à long terme**, chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination et ce, jusqu'à 8,5 ans après la 3^{ème} dose de vaccination par Gardasil 9 ;
- **Des données de co-administration**, montrant que les réponses en anticorps vis-à-vis du vaccin Gardasil 9 ne sont pas altérées chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans, lorsqu'il est administré simultanément avec les vaccins contre les méningocoques (vaccins tétravalents ACWY) et avec les vaccins dTcaPolio ; ces données pouvant être extrapolées aux jeunes adultes ;
- **De l'efficacité clinique démontrée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination**, des vaccins Gardasil/Gardasil 9 dans la population per protocol (EV de 96,0 % à 100 %) et dans la population en Intention de Traiter modifiée (mITT) (c'est à dire dans une population de femmes pouvant avoir été exposées aux virus HPV avant vaccination), avec une EV de 46 % à 85,7 % en prévention des lésions CIN 1/2/3, AIS, VaIN 2/3, VIN 2/3, CCU ou en prévention des infections persistantes à HPV de plus de 6 et 12 mois ;
- **De l'efficacité clinique démontrée chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination**, des vaccins Gardasil/Gardasil 9 dans la population per protocol (EV de 74,0 % à 100 %) et dans la population FAS (c'est-à-dire dans une population d'hommes pouvant avoir été exposés aux virus HPV avant vaccination), avec une EV de 54,2 % à 68,1 % en prévention des lésions génitales externes (verrues génitales, PIN 1/2/3 ou AIN 2/3 (sous-population HSH)), associées aux HPV 6/11/16/18 ;
- **De la persistance de l'efficacité clinique du vaccin Gardasil 9 à long terme** chez les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, dans la population per protocol et ce, jusqu'à 12 ans en moyenne après la troisième dose de vaccin ;
- **D'une tendance au maintien d'une efficacité vaccinale en vie réelle des vaccins anti-HPV chez les femmes vaccinées après 20 ans**, de près de 15 %, notamment après un schéma vaccinal complet (3 doses), dans la prévention des lésions précancéreuses de haut grade (CIN2/3+) et/ou des cancers du col de l'utérus ;
- **Du maintien d'un profil de sécurité favorable du vaccin Gardasil 9 à l'âge adulte**, avec une tolérance comparable à celle observée chez les adolescents, et de l'absence de lien démontré à date entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladies auto-immunes y compris le syndrome de Guillain-Barré (SGB) ;
- **De l'impact des programmes de vaccination anti-HPV multi-cohortes**, y compris de rattrapage, sur la réduction de la prévalence des infections HPV-induites en population générale en lien avec la diminution de la circulation virale ;
- **De l'augmentation des opinions favorables à l'égard de cette vaccination chez les adultes de 18 ans et plus** (passant de 58 % en 2021 à 75 % en 2024), avec notamment une amélioration de l'acceptation du vaccin HPV dans la catégorie des sujets âgés de 18 à 24 ans (enquêtes SLAVACO et ICOVAC) ;
- **Du fardeau économique important généré en France** par les cancers HPV-induits, en termes d'hospitalisations, de soins de ville et d'arrêts maladie ;
- **De l'efficacité des programmes de rattrapage vaccinal** dans des pays développés similaires à la France.

La HAS recommande l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal contre les virus HPV par le vaccin Gardasil 9 aux jeunes hommes et aux jeunes femmes jusqu'à l'âge de 26 ans

révolus, qui n'auraient pas été vaccinés à l'adolescence entre 11 et 14 ans (cohorte cible), indépendamment de leur orientation sexuelle. L'objectif est de réduire le fardeau lié aux infections et aux cancers induits par les virus HPV, notamment le cancer du col de l'utérus.

La HAS rappelle que la vaccination anti-HPV est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt, c'est-à-dire à l'adolescence, avant l'entrée dans la vie sexuelle. Par conséquent, la priorité doit être donnée à la poursuite de l'amélioration de la couverture vaccinale anti-HPV dans la cohorte cible, c'est-à-dire en vaccinant les adolescents, filles et garçons, âgés de 11 à 14 ans.

La HAS rappelle que, conformément au calendrier vaccinal en vigueur, toute nouvelle vaccination anti-HPV doit être initiée avec le vaccin nonavalent Gardasil 9 (laboratoire MSD). A partir de l'âge de 15 ans, le vaccin Gardasil 9 doit être administré selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La HAS précise aux professionnels de santé que le vaccin Gardasil 9 peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants recommandés dans la population des jeunes adultes : le rappel dTcaPolio à l'âge de 25 ans et la vaccination de rattrapage contre les infections invasives à méningocoques (vaccins ACWY) dorénavant recommandée entre 15 et 24 ans.

La HAS alerte sur le risque de malaise et de syncope pouvant survenir après l'administration du vaccin Gardasil 9, comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Gardasil 9, et invite les professionnels de santé à procéder à la surveillance des personnes vaccinées pendant 15 minutes suivant l'injection. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

À ce jour, les données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil 9 pendant la grossesse ; aussi, est-il préférable de reporter la vaccination après le terme d'une grossesse.

La HAS attire l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de suivre les taux de couverture vaccinale dans les différentes cohortes (cohorte cible et cohorte de rattrapage) afin d'identifier, le cas échéant, un éventuel risque de déplacement de l'âge d'initiation de la vaccination vers des âges plus avancés. A ce titre, elle préconise une évaluation, en termes de taux d'initiation vaccinale, de l'efficacité de la stratégie de rattrapage vaccinal dans cette cohorte, dans un délai de 5 ans.

La HAS souligne l'importance d'une stratégie de communication claire et efficace, tant auprès des professionnels de santé que des parents et des adolescents, afin de rappeler que la protection conférée par le vaccin Gardasil 9 est optimale lorsqu'il est administré le plus tôt possible, à savoir à partir de l'âge de 11 ans. Il est essentiel d'insister sur le fait que la vaccination ne doit pas être retardée à l'âge adulte et que la priorité reste la vaccination des adolescents de la cohorte cible (11 - 14 ans). La sensibilisation des professionnels de santé à cet enjeu est indispensable pour garantir une couverture vaccinale optimale dès le plus jeune âge.

Dans cet objectif, la HAS rappelle qu'une campagne gratuite de vaccination scolaire destinée aux élèves en classe de 5ème est actuellement mise en œuvre dans les collèges publics et privés de France, soumise à autorisation parentale.

Chez les femmes, la HAS rappelle également que la vaccination ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus ; le vaccin ne protégeant pas contre tous les types d'HPV à haut risque, ni contre des infections HPV déjà existantes au moment de la vaccination. Un suivi gynécologique régulier, incluant le dépistage, demeure donc indispensable chez les femmes vaccinées, âgées de plus de 25 ans. Dans un contexte croissant de hausse des infections

sexuellement transmissibles, la stratégie de rattrapage anti-HPV constitue un levier supplémentaire de prévention, contribuant à réduire la circulation des virus HPV en population générale et le fardeau global des infections HPV-induites.

La HAS recommande que le rendez-vous gratuit de prévention « Mon bilan prévention » prévu entre 18 et 25 ans constitue, pour les professionnels de santé, une opportunité de proposer la vaccination de rattrapage anti-HPV aux jeunes femmes et hommes qui n'auraient pas été vaccinés durant leur adolescence.

1. Introduction

En France, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée pour les jeunes filles (1) et les jeunes garçons (2), âgés de 11 à 14 ans révolus (depuis 2012 chez les filles et 2019 chez les garçons), avec une possibilité de rattrapage vaccinal pour les deux sexes, entre 15 et 19 ans révolus. Elle est également recommandée pour les hommes qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus (depuis 2016) (3), et chez les adolescents immuno-déprimés des deux sexes, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus.

Le calendrier vaccinal en vigueur rappelle **que toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin nonavalent Gardasil 9** (titulaire de l'AMM : laboratoire MSD) depuis la recommandation du HCSP de février 2017 (4). Elle est réalisée selon un schéma à deux doses chez les jeunes filles et les jeunes hommes âgés de 11 à 14 ans révolus, et selon un schéma à 3 doses à partir de l'âge de 15 ans (5).

Les données de Santé publique France (SpF) relatives à la couverture vaccinale (CV) anti-HPV à la date du 31 décembre 2023 (6, 7) en France ont montré que les CV mesurées en ville étaient de 54,6 % pour une dose chez les filles de 15 ans (cohorte née en 2008), et de 44,7 % pour deux doses chez les filles de 16 ans (cohorte née en 2007). Chez les garçons, les CV s'élevaient à 25,9 % pour une dose chez les garçons de 15 ans (cohorte née en 2008), et à 15,8 % pour deux doses chez les garçons de 16 ans (cohorte née en 2007).

Si la CV a récemment progressé, notamment entre 2022 et 2023 grâce au déploiement d'une campagne nationale de vaccination scolaire, proposant la vaccination anti-HPV gratuite aux élèves scolarisés en classe de cinquième (8), elle demeure bien inférieure aux objectifs nationaux de la Stratégie nationale de santé sexuelle de 2017 (9) et de la stratégie décennale de l'INCa (10), fixés à 60 % chez les adolescentes en 2023 et à 80 % en 2030. Ces chiffres de CV sont également inférieurs aux objectifs internationaux fixés à 90 % à l'horizon 2030, par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (11).

Ces taux de couverture vaccinale sont également en dessous des couvertures vaccinales constatées en Europe et ailleurs ; à la fin de l'année 2023, selon les données de l'OMS, la France figurait parmi les pays européens ayant la plus faible couverture vaccinale (CV à une dose des filles âgées de 15 ans) (12).

Selon une estimation du laboratoire MSD¹, près de 3,6 millions de jeunes adultes (hommes et femmes), âgés entre 20 et 26 ans en 2025, n'auront pas bénéficié de la vaccination anti-HPV entre leur 11 et 19 ans. Par ailleurs, la pandémie de COVID-19 aurait eu un impact négatif sur la couverture vaccinale durant la période 2020-2021, avec une baisse du nombre de sujets ayant initié la vaccination anti-HPV. Cette baisse est illustrée par la réduction des délivrances des vaccins anti-HPV chez les jeunes filles, inférieures de – 25 % par rapport aux prévisions pour 2020 et 2021, d'après les données EPI-PHARE rapportées par le laboratoire MSD (13).

Dans ce contexte, le laboratoire MSD a sollicité l'avis de la Commission Technique des Vaccinations de la HAS (CTV), le 27 mars 2023, quant à l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal en population générale jusqu'à 26 ans révolus. La CTV s'est également autosaisie du sujet, qui a été priorisé dans le programme de travail de la HAS pour l'année 2024.

En complément, l'association de patientes IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques) a également saisi la HAS le 25 juin 2023 afin que l'élargissement de la cohorte de

¹ Rapport technique de l'analyse d'efficience du laboratoire du laboratoire MSD (20 janvier 2025)

rattrapage puisse être examiné. L'association IMAGYN souligne qu'une vaccination de tous les jeunes adultes jusqu'à 26 ans permettrait d'assurer l'égalité d'accès à la vaccination HPV sans discrimination liée au genre ou à l'orientation sexuelle. Cette vaccination permettrait également aux jeunes issus de milieux socio-économiques défavorisés de se voir proposer une opportunité d'être vaccinés, cette fois sur la base d'une décision individuelle et non parentale.

Depuis cette saisine, plusieurs associations de patients et sociétés savantes telles que l'Académie nationale de médecine (ANM) se sont exprimées favorablement à une extension du rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 26 ans.

Cette recommandation vaccinale vise à évaluer la pertinence d'étendre l'âge maximal de la cohorte de rattrapage de la vaccination anti-HPV (actuellement fixé à 19 ans révolus), chez les hommes et les femmes **jusqu'à 26 ans révolus**.

2. Méthode

La méthode d'évaluation a été déterminée par le Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS. Une note de cadrage a été publiée le 13 novembre 2024 par la HAS (14).

La recommandation vaccinale a été élaborée conformément à la procédure RECOVAC. Le projet de recommandation vaccinale a été examiné par la CTV en date du 15 avril 2025.

La stratégie de recherche documentaire est présentée en Erreur ! Source du renvoi introuvable..

2.1. Questions d'évaluation

Afin d'évaluer la pertinence d'étendre l'âge maximal de la cohorte de rattrapage de la vaccination anti-HPV (actuellement fixé à 19 ans chez les jeunes filles et les jeunes garçons), les questions d'évaluation ci-après ont été identifiées au cours de l'élaboration de la note de cadrage (14).

Efficacité, immunogénicité et tolérance

- Quelle est **l'efficacité clinique** et la sécurité des vaccins Gardasil 9 ou Gardasil (données d'*immunobridging*) observées au cours des essais cliniques contrôlés randomisés, chez les hommes et les femmes, âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination ?
- Quelle est **l'efficacité en vie réelle** du Gardasil 9 ou du Gardasil, chez les hommes et les femmes, âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination ?
- En termes d'efficacité **chez la femme** dans les différentes indications de l'AMM, à savoir i) la prévention des lésions précancéreuses, ii) les verrues ano-génitales et iii) la prévention des cancers (col de l'utérus, vulve, vagin, anus).
- En termes d'efficacité **chez l'homme** dans les différentes indications de l'AMM, à savoir i) la prévention des lésions précancéreuses, ii) les verrues ano-génitales et iii) la prévention des cancers de l'anus.
- Quelle est la **sécurité en vie réelle** du vaccin Gardasil 9, chez les hommes et les femmes, âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination ?
- Quelle est **l'immunogénicité** du vaccin Gardasil 9, chez les hommes et les femmes, âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination, notamment en comparaison des jeunes filles et garçons âgés de 11 à 19 ans ?
- Quelle est **l'immunogénicité** du vaccin Gardasil 9 comparé au vaccin Gardasil, chez les hommes et les femmes, âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination ?
- L'immunogénicité du vaccin Gardasil 9 est-elle modifiée en cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins recommandés chez les hommes et les femmes, âgés de 19 à 26 ans ?

Impact indirect et immunité de groupe

- Quel est l'impact indirect généré par la vaccination par Gardasil 9 ou Gardasil de la population âgée de 19 à 26 ans ?
- En termes de diminution de la transmission en population générale et de la réduction de la circulation virale (prévalence des HPV) ?
- En termes de réduction de la prévalence des lésions précancéreuses, cancers et autres maladies liées aux HPV, en population générale ?

Aspects sociologiques de la vaccination

- Quelle est l'acceptabilité de la vaccination anti-HPV chez les personnes majeures/adultes ?

Aspects médico-économiques du rattrapage de la vaccination anti-HPV de 19 à 26 ans

- Quel est le fardeau économique, en France, des infections HPV-induites chez les hommes et les femmes ?
- Quel est le ratio coût/efficacité d'un rattrapage vaccinal anti-HPV par le Gardasil 9 (schéma à 3 doses) jusqu'à 26 ans révolus, comparé à la stratégie vaccinale actuelle ?
- Quels sont les risques d'augmenter l'âge limite de la vaccination anti-HPV sur le fardeau épidémiologique et économique des infections HPV-induites ?

Tableau 1 : Critères PICO d'analyse de la littérature proposés pour répondre aux questions sur l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal anti-HPV chez les hommes et les femmes jusqu'à 26 ans révolus

Patient	Intervention	Contrôle	Critères d'évaluation
Population de sujets de 19 à 26 ans révolus, hommes et femmes, non précédemment vaccinés	Gardasil 9 / Gardasil (efficacité en vie réelle)	Comparateur : vaccin actif / placebo	Efficacité vaccinale : 1) Critères d'évaluation chez les femmes pour les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 Critères critiques - Cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, anal et ORL (indication ORL non validée à ce jour dans l'AMM) - AIS, CIN2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 = lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) = dysplasie modérée ou sévère - Conisations du col de l'utérus Critères importants - Verrues anogénitales - Infections persistantes aux HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 - Frottis anomaux (ASC-US HR-HPV positif, LSIL et ASC-H) 2) Critères d'évaluation chez les hommes pour les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 Critères critiques - Cancer du pénis, anal et ORL (indication ORL non validée à ce jour dans l'AMM) - AIN2/3 - Néoplasies intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales : PIN 1/2/3 = lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) = dysplasie modérée ou sévère Critères importants - Verrues anogénitales - Infections anales persistantes aux HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

			Immunogénicité : - Titres moyens géométriques des anticorps dans cette population - Taux de séroconversion - Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil 9 dans le temps Sécurité/Réactogénicité Événements indésirables graves Maladies auto-immunes, dont le syndrome de Guillain-Barré Événements indésirables non graves Événements locaux (réactogénicité)
Population de sujets de 19 à 26 ans révolus (période pré-rattrapage vaccinal HPV)	Immunité de groupe	Population (période post rattrapage vaccinal HPV)	Effet indirect Prévalence et incidence des génotypes HPV en population générale Incidence des infections HPV-induites en population générale (verrues anogénitales, lésions pré-cancéreuses etc.)

AIS : adénocarcinome *in situ* du col utérin ; **CIN** : néoplasie cervicale intraépithéliale ; **VIN** : néoplasie intraépithéliale vulvaire ; **ValN** : néoplasie intraépithéliale vaginale ; **ASC-US** : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

Remarque :

La question du rattrapage vaccinal (chez les 20 - 26 ans) contre les virus HPV chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sera traitée dans un autre document, sous la supervision du Service des Bonnes Pratiques de la HAS, dans le cadre du projet de labellisation de l'ANRS-MIE. La question du rattrapage vaccinal (chez les 20 - 26 ans) contre les virus HPV chez les personnes immunodéprimées n'est pas abordée dans ce rapport.

3. Contexte

3.1. Les infections à virus HPV

Les papillomavirus virus humains (HPV) sont des virus qui se transmettent très facilement, par contact des muqueuses ou de la peau, quasiment exclusivement lors d'un rapport sexuel, avec ou sans pénétration (15). Il s'agit d'infections sexuellement transmissibles (IST) très courantes (16) : près de 80 % (17) des personnes sexuellement actives seront infectées à un moment de leur vie, le plus souvent sans présenter de symptômes (18).

Le risque d'infection aux virus HPV est accru au commencement de l'activité sexuelle, **avec 60 % des primo-infections qui ont lieu dans les cinq ans suivant le premier rapport**. Les données du récent rapport de l'INSERM-ANRS MIE sur les comportements sexuels de la population française (19) indiquent qu'entre le début des années 1960 et le milieu des années 2000, l'âge médian au premier rapport sexuel a diminué de près de trois ans pour les femmes (20,1 ans contre 17,3 ans) et d'un an et demi pour les hommes (18,8 ans contre 17,3 ans). Depuis la fin des années 2010, la tendance s'est inversée avec un accroissement de l'âge médian au premier rapport sexuel pour les deux sexes. En 2019-2023, l'âge médian en France au premier rapport sexuel atteint **18,2 ans** pour les femmes et **17,7 ans** pour les hommes (19).

Le risque d'infection aux virus HPV croît avec la précocité des rapports sexuels et le nombre de partenaires sexuels (20). En France, le nombre moyen de partenaires sexuels(les) au cours de la vie des femmes âgées de 18 à 69 ans ayant déjà eu un rapport sexuel, a progressé au fil des années, passant de 3,4 en moyenne en 1992 à 4,5 en 2006 et à 7,9 en 2023. Chez les hommes, le nombre moyen de partenaires sexuels est demeuré stable entre 1992 et 2006 (11,2 et 11,9 respectivement), avant d'augmenter de manière accrue pour atteindre 16,4 partenaires en moyenne en 2023.

Immunité naturelle vis-à-vis des virus HPV

L'infection aux virus HPV entraîne à la fois une réponse immunitaire adaptative spécifique (réponse humorale et cellulaire) et une réponse immunitaire innée non spécifique. Comparés à d'autres pathogènes, les virus HPV sont faiblement immunogènes (21), si bien que **l'immunité naturelle acquise contre les virus HPV pourrait ne pas être suffisante, et ne pas protéger de réinfections ultérieures, même homotypiques** (22, 23). Par ailleurs, des incertitudes subsistent quant à la persistance de l'immunité naturelle (22), entraînant **un risque continu de primo-infection et de réinfections tout au long de la vie**.

Dans la majorité des cas (90 %), en particulier chez la femme jeune, l'infection à virus HPV est transitoire et éliminée par le système immunitaire, avec **une clairance virale spontanée de l'ordre de 12 à 24 mois** (24). Une étude française publiée en 2025 par Tessandier *et al.* (25), sur la clairance virale des infections HPV non persistantes chez les femmes de 18 à 25 ans montre qu'en deux mois après l'infection, la charge virale atteint un plateau durant de 13 à 20 mois en moyenne, suivie d'une phase de clairance rapide.

Une persistance de l'infection au-delà de deux ans est observée chez 5 à 10 % des personnes infectées. Cette persistance est responsable de l'apparition d'anomalies cellulaires susceptibles d'entraîner des condylomes, ou des lésions précancéreuses de l'utérus pouvant évoluer jusqu'au stade de cancer, dans environ 10 % des cas, sur une période de 10 à 30 ans.

Il est à noter qu'outre l'infection persistante par un virus HPV à haut risque (dit « HPV-HR »), d'autres cofacteurs peuvent favoriser l'évolution cancéreuse d'une lésion HPV-induite, tels que le tabagisme,

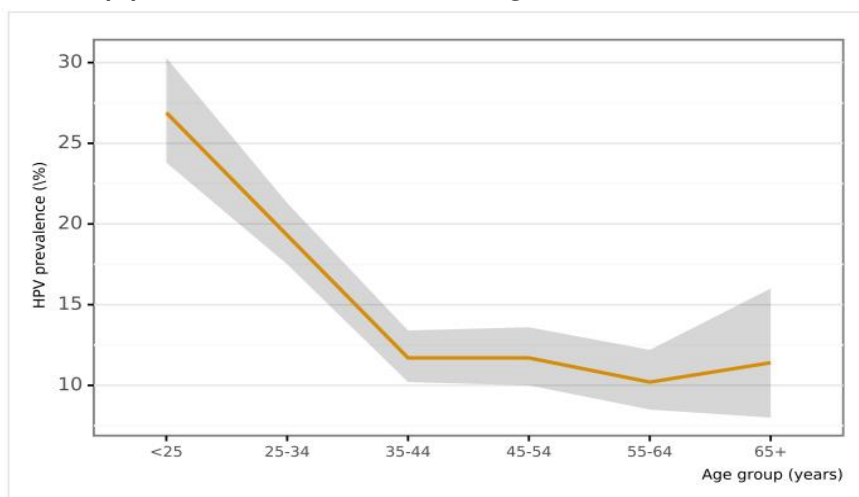
la prise de contraceptifs oestro-progestatifs sur une période prolongée, la co-infection par une IST (telle que la chlamydie et la gonorrhée) ou l'immunodépression (26).

Prévalence des génotypes génitaux d'HPV dans la population adulte

Chez les femmes (prélèvements cervicaux) :

D'après les données du rapport sur « les HPV et les maladies associées du *HPV Information Centre* » publié en 2023 (27), les estimations de la prévalence des génotypes d'HPV dans des prélèvements cervicaux en France varient selon l'âge, avec **un pic observé entre 20 et 24 ans** (pour près de 25 % des cas), suivi d'une **diminution importante de la prévalence jusqu'à l'âge de 35-44 ans**, avant d'atteindre **un plateau chez les femmes âgées de plus de 45 ans** (environ 10 %) (27-29).

Figure 1 : Prévalence brute (%) des virus HPV en fonction de l'âge et intervalle de confiance à 95 % chez les femmes



Data updated on 30 Jun 2015 (data as of 30 Jun 2014)

Data Sources:

Beby-Defaux A, J Med Virol 2004; 73: 262 | Dalstein V, Int J Cancer 2003; 106: 396 | Monsonego J, Gynecol Oncol 2005; 99: 160 | Monsonego J, Int J Cancer 2011; 129: 691 | Pannier-Stockman C, J Clin Virol 2008; 42: 353 | Vaucel E, Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 989

Based on systematic reviews and meta-analysis performed by ICO. The ICO HPV Information Centre has updated data until June 2014. Reference publications: 1) Bruni L, J Infect Dis 2010; 202: 1789. 2) De Sanjosé S, Lancet Infect Dis 2007; 7: 453

ayant une cytologie cervicale normale en France d'après le rapport sur les HPV et les maladies associées du *HPV Information Centre* publié en 2023 (30)

Il est important de préciser que d'autres études rapportent l'existence **d'un second pic d'infections aux virus HPV chez les femmes de plus de 45 ans** résidant en Amérique du Nord, en Amérique latine, en Afrique et en Europe (31). Ce second pic pourrait s'expliquer par la réactivation de virus HPV persistants à de faibles niveaux, à mesure que l'immunité diminue avec l'âge. Cette réactivation de virus HPV latents représenterait une proportion importante des détections de virus HPV chez les femmes âgées, comparativement aux infections récentes et serait le résultat du phénomène d'immunosénescence observée au cours du vieillissement (32). D'autres hypothèses ont également été évoquées telles que des modifications de comportements sexuels ou un effet de cohorte (31).

Parmi les femmes âgées de moins de 25 ans et testées positives à un/des virus HPV, environ 20 % d'entre elles étaient positives à au moins un génotype HPV à risque (c'est-à-dire, les génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ou 58), et 5,2 % à un HPV à haut risque 16 et/ou 18 (28). Par ailleurs, la prévalence de l'infection aux virus HPV (par n'importe quel type de virus HPV) est d'autant plus élevée que le diagnostic cytologique est avancé. A ce titre, une modélisation de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus HPV-induit a estimé que 50 % des cancers du col de l'utérus sont liés à des infections con-

tractées après l'âge de 20 ans (33).

La **Figure 2** illustre la prévalence des 10 génotypes d'HPV oncogènes les plus fréquemment reportés dans les prélèvements cervicaux réalisés en France chez des femmes adultes, en fonction du diagnostic cytologique (cytologie normale, lésions de bas grade, lésions de haut grade et cancer cervical) (30).



Figure 2 : Distribution des 10 types d'HPV oncogènes les plus fréquents en France chez les femmes adultes avec ou sans lésions cervicales/cancer cervical. Cytologie normale représentée en jaune, lésions de bas-grade représentées en bleu, lésions de haut-grade représentées en vert et cancer cervical représenté en rouge d'après le rapport sur les HPV et les maladies associées du HPV Information Centre publiée en 2023 (30).

Chez l'homme (prélèvements pénien)

Il n'y a pas de donnée spécifique sur la prévalence des infections génitales HPV chez l'homme en France.

Néanmoins, des données de prévalence chez l'homme ont été publiées à l'étranger, en particulier dans la méta-analyse de Bruni *et al.* en 2023 (34), conduite sur la base de 65 études (incluant 44 769 hommes âgés de 13 à 95 ans) réalisées dans 35 pays d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Asie du Sud-Est, d'Amérique centrale et latine et d'Afrique Sub-saharienne entre le 1^{er} janvier 1995 et le 1^{er} juin 2022. Cette étude a estimé **la prévalence globale combinée des infections génitales par les HPV à 31 % (IC à 95 % : 27 - 35) et 21 % pour les HPV-HR (IC à 95 % : 18 - 24)**. Le génotype HPV-16 était le type de virus HPV-HR le plus fréquemment rapporté (5 %, IC à 95 % : 4 - 7).

L'analyse globale par tranche d'âge a montré une forte prévalence des génotypes d'HPV génitaux chez les jeunes hommes adultes, notamment chez les hommes âgés de 25 à 29 ans : 35 % (IC à 95 % : 30 - 41) pour tout type de HPV, 24 % (IC à 95 % : 19 - 29) pour les HPV-HR et 6 %, (IC à 95 % : 5 - 9) pour les HPV16. La prévalence est restée élevée tout au long de l'âge adulte avant de décliner légèrement après 40 ans. Spécifiquement en Europe, les données de prévalence chez l'homme des génotypes d'HPV génitaux révèlent une nette hausse de la prévalence entre les groupes d'âge de 15 à 19 ans (environ 24 % et 18 % pour tout type d'HPV et les HPV-HR, respectivement) et dans le groupe d'âge des 20 à 24 ans (environ 32 % et 24 % pour tout type d'HPV et les HPV-HR, respectivement) ; **le pic étant observé entre 25 et 29 ans (24 %) pour les HPV-HR (34)**.

Au final, ces données de prévalence démontrent **la persistance du risque d'infection aux virus HPV tout au long de la vie, dans les deux sexes**.

L'infection aux virus HPV est une IST dont la transmission a lieu par contact *via* la peau ou les muqueuses, au cours d'un rapport sexuel avec ou sans pénétration. Une très large majorité (80 %) de la population sexuellement active est infectée par ces virus au cours de la vie.

Près de 60 % des primo-infections à virus HPV ont lieu dans les cinq ans suivant le premier rapport sexuel, dont l'âge médian en France métropolitaine en 2019-2023 atteint 18,2 ans pour les femmes et 17,7 ans pour les hommes. **Le risque d'infection aux virus HPV croît avec la précocité des rapports sexuels et le nombre de partenaires sexuels.**

L'infection aux virus HPV entraîne une réponse immunitaire adaptative spécifique (humorale et cellulaire) et innée (non spécifique). Néanmoins, **l'immunité naturelle semble insuffisante**, notamment en raison d'une faible production et d'une faible persistance des anticorps après l'infection, **ce qui expose l'individu à un risque de réinfections ultérieures par les virus HPV tout au long de la vie, même homotypiques**. Dans la majorité des cas (90 %), en particulier chez la femme jeune (d'âge inférieur à 30 ans), l'infection aux virus HPV est transitoire et éliminée par le système immunitaire, avec **une clairance virale spontanée de l'ordre de 12 à 24 mois**. Une persistance de l'infection au-delà de deux ans est observée chez 5 à 10 % des personnes infectées, susceptible d'entraîner des lésions précancéreuses de l'utérus pouvant évoluer jusqu'au stade de cancer (dans près de 10 % des cas).

Chez la femme, les données de prévalence des génotypes d'HPV génitaux indiquent **un pic de prévalence à 25 % entre 20 et 24 ans**, avant de **diminuer rapidement jusqu'à l'âge de 35-44 ans**. Après 45 ans, les données françaises disponibles montrent un plateau, tandis que plusieurs études à l'étranger mettent en évidence un second pic d'infections, conséquence probable d'une réactivation de virus HPV persistants à faible niveau, liée au phénomène d'immunosénescence chez la femme plus âgée.

Chez l'homme, les données d'une méta-analyse ont révélé une prévalence globale combinée des infections génitales de 31 % et 21 %, pour les HPV de tout type et les HPV-HR, respectivement. En particulier, les données européennes ont montré une nette **hausse de la prévalence entre les groupes d'âge de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans ; le pic étant observé entre 25 et 29 ans (24 %) pour les HPV-HR**.

En résumé, **une grande partie des personnes infectées contracte le virus à l'âge adulte, et près de trois-quarts des personnes de moins de 25 ans ne présentent pas d'infection aux virus HPV**.

Le risque de primo-infection et de réinfections persiste **tout au long de la vie**, faisant des hommes et des femmes sexuellement actifs, un réservoir d'infection.

3.2. Fardeau des maladies associées aux infections HPV en France

Le fardeau des infections à virus HPV est principalement représenté par : i) les condylomes ano-génitaux ; ii) les lésions précancéreuses induites par les virus HPV² et iii) les cancers HPV-induits.

Le nombre de nouveaux cas de cancers liés aux virus HPV diagnostiqués chaque année en France est de l'ordre de 6 400 cas (35), dont une majorité concerne le cancer du col de l'utérus (CCU). Un quart des cancers survient chez les hommes (36).

La présente section se concentrera sur la description du fardeau lié au CCU.

² Les données concernant les lésions précancéreuses et les condylomes ano-génitaux sont insuffisamment détaillées et ne seront donc pas abordées dans ce rapport.

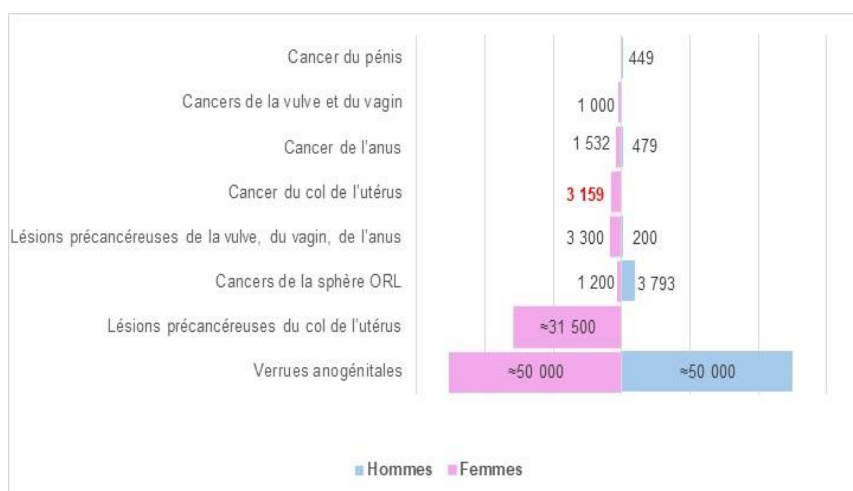


Figure 3 : Représentation du fardeau des pathologies HPV-induites en France chez les hommes et les femmes (figure construite à partir des données de l'INCa, 2024, SpF, 2019 et Shield et al., 2018 (35, 37, 38))

Selon les données de l'Assurance Maladie, 46 491 actes de conisation du col de l'utérus ont été recensés en 2023, contre 34 226 en 2015, soit une augmentation de 35 % sur la période.

3.2.1. Le cancer du col de l'utérus (CCU)

En France, c'est le 12^{ème} cancer le plus répandu chez la femme, tous âges confondus, et c'est le 4^{ème} cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes âgées de 15 à 44 ans. Le cancer du col utérin est 100 % attribuable aux virus HPV, et résulte d'une infection persistante aux virus HPV onco-gènes, qui n'a pu être éliminée par clairance virale. **Il a été montré que les infections par les génotypes HPV 16 ou 18 sont à l'origine de 70 % des cas de cancers du col de l'utérus dans le monde** (39). Le tabagisme actif, la multiparité, l'existence d'autres infections génitales, l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux ou un déficit immunitaire acquis peuvent favoriser la persistance de l'infection et l'évolution vers un cancer.

3.2.1.1. Épidémiologie du CCU en France : incidence, mortalité et répartition par âge en 2023

En 2023, en France, 3 159 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus ont été diagnostiqués et 1 100 décès rapportés. Trois-quarts des cas se produisent chez des femmes âgées de 25 à 64 ans. L'âge médian au diagnostic est de **55 ans**. Le pronostic du CCU est relativement bon, même si celui-ci s'est dégradé avec un taux de survie à 5 ans de 63 % pour la période 2010-2015 (contre 68 % entre 1989-1993), cela étant lié à une détection possible de ce cancer à un stade plus avancé (chez des femmes non dépistées).

Le Erreur ! Source du renvoi introuvable. présente, pour l'année 2023, les données de l'INCa sur le nombre de cas et l'incidence du CCU chez les femmes, répartis par tranche d'âge. Ces données englobent les femmes vaccinées et les femmes non vaccinées.

Tableau 2 : Nombre de cas et taux d'incidence, par classe d'âge en France en 2023 - Cancer du col de l'utérus (données transmises par l'INCa)

Âge (ans)	Nombre de cas	Taux d'incidence pour 100 000 femmes
0–14	0	0
15–19	2	0,1

20–24	11	0,6
25–29	44	2,4
30–34	132	6,7
35–39	245	11,8
40–44	322	15,2
45–49	335	16,4
50–54	388	17,5
55–59	401	18,3
60–64	335	15,8
65–69	232	11,5
70–74	193	10
75–79	175	11,4
80–84	148	14,4
85+	196	12,7

Pour l'année 2023, l'incidence du cancer du col de l'utérus était quasi nulle avant l'âge de 20 ans, puis a augmenté progressivement à partir de 25 ans. Elle a atteint un pic entre 55 et 59 ans, avec 401 cas et un taux d'incidence maximal de 18,3 cas pour 100 000 femmes. Après 60 ans, l'incidence a diminué progressivement, bien qu'un rebond soit observé après 85 ans (196 cas, incidence de 12,7 cas pour 100 000 femmes).

La **Figure 4** illustre l'incidence du cancer du col de l'utérus observée en 2018 et en 2023, ainsi que la mortalité liée à ce cancer pour l'année 2018.

Par rapport à 2018, le pic d'incidence du CCU observé en 2023 est légèrement plus élevé (18,3 contre 18 cas pour 100 000 femmes) et s'est déplacé de la tranche d'âge des 45-49 ans vers celle des 55-59 ans.

Il est important de rappeler qu'il existe une hétérogénéité géographique de l'incidence du cancer du col de l'utérus en France métropolitaine, selon les départements. Une sur-incidence (dépassant les 10 cas pour 100 000 femmes) par rapport à la moyenne nationale est observée sur le pourtour méditerranéen (Bouches-du-Rhône, Var, Gard, Hérault), mais également dans les régions ultra-marines françaises, notamment en Guyane.

Les données de mortalité disponibles par tranche d'âge sont limitées et s'arrêtent à l'année 2018. Le cancer du col de l'utérus représente la 12^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 1 117 décès recensés en 2018. La moitié des décès se produisent chez des femmes âgées de 25 à 64 ans (40).

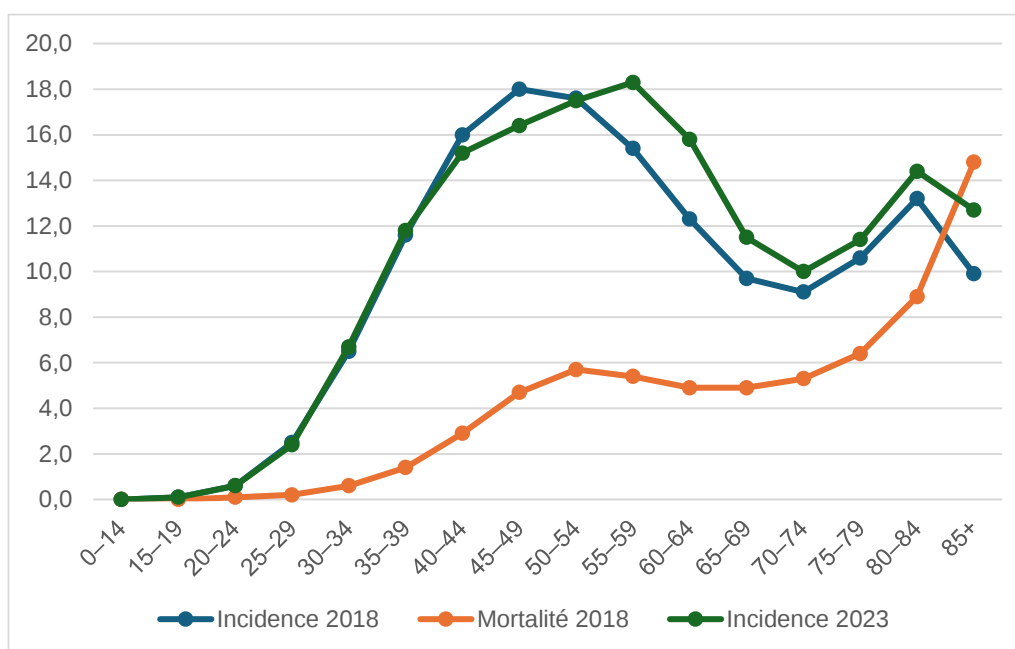


Figure 4 : Incidence des cas pour les années 2018 et 2023, et mortalité en 2018 liée au cancer du col de l'utérus, en nombre de cas par tranche d'âge (données transmises par l'INCa).

Concernant la mortalité liée au CCU en 2018, elle suivait une évolution similaire à celle de l'incidence, mais avec des taux plus faibles, augmentant progressivement après 30 ans et culminant dans la tranche d'âge des 90-94 ans (16,0 cas pour 100 000 femmes).

De façon générale, l'incidence des cas de CCU est nettement plus élevée que la mortalité, ce qui suggère une prise en charge efficace, mais la mortalité liée au CCU reste significative chez les femmes âgées.

3.2.1.2. Evolution de l'incidence et de la mortalité liées au CCU depuis 1990

Selon une publication de Santé publique France (SpF) (41), l'incidence du CCU et la mortalité associée ont constamment diminué depuis 1990, avec une baisse annuelle moyenne de **1,4 %** pour l'incidence des cas entre **1990 et 2023** et une baisse de **1,2 %** pour la mortalité entre **2011 et 2021** (données transmises par l'INCa). Cette réduction est attribuée à la mise en place du **dépistage cytologique par frottis cervical** dans les années 1980 et à la baisse de la prévalence des infections sexuellement transmissibles.

Toutefois, depuis les années 2010, la diminution de l'incidence s'est ralentie, notamment chez les femmes âgées de **50 à 60 ans**, et semble désormais se stabiliser (voir Figure 4). Cette stagnation pourrait être liée à une **prévalence accrue des génotypes oncogènes des virus HPV** dans certaines tranches d'âge et à une **participation insuffisante au programme de dépistage du CCU**, qui reste inférieure aux recommandations européennes. La mise en place d'un **dépistage organisé depuis 2018** et l'amélioration de la **couverture vaccinale anti-HPV** chez les adolescents pourraient relancer la tendance à la baisse. Malgré ces avancées, le cancer du col de l'utérus demeure un **enjeu de santé publique**, nécessitant des efforts accrus pour renforcer **la vaccination et le dépistage** afin de réduire son incidence et son impact.

Le **Tableau 3** illustre l'évolution de l'incidence du CCU entre 1990 et 2023 en décomposant les contributions liées à l'accroissement et au vieillissement de la population, ainsi que celle liée au risque. Cette analyse permet de mieux comprendre les dynamiques démographiques et épidémiologiques ayant influencé les tendances du CCU sur cette période.

Tableau 3 : Evolution du nombre de cas de CCU : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques (accroissement et vieillissement de la population) et du risque, en France métropolitaine de 1990 à 2023 (41)

Site	Nombre de cas		Évolution 1990-2023 (%)	Évolution 1990-2023 : part attribuable		
	1990	2023		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
CCU	3 969	3 159	- 20	13	14	- 47

Entre 1990 et 2023, la France a connu une baisse significative de l'incidence du cancer du col de l'utérus (CCU), avec une réduction de 20 % du nombre de nouveaux cas. Cette tendance positive masque cependant des évolutions contrastées. Si le risque individuel de développer ce cancer a chuté de 47 %, cette diminution a été partiellement contrebalancée par l'effet de l'augmentation (+ 13 %) et du vieillissement (+ 14 %) de la population. La différence entre cette augmentation démographique et la baisse du risque a conduit à une **réduction globale de 20 %** sur la période considérée.

Cette évolution favorable s'explique principalement par la généralisation du dépistage par frottis cervical à partir des années 1980. Cependant, le plafonnement des taux de couverture (61 % en 2010-2013) et les limites du dépistage individuel ont progressivement réduit son impact. Parallèlement, les changements de comportements sexuels chez les femmes nées après 1940 (précocité accrue des premiers rapports, augmentation du nombre de partenaires) ont favorisé une plus grande exposition aux virus HPV oncogènes, comme en témoigne l'augmentation concomitante d'autres cancers liés à ces virus. La vaccination anti-HPV déployée depuis 2007 a probablement contribué à la réduction de l'incidence. Bien que la France ne dispose pas encore d'études observationnelles sur l'impact de son programme de vaccination, les données provenant d'autres pays, notamment scandinaves, montrent une association avec cette réduction de l'incidence.

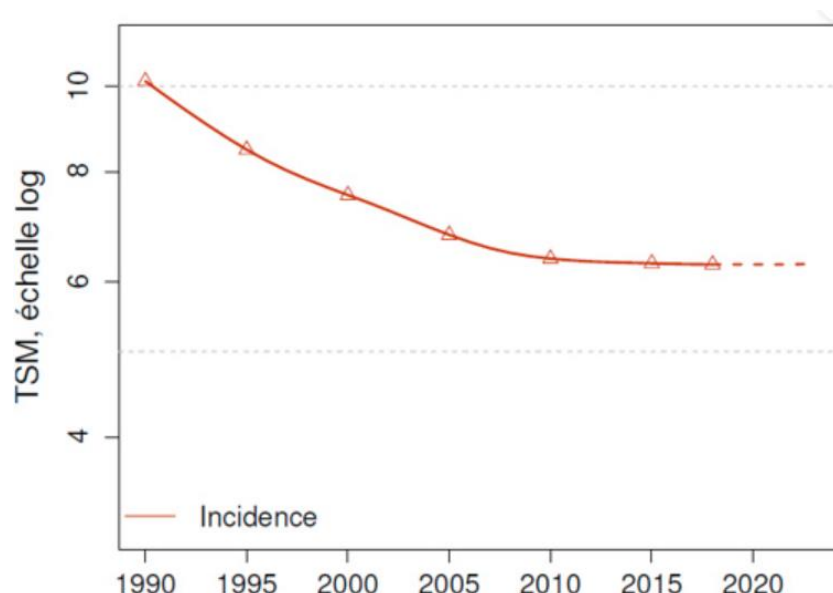


Figure 4 : Evolution de l'incidence du cancer de l'utérus en France métropolitaine de 1990 à 2023 (les anciennes estimations 1990 - 2018 sont également présentées pour mieux visualiser l'actualisation des tendances récentes), TSM : Taux d'incidence Standardisé Monde (41)

Les données du **Tableau 4** montrent une diminution globale de l'incidence du CCU dans **toutes les tranches d'âge**, bien que l'ampleur de cette baisse varie selon les groupes.

Tableau 4 : Taux d'incidence du CCU par tranche d'âge en France métropolitaine et son évolution entre 1990 et 2023 (taux pour 100 000 personnes-année) (41)

Âge	30 ans			40 ans			50 ans		
Année	1990	2023	VAM [IC à 95 %]*	1990	2023	VAM [IC à 95 %]	1990	2023	VAM [IC à 95 %]
Incidence	10,7	4,6	-2,5 [-3,3 ; -1,7]	20,6	14,3	-1,1 [-1,7 ; -0,5]	21,4	16,9	-0,7 [-1,3 ; -0,2]
Âge	60 ans			70 ans			80 ans		
Année	1990	2023	VAM [IC à 95 %]	1990	2023	VAM [IC à 95 %]	1990	2023	VAM [IC à 95 %]
Incidence	25,7	17,5	-1,2 [-1,7 ; -0,6]	28,9	10,0	-3,2 [-3,8 ; -2,5]	24,1	13,8	-1,8 [-2,5 ; -1,1]

* VAM : variation annuelle moyenne ; IC95 % : intervalle de confiance à 95%.

L'analyse par tranche d'âge révèle des disparités importantes. Les femmes les plus âgées (70 - 80 ans) ont bénéficié des réductions les plus marquées, avec des baisses annuelles de 3,2 % et 1,8 %, respectivement. À l'inverse, pour les femmes de 50 - 60 ans, la diminution a été plus modérée (0,7 % à 1,2 % par an), avec même une tendance à la stabilisation depuis les années 2000. Les jeunes femmes (30 ans) ont vu leur risque divisé par deux, passant de 10,7 à 4,6 cas pour 100 000.

Une publication de SpF datant de 2019 (37) a montré que la baisse globale de l'incidence depuis 1990 masque **un effet de cohorte**, caractérisé par une diminution significative de l'incidence dans les générations les plus âgées, contrastant avec une augmentation progressive du risque chez les femmes nées après la seconde guerre mondiale. **Cette évolution est attribuée à une exposition accrue et plus précoce aux virus HPV à haut risque (HPV-HR), liée aux changements de comportements sexuels, notamment depuis la libération sexuelle des années 1960-1970.** Les enquêtes conduites en France entre 1970 et 2006 montrent une diminution de l'âge des premiers rapports sexuels, une

augmentation du nombre de partenaires et des changements dans les pratiques sexuelles, ce qui a favorisé une propagation épidémique des virus HPV-HR. La hausse de l'incidence d'autres cancers liés aux HPV-HR, comme le cancer anal chez les femmes, soutient également cette hypothèse.

Quant à la mortalité due au CCU, elle a suivi une tendance similaire à l'incidence, diminuant de 3,1 à 1,7 décès pour 100 000 personnes-année entre 1990 et 2018, avec une réduction moyenne annuelle de 2,1 %.

Au-delà de ces tendances épidémiologiques générales, d'importantes inégalités sociales particulièrement marquées pour le cancer du col de l'utérus sont relevées. En effet, plusieurs études françaises montrent un lien fort entre le statut socio-économique et l'incidence du CCU, avec 21,1 % des cas attribuables à la défavorisation sociale (42), **plaçant ce cancer au deuxième rang des cancers les plus inégalitaires chez la femme**. Les femmes défavorisées présentent un risque relatif élevé ($RR > 1,5$), révélant des obstacles persistants dans l'accès à la prévention et au dépistage. Contrairement aux cancers hormonodépendants (sein, ovaire), le CCU affecte disproportionnellement les populations précaires, avec un pronostic significativement moins favorable (survie à 5 ans : 68,2 % vs 56,9 % selon Tron *et al.*, 2019 (43)).

Les modélisations de l'INCa en 2019 (44) montrent qu'une stratégie ciblée sur ces populations, combinant une couverture vaccinale optimale de 85 % et un dépistage adapté, permettrait de réduire l'incidence de 32 %, contre seulement 22 % avec des mesures non différenciées, en raison d'une sous-participation chronique au dépistage dans ces groupes.

3.2.2. Les autres cancers HPV-induits

Une analyse détaillée de l'incidence et de la mortalité des autres cancers HPV-induits est disponible en **Annexe 1**.

En France, le fardeau des infections à virus HPV est représenté par les condylomes ano-génitaux, les lésions précancéreuses, ainsi que les cancers HPV-induits. Environ 35 000 cas de lésions précancéreuses HPV-induites sont dépistées chaque année, dont 90 % concernent le col de l'utérus. Les condylomes ano-génitaux, bénins mais récurrents, touchent environ 100 000 personnes chaque année. À ces lésions s'ajoutent les actes de conisation du col de l'utérus, au nombre de plus de **46 000 en 2023**.

En termes d'incidence de cancers HPV-induits, **une part importante du fardeau est portée par le cancer du col utérin (47 %), suivi des cancers de l'oropharynx (25 %) et du cancer anal (23,5 %) ; les autres cancers génitaux (cancer du pénis, de la vulve et du vagin) restant plus rares**.

Le cancer du col utérin, essentiellement attribuable aux virus HPV, est le 12^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme : il représentait, en 2023, 3 159 nouveaux cas ; trois-quarts des cas survenant chez des femmes âgées de 25 à 64 ans. **Son incidence est en constante baisse depuis les années 1990**, s'expliquant par la mise en place dans les années 1980 d'un dépistage individuel, devenu organisé depuis l'année 2018, permettant de diagnostiquer et de traiter les lésions précancéreuses ou les cancers à un stade précoce. **La réduction globale de l'incidence du CCU entre 1990 et 2023 était de 20 %**, résultant d'une baisse du risque de cancer.

Au total, les infections à virus HPV constituent un **fardeau important en France**, ce qui souligne l'importance de renforcer la prévention, en particulier à travers la vaccination et le dépistage.

3.3. Traitement des lésions HPV-induites

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique des infections à virus HPV, mais il est possible d'en traiter les manifestations cliniques symptomatiques.

Le traitement des **condylomes** anaux, vulvaires ou péniens (verrues ano-génitales) vise à faire disparaître les lésions. En décembre 2024, la HAS a publié un référentiel sur la prise en charge de ces condylomes et recommande, en première ligne de traitement, d'adapter le traitement en fonction du nombre de condylomes (45) : si le nombre est faible, la cryothérapie sera préconisée. *A contrario*, si le nombre de condylomes est élevé, un traitement sera auto-appliqué par imiquimod ou podophyllotoxine.

Les **lésions pré-cancéreuses du col** (notamment les lésions au stade CIN2/3) sont traitées par vaporisation laser, cryothérapie ou conisation ; cette dernière technique peut entraîner une élévation de l'incidence des fausses couches, des menaces d'accouchements prématurés, et des accouchements prématurés (46). Les lésions de bas grade CIN-1 ne sont pas traitées d'emblée ; la majorité régressant de manière spontanée (60 % de régression dans les deux ans) (47).

En cas de **CCU avéré**, la chirurgie est généralement pratiquée dans les stades débutants et consiste le plus souvent en une hystérectomie totale, dont la principale conséquence sera l'impossibilité de mener une grossesse future.

Concernant les autres cancers HPV-induits (cancers du vagin, de l'anus, du pénis et ORL), le traitement est décidé en fonction de la localisation de la tumeur, de son extension (taille, présence de ganglions, etc...), et de la présence d'autres pathologies chez le patient. Les traitements consistent en la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, isolées ou associées.

Il n'existe pas de traitement spécifique des infections HPV-induites. De plus, certains actes thérapeutiques réalisés sur les lésions cervicales ou les cancers HPV-induits (conisations, hystérectomies...) peuvent entraîner des conséquences délétères majeures sur la capacité des femmes à mener à bien une grossesse future.

3.4. La prévention du CCU en France

3.4.1. Le dépistage du CCU

Le CCU est un cancer évitable pouvant être prévenu par deux interventions efficaces et complémentaires : la vaccination (prévention primaire) et le dépistage (prévention secondaire).

En 2010, la HAS a émis des recommandations sur la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus (48), qui était encore alors, un dépistage individuel et spontané basé sur la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les 3 ans. Dans le cadre du Plan cancer 2014-2019 (49), un Programme National de Dépistage Organisé (PNDO) a été prévu pour améliorer la couverture à 80 %, réduire les inégalités d'accès et diminuer de 30 % l'incidence et la mortalité du CCU. La HAS a publié en juillet 2019, une actualisation de ses recommandations, en y incluant le positionnement du test HPV-HR (50). Les modalités de dépistage sont dorénavant les suivantes :

Pour les femmes âgées de 25 à 29 ans :

Le test de dépistage est réalisé par examen cytologique ou par examen des cellules prélevées lors d'un frottis cervico-utérin.

- Les deux premiers tests sont réalisés à 1 an d'intervalle ;
- Puis, si les résultats sont normaux, un frottis est réalisé à 3 ans.

Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans :

Le test de dépistage désormais réalisé chez ces femmes est le test HPV-HR. Ce test est réalisé lors d'un frottis cervico-utérin, et consiste en la détection de l'ADN des virus HPV à haut risque (HPV-HR). Le test HPV-HR est réalisé :

- 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal ;
- Puis tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Taux de couverture du dépistage du CCU en France (métropole et DROM) :

Jusqu'en 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus était un dépistage opportuniste, réalisé à l'initiative du clinicien ou de la patiente, lors d'une consultation médicale (51).

Si le dépistage du cancer du col de l'utérus est maintenant largement répandu en France grâce au dépistage organisé, **sa couverture apparaît encore insuffisante**. Pour rappel, le taux de participation minimum acceptable recommandé par l'OMS Europe est de 70 % pour 2030 (52) et l'objectif du Plan cancer 2014-2019 était fixé à 80 % (49). L'objectif de couverture a été revu à 70 % dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 (10).

La Figure 5 dresse l'évolution du taux de couverture du dépistage du CCU chez les femmes âgées de 30 à 65 ans, à l'échelle nationale et par période triennale glissante sur la période 2014-2022. Depuis la mise en place du programme national en 2018, une augmentation notable de près d'un point par période triennale est observée (56,6 % pour 2017-2019 contre 59,5 % pour 2020-2022). En comparant les périodes précédant (2014-2016) et celles suivant la mise en œuvre du programme (2020-2022), une tendance générale à l'amélioration du taux de couverture est observée dans la majorité des régions.

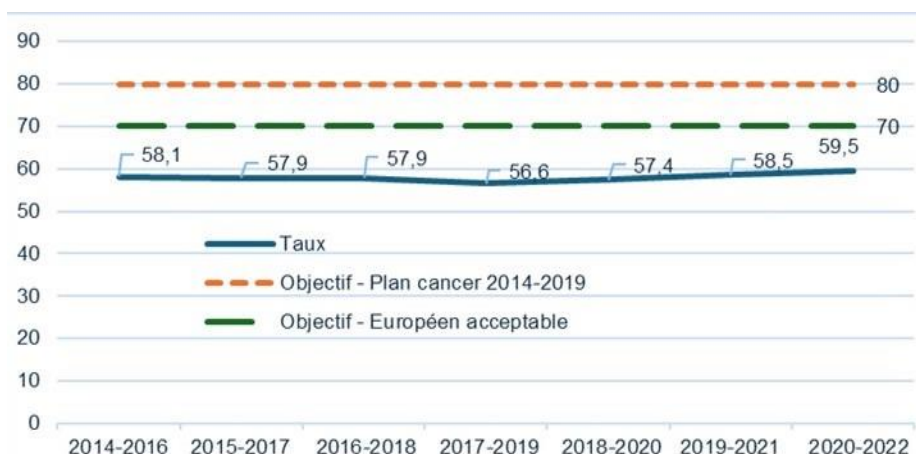


Figure 5 : Taux de couverture (%) standardisé sur l'âge du dépistage triennal du CCU chez les femmes âgées de 25 à 65 ans, à l'échelle nationale et par période triennale glissante, 2014-2022 ; figure construite à partir des données de SpF (53)

Le taux de couverture brut par tranche d'âge quinquennale au niveau national est le plus élevé chez les jeunes femmes adultes (25-29 ans : 67,5 %) et connaît une diminution notable chez les personnes

âgées de 45 ans et plus pour se situer à 46,5 % chez les femmes de 60 à 65 ans. La proportion de femmes âgées de 30 à 65 ans ayant recours au dépistage par le test HPV (conformément à la recommandation de la HAS de 2019) a fortement augmenté : elle était inférieure à 1 % en 2019, atteignant 22,8 % en 2020, pour se situer à 69,1 % au premier semestre de 2022.

La crise du Covid-19 a eu un impact sur la participation au dépistage, particulièrement pendant le confinement de 2020, mais la reprise des tests a été rapide en 2021. Le PNDO du CCU a montré une baisse moins marquée du nombre de tests par rapport aux autres dépistages organisés (sein, colo-rectal).

Focus sur le déclin démographique des gynécologues en France : conséquences sur le dépistage du CCU

Le rôle des gynécologues médicaux est important dans l'orientation, la réalisation des examens de dépistage, ainsi que dans le suivi des femmes concernées. En France, la démographie des gynécologues, toutes catégories confondues (médicaux et obstétriciens), connaît une diminution légère et continue entre 2012 et 2023. Deux constats sont relevés : une forte baisse des effectifs des praticiens libéraux et une légère hausse de ceux des praticiens salariés, **entraînant une diminution globale des effectifs**. Selon les données disponibles, ces effectifs sont passés de 7 811 en 2012 à 7 709 en 2023 (<https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>). Une proportion significative des gynécologues approche de l'âge de la retraite, et les nouvelles générations peinent à compenser ces départs tandis que la demande de soins gynécologiques ne cesse de croître, notamment en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies liées à la santé sexuelle.

Cette baisse du nombre de gynécologues impacte directement l'accès aux consultations gynécologiques spécialisées, acteurs de premier plan du dépistage du cancer du col de l'utérus, qui repose sur les frottis cervico-utérins et le test HPV-HR.

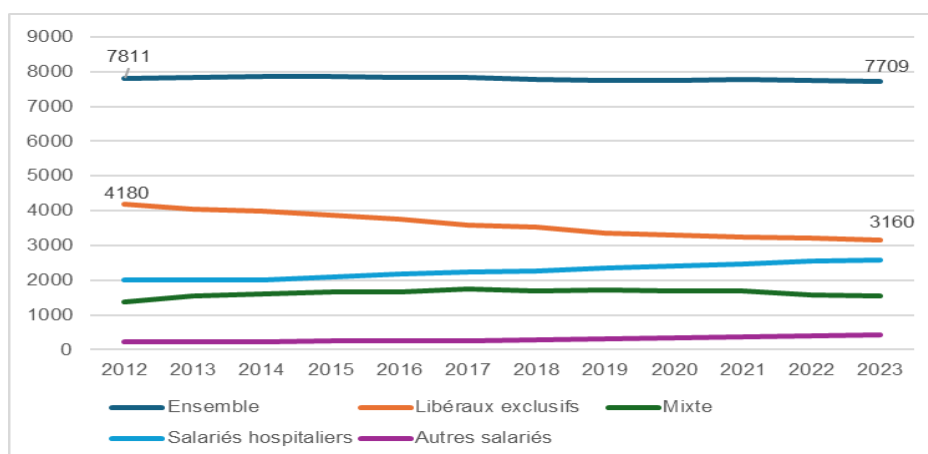


Figure 6 : Evolution du nombre de gynécologues par mode d'exercice entre 2012 et 2023, figure construite à partir des données de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>

Il existe un dépistage organisé du CCU en France depuis 2018, proposé aux femmes âgées de 25 à 65 ans, **mais sa couverture apparaît encore insuffisante aujourd'hui ; les taux de couverture n'augmentant que très lentement depuis 2018** (un point par période triennale : 57,4 % au cours de la période 2018-2020 et 59,5 % pour la période 2020-2022). De plus, force est de constater que ces taux sont en deçà des objectifs européens fixés à 70 % pour 2030 et à ceux du Plan cancer 2014-2019 fixés à 80 % et revus à 70 % pour le Plan

cancer 2021-2030, seuils nécessaires pour induire un impact réel sur la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus.

La diminution du nombre de gynécologues, notamment médicaux (gynécologues exerçant en ville), risque d'accentuer les disparités dans la prévention et le dépistage, notamment dans les zones sous-dotées. **L'introduction d'un programme organisé de dépistage du CCU depuis l'année 2018 a permis une amélioration relative du taux de couverture du dépistage, mais le déclin démographique des gynécologues médicaux pourrait limiter son accès.**

3.4.2. Vaccins anti HPV disponibles en France

En France, deux vaccins contre les infections à virus HPV sont commercialisés et remboursés à 65 % :

- le vaccin **bivalent** Cervarix (dirigé contre les virus HPV 16 et 18), produit par le laboratoire GSK et disponible en France depuis 2008 (AMM européenne obtenue en 2007),
- le vaccin **nonavalent** Gardasil 9 (dirigé contre les virus HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) produit par le laboratoire MSD et disponible en France depuis 2018 (AMM européenne obtenue en 2015) (voir **Tableau 5**). Il est à noter que le vaccin quadrivalent Gardasil (dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18) a été anciennement utilisé en France (entre 2006 et 2020), avant d'être remplacé par le vaccin nonavalent Gardasil 9.

D'après son AMM européenne, le vaccin Gardasil 9 est indiqué chez le sujet **à partir de 9 ans, sans limite d'âge**, pour l'immunisation active contre les maladies dues aux virus HPV suivantes : i) lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin et ii) les verrues génitales dues à des types d'HPV spécifiques (54). A noter qu'à date, aucun des deux vaccins anti-HPV disponibles ne dispose d'une indication dans la prévention des infections de la sphère ORL en Europe. Des essais cliniques sont en cours actuellement (54).

Les deux vaccins disponibles ne sont pas interchangeables entre eux et tout schéma vaccinal initié avec le vaccin Cervarix doit être mené à son terme avec ce même vaccin (5).

Analyse des données de dispensation de Gardasil 9 en France

L'analyse des données de dispensation du vaccin Gardasil 9 obtenues à partir des bases de l'Assurance Maladie (Open Medic) et de la société GERSDATA (panel THIN) indique **qu'une minorité (5 %) des dispensations du vaccin Gardasil 9 concerne les sujets âgés de 20 ans et plus**. Toutefois, une augmentation du nombre de dispensations chez ces patients a été observée entre 2021 (45 866 patients) et 2023 (69 723 patients). La majorité de ces patients (70 %) était âgée de 20 à 26 ans. Parmi ces patients, plus de 60 % étaient des femmes dont près de 50 % étaient âgées de 20 à 26 ans.

Un descriptif de ces données de dispensation, ainsi que des sources de données est disponible en Annexe 3.

Tableau 5 : Présentation des deux vaccins (Cervarix et Gardasil 9) actuellement disponibles en France

	Cervarix (bHPV) Bivalent	Gardasil 9 (9HPV) Nonavalent
Fabricant	GSK	MSD vaccins
Type de vaccin	Protéine L1 VLP	Protéine L1 VLP
Composition	HPV 16 : 20 µg HPV 18 : 20 µg	HPV 6 : 30 µg HPV 11 : 40 µg HPV 16 : 60 µg HPV 18 : 40 µg HPV 31 : 20 µg HPV 33 : 20 µg HPV 45 : 20 µg HPV 52 : 20 µg HPV 58 : 20 µg
Adjuvant	AS04 (hydroxyde d'aluminium : 500 µg + dérivé lipidique A purifié de <i>Salmonella minnesota</i> : 50 µg)	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 500 µg
Date de la première AMM	20/09/2007	10/06/2015
Indications de l'AMM	Prévention des : — Lésions ano-génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus — Cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV	Prévention des : — Lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dues aux types d'HPV contenus dans le vaccin — Cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin — Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques
Remboursement	Oui, 65 %	Oui, 65 %

A noter que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Gardasil 9 indique que **la décision de vacciner un sujet doit tenir compte du risque d'exposition antérieure au virus HPV et du bénéfice potentiel de la vaccination.**

3.5. Rappel des recommandations vaccinales anti-HPV en France

Depuis l'introduction des vaccins contre les virus HPV en 2006 sur le marché français, les recommandations vaccinales françaises ont connu plusieurs évolutions. En 2012 (1), l'âge minimal pour la vaccination des filles (cohorte cible) a été abaissé à 11 ans (contre 14 ans en 2007) et l'âge maximal pour le rattrapage vaccinal des filles a été abaissé à 19 ans (contre 23 ans en 2007).

En 2016 (3), la vaccination anti-HPV a également été recommandée pour les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans. En 2017 (4), le HCSP a indiqué que toute nouvelle vaccination devait être initiée avec le vaccin nonavalent Gardasil 9.

En 2019, la vaccination anti-HPV a été étendue à tous les garçons, aux mêmes âges que pour les filles : de 11 à 14 ans (cohorte cible) avec un rattrapage vaccinal possible jusqu'à l'âge de 19 ans révolus (2). Cet élargissement vise, au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, à limiter la transmission des virus HPV au sein de la population générale et ainsi, à mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et les garçons et les hommes, indifféremment de leur orientation sexuelle.

Depuis, la vaccination contre les virus HPV est recommandée en France avec le vaccin nonavalent Gardasil 9 (4) pour les jeunes filles et les jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans révolus (cohorte cible) selon un schéma à 2 doses, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans (cohorte de rattrapage) selon un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois).

Aujourd'hui, **l'âge maximal de la vaccination de rattrapage en France varie selon l'orientation sexuelle et le genre** (19 ans pour les femmes et les hommes hétérosexuels et 26 ans pour les HSH). Pourtant, la vaccination ciblée d'un groupe de personnes selon leur orientation sexuelle est difficile à mettre en œuvre en dehors des structures spécifiques, et la vérification des conditions de prescription par les pharmaciens en ville reste incertaine. Cela crée **une inégalité d'accès à cette vaccination**, avec des jeunes hommes de 19 à 26 ans pouvant bénéficier d'une prise en charge du vaccin par l'Assurance Maladie sans nécessité de justification de leur orientation sexuelle, contrairement aux femmes du même âge, pour lesquelles le vaccin reste à leur charge financièrement. Cette situation peut entraîner un renoncement aux soins, surtout chez les femmes appartenant à des catégories de population plus défavorisées.

3.6. Etat des lieux des recommandations vaccinales anti-HPV à l'étranger

Les informations sur les recommandations vaccinales à l'étranger sont résumées dans le tableau de l'**Annexe 5**. Les informations ont été recueillies à partir des sites officiels des ministères de la santé et des agences publiques de santé des pays concernés, ainsi que de la publication de Miazga *et al.* de 2024 (55), disponibles à la date de publication du présent rapport.

Les informations ont été rapportées pour 28 pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Estonie, Espagne, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse) et pour 3 pays non européens (Australie, Canada et États-Unis).

En Europe

— Cohorte cible :

La vaccination contre les virus HPV est recommandée à l'adolescence, pour les filles et les garçons, à des tranches d'âge pouvant varier de 9 à 14 ans selon les pays. Six pays (Allemagne, Autriche, Belgique, Grèce, Luxembourg et Pologne) recommandent la vaccination à partir de l'âge de 9 ans correspondant à l'âge minimal d'initiation vaccinale indiqué dans les RCP des vaccins anti-HPV (Cervarix et Gardasil 9). Presque tous les pays européens ont mis en place la vaccination universelle

(filles et garçons), sauf la Bulgarie où la vaccination est réservée aux jeunes filles de 10 à 13 ans. La vaccination anti-HPV est généralement incluse dans des programmes nationaux de vaccination qui utilisent le vaccin Gardasil 9 et/ou Cervarix (Pays-Bas et Allemagne). A date, la vaccination HPV n'est rendue obligatoire dans aucun des pays sus-cités.

– Cohorte de rattrapage vaccinal :

A ce jour, la plupart des pays européens dispose d'un programme de rattrapage vaccinal, dont l'âge limite supérieur est variable selon les pays. Ainsi, à date, un programme de rattrapage (hors programme temporaire exceptionnel) est recommandé en population générale :

- **Dans 11 pays, entre 17 et 21 ans** (Allemagne, Autriche, Estonie, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Italie (garçons), Lituanie (filles), Luxembourg et Pays-Bas) ;
- **Dans 9 pays, jusqu'à 25-26 ans** (Belgique, Croatie, Irlande, Italie (femmes), Portugal (si initiée avant 17 ans), Royaume-Uni, Slovénie, Suisse et Suède).

Dans certains pays, des programmes de rattrapage vaccinal sont mis en place de manière temporaire sur une période définie. Néanmoins, l'organisation de ces campagnes (durée, éligibilité, prise en charge, etc...) peut varier au sein d'un même pays, lorsque les prérogatives dépendent des régions (ex. Suède). Par ailleurs, plusieurs programmes successifs peuvent être instaurés au fil du temps, avec des critères d'éligibilité variant selon le sexe et l'âge.

Par exemple, le Danemark a lancé un premier programme de rattrapage temporaire gratuit pour les jeunes filles âgées de 13 à 15 ans en 2008, qui s'est poursuivi jusqu'en 2015. Entre 2012 et 2013, un second programme a ciblé les jeunes femmes jusqu'à l'âge de 27 ans. Actuellement, la vaccination est recommandée pour les deux sexes jusqu'à 18 ans et un nouveau programme de rattrapage vaccinal est en cours pour les garçons nés en 2005, prévu du 1^{er} janvier au 31 décembre 2025.

En Norvège, un programme de rattrapage vaccinal a été mis en place de novembre 2016 à juin 2019 ciblant les femmes nées entre 1991 et 1996 qui n'avaient pas été vaccinées dans le cadre du programme de routine.

Plus récemment, les Pays-Bas et l'Autriche ont lancé une campagne vaccinale de rattrapage anti-HPV temporaire pour les deux sexes :

- jusqu'à l'âge de 26 ans aux Pays-Bas du 1^{er} février 2023 au 30 juin 2024 ;
- jusqu'à l'âge de 30 ans en Autriche du 1^{er} juillet 2024 au 31 décembre 2025.

A noter que pour ces deux pays, le caractère temporaire de ces programmes a été motivé principalement, par des considérants économiques et/ou organisationnels.

Ces dispositifs illustrent la complexité des programmes de rattrapage, qui peuvent évoluer en fonction des stratégies nationales et régionales de santé publique, ainsi que de l'adhésion de la population ciblée. Dans les pays scandinaves comme le Danemark ou la Norvège, où la couverture vaccinale contre les virus HPV chez les adolescents est élevée, la durée limitée des campagnes de rattrapage reflète une stratégie nationale centrée principalement sur un objectif d'interruption de la transmission virale. Dans des pays où les taux de couverture sont plus faibles, une stratégie pérenne pourrait être plus pertinente pour élargir la protection de la population.

Concernant la Suède (56), les dernières recommandations datées de décembre 2024 préconisent la vaccination anti-HPV jusqu'à l'âge de 26 ans, pour les femmes et les hommes, et cela afin de réduire l'incidence des cancers HPV-induits. Ces recommandations s'appuient notamment sur une évaluation économique montrant que la vaccination des femmes et des hommes jusqu'à 26 ans avait un coût raisonnable par rapport aux gains de santé attendus.

Hors europe

– Cohorte cible :

La vaccination anti-HPV est recommandée chez les jeunes filles et garçons à partir de 9 ans dans les trois pays (Australie, Canada et Etats-Unis) jusqu'à un âge variant de 12 à 20 ans selon les pays.

– Cohorte(s) de rattrapage :

Le rattrapage vaccinal est proposé jusqu'à 25-26 ans en Australie, au Canada et aux Etats-Unis. Il est à préciser qu'aux Etats-Unis et au Canada, la vaccination des adultes après 27 ans (et jusqu'à 45 ans aux Etats-Unis) est possible, sur la base d'une décision médicale partagée. En Australie, la vaccination est recommandée jusqu'à 45 ans uniquement chez les HSH.

Remarque : Certains pays, notamment le Royaume-Uni, l'Australie, le Canada et l'Estonie ont adopté un schéma vaccinal à dose unique, soit un nombre de doses inférieur à celui indiqué dans les AMM des vaccins Cervarix et Gardasil 9. Cela fait suite à la publication d'un rapport de l'OMS en 2022 (57) sur le schéma vaccinal contre les papillomavirus.

À l'étranger, une majorité de pays européens (20/28) dispose de programmes de rattrapage vaccinal (hors programme exceptionnel) contre les virus HPV, **dont 11 pays pour lesquels la cohorte de rattrapage s'étend jusqu'à l'âge de 25/26 ans, et 9 pays entre 17 et 21 ans.**

La vaccination de rattrapage est également proposée en Australie, ainsi qu'au Canada et aux États-Unis, où elle est accessible à la population générale jusqu'à 25 ou 26 ans. Au Canada et aux États-Unis, la vaccination des adultes après 27 ans est possible, sur la base d'une décision médicale partagée. En Australie, elle est recommandée jusqu'à 45 ans uniquement chez les HSH.

Par ailleurs, la vaccination contre les virus HPV est la plupart du temps intégrée dans des programmes de vaccination nationaux gratuits, qui sont déployés dans le cadre scolaire (ex : Royaume-Uni, Suisse, Suède et Australie). Dans l'ensemble des pays suscités, la vaccination contre les virus HPV est recommandée et non obligatoire.

Certains pays ont instauré des **programmes de rattrapage vaccinal de manière temporaire**, avec parfois des programmes successifs au cours du temps, dont les critères d'éligibilité pouvaient varier selon le sexe et l'âge. Récemment, **les Pays-Bas et l'Autriche** ont mis en place des programmes temporaires de rattrapage vaccinal anti-HPV, pour les deux sexes, jusqu'à 26 ans (Pays-Bas) et 30 ans (Autriche), afin d'étendre leur couverture vaccinale contre les virus HPV. La Suède est le dernier pays européen (depuis le 5 décembre 2024) à avoir émis des recommandations pour étendre la vaccination anti-HPV à toutes les personnes, jusqu'à l'âge de 26 ans, n'ayant jamais été vaccinées auparavant et ce, indépendamment de leur orientation sexuelle.

Il faut noter également qu'à la suite du rapport de l'OMS publié en 2022, certains pays (ex. le Royaume-Uni, l'Australie, le Canada et l'Estonie) recommandent désormais un **schéma vaccinal à dose unique** chez les adolescents, soit un nombre de doses inférieur à celui indiqué dans les AMM des vaccins anti-HPV (Cervarix et Gardasil 9).

3.7. Données de couverture vaccinale en France

3.7.1. Couverture vaccinale dans la cohorte cible

Chez les filles

Longtemps jugée préoccupante avec des taux inférieurs à 30 %, la couverture vaccinale (CV) anti-HPV en France s'est nettement améliorée ces cinq dernières années, notamment grâce à la campagne scolaire lancée en 2023.

Les données récentes de Santé publique France (6, 7), indiquent qu'au 31 décembre 2023, la CV mesurée en ville pour une dose chez les jeunes filles de 15 ans (cohorte née en 2008) atteignait **54,6 %**, soit une augmentation de 6,8 points par rapport à 2022 (cohorte née en 2007) et de 8,8 points par rapport à 2021 (cohorte née en 2006). Entre 2020 et 2021, cette CV avait déjà progressé de 5,1 points. Pour les jeunes filles âgées de 16 ans en 2023 (cohorte née en 2007), la CV à 2 doses est estimée à **44,7 %**, ce qui représente une augmentation de 3,2 points par rapport à 2022 (cohorte née en 2006) et de 7,2 points par rapport à 2021 (cohorte née en 2005) (voir **Figure 7**).

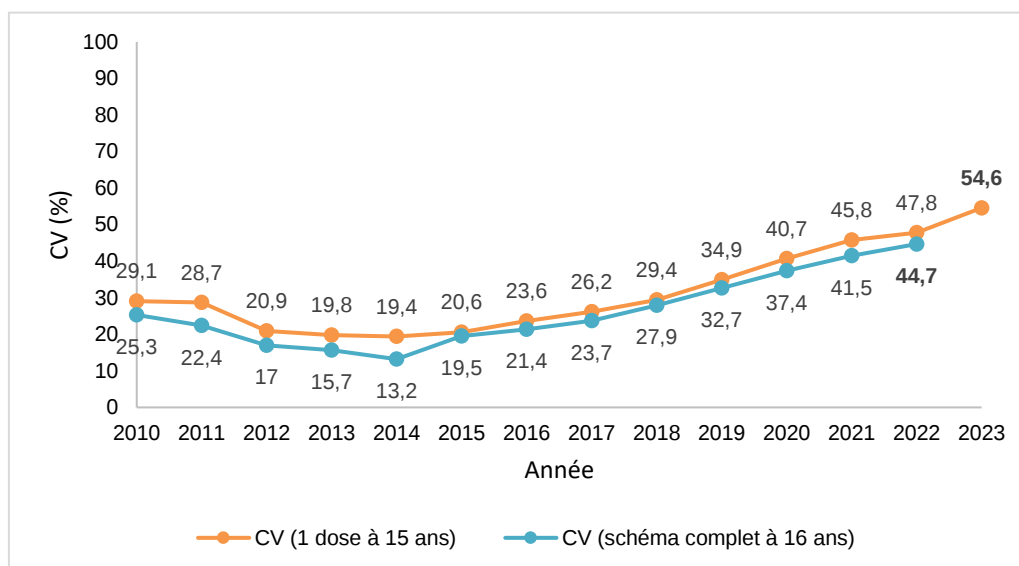


Figure 7 : Evolution de la CV anti-HPV à une dose des filles âgées de 15 ans et à 2 doses (schéma complet des filles âgées de 16 ans, entre les années 2012 et 2023 en France) d'après Santé publique France au 31/12/2023 (7) (source : SNIIRAM-DCIR)

Les estimations de CV en 2023 chez les jeunes filles révèlent des disparités régionales. A titre d'exemple, en métropole, la CV à 1 dose à 15 ans varie de 67,7 % en Bretagne à 45,5 % en Île-de-France ; et la CV à 2 doses à 16 ans varie de 57,6 % en Bretagne à 36,3 % en Île-de-France. Dans les territoires ultra-marins, les taux de couverture sont encore plus faibles, notamment en Martinique (21,9 % pour 1 dose à 15 ans et 14,1 % pour 2 doses à 16 ans) et à La Réunion (24,4 % pour 1 dose à 15 ans et 16,4 % pour 2 doses à 16 ans).

Outre les inégalités territoriales, la couverture vaccinale contre les virus HPV est également affectée par des inégalités socio-économiques, comme l'ont montré plusieurs études en France métropolitaine. Une étude rétrospective (58), réalisée chez les filles nées entre 1997 et 1999 et entre 2007 et 2016 a montré une baisse de la CV anti-HPV des jeunes filles, en lien avec le niveau de désavantage social (défini comme le revenu médian par foyer, pourcentage des diplômés de niveau baccalauréat, pourcentage d'ouvriers dans la population active et pourcentage de chômeurs dans la population active) estimé au niveau de la commune de résidence. Une autre étude (59), menée chez les filles de

15 à 18 ans résidant en France métropolitaine, a mis en évidence, à partir des données du Baromètre santé 2021, une baisse de la CV anti-HPV chez les jeunes filles nées de parents moins favorisés socio-économiquement (revenus, niveau d'étude et nationalité). Ces résultats vont également dans le sens des résultats d'une autre étude française (60), menée en 2022 auprès de parents d'adolescents, qui a observé une tendance générale à une CV anti-HPV plus faible chez les adolescents nés de parents appartenant à des catégories professionnelles inférieures et dans des zones particulièrement défavorisées.

Chez les garçons

La recommandation de vaccination anti-HPV de tous les garçons âgés de 11 à 14 ans est effective en France depuis le 1^{er} janvier 2021. Avant cette date, seule la population des HSH était concernée par cette recommandation, avec un rattrapage vaccinal possible jusqu'à l'âge de 26 ans (depuis 2016).

Bien qu'en progression depuis 2021, la CV anti-HPV des garçons, dans la cohorte cible, demeure inférieure à celles des filles. Les données de SpF (6, 7) montrent qu'au 31 décembre 2023, la CV pour une dose, à 15 ans chez les garçons nés en 2008 atteignait **25,9 %**. En 2022, elle était estimée à 12,8 % pour les garçons nés en 2007, soit une augmentation de 13,1 points, et à 6 % en 2021 pour ceux nés en 2006. La CV des garçons pour le schéma à 2 doses (schéma complet) à 16 ans était estimée à **15,8 %** en 2022 (cohortes nées en 2007), contre 8,5 % en 2021 (cohortes nées en 2006), soit une augmentation de 7,3 points (voir **Figure 8**).

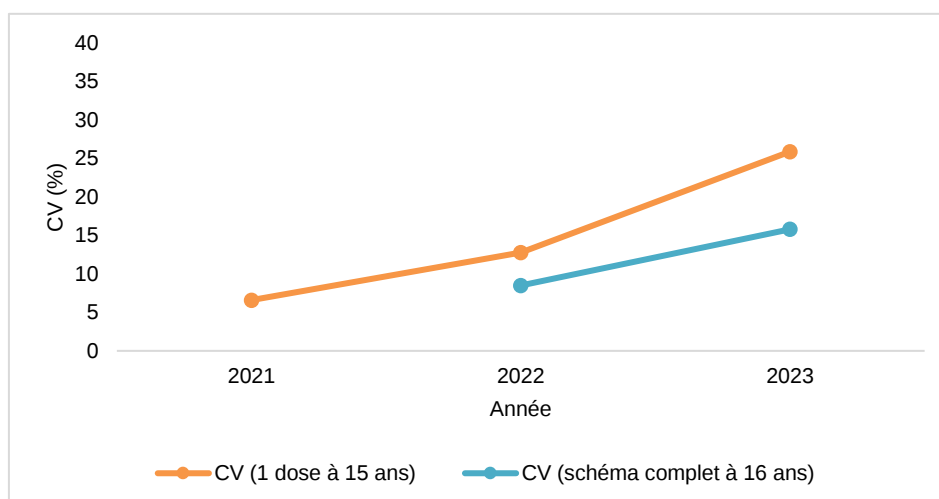


Figure 8 : Evolution de la CV anti-HPV à une dose des garçons âgés de 15 ans et du schéma complet (deux doses) à 16 ans, entre les années 2012 et 2023 en France d'après Santé publique France au 31/12/2023 (7) (source : SNIIRAM-DCIR)

Comme observé chez les filles, des disparités régionales existent vis-à-vis de la CV anti-HPV chez le garçon, notamment dans les territoires ultra-marins (moins de 5 % pour la première dose pour chacun des territoires).

Toutefois, il est à souligner que les taux de couverture vaccinale chez les jeunes filles et les jeunes garçons demeurent encore bien inférieurs aux objectifs de la Stratégie nationale de santé sexuelle (SNSS) 2017-2030 (9) et de la stratégie décennale de l'INCa (10), fixés à 60 % chez les adolescentes en 2023 et à 80 % en 2030. Ces taux de CV sont également inférieurs à l'objectif de 90 % en 2030, fixés chez les adolescents par l'OMS (11).

Les modèles épidémiologiques existants indiquent qu'une couverture vaccinale contre les virus HPV de 90 % chez les filles entraînerait une réduction drastique de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans tous les pays (61).

Selon les projections basées sur les données de l'OMS de 2017 à 2022, la France devrait atteindre l'objectif de 90 % de couverture vaccinale contre les virus HPV chez les filles de 15 ans entre 2030 et 2040, au même titre que cinq autres pays européens (Estonie, Chypre, Pays-Bas, Allemagne et Italie) (62).

Mise en place d'une campagne de vaccination scolaire en classe de 5^{ème}

En octobre 2023, les ministères de la santé et de l'éducation nationale ont lancé la première campagne de vaccination scolaire gratuite contre les virus HPV dans tous les collèges publics et privés, volontaires pour accueillir cette campagne. Ce dispositif cible les élèves, filles et garçons, scolarisés en classe de 5^{ème}, et nécessite l'accord des deux parents. La première phase de cette campagne s'est déroulée du 1^{er} octobre 2023 au 31 décembre 2023, et consistait en l'injection de la première dose de vaccin. La seconde phase, visant à administrer la seconde dose, s'est déroulée du 31 mars 2024 au 30 juin 2024. Le nombre d'enfants vaccinés contre les virus HPV dans les collèges a été estimé à 106 346 pour la première phase de la campagne, et à 85 470 pour la seconde phase (63).

Au 30 juin 2024, soit à l'issue de la seconde phase de la campagne, en prenant en compte les vaccinations réalisées en ville et au collège, la CV anti-HPV au moins une dose des filles nées en 2011 (13 ans) atteignait **62 %** et celle des garçons **48 %**. Il est ainsi observé une augmentation de 24 points chez les filles et 22 points chez les garçons par rapport à la mesure faite avant le début de campagne (63).

Cette augmentation de plus de 20 points de la couverture vaccinale s'inscrit dans une tendance à la hausse de la CV anti-HPV observée depuis 2016 chez les filles et depuis 2021 chez les garçons et **souligne l'efficacité du déploiement de cette première campagne en milieu scolaire pour faire progresser les niveaux de CV contre les virus HPV.**

3.7.2. Couverture vaccinale dans la cohorte de rattrapage (15 - 19 ans)

Chez les filles

Pour rappel, le rattrapage vaccinal entre 15 et 19 ans révolus est recommandé chez les jeunes filles depuis l'année 2012.

L'étude de cohorte rétrospective observationnelle (étude PAPILLON) (64) a utilisé les données du Système National des Données de Santé (SNDS) afin de décrire les taux annuels d'initiation vaccinale anti-HPV par âge et les taux vaccinaux cumulés (schémas partiel et complet) chez les jeunes femmes, en France, entre les années 2017 et 2022. Parmi les 436 750 jeunes filles s'étant procuré un vaccin anti-HPV en pharmacie entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 (N = 436 750), **36 % des filles avaient entre 15 et 19 ans.**

L'analyse du taux annuel d'initiation vaccinale contre les virus HPV chez les filles de 11 à 19 ans montre une progression de l'initiation vaccinale entre 2019 et 2022 (voir **Figure 9**), en particulier dans la tranche d'âge cible de 11 à 14 ans. Cependant, en 2020, en raison de l'épidémie de Covid-19, les taux d'initiation ont été légèrement inférieurs à ceux de 2019. De façon générale, l'initiation de la vaccination était majoritairement observée entre **12 et 13 ans (12,5 ans $\pm$ 1,1)** pour atteindre **21,5 % à 12 ans en 2022**. Les taux d'initiation vaccinale diminuaient avec l'avancée en âge, en particulier dans la cohorte de rattrapage avec une minorité de jeunes filles initiant une vaccination entre les âges de 18 et 19 ans (4,8 %), où les taux d'initiation vaccinale sont actuellement les plus bas.

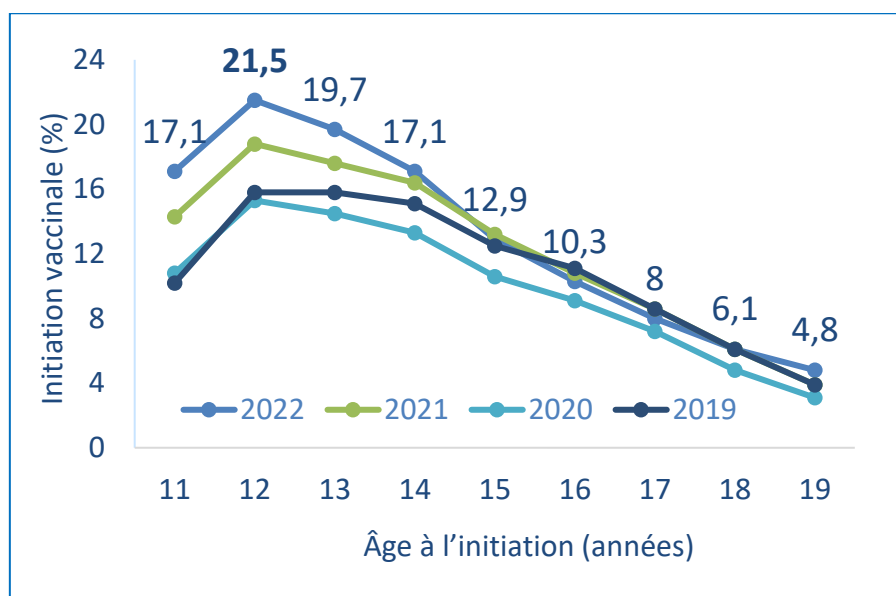


Figure 9 : Evolution du taux annuel d'initiation vaccinale anti-HPV chez les filles âgées de 11 à 19 ans entre 2019 et 2022 en France d'après les données de de Pouvourville *et al.* 2024 (65)

Chez les garçons

Pour rappel, le rattrapage vaccinal entre 15 et 19 ans révolus est recommandé chez les jeunes garçons depuis l'année 2019 et effectif depuis 2021.

L'analyse de l'évolution du taux annuel d'initiation vaccinale anti-HPV chez les garçons de 11 à 19 ans en France révèle une augmentation moyenne de près de 9 points entre 2019 et 2022, passant de 0,2 % en 2019 à 9,0 % en 2022 (65). Cette hausse est liée à l'introduction de la vaccination fin 2019, dont les effets ont commencé à se manifester à partir de 2021 ; l'année 2020 ayant été marquée par l'émergence de la Covid-19.

En 2022, le taux d'initiation de la vaccination était maximal à 12 ans (13,7 %), restant élevé dans la cohorte cible, soit entre **11 (12 %) et 14 ans (12,6 %)**. Après 14 ans, ce taux diminuait progressivement (10,1 % à 15 ans, 8 % à 16 ans, 6 % à 17 ans), puis chutait drastiquement après 17 ans, avec une infime minorité de garçons initiant un rattrapage vaccinal **après 18 ans (1,9 % à 19 ans)** (voir **Figure 10**).

A l'instar des filles, **l'initiation de la vaccination anti-HPV se fait principalement dans la cohorte cible (entre 11 et 14 ans)**. Au-delà de 14 ans, le nombre de nouvelles vaccinations diminue considérablement, **avec une très faible proportion de jeunes garçons se faisant vacciner après leur majorité, sur la base d'un consentement individuel** et non plus parental.

Cependant, les chiffres de dispensation du vaccin Gardasil 9 indiquent qu'une minorité (5 %) des dispensations de Gardasil 9 concerne les sujets de 20 ans et plus, bien que leur nombre soit en augmentation depuis 2021, principalement dans la tranche d'âge des 20-26 ans.

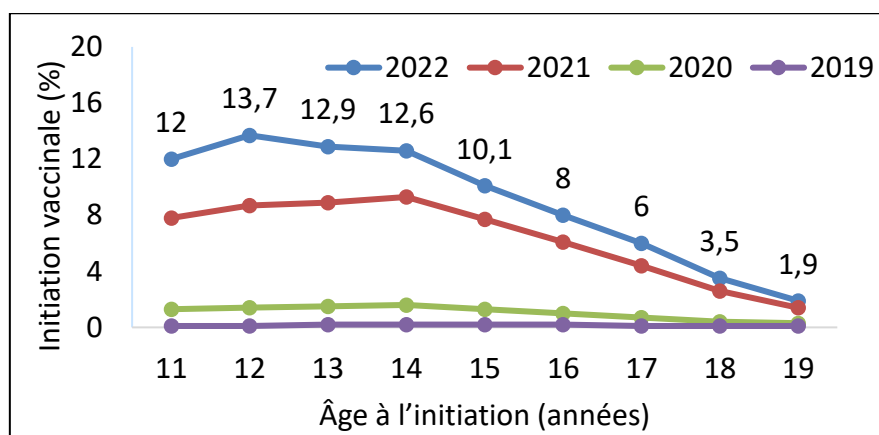


Figure 10 : Evolution du taux annuel d'initiation vaccinale anti-HPV chez les garçons âgés de 11 à 19 ans entre 2019 et 2022 en France d'après les données de de Pourvoirville et al. 2024 (65)

D'autre part, concernant la cohorte de rattrapage 19 - 26 ans, cible de la présente demande d'extension, d'après une estimation du laboratoire MSD³ à partir des données de l'INSEE et de couverture vaccinale, **près de 3,6 millions de jeunes adultes (hommes et femmes), âgés entre 20 et 26 ans en 2025, n'auront pas bénéficié de la vaccination anti-HPV entre leurs 11 et 19 ans.**

3.8. Données de couverture vaccinale à l'étranger

Les données récentes de l'OMS indiquent que les taux de CV en France sont également bien en deçà des taux de CV affichés par les autres pays en Europe et ailleurs⁴.

Le graphique en **Figure 11** présente **les CV anti-HPV à une dose des jeunes filles âgées de 15 ans dans 24 pays européens** dont la France (Portugal, Danemark, Espagne, Suède, Malte, Lituanie, Finlande, Belgique, Royaume-Uni, Suisse, Hongrie, Chypre, Italie, Irlande, République Tchèque, Allemagne, Pays-Bas, Luxembourg, Lettonie, Autriche, France, Estonie, Slovaquie, Bulgarie), et **3 non-européens** (Australie, Canada et Etats-Unis), selon les données 2023 de l'OMS⁵.

Parmi les 27 pays, le Portugal arrive en tête du classement avec une CV **de 96 %**, suivi du Danemark (**92 %**), de l'Espagne (**90 %**), et de la Suède (**90 %**). L'Australie (86 %), le Canada (86 %) et les Etats-Unis (80 %) font partie des douze pays présentant une CV supérieure ou égale à 80 %.

A la fin de l'année 2023, la France (en rouge) apparaissait en fin de classement, et se situait parmi les 4 derniers des 24 pays européens ayant la plus faible couverture vaccinale ; la Bulgarie présentant le taux de CV le plus faible (15 %).

³ Rapport technique de l'analyse d'efficacité du laboratoire MSD- 20 janvier 2025

⁴ [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-\(hvp\)-vaccination-coverage](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-(hvp)-vaccination-coverage)

⁵ [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-\(hvp\)-vaccination-coverage](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-(hvp)-vaccination-coverage)

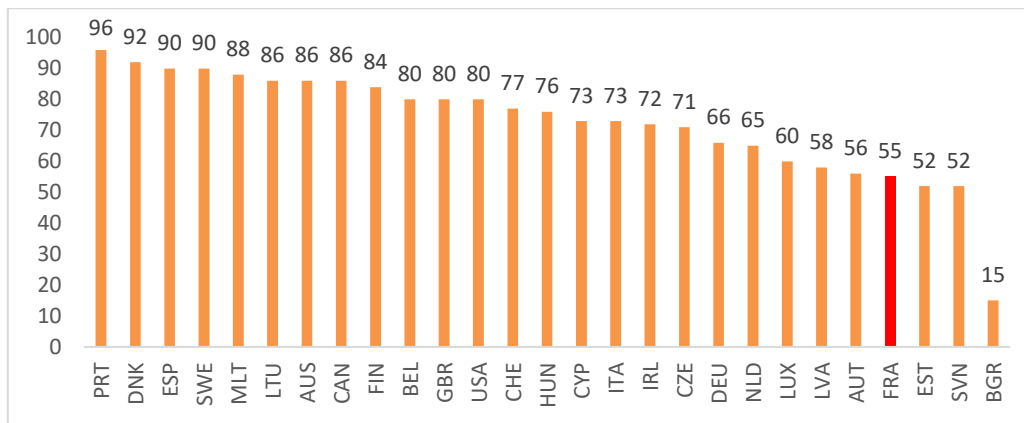


Figure 11 : CV anti-HPV chez les jeunes filles âgées de 15 ans (une dose) dans 27 pays d'après les données 2023 de l'OMS [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-\(hvp\)-vaccination-coverage](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-(hvp)-vaccination-coverage)

En dépit des recommandations nationales existantes pour la vaccination anti-HPV depuis 2007, la couverture vaccinale anti-HPV en France a longtemps été très basse (< 30 %) avant de subir une hausse importante ces cinq dernières années. Fin 2023, **la CV pour une dose chez les jeunes filles âgées de 15 ans a atteint 54,6 %**, soit une hausse de 6,8 points par rapport à 2022, mais avec des disparités régionales observées à l'échelle métropolitaine et dans les territoires ultra-marins, où les CV sont les plus basses.

En progression depuis l'introduction de la vaccination en 2021, la CV anti-HPV chez les garçons demeure plus basse que chez les filles. Fin 2023, **la CV pour une dose chez les garçons de 15 ans atteignait 25,9 %**, soit une augmentation de 13,1 points par rapport à 2022 (12,8 %).

A l'instar de nombreux pays et dans l'objectif d'amélioration de la CV, les autorités françaises ont mis en place en 2023 une campagne nationale de vaccination scolaire annuelle, ciblant les élèves scolarisés en classe de 5^{ème}, dont la première phase de cette campagne s'est déroulée du 1^{er} octobre 2023 au 31 décembre 2023 et la seconde phase du 31 mars 2024 au 30 juin 2024. A l'issue de la seconde phase, **la CV anti-HPV (au moins une dose) augmentait de 24 et 22 points entre avant le début et la fin de la campagne, chez les jeunes filles et garçons, respectivement**. La CV anti-HPV au moins une dose des filles nées en 2011 (13 ans) atteignait 62 % et celle des garçons 48 % en prenant en compte les vaccinations réalisées en ville et au collège.

Le rattrapage vaccinal, actuellement proposé entre 15 et 19 ans en France, reste limité : l'initiation de la vaccination est majoritairement observée entre 12 et 13 ans chez les filles et les garçons, **une minorité des jeunes filles et des jeunes garçons initiant une vaccination après leur 18 ans (4,8 % et 1,9 % chez les filles et garçons, respectivement)**.

Malgré une nette amélioration de la CV anti-HPV en France, les taux de CV demeurent encore bien **inférieurs aux objectifs nationaux de 80 % en 2030 de l'INCa et de la SNSS, ainsi qu'aux objectifs internationaux de l'OMS de 90 % en 2030**, taux qui permettraient d'entraîner une réduction drastique de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Selon les projections basées sur les données de l'OMS de 2017 à 2022, la France devrait atteindre l'objectif de 90 % de CV contre le HPV chez les filles de 15 ans entre 2030 et 2040.

A noter que les taux de CV en France sont également bien en deçà de ceux observés dans de nombreux autres pays européens et hors Europe : **à la fin de l'année 2023, la France se**

situait parmi les derniers pays européens ayant la plus faible couverture vaccinale à une dose chez les jeunes filles âgées de 15 ans.

Une estimation du laboratoire MSD indique qu'environ **3,6 millions de jeunes hommes et jeunes femmes, âgés de 20 à 26 ans en 2025** n'auront pas bénéficié de la vaccination anti-HPV entre leurs 11 et 19 ans.

4. Evaluation

4.1. Immunogénicité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets de 20-26 ans

Immunogénicité du vaccin Gardasil 9 au cours des études cliniques, chez les sujets âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination.

Au cours de son développement clinique, Gardasil 9 a été évalué parmi diverses populations (garçons et filles de 9 à 15 ans, **jeunes femmes de 16 à 26 ans** et **hommes de 16 à 26 ans**) et selon diverses modalités d'administration (schémas vaccinaux à 2 et 3 doses). Des études ont été conduites afin de démontrer :

- la non-infériorité, en termes d'immunogénicité, entre les deux vaccins Gardasil 9 et Gardasil (vaccin quadrivalent) pour les HPV de type 6, 11, 16 et 18 chez les filles âgées de 9 à 15 ans, et **les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans** ;
- la non-infériorité, en termes d'immunogénicité, pour les 9 types d'HPV de Gardasil 9 chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans, **les hommes âgés de 16 à 26 ans et les femmes âgées de 27 à 45 ans, comparés aux filles et femmes âgées de 16 à 26 ans.**

Ces études d'immunogénicité, et notamment celles réalisées chez les sujets âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, ont déjà fait l'objet de précédentes évaluations à la fois par le HCSP en 2017 (4) et la HAS en 2019 (2).

Les études cliniques ont montré que :

- a) le vaccin Gardasil 9 induit une réponse immunitaire **comparable à celle du vaccin Gardasil** (sur la base des moyennes géométriques des titres en anticorps), à la fois dans la population féminine (protocole 001 (66)) et masculine (protocole 020 (67)), âgée de 16 à 26 ans au moment de la vaccination ;
- b) le vaccin Gardasil 9 induit une réponse immunitaire robuste d'anticorps anti-HPV pour les neuf types ciblés ; les taux de séroconversion dans ces études cliniques étant compris entre 99,6 % et 100 %. De plus, pour les neuf types d'HPV de Gardasil 9, les études d'immunogénicité ont permis de montrer **la non-infériorité d'un schéma à 2 doses chez les garçons et les jeunes filles âgés de 9 ans à 14 ans, et celle d'un schéma à trois doses chez les hommes âgés de 16 ans à 26 ans, en comparaison au schéma à trois doses chez les jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans.** Ces études ont également montré la non-infériorité du Gardasil 9 par rapport au Gardasil pour les types d'HPV communs 6, 11, 16, 18.

De plus, de nouvelles données concernant la persistance de la réponse immunitaire induite par le vaccin Gardasil 9 chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, sur une durée médiane de 8,5 ans post vaccination, ont été mises à disposition par le laboratoire titulaire de l'AMM et sont décrites ci-dessous (données intermédiaires issues des études d'extension à long terme).

Cette section rappelle les résultats d'immunogénicité issus des essais cliniques versés au RCP de Gardasil 9, chez les sujets de 16 à 26 ans, et présente les principaux résultats d'immunogénicité à long terme de l'étude d'extension (voir **Tableau 6**).

Tableau 6 : Récapitulatif des études cliniques rapportant des données d'immunogénicité présentées dans la section Immunogénicité de ce rapport

Etude	Type d'étude	Bras expérimental	Bras contrôle	Temps à l'évaluation de la réponse immunitaire
Protocole 002 (68)	Etude clinique internationale non randomisée	Filles (N = 646) et garçons (N = 666) âgés de 9 à 15 ans recrutés pour recevoir le vaccin Gardasil 9	Femmes âgées de 16 à 26 ans (N = 468) recrutées pour recevoir le vaccin Gardasil 9	1 mois après l'administration de la troisième dose (mois 7)
Protocole 003 (69)	Etude clinique internationale non randomisée	Hommes âgés de 16 à 26 ans (hétérosexuels : N = 1 103 et HSH : N = 313) recrutés pour recevoir le vaccin Gardasil 9	Femmes âgées de 16 à 26 ans (N = 1 099) recrutées pour recevoir le vaccin Gardasil 9	1 mois après l'administration de la troisième dose (mois 7)
Etude de Petersen et al., 2017 (70)	Analyse combinée de 5 études cliniques	Filles (N = 2 805) âgées de 9 à 15 ans recrutées pour recevoir le vaccin Gardasil 9 Garçons (N = 1 239) âgés de 9 à 15 ans recrutés pour recevoir le vaccin Gardasil 9 Femmes âgées de 16 à 26 ans recrutées (N = 7 260) pour recevoir le vaccin Gardasil 9		1 mois après l'administration de la troisième dose (mois 7)
Etude de suivi V503-021-01	Etude d'extension du protocole 001	Femmes âgées de 16 à 26 ans (N = 150) randomisées pour recevoir le vaccin Gardasil 9		114 mois après l'administration de la troisième dose (soit 9,5 ans)

1) Immunogénicité du vaccin Gardasil 9 chez la jeune femme, âgée de 16 à 26 ans au moment de la vaccination

Pour rappel, au cours des études cliniques, l'immunogénicité a été évaluée par le pourcentage de sujets séropositifs aux anticorps pour le type d'HPV spécifique considéré (taux de séroconversion) et la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps. Le taux minimum d'anticorps anti-HPV protecteur n'a pas été défini. En l'absence de corrélat de protection, les données immunologiques ne constituent donc pas des preuves d'efficacité et doivent être interprétées comme des indicateurs d'efficacité.

L'immunogénicité du vaccin Gardasil 9 a été évaluée dans **la population per protocole d'immunogénicité (population PPI)**, composée de sujets ayant reçu au cours des essais cliniques, les 3 doses de vaccin dans les délais prévus, sans déviation majeure au protocole, et répondant aux critères suivants :

- Sujets séronégatifs pour le(s) types d'HPV évalués, avant l'administration de la première dose de vaccin (jour 1) ;
- Femmes de 16 à 26 ans : devaient être PCR-négatives pour ces mêmes types d'HPV du jour 1 jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7) ;
- Répondant aux critères prédéfinis durant l'intervalle de temps, entre la visite du 6^{ème} mois et celle du 7^{ème} mois (mois 7).

Comparaison des réponses immunes obtenues avec le vaccin nonavalent Gardasil 9, chez la jeune femme âgée de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, versus celle obtenue chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans

L'essai clinique de van Damme *et al.* (68) (protocole 002) a comparé l'immunogénicité du Gardasil 9 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, à celle observée chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans.

Les résultats ont démontré la non-infériorité des réponses en termes de MGT entre les jeunes femmes de 16 à 26 ans (N = 468) et les filles (N = 646) et les garçons de 9 à 15 ans (N = 666), pour tous les types d'HPV vaccinaux, un mois après l'administration de la 3^{ème} dose (mois 7) (voir **Tableau 7**). Il est à noter cependant que, pour les neuf types d'HPV ciblés par le vaccin Gardasil 9, les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons de 9 à 15 ans que chez les femmes de 16 à 26 ans.

Tableau 7 : MGT et ratio des MGT au mois 7 dans la population PPI d'après van Damme *et al.*, 2015 (68)

As-say (cLIA)	Filles (9-15 ans) N = 646		Garçons (9-15 ans) N = 666		Jeunes femmes (16-26 ans) N = 468		Ratio MGT (IC à 95%)	Ratio MGT (IC à 95 %)ª
	n	MGT	n	MGT	n	MGT	Filles/Jeunes femmes	Garçons/Jeunes femmes
Anti-HPV 6	517	1715,4	559	2084,7	328	900,8	1,90 (1,70-2,14)	2,31 (2,07-2,59)
Anti-HPV 11	517	1295,1	559	1487,1	332	706,6	1,83 (1,63-2,06)	2,10 (1,88-2,36)
Anti-HPV 16	529	6979,8	569	8628,9	329	3522,6	1,98 (1,77-2,22)	2,45 (2,19-2,74)
Anti-HPV 18	531	2153,7	567	2822,8	345	882,7	2,44 (2,13-2,80)	3,20 (2,80-3,65)
Anti-HPV 31	522	1891,6	564	2221,2	340	753,9	2,51 (2,21-2,85)	2,95 (2,60-3,34)
Anti-HPV 33	534	980,4	567	1198,7	354	466,8	2,10 (1,87-2,36)	2,57 (2,29-2,88)
Anti-HPV 45	534	714,4	570	907,0	368	272,2	2,62 (2,27-3,03)	3,33 (2,89-3,84)
Anti-HPV 52	533	932,9	568	1037,8	337	419,6	2,22 (1,97-2,51)	2,47 (2,19-2,79)
Anti-HPV 58	531	1286,7	566	1567,7	332	590,5	2,18 (1,93-2,45)	2,66 (2,37-2,98)

Critère de non-infériorité (NI) des MGT : Le critère statistique de non-infériorité a été établi lorsque la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du ratio des MGT (filles : jeunes femmes ou garçons : jeunes femmes) était supérieure à 0,67 pour chaque type de HPV. Les valeurs de GMT sont exprimées en milli unités Merck (mMU)/mL. N : nombre de sujets assignés au groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection. n : nombre de sujets contribuant à l'analyse. ª: La valeur de p pour la non-infériorité était < 0,001 pour toutes les comparaisons.

Dans cette même étude, en termes de séroconversion, presque tous les participants (99 %), et notamment les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, étaient encore séropositifs au mois 7 et ce, pour chacune des valences du vaccin (voir **Tableau 8**), répondant au critère statistique de non-infériorité de séroconversion. Par ailleurs, les réponses en anticorps montraient une persistance dans le temps, jusqu'à 36 mois après l'administration de la troisième dose de Gardasil 9, avec plus de 90 % des sujets restant séropositifs à chacune des 9 valences à cette échéance (données non présentées).

Tableau 8 : Séroconversion au mois 7 dans la population PPI d'après van Damme *et al.*, 2015 (68)

Assay (cLIA)	Filles (9-15 ans) N = 646		Garçons (9-15 ans) N = 666		Jeunes femmes (16-26 ans) N = 468		Différence (IC à 95%)	Différence (IC à 95 %)ª
	n	% séropositifs	n	% séropositifs	n	% séropositifs	Filles/Jeunes femmes	Garçons/Jeunes femmes
Anti-HPV 6	517	99,8	559	99,8	328	99,7	0,1 (-0,8-1,5)	0,1 (-0,7-1,5)
Anti-HPV 11	517	100,0	559	100,0	332	100,0	0,0 (-0,7-1,2)	0,0 (-0,7-1,2)
Anti-HPV 16	529	100,0	569	100,0	329	100,0	0,0 (-0,7-1,2)	0,0 (-0,7-1,2)
Anti-HPV 18	531	99,8	567	100,0	345	99,7	0,1 (-0,8-1,5)	0,3 (-0,4-1,6)
Anti-HPV 31	522	100,0	564	100,0	340	99,7	0,3 (-0,4-1,7)	0,3 (-0,4-1,7)
Anti-HPV 33	534	100,0	567	100,0	354	99,7	0,3 (-0,4-1,6)	0,3 (-0,4-1,6)
Anti-HPV 45	534	99,8	570	100,0	368	99,5	0,4 (-0,6-1,8)	0,5 (-0,1-2,0)
Anti-HPV 52	533	100,0	568	100,0	337	99,7	0,3 (-0,4-1,7)	0,3 (-0,4-1,7)
Anti-HPV 58	531	100,0	566	100,0	332	100,0	0,0 (-0,7-1,2)	0,0 (-0,7-1,2)

Critère de NI de séroconversion : Le critère statistique de non-infériorité a été défini lorsque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour les différences de taux de séroconversion (% filles -% jeunes femmes ou % garçons -% jeunes femmes) était supérieure à 5 points de pourcentage pour chaque type de HPV. N : nombre de sujets assignés au groupe de vaccination respectif ayant reçu au moins une injection. n : nombre de sujets contribuant à l'analyse.ª La valeur de p pour la non-infériorité était < 0,001 pour toutes les comparaisons.

Une analyse combinée de 5 essais cliniques de phase III portant sur le vaccin Gardasil 9 (protocole 001, protocole 002, protocole 005, protocole 007 et protocole 009) a été réalisée par Petersen *et al.* (70) afin d'évaluer les réponses en anticorps dans des sous-groupes pour lesquels les études individuelles pouvaient avoir une taille limitée. Les données d'immunogénicité de 11 304 sujets (2 805 filles âgées de 9 à 15 ans, 1 239 garçons âgés de 9 à 15 ans et **7 260 femmes âgées de 16 à 26 ans** ayant reçu 3 doses de Gardasil 9) ont été colligées.

L'analyse combinée dans une population ethniquement diversifiée a confirmé le caractère **hautement immunogène d'un schéma à 3 doses du vaccin Gardasil 9 chez l'ensemble des sous-groupes, notamment chez les femmes âgées de 16 à 26 ans**, avec des taux de séroconversion supérieurs à 99 % un mois après l'administration de la troisième dose (mois 7), pour chacun des neuf types d'HPV vaccinaux. A noter que les MGT étaient plus élevées chez les filles et les garçons que chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans (MGT mesurées au mois 7). Par ailleurs, une analyse complémentaire réalisée chez ces jeunes femmes selon leur statut sérologique vis-à-vis des HPV avant vaccination a montré que les jeunes femmes séropositives (mais PCR négatives) pour un type d'HPV vaccinal donné (au jour 1) présentaient des MGT plus élevées un mois après la vaccination, comparées aux jeunes femmes séronégatives au jour 1. Cela suggère, chez les femmes déjà infectées par un type d'HPV vaccinal, l'existence d'une réponse anamnesticque faisant suite à l'administration du vaccin Gardasil 9.

Persistance de la réponse immunitaire à Gardasil 9 au cours du temps, chez les femmes

Une étude clinique d'extension du protocole 001 (**étude de suivi V503-021-01**) a permis d'évaluer sur le long terme la réponse immunitaire induite par Gardasil 9 chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination. L'étude V503-021-01 avait pour objectif d'obtenir des données jusqu'à 14 ans de suivi post vaccination (4 ans dans l'étude initiale et jusqu'à 10 ans dans l'étude d'extension). Le suivi s'est achevé en 2024.

Ci-dessous sont présentés les résultats intermédiaires de l'étude d'extension V503-021-01, obtenus après un suivi médian de 8,5 ans suite à l'administration du schéma complet de Gardasil 9 (3 doses) chez des femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination.

Etude de suivi V503-021-01 :

Les données d'immunogénicité à long terme sont issues de l'analyse intermédiaire réalisée à la date du 1^{er} janvier 2020 (3^{ème} rapport intermédiaire daté d'août 2022).

Parmi les 7 106 femmes âgées de 16 à 26 ans, incluses dans le groupe Gardasil 9 de l'étude initiale V503-001 (protocole 001), 2 029 ont été suivies dans le cadre de cette étude d'extension. **L'âge médian lors de la vaccination était de 22 ans, et la durée médiane de suivi était de 8,5 ans, avec un suivi maximal de 11,7 ans après la troisième dose**, lors de l'analyse intermédiaire de janvier 2020.

L'analyse d'immunogénicité a été conduite dans la population PPI ayant inclus 150 femmes âgées de 16 à 26 ans. Les MGT en anticorps anti-HPV vaccinaux des participantes ont atteint leur maximum autour du mois 7 post-vaccination, avant de diminuer progressivement jusqu'au mois 114 (9,5 ans post-vaccination). Au mois 114, les MGT variaient entre 24,6 mMUI/mL (HPV-45) et 229,4 mMUI/mL (HPV-16) (technique de dosage cLIA), après un schéma complet de vaccination par trois doses. Par ailleurs, **au mois 114 (soit 9,5 ans après la vaccination), entre 67,0 % (pour le génotype vaccinal HPV 45) et 93,1 % (pour le génotype vaccinal HPV 58) des femmes étaient séropositives** après la vaccination pour les neuf types d'HPV vaccinaux (**voir Tableau 9**).

Tableau 9 : MGT et séroconversion au mois 7 et au mois 114, chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, dans la population PPI, d'après l'étude V503-021-01 (3^{ème} rapport intermédiaire daté d'août 2022).

Assay (cLIA)	n	MGT (mMU/mL) (IC à 95 %)	Taux de séropositivité ^a % (IC à 95 %)
Anti-HPV 6			
Mois 7	85	935,6 (808,9-1,082,2)	100 % (99,2-100,0)
Mois 114	85	105,1 (89,1-124,0)	83,5 % (82,8- 84,0)
Anti-HPV 11			
Mois 7	85	608,9 (517,3-716,8)	100 % (99,2-100,0)
Mois 114	85	66,8 (56,1-79,7)	82,4 % (81,6-82,8)
Anti-HPV 16			
Mois 7	86	2 824,9 (2 436,9-3,274,7)	100 % (99,2-100,0)
Mois 114	86	229,4 (180,9-290,8)	93,0 % (92,3-93,4)
Anti-HPV 18			
Mois 7	99	749,4 (614,1-914,6)	99,0 % (98,3-99,3)
Mois 114	99	99,6 (86,3-115,0)	72,7 % (72,1-73,2)
Anti-HPV 31			
Mois 7	95	600,8 (497,7-725,2)	100 % (99,3-100,0)
Mois 114	95	64,9 (53,0-79,5)	80,0 % (79,4-80,4)
Anti-HPV 33			
Mois 7	98	408,1 (351,7-473,4)	100 % (99,3-100,0)
Mois 114	98	46,1 (39,7-53,5)	84,7 % (84,1-85,1)
Anti-HPV 45			
Mois 7	103	227,2 (184,6-279,6)	100 % (99,3-100,0)
Mois 114	103	24,6 (20,9-28,9)	67,0 % (66,5-67,4)
Anti-HPV 52			
Mois 7	100	350,2 (299,7-409,1)	100 % (99,3-100,0)
Mois 114	100	44,4 (38,5-51,2)	90,0 % (89,4-90,4)
Anti-HPV 58			
Mois 7	101	486,5 (413,8-571,8)	100 % (99,3-100,0)
Mois 114	101	51,4 (43,2-61,2)	93,1 % (92,4-93,4)

^aDu Jour 1 au Mois 42, le pourcentage représente la proportion de participantes avec des niveaux sériques d'anticorps anti-HPV ≥ 30, 16, 20, 24, 10, 8, 8, 8 et 8 mMU/mL pour les types de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, respectivement.

Pour le Mois 114, le pourcentage représente la proportion de participantes avec des niveaux sériques d'anticorps anti-HPV ≥ 50, 29, 41, 59, 29, 22, 15, 20 et 15 mMU/mL pour les types de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, respectivement.

N = Nombre de participants ayant reçu le vaccin Gardasil 9 pendant l'étude de base, ayant consenti à fournir et fourni un échantillon de sérum pendant l'étude de suivi à long terme pour l'évaluation de l'immunogénicité. n = Nombre de participants éligibles à la population d'immunogénicité selon le protocole contribuant à l'analyse.

2) Immunogénicité du vaccin Gardasil 9 chez le jeune homme, âgé de 16 à 26 ans au moment de la vaccination

Comparaison des réponses immunes obtenues avec le vaccin nonavalent Gardasil 9 chez l'homme de 16 à 26 ans versus la jeune femme âgée de 16 à 26 ans au moment de la vaccination

Pour rappel, dans son avis de 2017, le HCSP a analysé les données de l'étude de phase III de Castellsagué *et al.* (69) (protocole 003) visant à évaluer l'immunogénicité du vaccin Gardasil 9 selon un schéma à 3 doses chez des jeunes hommes âgés de 16 à 26 ans, en comparaison aux jeunes filles du même âge. L'analyse a montré que les MGT des anticorps anti-HPV au mois 7 après la vaccination, chez les garçons et les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 26 ans étaient comparables à celles obtenues chez les femmes du même groupe d'âge pour les types de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPI (voir **Tableau 10**).

Tableau 10 : Immunogénicité du vaccin Gardasil 9, dans la population PPI, au mois 7, contre les neuf types d'HPV ciblés par le Gardasil 9 chez les hommes d'après Castellsagué *et al.*, 2015 (69)

Assay (cLIA)		Hommes hétérosexuels, âgés de 16 à 26 ans	
HPV	n	MGT (mMU/mL) (IC à 95 %)	Séroconversion (%) (IC à 95 %)
Anti-HPV 6	847	782,0 (738,0-829,0)	99,6 % (99,0-99,9)
Anti-HPV 11	851	616,7 (582,4-653,0)	100 % (99,6-100,0)
Anti-HPV 16	899	3346,0 (3158,9-3544,1)	100 % (99,6-100,0)
Anti-HPV 18	906	808,2 (754,9-865,4)	99,9 % (99,4-100,0)
Anti-HPV 31	908	708,5 (662,7-757,6)	100 % (99,6-100,0)
Anti-HPV 33	901	384,8 (362,5-408,4)	100 % (99,6-100,0)
Anti-HPV 45	909	235,6 (219,0-253,6)	99,8 % (99,2-100,0)
Anti-HPV 52	907	386,8 (363,4-411,6)	100 % (99,6-100,0)
Anti-HPV 58	897	509,8 (479,9-541,6)	100 % (99,6-100,0)

Le HCSP précisait également dans son rapport que les MGT des anticorps anti-HPV étaient plus faibles chez les HSH, comparées à celles observées chez les hommes hétérosexuels. Cependant, la signification clinique de ce résultat demeure inconnue et les taux de séroconversion, tels que définis dans l'étude de Castellsagué *et al.*, restaient supérieurs à 99 % dans les deux populations.

Immunogénicité lors de la co-administration avec d'autres vaccins

La population ciblée par l'extension du rattrapage anti-HPV (sujets de 19 à 26 ans) est concernée par les rappels et rattrapages vaccinaux suivants : le rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche (dTcaPolio) à l'âge de 25 ans et, depuis 2024, le rattrapage contre les infections invasives à méningocoques avec le vaccin tétravalent ACWY entre 15 et 24 ans. Il est donc pertinent de pouvoir disposer de données concernant la co-administration de ces vaccins avec le vaccin anti-HPV Gardasil 9, dans cette tranche d'âge.

À ce jour, et comme indiqué dans le RCP actuellement en vigueur, les études disponibles (71, 72) sur la co-administration de Gardasil 9 avec d'autres vaccins (vaccin contre les méningocoques et contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite) ont été menées sur des adolescents âgés de 11 à 15 ans, uniquement. Elles ont montré, dans cette tranche d'âge, que la co-administration n'altérait pas les réponses en anticorps vis-à-vis des génotypes vaccinaux du Gardasil 9 et vis-à-vis des sérotypes vaccinaux des vaccins ACWY et des vaccins dTcaP.

Bien qu'aucune étude clinique de co-administration de ces vaccins n'ait été menée chez les jeunes adultes, les données recueillies chez les adolescents peuvent être extrapolées aux jeunes adultes de 20 à 26 ans, soutenant ainsi la **possibilité d'une co-administration des vaccins Gardasil 9, dTcaPolio et ACWY dans cette tranche d'âge.**

Les données d'immunogénicité obtenues au cours du développement clinique des vaccins Gardasil et Gardasil 9 confirment i) la non-infériorité du vaccin Gardasil 9 en termes d'immunogénicité chez les filles âgées de 16 à 26 ans par rapport aux jeunes garçons et filles âgés de 9 à 15 ans, ainsi que ii) la non-infériorité du vaccin Gardasil 9, en termes d'immunogénicité, chez les garçons de 16 à 26 ans comparés aux jeunes femmes du même groupe d'âge. Au cours du développement clinique, il a été montré que le vaccin Gardasil 9 induisait des réponses immunes robustes, aussi bien chez les jeunes femmes séronégatives que les jeunes femmes séropositives à un ou plusieurs types d'HPV vaccinaux avant la vaccination, avec toutefois des MGT plus élevées chez ces dernières, mettant en évidence l'activation d'une réponse immunitaire mémoire (réponse anamnестique).

Par ailleurs, une étude clinique de suivi à long terme, menée chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, a montré **que la réponse immunitaire persistait jusqu'à 9,5 ans après la 3^{ème} dose de vaccination par Gardasil 9** (maintien de la séropositivité aux sérotypes vaccinaux jusqu'au mois 114, malgré une baisse des MGT au cours du temps).

Des données cliniques sur la co-administration chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans ont montré que la réponse en anticorps du vaccin Gardasil 9 n'était pas altérée lorsqu'il était administré simultanément avec les vaccins contre les méningocoques (ACWY), la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (dTcaPolio). Ces résultats obtenus chez l'adolescent peuvent être extrapolés chez le jeune adulte de 20 à 26 ans, et soutiennent la **possibilité d'une co-administration des trois vaccins Gardasil 9, ACWY et dTcaPolio dans cette tranche d'âge.**

4.2. Efficacité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets de 20-26 ans

Efficacité du vaccin Gardasil 9 au cours des études cliniques, chez les sujets âgés de 19 à 26 ans au moment de la vaccination

Les données d'efficacité clinique du vaccin Gardasil 9 sont résumées dans le RCP et ont été évaluées par les précédentes recommandations du HCSP en 2017 puis celles de la HAS en 2019, à l'exception des données d'efficacité à long terme, plus récentes, qui proviennent de l'extension des protocoles 002 et 001, et qui seront présentées ci-dessous (extension du protocole 001 chez les femmes âgées de 16 à 26 ans).

L'objectif de la section suivante est de **rappeler les principaux résultats des études cliniques ayant évalué l'efficacité vaccinale, menées principalement chez les hommes et les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination.**

1) Efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et des maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 et 18

L'efficacité du vaccin Gardasil 9 en prévention des infections et des maladies liées aux génotypes d'HPV de types 6, 11, 16 et 18 a été évaluée par une stratégie « d'immunobridging », montrant une immunogénicité comparable à celle du vaccin quadrivalent Gardasil, sur la base des moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT). Cette équivalence a été démontrée chez les femmes (protocole 001 (66)) et chez les hommes (protocole 020 (67)), âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, permettant d'anticiper une efficacité vaccinale similaire pour ces quatre génotypes.

Efficacité du vaccin Gardasil chez les femmes de 16 à 26 ans

L'efficacité du vaccin Gardasil a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées contre placebo : le protocole 013 (FUTURE I), le protocole 015 (FUTURE II), le protocole 007 et le protocole 005. Ces quatre essais de phase II et III, randomisés et en double aveugle, ont inclus un total de 20 541 femmes de 16 à 26 ans.

Les principaux résultats d'efficacité issus de **l'analyse combinée des protocoles d'étude dans les populations per protocol (PPE) et en intention de traiter (ITT)** sont présentés dans le **Tableau 11** (durée maximale de suivi de 4 ans ; durée médiane de suivi de 3,6 ans). Les deux populations d'analyse sont définies comme suit :

- **Efficacité vaccinale dans la population per protocol (PPE) :** cette analyse de l'efficacité a inclus la population des femmes ayant reçu les 3 doses du vaccin (schéma complet à 3 doses) dans l'année suivant leur inclusion, et qui étaient séronégatives et PCR-négatives pour les génotypes d'HPV vaccinaux avant la première dose (jour 1) et qui devaient le rester jusqu'à un mois après administration de la troisième dose (mois 7). Elles ne devaient pas présenter de déviation majeure au protocole.
- **Efficacité vaccinale dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) :** cette analyse de l'efficacité a inclus la population des femmes i) quel que soit leur statut vis-à-vis des virus HPV avant la première dose de vaccin (jour 1) et ii) ayant reçu au moins une dose de vaccin et iii) dont on comptait les cas à partir du mois suivant la première dose.

Tableau 11 : Principaux résultats d'efficacité vaccinale issus de l'analyse combinée du vaccin Gardasil, obtenus en fin d'étude (jusqu'à 4 ans), chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, dans les populations PPE et ITT modifiée (tableau adapté du RCP de Gardasil, dernière mise à jour le 24 octobre 2024)

	Population PPE (N* = 8 493)	Population ITT (N** = 9 836)
Critères de jugement	% Efficacité (IC à 95 %)	% Efficacité (IC à 95 %)
Lésions précancéreuses (CIN 2/3) et adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS) dus aux HPV 16/18	98,2 % (93,5 - 99,8)	51,8 % (41,1 - 60,7)
AIS associés aux HPV 16/18	100 % (30,6 - 100,0)	60,0 % (<0 - 87,3)
CIN3 associés aux HPV 16/18	96,9 % (88,4 - 99,6)	46,0 % (31,0 - 57,9)
CIN (1,2,3) ou AIS liés aux HPV 6, 11, 16 et 18	96,0 % (92,3 - 98,2)	-
VIN 2/3 liés aux HPV 6, 11, 16 et 18	100 % (67,2 – 100,0)	73,3 % (40,3 - 89,4)
VaIN 2/3 liés aux HPV 6, 11, 16 et 18	100 % (55,4 – 100,0)	85,7 % (37,6 - 98,4)
Verrues génitales liées aux HPV 6, 11, 16 et 18	99,0 % (96,2 - 99,9)	80,3 % (73,9 - 85,3)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le mois 7 **Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le Jour 1. Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale
AIS : adénocarcinome in situ du col utérin
VIN : néoplasie intraépithéliale vulvaire
VaIN : néoplasie intraépithéliale vaginale

Dans l'analyse combinée de 3 de ces protocoles (007, 013 et 015) menée sur 18 174 femmes âgées de 16 à 26 ans (73), l'efficacité vaccinale dans la population en intention de traiter (ITT) avait tendance à être plus faible i) chez les femmes vaccinées à un âge plus tardif (> 20 ans), ii) chez celles déclarant un plus grand nombre de partenaires sexuels (> 2) et iii) chez celles présentant des résultats anormaux de frottis à l'inclusion, ce qui indique une exposition préalable aux virus HPV.

Par ailleurs, le RCP du vaccin Gardasil indique que, lors d'analyses réalisées *a posteriori* chez des femmes vaccinées entre 16 et 45 ans (ayant reçu au moins une dose de vaccin) ayant une preuve d'infection antérieure par l'un des types de HPV vaccinaux mais sans infection active (femmes séropositives et PCR négatives) au moment de la vaccination, l'efficacité de Gardasil en prévention de maladies dues à une récurrence avec le même type d'HPV a été de 100 % (IC à 95 % : 62,8-100,0) contre les CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ou verrues génitales associées aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 26 ans. L'efficacité a été de 68,2 % (IC à 95 % : 17,9-89,5) contre l'infection persistante aux HPV 16 ou 18 chez des femmes de 16 à 45 ans.

De plus, l'efficacité vaccinale à long terme jusqu'à environ 12 ans post-vaccination a été démontrée dans une étude d'extension (74) de l'étude clinique initiale (FUTURE II) ayant inclu des jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans au moment de la vaccination avec le vaccin Gardasil (schéma à 3 doses). Dans la population PPE (N = 2 292 femmes), l'efficacité vaccinale en prévention des lésions CIN 2/3 liées aux virus HPV 16 et 18 était de **100 %** (IC à 95 % : 94,7-100,0) au cours d'un suivi allant jusqu'à 14 ans après la troisième dose de vaccin (suivi médian de 11,9 ans). Les résultats d'efficacité ne sont pas disponibles dans la population ITT, mais une analyse exploratoire a été conduite sur un échantillon de femmes (N = 337) présentant une preuve sérologique d'une infection antérieure par un ou plusieurs types d'HPV vaccinaux (6, 11, 16 et 18), mais sans infection active (PCR négatives au jour 1 de l'étude initiale). **Aucun cas de CIN 1/2/3+, AIS, cancer cervical, vulvaire ou vaginal associés aux HPV 6/11/16/18 n'a été observé dans cette population jusqu'à un suivi de 14 ans.**

Efficacité du vaccin Gardasil chez les hommes de 16 à 26 ans

L'efficacité de Gardasil chez les jeunes hommes âgés de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (protocole 020) (75). Cette étude a inclus un total de 4 055 hommes hétérosexuels et HSH, vaccinés sans réalisation d'un dépistage préalable d'infection à virus HPV. Au total, 83 % des hommes étaient non infectés (séronégatifs) par l'un des 4 types de virus HPV (6, 11, 16 ou 18), dont 87 % de sujets hétérosexuels et 61 % des sujets HSH. La durée de l'étude était de 3 ans, avec durée médiane de suivi de 2,9 ans après la première dose.

Les principaux résultats d'efficacité dans les populations per protocol (PPE) et dans l'ensemble de la population (*full analysis set* (FAS)) en fin d'étude sont présentés dans le **Tableau 12** et **Tableau 13** respectivement.

Tableau 12 : Efficacité vaccinale de Gardasil, en prévention des lésions génitales externes dans la population PPE des hommes âgés de de 16 à 26 ans - tableau issu du RCP de Gardasil à partir des données publiées de Giuliano et al., 2011 (75) et Palefsky et al., 2011 (76), dernière mise à jour du RCP le 24 octobre 2024

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95 %)
	N	Cas	N	Cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1 394	3	1 408	32	90,6 % (70,1- 98,2)
Verrues génitales	1 394	3	1 408	28	89,3 % (65,3 - 97,9)
PIN 1/2/3 associés aux HPV 6/11/16/18	1 394	0	1 404	4	100 % (-52,1 -100,0)
AIN 2/3 associés aux HPV 6/11/16/18 (sous-population HSH) *	194	3	208	13	74,9 % (8,8 - 95,4)

PIN : néoplasie intraépithéliale pénienne, périnéale, périanale
AIN : néoplasie intraépithéliale anale
* La durée médiane de suivi était de 2,15 ans dans la population HSH

L'efficacité en prévention des PIN 1/2/3 associés aux HPV 6/11/16/18 n'a pas été démontrée.

L'analyse dans la population FAS a inclus l'ensemble des hommes de l'étude, indépendamment de leur statut vis à vis des types d'HPV au moment de la vaccination, ayant reçu au moins une dose de vaccin, et pour lesquels les cas étaient comptés dès le premier jour après l'administration du vaccin. Cette population est un reflet de la population générale des hommes quant à la prévalence des infections et des maladies à HPV à l'inclusion.

Tableau 13 : Efficacité vaccinale de Gardasil, en prévention des verrues génitales externes et des AIN 2/3, dans la population FAS des hommes âgés de de 16 à 26 ans (tableau issu du RCP de Gardasil, dernière mise à jour le 24 octobre 2024)

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95 %)
	N	Cas	N	Cas	
Verrues génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18	1 943	24	1 937	74	68,1 % (48,8 - 79,3)
AIN 2/3 associés aux HPV 6/11/16/18 (sous-population HSH)	275	18	276	39	54,2 % (18,0 - 75,3)
AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18 (sous-population HSH)	275	8	276	19	57,5 % (-1,8 - 83,9)

AIN : néoplasie intraépithéliale anale

Dans l'étude d'extension à long terme (77) du protocole 020 (avec un suivi maximal de 11,5 ans après la vaccination), 1 803 hommes âgés de 16 à 26 ans ont été suivis : 936 vaccinés dans l'étude initiale (groupe de vaccination précoce) et 867 vaccinés dans l'étude d'extension (groupe de vaccination de rattrapage).

L'efficacité en PPE a été mesurée dans le groupe de vaccination précoce et l'efficacité en intention de traiter modifiée (mITT) dans le groupe de rattrapage. L'efficacité mITT concernait les sujets ayant reçu au moins une dose de Gardasil, restés séronégatifs et PCR-négatifs pour les HPV analysés jusqu'à leur dernière visite avant la vaccination, et avec au moins une visite de suivi à long terme. **Aucun cas de verrues génitales dues aux HPV de types 6/11 ni de lésions génitales externes (verrues génitales, néoplasies intraépithéliales péniennes, périanales, périnéales et cancers du pénis, de la région périanale et périnéale) dues aux virus HPV de types 6/11/16/18 n'a été recensé au cours du suivi pour le groupe de vaccination précoce (suivi médian de 9,5 ans après la 3^{ème} dose) et le groupe de rattrapage (suivi médian de 4,7 ans après la 3^{ème} dose).**

2) Efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58

Pour rappel, l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 a été évaluée dans la population adulte, et **uniquement chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, dans une étude contrôlée versus Gardasil, randomisée, en double aveugle (protocole 001)** (66). Cette étude a inclus un total de 14 204 femmes (7 099 ont reçu le Gardasil 9 et 7 105 ont reçu le vaccin Gardasil). Les participantes ont été suivies jusqu'à 67 mois après la 3^{ème} dose, avec une **durée médiane de suivi de 43 mois** après cette dose.

Les principaux résultats d'efficacité issus de l'analyse dans la population per protocole (PPE) sont présentés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et des maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE‡ des femmes âgées de 16 à 26 ans (tableau issu du RCP Gardasil 9 dernière mise à jour le 11 octobre 2024)

Critères cliniques d'évaluation	Gardasil 9 N = 7 099		Gardasil N = 7 105		% Efficacité** (IC à 95 %)
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3, AIS, Cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancer de la vulve, et Cancer du vagin dus aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 ^a	6 016	1	6 017	38	97,4 % (85,0 - 99,9)
CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 ^a	5 949	1	5 943	35	97,1 % (83,5 - 99,9)
CIN2 dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	1	5 943	32	96,9 % (81,5 - 99,8)
CIN3 dues HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-	5 949	0	5 943	7	100 % (39,4 – 100,0)
VIN 2/3, VaIN 2/3 dues aux HPV 31, 33, 45, 52, 58	6 009	0	6 012	3	100 % (-71,5 - 100,0)

Infection persistante ≥ 6 mois due aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 [§]	5 941	41	5 955	946	96,0 % (94,6 - 97,1)
Infection persistante ≥ 12 mois due aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 [¶]	5 941	41	5 955	657	96,7 % (95,1 - 97,9)
Frottis anormal de type ASC US avec test HPV HR positif ou frottis anormal de grade supérieur, dus aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 [#]	5 883	37	5 882	506	92,9 % (90,2 - 95,1)
Conisation du col de l'utérus due aux HPV 31, 33, 45, 52, 58 [†]	6 013	4	6 014	41	90,2 % (75,0 - 96,8)

‡La population PPE incluait les sujets ayant reçu les 3 doses du schéma de vaccination dans l'année suivant l'inclusion, n'ayant pas de déviation majeure au protocole d'étude et étant naïfs (PCR -négatifs et séronégatifs) à l'un ou les type(s) d'HPV concerné(s) (types 31, 33, 45, 52 et 58) avant la première dose, et qui sont restés PCR négatifs au(x) type(s) d'HPV concerné(s) jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

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.

§ Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 2 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois). ¶

Infection persistante détectée dans les échantillons lors de 3 visites consécutives ou plus à 6 mois d'intervalle (±1 mois).

test de Papanicolaou. IC= Intervalle de Confiance. ASC-US= Atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical squamous cells of undetermined significance). HR=Haut Risque.

*Nombre de sujets ayant eu au moins une visite de suivi après le 7ème mois.

**Les sujets étaient suivis jusqu'à 67 mois après la troisième dose (médiane de 43 mois après la 3ème dose)..

°Aucun cas de cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, cancer vulvaire ou vaginal n'a été diagnostiqué dans la population PPE.

†Conisation à froid ou à l'anse diathermique

Les résultats d'efficacité issus de l'analyse dans la population en intention de traiter (ITT) modifiée sont présentés dans le **Tableau 15**. La population ITT modifiée incluait à la fois des femmes naïves (sous-groupe des femmes dites principalement naïves aux HPV) et non-naïves vis-à-vis des virus HPV à l'inclusion (selon les tests PCR et sérologiques).

Tableau 15 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des infections et des maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population ITT modifiée des femmes âgées de 16 à 26 ans d'après Joura et al., 2015 (66)

Critères cliniques d'évaluation	Gardasil 9 N = 7 099		Gardasil N = 7 105		% Efficacité** (IC à 95 %)
	n	Cas	n	Cas	
CIN 2/3, AIS, Cancer du col de l'utérus, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancer de la vulve, et Cancer du vagin dus aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 [°]	7 024	129	7 022	155	80,6 % (33,7 - 94,3)
— Principalement naïves aux HPV	3 032	0	3 076	20	100 % (81,5 - 100,0)
— Non-naïves aux HPV	3 992	129	3 946	135	5,2 % (-21,5 - 26,1)
Infection persistante ≥ 6 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 [§]	6 818	795	6 822	1759	80,2 % (76,3 - 83,4)
— Principalement naïves aux HPV	2 965	26	3 002	443	94,5 % (91,8 - 96,3)
— Non-naïves aux HPV	3 853	769	3 820	1316	47,5 % (42,6 - 52,0)
Infection persistante ≥ 12 mois due aux HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 [¶]	6 799	613	6 818	1297	79,1 % (74,2 - 83,0)

– Principalement naïves aux HPV	2 965	19	3 002	321	94,3 % (91,0 - 96,6)
– Non-naïves aux HPV	3 834	594	3 816	976	43,4 % (37,2 - 48,9)

Le sous-groupe de femmes principalement naïves aux virus HPV comprenait les femmes qui, le jour avant la première dose de vaccin (jour 1), ne présentaient aucune lésion intraépithéliale squameuse, étaient séronégatives pour les neuf types de HPV vaccinaux et PCR-négatives aux 14 types d'HPV testés dans l'étude. Le sous-groupe de femmes non naïves aux virus HPV était constitué de toutes les femmes ne répondant pas aux critères du premier sous-groupe.

A noter que dans le sous-groupe de femmes principalement naïves vis-à-vis des virus HPV, la séro-négativité pour les neuf types d'HPV vaccinaux n'exclut pas la possibilité d'une infection antérieure chez certaines d'entre elles, qui aurait été éliminée par clairance virale ; avec des taux d'anticorps non détectables (ie inférieurs au seuil de détection des tests sérologiques) au moment de la vaccination.

Données d'efficacité clinique à long terme de Gardasil 9 chez les sujets âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination

Les données d'efficacité à long terme de Gardasil 9 dans la population adulte sont disponibles dans la population féminine et proviennent de l'extension de l'étude V503-001 (protocole 001, étude de suivi V503-021-01).

Cette étude (déjà mentionnée dans la section immunogénicité) a suivi les femmes âgées de 16 à 26 ans résidant dans les pays scandinaves (Danemark, Norvège et Suède) afin d'évaluer l'immunogénicité et l'efficacité à long terme du vaccin Gardasil 9, en se basant notamment sur l'incidence combinée des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de stades 2 et 3, des adénocarcinomes *in situ* (AIS) et des cancers du col de l'utérus dus aux types d'HPV vaccinaux (16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). Pour rappel, l'étude V503-021-01 avait pour objectif de recueillir des données sur une période de suivi allant jusqu'à 14 ans post-vaccination (4 ans dans l'étude initiale et jusqu'à 10 ans dans l'étude d'extension). Le suivi s'est achevé en 2024.

Ci-dessous sont présentés les résultats d'efficacité correspondant aux résultats intermédiaires disponibles à la date du 1^{er} janvier 2022 de l'étude d'extension V503-021-01 (4^{ème} rapport intermédiaire daté d'octobre 2023), publiés dans l'étude de Kjaer *et al.* de 2024 (78), avec un suivi maximal de 12 ans après la 3^{ème} dose (durée médiane de suivi de 10,4 ans).

Un total de 1 628 sujets a contribué à un total de 10 396,2 personnes-année de suivi depuis le début de l'étude de suivi. Le taux d'incidence de base estimé du critère principal d'efficacité dans cette cohorte vaccinée est de 43,8 pour 100 000 personnes-année si l'efficacité du vaccin est maintenue à 90 %. Sur la base des 10 396,2 personnes-année de suivi accumulées, 2 cas sont attendus si l'efficacité du vaccin est maintenue à 90 %.

Après un suivi allant jusqu'à 12 ans, aucun cas de lésions cervicales (CIN2/CIN3), d'adénocarcinomes *in situ* (AIS) ni de cancers du col liés aux HPV 16/18/31/33/45/52/58 n'a été observé parmi les 1 628 femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination (population PPE), ce qui indique une efficacité vaccinale de 100 % (IC à 95 % 91,9 - 100) (voir Tableau 16).

Tableau 16 : Analyse de l'efficacité de Gardasil 9 en prévention des CIN2, CIN3, AIS et cancers du col dus aux HPV de types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 dans la population PPE depuis le début de l'étude de suivi d'après Kjaer *et al.*, 2024 (78)

Critère de jugement	n	Nombre de cas	Suivi en personnes-année [†]	Incidence par 100 000 personnes-année (IC à 95 %)	% Efficacité [‡] (IC à 95 %)
---------------------	---	---------------	---------------------------------------	---	---------------------------------------

CIN2, CIN3, AIS et cancers du col liés aux HPV 16/18/31/33/45/52/58	1 628	0	10 396,2	0,0 (0,0 - 90,3)	100 % (91,9 – 100,0)
Temps depuis le début de l'étude de suivi					
>0 à 2 ans [§]	1 628	0	3 214,0	0,0 (0,0 - 114,8)	
> 2 ans à 4 ans [§]	1 583	0	3 086,2	0,0 (0,0 - 119,5)	
> 4 ans à 6 ans [§]	1 481	0	2 717,1	0,0 (0,0 - 135,8)	
> 6 ans à 8 ans	1 089		1 326,0	0,0 (0,0 - 278,2)	
> 8 ans à 10 ans	178		53,0	0,0 (0,0 – 6 965,3)	

† Les personnes-année de suivi ont été calculées à partir du début de l'étude de suivi à long terme.

‡ L'efficacité du vaccin mesure la réduction relative de l'incidence de la maladie chez les receveurs du vaccin par rapport à un taux d'incidence de base de 438 pour 100 000 personnes-année, basé sur l'incidence dans une cohorte non vaccinée, et en supposant une efficacité vaccinale de 90 %.

§ Le 'n' correspond au nombre de sujets ayant un temps de suivi égal ou supérieur à l'intervalle de temps indiqué et ayant contribué au temps de suivi dans l'intervalle de temps indiqué.

N = Nombre de sujets dans la cohorte indiquée ayant reçu au moins une vaccination avec le vaccin Gardasil 9 et ayant consenti au suivi de l'efficacité. n = Nombre de sujets ayant au moins une visite de suivi.

Depuis le début de l'étude de suivi, aucun nouveau cas n'a été recensé de l'objectif secondaire (i.e. CIN de tous grades liés aux HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58, AIS, cancer du col de l'utérus, cancer de la vulve ou cancer du vagin). Cependant, deux cas ont été observés pendant l'étude de base : un cas de CIN2 lié aux HPV 18 et 58 et un cas de CIN1 lié aux HPV 31 et 51 (voir **Tableau 17**).

Tableau 17 : Analyse de l'incidence des CIN (tous grades confondus), AIS, cancers du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin liés aux types HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 depuis le début de l'étude de suivi dans la population PPE d'après Kjaer et al., 2024 (78)

Critère de jugement		n	Nombre de cas	Suivi en personnes-année*	Incidence par 100 000 personnes-année (IC à 95 %)
CIN2, CIN3, AIS et cancers du col, de la vulve et vaginal liés aux HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58		1 706	2	17 108,9	11,7 (1,4 - 42,2)
Temps depuis le début de l'étude de référence	>0 à 4 ans	1 706	2	5 824,4	34,3 (4,2 - 124,0)
	> 4 ans à 6 ans	1 704	0	3 383,4	0,0 (0,0 - 109,30)
	> 6 ans à 8 ans	1 667	0	3 265,0	0,0 (0,0 - 113,0)
	> 8 ans à 10 ans	1 581	0	2 932,4	0,0 (0,0 - 125,8)
	> 10 ans à 12 ans	1 234	0	1 582,3	0,0 (0,0 - 233,1)
	> 12 ans à 14 ans	292	0	121,3	0,0 (0,0 – 3 040,3)

En résumé, ces résultats témoignent d'une efficacité à long terme de Gardasil 9 jusqu'à 12 ans après la vaccination, dans la population PPE des femmes âgées de 16 à 26 ans, c'est-à-dire ne présentant pas de preuve d'infection antérieure ou en cours au(x) type(s) d'HPV évalué(s) au moment de la vaccination.

L'évaluation de l'efficacité clinique de Gardasil 9 contre les infections et maladies dues aux génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18 repose sur une approche d'*immunobridging*, permettant d'établir la non-infériorité des réponses immunitaires entre Gardasil et Gardasil 9 sur ces quatre valences communes, chez les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans.

Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, l'efficacité du vaccin Gardasil dans la prévention des lésions précancéreuses CIN2/3 et des adénocarcinomes *in situ* liés aux virus HPV 16 et 18 était de **98,2 %** en population *per protocol* (PPE) et de **51,8 %** en population *en intention de traiter* modifiée (mITT) (c'est-à-dire indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection par un/des virus HPV avant vaccination), avec un suivi médian de 3,6 ans.

L'efficacité clinique à long terme du vaccin Gardasil en prévention des lésions précancéreuses CIN2/3 a été démontrée jusqu'à 12 ans en moyenne après la vaccination (EV = 100 % dans la population PPE).

Chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, l'efficacité per protocol du vaccin Gardasil atteignait **90,6 %** dans la prévention des lésions génitales externes dues aux génotypes HPV 6, 11, 16 et 18 (avec un suivi médian de 2,4 ans) et **74,9 %** dans la prévention des néoplasies intraépithéliales anales de grade 2/3 dans la sous-population des HSH (suivi médian : 2,15 ans).

Dans l'ensemble de la population (*full analysis set* – population d'analyse FAS), c'est-à-dire la population ayant inclus les hommes indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection HPV au moment de la vaccination, le vaccin Gardasil a montré une efficacité de **68,1 %** dans la prévention des verrues génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16 et 18 et de **54,2 %** dans la prévention des néoplasies intraépithéliales anales de grade 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (sous-population HSH).

Dans les populations PPE et mITT, une protection prolongée (**efficacité vaccinale de 100 %**) a été observée jusqu'à 11,5 ans contre les verrues génitales et les lésions génitales externes chez les hommes de 16 à 26 ans.

Concernant les génotypes d'HPV 31, 33, 45, 52 et 58, l'efficacité du vaccin Gardasil 9 a été évaluée chez les femmes, âgées de 16 à 26 ans, démontrant une efficacité de **97,4 %** (PPE) et de **80,6 %** (mITT), sur les lésions génitales de haut-grade (col de l'utérus, vulve, vagin), avec un suivi médian de 3,6 ans.

Des données d'efficacité clinique à long terme ont été publiées chez les femmes vaccinées entre 16 et 26 ans, et confirment, 12 ans après vaccination, une efficacité de 100 % du vaccin Gardasil 9, en population *per protocol* contre les lésions cervicales (CIN2/3), les AIS et le CCU liés aux HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58.

L'ensemble de ces résultats cliniques confirme l'existence et le maintien d'une efficacité vaccinale chez les hommes et les femmes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination par Gardasil ou Gardasil 9 et ce, indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection HPV antérieure. Toutefois, l'efficacité vaccinale observée en population ITT ou FAS, demeure inférieure à celle rapportée en population per protocol, pour une même durée de suivi, en raison de la présence potentielle d'infections déjà présentes au moment de la vaccination dans la population adulte.

4.2.1. Efficacité du vaccin Gardasil 9 en vie réelle

Le vaccin nonavalent Gardasil 9 a été autorisé pour la première fois aux États-Unis en décembre 2014, au Canada en février 2015, puis en Europe et en Australie en juin 2015. En décembre 2020, il était disponible dans plus de 80 pays. Avec un recul d'utilisation inférieur à dix ans, les données d'efficacité en vie réelle pour le seul vaccin Gardasil 9 sont encore limitées. Aussi, l'évaluation de l'efficacité en vie réelle a été étendue aux autres vaccins anti-HPV, tels que le vaccin bivalent (Cervarix) et le vaccin quadrivalent (Gardasil), qui bénéficient d'un recul d'utilisation en vie réelle plus important.

L'évaluation se concentre sur **les données d'efficacité de la vaccination anti-HPV chez les femmes**, en particulier sur les cancers HPV-induits, principalement le cancer du col de l'utérus (CCU), ainsi que sur les lésions précancéreuses intra-épithéliales de haut grade (CIN2/3+). Chez les hommes hétérosexuels, les données d'efficacité directe sont encore limitées en vie réelle, se concentrant principalement sur les verrues génitales et, dans une moindre mesure, sur les infections ORL. À ce jour, la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de publications portant sur l'efficacité en vie réelle des vaccins anti-HPV sur l'incidence des cancers péniens liés aux virus HPV.

Les études ont été sélectionnées sur la base des critères suivants : i) les analyses d'efficacité vaccinale étaient stratifiées en fonction de l'âge d'initiation vaccinale, notamment après 17/18 ans ; ii) les critères d'évaluation étaient les suivants : la survenue de lésions de haut grade CIN2/3+ et/ou de cancers du col de l'utérus et iii) les données étaient recueillies à partir de registres nationaux présentant un niveau élevé d'exhaustivité et iv) le contexte d'accès aux soins et à la vaccination était similaire à celui observé en France.

Six publications ont été retenues, consistant toutes en des **études de cohorte rétrospectives** menées dans les pays scandinaves à partir de registres démographiques et de santé nationaux, et sont décrites ci-après :

- Trois études conduites en Suède (Herweijer *et al.*, 2016 (79) ; Lei *et al.*, 2020 (80) et Wu *et al.*, 2025 (81)) ;
- Une étude conduite au Danemark (Kjaer *et al.*, 2021 (82)) ;
- Une étude mixte conduite en Suède et au Danemark (Dehlendorff *et al.*, 2018 (83)) ;
- Une étude conduite en Norvège (Dong *et al.*, 2023 (84)).

Les résultats d'efficacité de l'ensemble des études sont présentées dans le **Tableau 18**.

Etudes conduites en Suède

Etude de Herweijer et al. (2016)

L'étude de **Herweijer et al.** (79) a évalué l'efficacité du vaccin quadrivalent Gardasil sur l'incidence des lésions CIN2+/ CIN3+, y compris les adénocarcinomes *in situ*. L'étude a inclus toutes **les jeunes filles et femmes âgées de 13 à 29 ans** résidentes en Suède au début du suivi entre **le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2013**. Les participantes ont été suivies jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : diagnostic histologique de lésions CIN2/3+, 30^e anniversaire, décès, émigration, vaccination par le vaccin bivalent, ou la fin de l'étude (31 décembre 2013).

Traitement statistique de la variable âge, facteurs de confusion et période tampon

La variable âge a été traitée à la fois comme une échelle de temps sous-jacente (âge atteint) et comme une variable catégorielle définie par l'âge au moment de l'initiation vaccinale (≤ 16 ans, 17–19 ans, 20–29 ans). La vaccination complète, c'est-à-dire la réalisation d'un schéma à 3 doses, a été considérée comme une exposition variable dans le temps : les femmes partiellement vaccinées (c'est-à-dire ayant reçu 1 ou 2 doses) étaient classées comme non vaccinées jusqu'à l'administration de la 3^{ème}

dose. L'analyse a été ajustée pour un facteur de confusion principal : le niveau d'éducation le plus élevé des parents. Une période rétroactive de 6 mois pour le diagnostic histologique des lésions de haut grade, similaire à une période tampon d'exclusion, a été appliquée dans l'analyse principale pour tenir compte des cas où la vaccination a eu lieu peu de temps avant l'apparition des lésions.

Résultats de l'analyse principale

Pour l'analyse des lésions CIN2+, un total de 1 329 791 jeunes filles et femmes a été inclus contribuant à un total de 7 233 461 personnes-années. Parmi elles, 236 372 (17 %) femmes étaient vaccinées, dont la plupart (77 %) avant l'âge de 17 ans. Une très faible minorité (0,7 %) était vaccinée entre 20 et 29 ans. La durée médiane de suivi était presque deux fois supérieure dans le groupe non-vacciné (5,1 ans $\pm$ 2,7) comparée à celle du groupe vacciné (2,5 ans $\pm$ 1,8). Au cours du suivi, **24 824 cas de lésions CIN2+** et **13 893 cas de lésions CIN3+** ont été recensés, dont **416** et **179** respectivement chez les femmes vaccinées. Après ajustement sur l'âge atteint et le niveau d'éducation des parents, **l'efficacité vaccinale contre les lésions CIN2+ était de 64 %** (taux de ratio d'incidence (IRR) = 0,36 ; IC à 95 % : 0,27 - 0,47) **avant 17 ans, 25 %** (IRR = 0,75 ; IC à 95 % : 0,66 - 0,86) **entre 17 et 19 ans, et 14 %** (IRR = 0,86 ; IC à 95 % : 0,73 - 1,01) **entre 20 et 29 ans**. Pour les lésions **CIN3+**, elle atteignait **72 %** (IRR = 0,28 ; IC à 95 % : 0,17 - 0,46) **avant 17 ans, 40 %** (IRR = 0,60 ; IC à 95 % : 0,48 - 0,75) **entre 17 et 19 ans, et 14 %** (IRR = 0,86 ; IC à 95 % : 0,69 - 1,06) **entre 20 et 29 ans**.

Etude de Lei et al. (2020)

L'étude publiée par **Lei et al.** (80) a examiné l'efficacité du vaccin quadrivalent Gardasil dans la prévention du cancer du col de l'utérus (CCU) chez **les filles et femmes âgées de 10 à 30 ans au moment de la vaccination**. Le suivi a commencé soit à partir de leur 10^e anniversaire, soit **à partir du 1^{er} janvier 2006**, selon la date la plus tardive. Il s'est poursuivi jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : diagnostic de cancer du col de l'utérus invasif, décès, émigration hors de Suède, perte de suivi dans le registre, vaccination par le vaccin HPV bivalent, atteinte de leur 31^e anniversaire **ou la fin de l'étude (31 décembre 2017)**.

Traitement statistique de la variable âge, facteurs de confusion et période tampon

L'âge au suivi des participantes a été utilisé pour estimer les taux d'incidence du CCU jusqu'à l'âge de 31 ans. Des ajustements statistiques ont été effectués afin de mieux prendre en compte l'évolution du risque avec l'âge, tout en contrôlant pour d'autres facteurs de confusion tels que l'année civile, le lieu de résidence et les caractéristiques parentales (pays de naissance de la mère, niveau d'éducation le plus élevé parmi les parents, niveau de revenu annuel du foyer le plus élevé, antécédent de diagnostic de CIN3+ ou de cancers autres que le cancer du col de l'utérus chez la mère). Par ailleurs, afin d'exclure les cancers du col de l'utérus éventuellement présents au moment de la vaccination, une période tampon allant de 1 à 5 ans par intervalles d'un an après la date de la vaccination contre les virus HPV a été appliquée dans les analyses de sensibilité, mais pas dans l'analyse principale.

Résultats de l'analyse principale

La population d'étude a inclus **1 672 983 femmes, dont 527 871 (31,6 %)** avaient reçu **au moins une dose de vaccin Gardasil** pendant la période de l'étude. Parmi les participantes vaccinées, une minorité a reçu la première dose de vaccin après 17 ans (16,8 %) et 20 ans (5,6 %). Au cours de l'étude, **19 cas de CCU ont été diagnostiqués chez des femmes vaccinées, et 538 chez des femmes non vaccinées**. Chez les femmes vaccinées, l'incidence cumulée du CCU à l'âge de 30 ans était de 47 cas pour 100 000 personnes, contre 94 cas pour 100 000 personnes au même âge chez les femmes non vaccinées. Chez les femmes ayant débuté la vaccination entre 17 et 30 ans, l'incidence cumulée

du CCU était de 54 cas pour 100 000 personnes à l'âge de 30 ans. En comparaison, parmi celles ayant été vaccinées avant l'âge de 17 ans, l'incidence cumulée était nettement plus faible, avec 4 cas pour 100 000 personnes à l'âge de 28 ans. Après ajustement sur les facteurs de confusion, le ratio de taux d'incidence (IRRa) du CCU comparant les femmes vaccinées avec les femmes non vaccinées était de 0,37 (IC à 95 % : 0,21 - 0,57) correspondant à une **efficacité vaccinale (EV) de 63 % tous âges confondus**. Après stratification par âge au moment de la vaccination, ce ratio était plus faible chez les femmes **vaccinées avant l'âge de 17 ans** (IRRa = 0,12 ; IC à 95 % : 0 - 0,34 ; **EV = 88 %**) comparées aux femmes **vaccinées entre 17 et 30 ans** (IRRa = 0,47 ; IC à 95 % : 0,27 - 0,75 ; **EV = 53 %**). Lorsque le seuil de stratification était porté à 20 ans, le ratio était légèrement inférieur chez les femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans (IRRa = 0,36 ; IC à 95 % : 0,18 - 0,61 ; **EV = 64 %**), comparées aux femmes vaccinées entre 20 et 30 ans (IRRa = 0,38 ; IC à 95 % : 0,12 - 0,72 ; **EV = 62 %**). A noter que l'introduction d'une période tampon dans les analyses de sensibilité n'a pas modifié le risque de CCU, qui est resté constamment inférieur chez les femmes vaccinées comparées aux femmes non vaccinées, notamment après une période tampon de 5 ans.

Etude de Wu et al. (2025)

Dans la continuité des travaux suédois portant sur l'évaluation de l'efficacité du vaccin quadrivalent Gardasil dans la prévention des lésions CIN2+/CIN3+ (79) et du cancer invasif du col de l'utérus (80), **Wu et al.** (81) ont rapporté de nouveaux résultats d'efficacité vaccinale sur les lésions cervicales de haut grade (CIN2/3+, adénocarcinomes *in situ* et cancers invasifs), en fonction de l'âge au moment de la vaccination et du nombre de doses reçues.

L'étude a suivi rétrospectivement **une cohorte de 2 200 495 filles et femmes âgées de 10 à 35 ans**, résidentes en Suède au début du suivi entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2022. Elles ont été suivies jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : diagnostic de lésions cervicales de haut grade, décès, émigration hors de Suède, perte de suivi dans le registre, vaccination HPV avec le vaccin bivalent ou nonavalent, atteinte de leur 36^{ème} anniversaire ou fin de l'étude (31 décembre 2022).

Traitement statistique de la variable âge, facteurs de confusion et période tampon

La variable âge a été traitée simultanément comme une variable continue et une variable catégorielle correspondant à l'année civile. Des termes d'interaction entre l'âge au moment de la vaccination et le nombre de doses reçues ont été inclus pour évaluer leur effet combiné sur les taux d'incidence. Par ailleurs, un ajustement sur des facteurs de confusion potentiels (année civile, lieu de résidence et les caractéristiques parentales telles que les antécédents maternels de lésions cervicales de haut grade, le pays de naissance de la mère, le niveau d'éducation le plus élevé des parents et le revenu annuel du foyer) a été appliqué afin de minimiser les biais. Par ailleurs, afin d'exclure les infections HPV prévalentes au moment de la vaccination, l'analyse principale a introduit une période tampon (d'exclusion) de 12 mois entre la vaccination et le début du décompte des cas.

Résultats de l'analyse principale

Parmi les participantes ayant reçu **au moins une dose** de vaccin quadrivalent Gardasil, le ratio de taux d'incidence (IRR) ajusté pour les lésions cervicales de haut grade par rapport aux participantes non vaccinées était de 0,62 (IC à 95 % : 0,60 - 0,63), correspondant à une **efficacité vaccinale (EV) globale de 38 %**. L'IRR était de 0,50 (IC à 95 % : 0,47 - 0,52) pour les vaccinées entre 10 et 14 ans (**EV = 50 %**) de 0,54 (IC à 95 % : 0,52 - 0,56) entre 15 et 16 ans (**EV = 46 %**), de 0,66 (IC à 95 % : 0,64 - 0,68) entre 17 et 20 ans (**EV = 34 %**), et de 0,89 (IC à 95 % : 0,85 - 0,94) entre 21 et 35 ans (**EV = 11 %**). En fonction du nombre de doses reçues, l'IRR était de 0,73 (IC à 95 % : 0,69 - 0,78) pour une dose (**EV = 27 %**), de 0,70 (IC à 95 % : 0,66 - 0,74) pour 2 doses (**EV = 30 %**), et de 0,59 (IC à 95 % :

0,58 - 0,61) pour trois doses (**EV = 41 %**). Chez les femmes vaccinées entre 17 et 20 ans, les IRR étaient similaires pour une dose (0,73 ; IC à 95 % : 0,66 - 0,81 ; **EV = 27 %**) et 2 doses (0,72 ; IC à 95 % : 0,66 - 0,79 ; **EV = 28 %**), tandis que l'IRR pour trois doses était de 0,64 (IC à 95 % : 0,61 - 0,66 ; **EV = 36 %**). Après 20 ans, une réduction significative du risque n'a été observée qu'avec un schéma complet de **trois doses** (IRR : 0,86 ; IC à 95 % : 0,80 - 0,92 ; **EV = 14 %**). A noter que l'application de périodes tampon plus longues de 18 et 24 mois a entraîné une réduction significative du risque de lésions cervicales de haut grade chez les femmes vaccinées après 20 ans avec 2 doses uniquement.

En résumé, ces trois études suédoises suggèrent que la vaccination anti-HPV avec le vaccin quadrivalent Gardasil permet de réduire le risque de lésions précancéreuses de haut grade (CIN2/3+ et adénocarcinomes *in-situ*) et de cancers invasifs du col de l'utérus. L'efficacité vaccinale (EV) est particulièrement élevée lorsque la vaccination est réalisée précocement, notamment avant l'âge de 17 ans, avec des EV variant de 50 % à 88 % selon les cohortes de jeunes filles, indépendamment du nombre de doses reçues. En revanche, chez les femmes adultes, notamment celles vaccinées après l'âge de 20 ans, l'efficacité vaccinale sur les lésions de haut grade (CIN2/3+) semble dépendre du nombre de doses reçues ; une réduction significative du risque n'étant observée qu'avec la réalisation d'un schéma complet de trois doses, avec une EV d'environ 14 %.

Etude conduite au Danemark

Etude de Kjaer et al. (2021)

L'étude de **Kjaer et al.** (82), publiée en 2021 et menée au Danemark avait pour objectif d'évaluer l'efficacité en vie réelle de la vaccination anti-HPV (quel que soit le vaccin utilisé, bivalent, quadrivalent ou nonavalent) dans la prévention du cancer du col de l'utérus (CCU). Cette étude a inclus toutes les femmes âgées de 17 à 30 ans résidant au Danemark. Les participantes ont été suivies depuis le 1^{er} octobre 2006 ou leur 17^e anniversaire, jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : diagnostic de CCU, décès, émigration hors du Danemark ou fin de l'étude (31 décembre 2019).

Traitement statistique de la variable âge, facteurs de confusion et période tampon

La variable âge a été traitée à la fois comme une variable continue (âge atteint) et comme une variable catégorielle définie par l'âge au moment de la première dose de vaccin (≤ 16 ans, 17-19 ans, 20-30 ans). Les femmes ont été considérées comme non vaccinées jusqu'à leur première dose de vaccin contre le HPV, puis comme vaccinées à partir de cette date. L'analyse a également inclus des ajustements pour des facteurs de confusion potentiels tels que l'année civile, le niveau d'éducation et l'origine ethnique des femmes. Par ailleurs, afin de tenir compte de la présence éventuelle de cancers préexistants, 5 périodes tampon ont été testées dans les analyses de sensibilité. Les femmes vaccinées étaient considérées comme non vaccinées jusqu'à la date de vaccination (sans période tampon) ou pendant une durée de 2, 3, 4 ou 5 ans suivant la vaccination. L'analyse principale a été menée en appliquant une période tampon de 12 mois.

Résultats de l'analyse principale

Un total de 867 689 femmes a été inclus dans l'analyse, dont 502 522 étaient vaccinées. Au cours du suivi, 20 063 (2,3 %) et 167 607 (19,3 %) ont reçu une première dose de vaccin entre 17-19 et 20-30 ans, respectivement. Sur une période totale de 5 544 655 personnes-année, **504 cas de CCU** ont été recensés, dont **325 chez les femmes non vaccinées et 179 chez les femmes vaccinées** (principalement des femmes vaccinées entre 20 et 30 ans). L'incidence brute du CCU était de 11,3 pour 100 000 chez les femmes non vaccinées et de 6,7 pour 100 000 chez les femmes vaccinées. Chez les femmes non vaccinées, l'incidence augmentait significativement à partir de 23 ans pour atteindre un pic de

0,13 % à 30 ans, ce qui était également observé chez les femmes vaccinées entre 20 et 30 ans. En revanche, chez les filles vaccinées avant 16 ans, l'incidence du CCU demeurait faible à 0,01 %, malgré l'avancée en âge. Après ajustement pour l'âge atteint et les autres facteurs de confusion, le ratio de taux d'incidence (IRR) chez les femmes vaccinées **avant l'âge de 16 ans** était de 0,14 (IC à 95 % : 0,04 - 0,53) par rapport aux non vaccinées, correspondant à une efficacité vaccinale (EV) de **86 %**. Pour celles vaccinées **entre 17 et 19 ans**, l'IRR était de 0,32 (IC à 95 % : 0,08 - 1,28), soit une EV de **68 %**. L'IRR ajusté au global pour les femmes vaccinées **avant 20 ans** était de 0,19 (IC à 95 % : 0,06 - 0,59), correspondant à une EV de **81 %**. En revanche, chez les femmes vaccinées à partir de 20 ans, l'IRR avait tendance à être supérieur à celui des femmes non vaccinées (IRR = 1,19 ; IC à 95 % : 0,80 - 1,79), sans toutefois que cela soit significatif. Les analyses de sensibilité selon la durée de la période tampon ont montré qu'elle avait peu d'influence sur l'IRR des femmes vaccinées avant 20 ans. A l'inverse, chez les femmes vaccinées **entre 20 et 30 ans**, l'IRR diminuait au fur et à mesure que la période tampon s'allongeait pour atteindre 0,85 (IC à 95 % : 0,55 - 1,32) après **une période de tampon de 4 ans**, soit une **EV de 15 %**, bien que non significative.

Cette étude danoise suggère que la vaccination anti-HPV est efficace chez les jeunes femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans, avec une réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus de 86 % avant 16 ans, et de 68 % entre 17 et 19 ans. Chez les femmes vaccinées entre 20 et 30 ans, les résultats étaient moins clairs. Cependant une tendance à l'efficacité était observable de l'ordre de 15 %, lorsqu'une période tampon de plus en plus longue était appliquée, réduisant ainsi l'influence potentielle des cas de cancers préexistants.

Etude conduite en Suède et au Danemark

Etude de Dehlendorff et al. (2018)

L'étude de **Dehlendorff et al.** (83) a examiné l'efficacité du vaccin quadrivalent Gardasil sur la survenue de lésions cervicales de haut grade (CIN2+) en fonction de l'âge au moment de la vaccination et du nombre de doses reçues, et ce à partir des registres suédois et danois. L'étude a inclus toutes les filles et femmes âgées de 13 à 30 ans et résidant au Danemark ou en Suède entre 2006 et 2013. Les participantes ont été suivies depuis le 1^{er} octobre 2006, le jour de leur 13^e anniversaire, ou la date de leur immigration au Danemark ou en Suède jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : diagnostic de CIN2+ (CIN2, CIN3, adénocarcinomes *in situ* et cancer cervical) décès, émigration hors du Danemark ou de la Suède, vaccination avec le vaccin bivalent, leur 30^{ème} anniversaire ou fin de l'étude (31 décembre 2013).

Traitement statistique de la variable âge, facteurs de confusion et période tampon

La variable âge a été traitée comme une variable catégorielle correspondant à l'âge atteint au cours du suivi afin de capturer l'évolution du risque de lésions de haut grade avec l'âge. Les participantes étaient considérées comme non vaccinées jusqu'à leur première dose de vaccin quadrivalent, puis comme vaccinées en fonction du nombre de doses reçues (0, 1, 2 ou 3 doses) pendant le suivi. L'exposition vaccinale était modélisée comme une variable temporelle, permettant à une même participante de contribuer au temps-personne dans plusieurs catégories de doses. Les analyses ont été ajustées pour l'âge atteint, le niveau d'éducation maternelle et stratifiées selon l'âge au moment de la vaccination (≤ 16 ans, 17-19 ans, ou ≥ 20 ans). Une période rétroactive de 6 mois pour le diagnostic histologique des lésions CIN2+, a été appliquée dans l'analyse principale pour tenir compte des cas où la vaccination a eu lieu peu de temps avant l'apparition de la lésion.

Résultats de l'analyse principale

Au total, 2 253 561 filles et femmes ont été incluses dans l'analyse, dont 712 588 (32 %) ont été vaccinées au cours de l'étude (453 859 avant 16 ans, 78 432 entre 17 et 19 ans et 180 297 entre 20 et 29 ans). Parmi les femmes incluses, **38 907 ont reçu un diagnostic de CIN2+** pendant le suivi, représentant 7 % des femmes vaccinées.

L'incidence brute des CIN2+ chez les femmes non vaccinées augmentait rapidement entre 13 et 25 ans pour atteindre un plateau autour de 700 à 800 cas pour 100 000 personnes-année. À 20-22 ans, l'incidence était sept fois plus élevée chez les non vaccinées (IR = 363 pour 100 000 personnes-année) par rapport aux filles vaccinées à 16 ans ou moins (IR = 47 pour 100 000 personnes-année), et presque deux fois plus élevée par rapport aux femmes vaccinées entre 17 et 19 ans. En revanche, chez les femmes vaccinées après 20 ans, l'incidence spécifique par âge de CIN2+ était plus élevée que chez les femmes non vaccinées. La vaccination avec trois doses avant l'âge de 16 ans et entre 17 et 19 ans était associée à une réduction significative du risque de CIN2+ par rapport aux non vaccinées. L'IRR ajusté était de 0,23 (IC à 95 % : 0,11 - 0,49) correspondant à une **efficacité vaccinale (EV) de 77 % avant l'âge de 16 ans**, et de 0,65 (IC à 95 % : 0,41 - 1,03) **entre 17 et 19 ans**, soit **une EV de 35 %** dans cette tranche d'âge. Une tendance à la réduction du risque était également observée avec 1 ou 2 doses, sans que cela soit statistiquement significatif. Chez les femmes vaccinées après 20 ans, aucune réduction du risque n'a été observée, quel que soit le nombre de doses reçues avec un IRR ajusté de 1,31 (IC à 95 % : 0,97 - 1,76).

Cette étude menée en Suède et au Danemark suggère que la vaccination anti-HPV quadrivalente par Gardasil par 3 doses réduit significativement le risque de lésions CIN2+ avant l'âge de 20 ans, avec une efficacité vaccinale de 77 % chez les filles vaccinées avant 16 ans et de 35 % chez celles vaccinées entre 17 et 19 ans. Après 20 ans, aucun effet protecteur n'a été observé chez les femmes vaccinées après 20 ans.

Etude conduite en Norvège

Etude de Dong et al. (2023)

L'étude de **Dong et al.** (84), conduite en Norvège, a évalué l'efficacité de la vaccination anti-HPV (quel que soit le vaccin bivalent, quadrivalent ou nonavalent) sur l'incidence des lésions cervicales de haut-grade CIN2+ (analyse principale) et CIN3+ (analyse secondaire) chez les femmes vaccinées **en dehors du programme de vaccination de routine norvégien**. Cette étude a inclus toutes les filles et femmes nées entre 1975 et 1996 et résidant en Norvège au cours de la période d'étude, soit entre 2006 et 2016. Les participantes ont été suivies à partir de leur 13^{ème} anniversaire, de leur mois d'immigration en Norvège ou à partir du mois d'octobre 2006, selon la date la plus tardive, jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : diagnostic de CIN2+/CIN3+, décès, émigration ou fin de l'étude (décembre 2016).

Traitement statistique de la variable âge, facteurs de confusion et période tampon

L'âge a été traité comme une variable continue correspondant à l'âge atteint au cours du suivi afin de prendre en compte les variations non linéaires du risque. Les participantes ont été considérées comme non vaccinées jusqu'à leur première dose de vaccin contre le HPV, puis comme vaccinées à partir de cette date dans l'analyse principale. Une analyse de sensibilité a également été réalisée en considérant comme complètement vaccinées, les femmes ayant reçu trois doses du même vaccin. Les analyses ont été ajustées pour l'âge atteint, le revenu du foyer au début du suivi, la période de dépistage (avant ou après 2011, année de généralisation d'un test de dépistage plus sensible en Norvège) et stratifiées selon l'âge au moment de la vaccination (< 20 ou ≥ 20 ans). Par ailleurs, afin d'exclure les infections HPV prévalentes au moment de la vaccination, une analyse de sensibilité a été réalisée en appliquant

des périodes tampon (d'exclusion) de 6, 12 et 24 mois entre la date de vaccination et le moment où les femmes étaient considérées comme vaccinées.

Résultats de l'analyse principale et secondaire

Un total de 832 732 participantes a été inclus dans la cohorte, dont une minorité (46 381 soit 5,6 %) ont reçu au moins une dose de vaccin au cours du suivi : 8 904 avant l'âge de 20 ans (19,2 %) et 37 477 après l'âge de 20 ans (80,8 %). Pendant la période de suivi, 24 941 cas de lésions CIN2+ ont été recensés, dont 191 cas chez des femmes vaccinées (44 chez les < 20 ans et 147 chez les ≥ 20 ans). Le taux d'incidence des lésions (IR) CIN2+ augmentait avec l'âge indépendamment du statut vaccinal. **Les femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans** présentaient une incidence cumulée de CIN2+ plus faible (82 pour 100 000 personnes) comparée aux femmes non vaccinées (217 pour 100 000 personnes), avec un IRR ajusté de 0,62 (IC à 95 % : 0,46 - 0,84) correspondant à **une efficacité vaccinale de 38 %**. A l'inverse, chez **les femmes vaccinées à 20 ans ou plus**, l'incidence cumulée de CIN2+ était supérieure (650 pour 100 000 personnes) par rapport aux femmes non vaccinées (350 pour 100 000 personnes), avec un IRR ajusté de 1,22 (IC à 95 % : 0,46 - 0,84), traduisant **une absence d'efficacité vaccinale dans ce groupe**. Des résultats similaires ont été observés pour le critère d'évaluation secondaire (lésions CIN3+) avec un IRR ajusté de 0,69 (IC à 95 % : 0,50 - 0,95) chez les femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans et de 1,20 (IC à 95 % : 1,00 - 1,44) chez les femmes vaccinées à 20 ans ou plus par rapport aux femmes non vaccinées. Par ailleurs, l'analyse menée en ne considérant que les femmes ayant reçu 3 doses du même vaccin a abouti à des résultats similaires, avec une efficacité vaccinale plus prononcée (d'environ 60 %) chez les femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans. L'introduction de périodes tampon de plus en plus longues n'a eu que peu d'effet sur les résultats pour ce groupe, tandis que l'IRR ajusté diminuait progressivement avec l'allongement de la période tampon passant à 1,12 (IC à 95 % : 0,89 - 1,41) chez les femmes vaccinées après l'âge de 20 ans.

Cette étude norvégienne a observé une réduction significative des lésions cervicales de haut grade (CIN2+/3+) chez les femmes vaccinées avant 20 ans avec au moins une dose, dans le cadre de la vaccination opportuniste (payante) avec une efficacité vaccinale de 38 %. En revanche, aucun effet protecteur du vaccin n'a été mis en évidence chez celles vaccinées à 20 ans ou plus ; l'IRR ajusté suggérant même une augmentation du risque de l'ordre de 22 % dans ce groupe.

Analyse des biais des études d'efficacité en vie réelle

Ces données d'efficacité en vie réelle apportent des résultats qui permettent d'évaluer l'impact de la vaccination anti-HPV dans des conditions réelles d'utilisation, notamment chez les femmes vaccinées à l'âge adulte, et viennent compléter les données d'efficacité clinique décrites plus haut.

Cependant, en raison de leur nature observationnelle et de l'absence de randomisation, les études incluses sont exposées à divers biais qui peuvent affecter la robustesse des estimations d'efficacité vaccinale. Afin d'identifier et de quantifier ces biais, une analyse systématique a été réalisée en utilisant l'outil ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*). Cet outil permet d'évaluer plusieurs types de biais potentiels, notamment ceux liés à la sélection, la confusion, la classification, et la mesure des résultats.

L'application de l'analyse ROBINS-I dans ce rapport vise à attribuer un niveau de risque de biais global à chacune des études considérées et à discuter du niveau de confiance dans les estimations d'efficacité vaccinale en fonction de ces biais potentiels. L'analyse complète selon ROBINS-I est présentée en **Annexe 8**. Un descriptif détaillé de ces études est disponible en **0** et le niveau global de risque de biais à partir de la grille ROBINS-I a été reporté dans le **Tableau 18**.

Ci-dessous sont discutés les principaux biais et limites des études incluses. Une analyse détaillée est disponible en **Annexe 7**.

1) Biais de confusion

Aucune des six études incluses n'a procédé à un ajustement sur les principaux facteurs comportementaux associés au risque d'infection par les virus HPV, tels que l'activité sexuelle, le tabagisme, l'utilisation de contraceptifs hormonaux ou les antécédents d'infections sexuellement transmissibles. Ces variables revêtent une importance particulière chez les femmes adultes, davantage susceptibles d'avoir été déjà exposées aux virus HPV, de fumer ou d'avoir recours à une contraception hormonale. D'autres facteurs peuvent également influencer les critères d'évaluation, notamment la fréquence du dépistage cervico-utérin et les antécédents de traitements pour les lésions pré-cancéreuses. Bien que l'ensemble des études ait ajusté sur un ou plusieurs indicateurs socio-économiques (par exemple le niveau d'éducation des parents, le revenu du foyer ou le lieu de résidence), considérés comme des variables proxy de ces facteurs comportementaux, cette approche reste insuffisante. En effet, si une corrélation existe entre le niveau socio-économique et certains comportements à risque comme le tabagisme, ces variables substitutives ne permettent pas de capturer l'ensemble des facteurs de confusion majeurs. L'absence d'ajustement direct sur ces variables clés pourrait ainsi entraîner une sur ou une sous-estimation de l'efficacité vaccinale dans cette population.

2) Biais de sélection

Les données recueillies dans ces études sont issues de registres nationaux, mais certains groupes de population, notamment les femmes vaccinées à l'âge adulte dans un contexte opportuniste (ex. : vaccination payante après 18 ans dans l'étude de Lei *et al.* (2020) en Suède et chez l'ensemble des participantes vaccinées dans l'étude de Dong *et al.* (2023) en Norvège), peuvent présenter des caractéristiques spécifiques non comparables aux groupes non vaccinés (plus à risque ou en meilleure santé). Ce biais de sélection peut introduire un déséquilibre entre les groupes de telle sorte que les groupes ne soient pas comparables. Par ailleurs, les pertes de suivi (émigration, décès) sont rarement documentées de manière exhaustive, ce qui peut affecter l'estimation des résultats. Cela peut conduire à une sur ou une sous-estimation de l'efficacité vaccinale.

3) Biais de classification de l'exposition

Les registres de vaccination ne couvrent que les vaccins administrés dans le cadre des programmes nationaux ou déclarés. Ainsi, la vaccination à l'âge adulte pourrait être sous-déclarée, exposant au risque de classer des femmes vaccinées parmi les femmes non vaccinées. Ce biais de classification différentiel est susceptible de conduire à une surestimation de l'efficacité vaccinale. En outre, les définitions d'exposition vaccinale varient selon les études : certaines études considèrent qu'une femme est vaccinée uniquement après la réalisation d'un schéma complet à 3 doses (ex. Dehlendorff *et al.* (2018) et Herweijer *et al.* (2016)), tandis que d'autres études considèrent également les schémas incomplets réalisés avec au moins une dose (ex. Lei *et al.* (2020) et Kjaer *et al.* (2021)), rendant les comparaisons entre les études plus complexes.

4) Biais liés à la mesure du critère d'évaluation

Les critères d'évaluation ne sont pas uniformes entre les études : certains (ex. Herweijer *et al.* (2016)) portent sur les lésions précancéreuses spécifiquement (CIN2+/CIN3+), d'autres sur les cancers invasifs du col de l'utérus (CCU) (ex. Lei *et al.* (2020), Kjaer *et al.* (2021)) et d'autres (ex. Dehlendorff *et al.* (2018) et Wu *et al.* 2025) utilisent un critère composite englobant à la fois des stades pré-cancéreux et invasifs (CIN2+/CIN3+, AIS et cancers). Peu d'études présentent une stratification simultanée des deux types d'événements. L'introduction d'une période tampon entre la vaccination et le début du suivi est importante pour éviter de comptabiliser des infections préexistantes. Seules deux études (Lei *et al.* (2020) et Kjaer *et al.* (2021)) ont effectué des analyses en appliquant une période tampon de plus d'un an, montrant une amélioration de l'estimation de l'efficacité chez les adultes vaccinées. Son absence dans d'autres études (ex. Dong *et al.* (2023)) pourrait contribuer à une sous-estimation de l'effet vaccinal, notamment chez les femmes vaccinées après 20 ans. Toutefois, il faut souligner qu'aucune étude n'a spécifiquement justifié la durée retenue pour cette période tampon, alors que sa longueur optimale dépend du délai de survenue du critère évalué. Il est possible que des périodes tampon même supérieures à 5 ans soient nécessaires pour l'évaluation de l'efficacité contre le cancer invasif du col de l'utérus.

5) Données manquantes

Les données manquantes sur les co-variables d'ajustement (niveau d'éducation, revenu du foyer) sont fréquentes, en particulier chez les femmes non vaccinées. Peu d'études ont eu recours à des méthodes rigoureuses d'imputation, telles que l'imputation multiple (ex. Lei *et al.* (2020)). Par ailleurs, les données sur les pertes de suivi ne sont généralement pas rapportées, ce qui pourrait sur ou sous-estimer l'efficacité vaccinale.

6) Comparabilité des populations et des contextes selon les études

Bien que les études aient été menées dans des systèmes de santé à accès universel et à dépistage organisé, certains éléments peuvent limiter la comparabilité entre les groupes. Des études (notamment Dong *et al.* (2023)) suggèrent que les femmes vaccinées participent plus fréquemment au dépistage, ce qui pourrait artificiellement augmenter le nombre de lésions détectées dans ce groupe et éventuellement sous-estimer l'efficacité vaccinale. Aussi, il n'y a pas d'information sur l'âge moyen au moment de la vaccination après 20 ans, qui pourrait varier grandement selon les études, et expliquer en partie la variabilité des résultats observés après 20 ans.

7) Analyses statistiques

Les analyses statistiques présentent également plusieurs limites méthodologiques importantes. La multiplicité des comparaisons sans correction du risque global d'erreur de type I, ainsi que l'absence de distinction claire entre analyses pré spécifiées et *a posteriori*, fragilisent l'interprétation des résultats et font craindre un biais de type *data dredging*. Par ailleurs, de nombreuses analyses en sous-groupes sont présentées sans test formel d'interaction, ce qui limite la portée des conclusions quant aux

différences observées entre les catégories d'âge (ex. Wu *et al.*, 2025). Concernant la modélisation multivariée, aucune information n'est fournie sur la stratégie adoptée, en particulier sur la pré-spécification des variables et de leur traitement, renforçant là encore le risque de biais d'interprétation (ex. Lei *et al.*, 2020). Enfin, toutes les études ont eu recours à des modèles de régression de Poisson pour estimer les taux d'incidence, mais aucune vérification de l'hypothèse de distribution (égalité moyenne/variance) n'est rapportée. En cas de surdispersion non contrôlée, les intervalles de confiance peuvent être sous-estimés, ce qui surestime artificiellement la précision des estimations.

Conclusion

L'analyse des biais à l'aide de la grille ROBINS-I a révélé la présence de plusieurs biais (de confusion, de sélection, de classification, etc.) dans chacune des six études identifiées incluses dans l'analyse de l'efficacité en vie réelle des vaccins anti-HPV. Cela a conduit à une évaluation globale du risque de biais d'un niveau de risque « sérieux » pour les 6 études. Il est important de souligner que, du fait de leur nature observationnelle, ce type d'études est intrinsèquement sujet à certains biais, ce qui explique la fréquence d'un risque de biais global quantifié à au moins modéré voire sérieux. Néanmoins, ces biais n'invalident pas les conclusions des études, mais appellent à une interprétation prudente des résultats, à intégrer dans un ensemble plus large d'éléments de preuve, incluant notamment les données issues des essais cliniques.

Tableau 18 : Efficacité en vie réelle de la vaccination anti-HPV sur les lésions de haut grade (CIN2/3+) et les cancers du col de l'utérus d'après Herweijer *et al.*, 2016 (79), Lei *et al.*, 2020 (80), Wu *et al.*, 2025 (81), Kjaer *et al.*, 2021 (82), Dehlendorff *et al.*, 2018 (83) et Dong *et al.*, 2023 (84)

Nom de l'étude	Pays	Critère d'évaluation	Âge des jeunes femmes incluses	Durée maximale de suivi dans l'étude	Taille échantillon global	Taille échantillon vaccinées (dont adultes ≥ 20 ans)	Efficacité vaccinale (%)	Niveau de biais global à partir de la grille ROBINS-I
Herweijer <i>et al.</i> , 2016 (79)	Suède	CIN2+ et CIN3+	13-29 ans	7 ans	1 329 791	236 372 (9277)	CIN2+ (3 doses) < 17 ans : 64 % 17-19 ans : 25 % 20+ : 14 % CIN3+ (3 doses) < 17 ans : 72 % 17-19 ans : 40 % 20+ : 14 %	Sérieux
Lei <i>et al.</i> , 2020 (80)	Suède	Cancer invasif du col de l'utérus	10-30 ans	11 ans	1 672 983	527 871 (29347)	≥ 1 dose < 20 ans : 64 % 20+ : 62 %	Sérieux
Wu <i>et al.</i> , 2025 (81)	Suède	CIN2+/3+, adénocarcinomes in situ et cancers invasifs	10-35 ans	16 ans	2 200 495	584 676 (> 20 ans : 27658)	≥ 1 dose 10-14 ans : 50 % 15-16 ans : 46 % 17-20 ans : 34 % 20+ : 11% 3 doses 10-14 ans : 50 % 15-16 ans : 46 % 17-20 ans : 36 % 20+ : 14 %	

Kjaer et al., 2021 (82)	Danemark	Cancer du col de l'utérus	17-30 ans	14 ans	867 689	502 522 (167 607)	≥ 1 dose <20 ans : 81 % 20+ : 0 % (15% après une période tampon de 4 ans)	Sérieux
Dehlen-dorff et al., 2018 (83)	Danemark et Suède	CIN2/3+, adénocarcinomes in situ et cancers cervicaux	13-30	7 ans	2 253 561	712 588 (180 297)	3 doses <16 ans : 77 % 17-19 ans : 35 % 20+ : 0 %	Sérieux
Dong et al., 2023 (84)	Norvège	CIN2+ et CIN3+	13-41	10	832 732	46 381 (37 477)	CIN2+ ≥ 1 dose <20 ans : 38 % 20+ : 0 % 3 doses <20 ans : 59 % 20+ : 0 % CIN3+ ≥ 1 dose <20 ans : 31 % 20+ : 0 % 3 doses <20 ans : 59 % 20+ : 0 %	Sérieux

Les résultats des six études menées en vie réelle montrent **une efficacité vaccinale (EV) élevée** contre les lésions précancéreuses (CIN2+/CIN3+) et les cancers du col de l'utérus **chez les femmes vaccinées avant 20 ans, en particulier avant 17 ans**, avec des estimations d'EV allant de 35 % à 88 % selon les études et les critères évalués. Entre 17 et 20 ans, l'efficacité vaccinale diminue, mais reste relativement importante variant de 30 % à 60 %.

Au-delà de 20 ans, une tendance à l'efficacité est observée dans 4 études sur 6, bien que les résultats soient plus contrastés entre les études. **Une efficacité de 14 %** est rapportée chez les femmes vaccinées avec un schéma complet (3 doses) dans l'étude de Herweijer *et al.* sur les CIN2+/CIN3+ et dans l'étude de Wu *et al.* sur les CIN2+/CIN3+, AIS et cancers invasifs (critère composite). Dans l'étude de Kjaer *et al.*, une **efficacité de 15 % sur le cancer du col de l'utérus** a également été observée chez les femmes vaccinées après 20 ans (bien qu'elle n'atteigne pas la significativité), mais uniquement après l'application d'une période tampon de 4 ans. L'étude de Lei *et al.* a indiqué quant à elle une **efficacité de 62 % contre le cancer invasif du col de l'utérus**. En revanche, deux études (Dehlendorff *et al.* ; Dong *et al.*) n'ont pas mis en évidence d'effet protecteur sur leurs critères d'évaluation (CIN2+/CIN3+, AIS et cancers) chez les femmes vaccinées après 20 ans.

L'hétérogénéité des résultats entre les études, notamment chez les femmes adultes, peut s'expliquer par des différences méthodologiques (population, durée de suivi, définitions des expositions et des critères d'évaluation), ainsi que par la présence de biais auxquels les études observationnelles sont particulièrement exposées. Une analyse des biais à partir de la grille ROBINS-I a été conduite afin d'évaluer le niveau de risque de biais de chacune des six études observationnelles identifiées. L'analyse des biais a mis en évidence la présence de plusieurs biais dans chacune des six études incluses, notamment des biais de confusion en lien avec l'absence d'ajustement sur certains facteurs comportementaux clés comme l'activité sexuelle, le tabagisme ou le recours au dépistage, particulièrement importants chez les femmes adultes. Des biais de sélection ont également été identifiés, en particulier dans les contextes de vaccination opportuniste, ainsi que des biais de classification. **Compte tenu de la nature observationnelle de ces études, la présence d'un risque de biais global classé au moins comme modéré est attendue et n'invalide pas pour autant leurs conclusions.** Toutefois, l'hétérogénéité des critères d'évaluation, des âges à la vaccination après 20 ans, et l'introduction variable des périodes tampons selon les études peut expliquer la variabilité des estimations rapportées dans les études. En particulier, la magnitude de l'effet vaccinal observé à l'âge adulte demeure incertaine, en raison des biais résiduels et des limites méthodologiques propres aux études observationnelles, qui peuvent affecter l'estimation précise de l'efficacité. **Ces limites invitent à une interprétation prudente des résultats, qui sont à replacer dans un faisceau plus large de données probantes, incluant notamment les résultats issus des essais cliniques.** Malgré leurs limites méthodologiques, **leurs résultats viennent ainsi suggérer l'existence d'une efficacité vaccinale chez les femmes vaccinées au-delà de l'âge de 20 ans.**

4.3. Sécurité du vaccin Gardasil 9 chez les sujets âgés de 19 à 26 ans

4.3.1. Sécurité au cours des essais cliniques

Le profil de sécurité clinique du vaccin Gardasil 9, qui est disponible en France depuis 2019, est aujourd'hui bien établi, notamment sur la base de plusieurs études cliniques menées sur un total de 15 776 sujets (10 495 sujets âgés de 16 à 26 ans et 5 281 adolescents(e)s âgé(e)s de 9 à 15 ans au moment de la vaccination).

Les résultats sont synthétisés dans le RCP en vigueur, et ont été évalués au cours de précédents avis rendus par le HCSP en 2017 et par la HAS en 2019. **L'administration du vaccin Gardasil 9, selon un schéma à 3 doses, chez les hommes et les femmes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, a été généralement bien tolérée** : les EI locaux consistaient majoritairement en des douleurs au point d'injection, et les EI systémiques les plus fréquemment rapportés (incidence > 2 %) étaient les maux de tête et la fièvre (voir **Tableau 19**).

Tableau 19 : Comparaison du profil de sécurité du vaccin Gardasil 9 entre les jeunes femmes et hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination d'après Castellsagué *et al.*, 2015 (69)

Evénement indésirable (EI)	Hommes (N = 1 394)	Femmes (N = 1 075)
	N (%)	N (%)
Avec ≥ 1 EI	1 062 (76,2)	961 (89,4)
EI lié au site d'injection	942 (67,6)	904 (84,1)
– Douleur	884 (63,4)	887 (82,5)
– Induration	282 (20,2)	403 (37,5)
– Erythème	288 (20,7)	346 (32,2)
– Prurit	14 (1,0)	37 (3,4)
EI systémiques	517 (37,1)	525 (48,8)
EI liés au vaccin	223 (16,0)	252 (23,4)
– Maux de tête	102 (7,3)	138 (12,8)
– Fièvre	33 (2,4)	40 (3,7)
– Nausée	14 (1,0)	31 (2,9)
EIG	23 (1,6)	26 (2,4)
EI liés au vaccin	0 (0,0)	0 (0,0)
Décès	0 (0,0)	0 (0,0)

De nouvelles données cliniques de tolérance à long terme sont aujourd'hui disponibles avec le vaccin Gardasil 9, notamment les résultats d'une étude de suivi à long terme du protocole 001 (**étude de suivi V503-021-01**), menée chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination et ce, **jusqu'à 8 ans après la dernière dose du schéma vaccinal** (données non publiées, mises à disposition par le laboratoire MSD).

L'étude de suivi V503-021-01 est une extension du protocole 001, ayant suivi les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination sur une période de 10 ans, afin d'évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité à long terme du vaccin Gardasil 9 (décrite dans la section 4.1 Immunogénicité du vaccin Gardasil 9). La sécurité est évaluée à partir des données issues des registres nationaux de santé des pays scandinaves. A date, les données de tolérance disponibles sont issues de :

- L'analyse intermédiaire réalisée à la date du 1^{er} janvier 2018 (2^{ème} rapport intermédiaire daté de septembre 2019), pour les données descriptives issues des registres nationaux des pays scandinaves, rapportant les nouvelles pathologies observées, et permettant d'étudier les maladies ou les états d'immunosuppression susceptibles d'être associés à une augmentation importante des cas d'infections liées à HPV ;
- L'analyse intermédiaire réalisée à la date du 1^{er} janvier 2020 (3^{ème} rapport intermédiaire daté d'août 2022) pour les données sur les décès survenus, issues de registres de santé.

Dans le 2^{ème} rapport intermédiaire de l'étude, les analyses de tolérance ont été réalisées sur les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin Gardasil 9 (cohorte 1, N = 2 029) ou de vaccin Gardasil (cohorte 2, N = 2 036), entre 20 et 26 ans.

Les femmes ont été suivies sur leur état de santé, en incluant la survenue de décès, de cancers, d'hospitalisations, reportés dans les registres nationaux de santé. Les données issues du 2^{ème} rapport intermédiaire (daté de septembre 2019) indiquent que le vaccin nonavalent Gardasil 9 continue à être généralement bien toléré jusqu' à 8 ans post-vaccination.

D'après le demandeur, les données de l'étude V503-021-01, étude de suivi à long terme, ne semblent pas indiquer de changement du profil de tolérance du vaccin Gardasil 9, qui semble bien toléré, jusqu'à 8 ans après la vaccination, dans la population des femmes adultes, âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination.

.

4.3.2. Sécurité du Gardasil 9 en vie réelle

Cette section relative à la sécurité du vaccin Gardasil 9 en vie réelle complète les évaluations précédentes réalisées par le HCSP et la HAS, en examinant les données actualisées de pharmacovigilance disponibles depuis 2019 (en incluant les données issues des derniers rapports des enquêtes de pharmacovigilance de l'ANSM et les données des derniers rapports périodiques de sécurité disponibles (PSUR)).

Cette section intègre également des données provenant d'autorités européennes et internationales, ainsi que des données provenant de la littérature scientifique actualisée sur la sécurité des vaccins HPV. **Un focus particulier est fait sur la tolérance des sujets adultes** exposés aux vaccins anti-HPV.

Données du Plan de Gestion des risques (PGR)

Pour rappel, le vaccin Gardasil 9 est un vaccin qui a été autorisé en Europe le 10 juin 2015 *via* une procédure européenne centralisée. Il dispose donc d'un plan de gestion des risques (PGR) dont la dernière version en vigueur est datée du 31 août 2021, et qui décrit les risques de sécurité importants, identifiés ou potentiels, et les informations manquantes concernant le vaccin Gardasil 9. **A date, le plan de gestion des risques du vaccin Gardasil 9 ne comporte aucun risque identifié important, et aucun risque potentiel important.** Seules des « informations manquantes » sont mentionnées dans le PGR en termes de données d'efficacité et d'immunogénicité à long terme, et d'exposition au cours de la grossesse) (voir **Tableau 20**).

Tableau 20 : Synthèse des risques importants identifiés, des risques importants potentiels et des informations manquantes du vaccin Gardasil 9

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	— Données d'efficacité et d'immunogénicité à long terme — Exposition au cours de la grossesse

Données issues de la pharmacovigilance nationale

Pour rappel, l'ANSM a demandé la mise en place d'un suivi national de pharmacovigilance pour le vaccin Gardasil, depuis le début de sa commercialisation en France (soit depuis novembre 2006). Pour le vaccin Gardasil 9, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte à la demande de l'ANSM, en septembre 2018. A ce jour, le suivi de pharmacovigilance est toujours en cours pour ces deux vaccins.

En France, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée des vaccins contre les virus HPV, avec une surveillance particulière de la survenue des maladies auto-immunes depuis leur commercialisation, à travers une enquête de pharmacovigilance.

Pour le vaccin Gardasil 9, une enquête de pharmacovigilance est également ouverte depuis le mois de septembre 2018 par l'ANSM afin de surveiller le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9. A date, trois rapports du Comité de Surveillance et de Pharmacovigilance sont disponibles et publiés :

- Le premier rapport d'enquête de pharmacovigilance, a été présenté en Comité « Surveillance et Pharmacovigilance » (CSP) en octobre 2020 (85) avec les données de surveillance enregistrées jusqu'au 30 juin 2020. Concernant le vaccin Gardasil 9, **le CRPV Rapporteur avait conclu à un profil de sécurité semblable au vaccin Gardasil et aucun signal n'avait été détecté dans ce premier rapport de pharmacovigilance nationale.**

- Le second rapport d'enquête de pharmacovigilance (86), daté de juin 2023 a analysé les données de notification spontanée en France (issues de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des données du laboratoire), de détection de signal et de la littérature, obtenues entre le 01 juillet 2020 et le 31 décembre 2022. Au cours de cette deuxième période de suivi, 303 cas d'effets indésirables ont été signalés, dont 78 graves (21,5 %). Parmi les cas graves, 69 étaient confirmés médicalement. Parmi eux, 75 % concernaient des filles avec un âge médian de 14 ans, et 25 % des garçons avec un âge médian de 15 ans. Les effets indésirables notifiés les plus fréquents étaient les réactions au point d'injection et les syncopes/malaises, de survenue immédiate au moment de l'administration ou dans les minutes qui suivent. Parmi les effets indésirables notifiés, **17 cas évoquant des maladies auto-immunes potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés au cours de cette période de suivi (dont un cas de sclérose en plaques (SEP) et trois cas de cas de thrombopénie immunitaire), soit un total de 27 cas depuis le début de la commercialisation du vaccin.**

Le rapport du CRPV publié en 2023 a conclu que, bien que les données pharmaco-épidémiologiques portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie-auto-immune soient peu nombreuses, les données disponibles à ce jour (obtenues via les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV mis sur le marché, Gardasil et Cervarix) **permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladies auto-immunes dans la population vaccinée. Le CRPV ajoutait que le profil de sécurité du vaccin Gardasil 9 était très proche de celui du vaccin quadrivalent.**

- Le troisième rapport d'enquête de pharmacovigilance (87), daté de février 2025, a analysé les données des notifications de pharmacovigilance de la BNPV et du laboratoire, entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024, ainsi que les nouvelles données la littérature concernant la sécurité de tout vaccin contre le HPV. Ce rapport du CRPV ne met en évidence aucun nouveau signal de sécurité. Toutefois, il souligne l'importance de poursuivre la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables, notamment les atteintes neurologiques centrales, les péricardites, les purpura rhumatoïdes et les thrombopénies immunitaires. Par ailleurs, bien que les données de pharmacovigilance actuelles soient rassurantes quant au rôle du vaccin dans la survenue du syndrome de Guillain-Barré (SGB), une actualisation des données de pharmaco-épidémiologie françaises pourrait s'avérer utile pour confirmer ou infirmer le risque. Le CRPV recommande également une surveillance pharmaco-épidémiologique des cas d'appendicite.

A noter que les rapports de pharmacovigilance nationale publiés à ce jour par le CRPV de Bordeaux **ne contiennent pas d'analyse par sous-groupe d'âge.**

Synthèse des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de la campagne de vaccination dans les collèges (démarrée le 1^{er} octobre 2023)

À la suite du déploiement en octobre 2023 d'une campagne nationale de vaccination anti-HPV ciblant les élèves de 5^{ème} dans les collèges, l'ANSM a renforcé le dispositif de surveillance du vaccin Gardasil 9 utilisé dans cette campagne, en collaboration avec le CRPV de Bordeaux et le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (ANSM-Assurance Maladie).

Deux synthèses périodiques ont été publiées à l'issue des première (88) et seconde (89) phases de vaccination (« phase 1^{ère} dose » : du 1^{er} octobre 2023 au 15 janvier 2024 et « phase 2^{nde} dose » : du 16 janvier 2024 au 15 juin 2024).

Entre le 1^{er} octobre 2023 et le 15 janvier 2024, 46 cas d'événements indésirables ont été déclarés à la suite d'une vaccination par Gardasil 9 dans le cadre de la campagne vaccinale dans les collèges. L'âge moyen était de 12,3 ans parmi les personnes vaccinées ayant déclaré un effet indésirable dans le cadre de la campagne. Les effets sont principalement survenus chez les garçons. L'analyse des cas

montrait qu'il s'agissait majoritairement d'effets post vaccinaux connus et non graves de Gardasil 9 : réactions au site d'injection du vaccin (rougeurs, douleurs et/ou inflammation), de céphalées, de sensations de vertige, de troubles gastro-intestinaux, de fièvre ou de fatigue.

A noter que parmi les événements indésirables graves recensés durant la campagne (16 cas), un décès est survenu chez un collégien à la suite d'un malaise post-injection ayant entraîné une chute et un traumatisme crânien. Ce décès très médiatisé a incité l'ANSM à renforcer les recommandations sur la surveillance active de Gardasil 9 post-injection.

Entre le 16 janvier 2024 et le 15 juin 2024, 57 cas d'effets indésirables ont été déclarés à la suite d'une vaccination par Gardasil 9 dans le cadre de la seconde phase de la campagne vaccinale dans les collèges. Il s'agissait du même type d'effet indésirable que ceux rapportés au cours de la première phase de la campagne (cf. supra).

Au cours de l'ensemble des deux périodes, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez les adolescents. **Les deux synthèses concluent** sur le fait que les données de sécurité recueillies à ce jour dans le cadre de la campagne vaccinale au collège, sont **conformes au profil de sécurité connu pour le vaccin Gardasil 9**, à savoir des cas non graves, incluant des manifestations post-vaccinales connues. Néanmoins, ces deux rapports datés de février de juillet 2024, préconisent que **l'appendicite et le syndrome de Guillain-Barré fassent l'objet d'une surveillance épidémiologique**, et cela afin de mettre à jour les précédentes données de 2015 (issues de l'étude pharmaco-épidémiologique) concernant le vaccin Gardasil.

Depuis, l'ANSM a publié une répartition par âge des cas d'effets indésirables recensés post administration du vaccin Gardasil 9, entre le 14 septembre 2023 et le 31 août 2024 (pendant et en dehors de la campagne de vaccination scolaire) (90). La majorité des effets indésirables était signalée dans la population des 11-12 ans (53,5 %), cibles de la campagne vaccinale. Les groupes 15-19 ans et 20-26 ans représentent 22,3 % et 3,5 % des cas, respectivement. Il faut préciser que le groupe des 20-26 ans, à l'exception des HSH, n'est actuellement pas concerné par les recommandations vaccinales en France, et que ces chiffres doivent être mis en perspective avec le nombre de doses administrés pour chacun des groupes d'âge.

A date, les données de pharmacovigilance françaises concernant Gardasil 9 n'ont mis en évidence aucun signal de sécurité, **y compris chez les adultes**.

Données issues des Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR) de Gardasil 9

Les deux derniers rapports périodiques de sécurité (PSUR), couvrant la période du 10 juin 2020 au 09 juin 2021 et la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022 font état des données suivantes :

PSUR couvrant la période du 10 juin 2020 au 09 juin 2021

Entre le 10 juin 2020 et le 9 juin 2021, quatre signaux de sécurité ont été examinés puis clôturés après évaluation. Une revue des cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) demandée par le PRAC a conclu à l'absence de lien entre Gardasil 9 et l'EMAD. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié, et la mention de cet effet indésirable a été retirée du RCP, décision validée par le CHMP.

PSUR couvrant la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022

Au cours de la période du PSUR, 39,3 millions de doses de vaccin Gardasil 9 ont été distribuées dans le monde, correspondant à une exposition estimée à 13,1 millions de personnes (schéma complet à 3 doses). Depuis sa commercialisation jusqu'en juin 2022, plus de 147,7 millions de doses ont été distribuées, soit une exposition estimée à environ 49,2 millions de personnes (schéma complet).

Un total de 529 cas graves validés, signalés spontanément ou issus d'études non interventionnelles, a été rapporté par des professionnels de santé ou des patients. Les trois effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient : la syncope (88 cas), la céphalée (28 cas) et les convulsions (26 cas) entre le 10 juin 2021 et le 9 juin 2022. Les données post-commercialisation pour ce type d'événement sont cohérentes avec les informations répertoriées dans le RCP (céphalées, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques), et ne constituent pas un nouvel aspect de la corrélation connue. L'examen des données issues de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire MSD ne met pas en évidence de risque de convulsions associé à l'administration du vaccin Gardasil 9.

Au total, **aucun nouveau signal de sécurité** n'a été détecté au cours de la période couverte par ce dernier PSUR du vaccin Gardasil 9.

Le prochain PSUR du vaccin Gardasil 9 est prévu pour le 09 juin 2025.

Données de sécurité de Gardasil/Gardasil 9 issues de la littérature

Le profil de sécurité des vaccins contre les virus HPV a été évalué à plusieurs reprises par le *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) (91) qui a jugé, en 2017, ces vaccins comme « extrêmement sûrs ».

Aux Etats-Unis

En novembre 2019, ont été publiées les premières données de surveillance post-autorisation du vaccin Gardasil 9 aux Etats-Unis à partir des données issues du *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) et du *Vaccine Safety Datalink* (VSD) (92). Les deux analyses ont été publiées par Donahue *et al.* (93) et Shimabukuro *et al.* (94) en 2019.

L'étude de Donahue *et al.* (93) a extrait les données de sécurité issues de la base du VSD pour des filles et des garçons âgés de 9 à 26 ans ayant reçu le vaccin Gardasil 9 d'octobre 2015 à octobre 2017, et les a comparées à des groupes témoins. Les événements indésirables prédéfinis étaient les suivants et classés selon leur caractère attendu/rare : l'anaphylaxie, l'appendicite, le syndrome de Guillain-Barré (SGB), la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), la pancréatite, la crise d'épilepsie, l'accident vasculaire cérébral (AVC), et la thromboembolie veineuse étaient des EI considérés comme rares. Les réactions au site d'injection, les réactions allergiques, la syncope et les réactions non spécifiques étaient considérées comme attendues.

Un total de **838 991 doses** de vaccin Gardasil 9 a été administré au cours de la période de deux ans de l'étude dont **200 044 doses (23,8 %) chez le sous-groupe des 18-26 ans** ; la plupart chez les femmes (64,4 %). Des signaux de disproportionnalité statistique ont été recensés pour les quatre événements indésirables suivants : l'appendicite chez les garçons de 9 à 17 ans après la troisième dose ; la pancréatite chez les hommes de 18 à 26 ans ; et les réactions allergiques chez les filles de 9 à 17 ans et les femmes de 18 à 26 ans après la deuxième dose, la syncope chez les femmes de 18 à 26 ans (quelle que soit la dose reçue), les réactions au site d'injection chez les garçons de 9 à 17 ans et les réactions non spécifiques dans plusieurs groupes dont les femmes et hommes de 18 à 26 ans (quel que soit la dose reçue). **Toutefois, l'évaluation *a posteriori* (clinique, temporelle et épidémiologique) des événements indésirables graves n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre l'événement indésirable et la vaccination par Gardasil 9.** Il n'y a pas eu d'évaluation additionnelle pour les événements indésirables attendus puisqu'ils étaient déjà décrits dans les études cliniques sur Gardasil 9 et que ces événements étaient jugés non-sévères.

L'étude de Shimabukuro *et al.* (94), publiée en 2019, a réalisé une analyse descriptive des rapports de sécurité extraits de la base du VAERS pour les sujets ayant reçu le vaccin Gardasil 9 entre décembre 2014 à décembre 2017. Au cours de la période d'étude, 7 244 déclarations d'événements indésirables graves et non graves ont été recensées dans le VAERS, sur un total de 27 996 934 doses de Gardasil 9 distribuées aux Etats-Unis. 2 258 (31,2 %) déclarations concernaient des femmes, 1 566 (21,6 %) des hommes et pour 3 240 (47,2 %) déclarations, le sexe était inconnu. Dans les déclarations où l'âge était documenté (n = 3 764), **une minorité (n = 583, soit 15,5 %) concernait des personnes âgées de 18 à 26 ans.**

La quasi-totalité (97,4 %) des déclarations rapportait des événements indésirables non graves et dans près de trois quart des cas, le vaccin Gardasil 9 était administré seul. Les EI non graves les plus fréquemment signalés dans les déclarations (quel que soit l'âge) étaient les étourdissements, la syncope et les maux de tête. Les réactions au site d'injection (telles que la douleur, le gonflement et l'érythème) ont été notées dans 17,5 % et 18,0 % des déclarations se rapportant à des sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Les maux de tête (33,9 %), les étourdissements (26,9 %) et les nausées (25,8 %) étaient les événements indésirables graves les plus couramment mentionnés (voir

Tableau 21). Les taux d'événements indésirables étaient de 259 événements par million de doses distribuées (dont 7 EIG / million de doses). En comparaison, les taux étaient de 327 événements au total et 19 pour les événements graves par million de doses.

Tableau 21 : Evénements indésirables les plus fréquemment signalés dans les déclarations avec Gardasil 9, en vie réelle, et reportés dans la base VAERS aux Etats-Unis, entre 2014 et 2017, d'après Shimabukuro *et al.*, 2019 (94)

Symptômes	Tous les EIG (N = 186)	Tous les EI non graves (n = 7 058)	EIG-femmes (N = 116)	EI non graves - femmes (N = 2 142)	EIG-hommes (N = 65)	EI non graves - hommes (N = 1 501)
Étourdissements	50 (26,9 %)	529 (7,5 %)	37 (31,9 %)	303 (14,1 %)	21 (32,3 %)	213 (14,2 %)
Syncope	-	488 (6,9 %)	-	279 (13,0 %)	-	182 (12,1 %)
Maux de tête	63 (33,9 %)	355 (5,0 %)	41 (35,3 %)	211 (9,8 %)	21 (32,3 %)	141 (9,4 %)
Douleur au site d'injection	-	316 (4,5 %)	-	193 (9,0 %)	-	
Érythème au site d'injection	-	314 (4,4 %)	-	-	-	153 (10,2 %)
Nausées	48 (25,8 %)	-	31 (26,7 %)	181 (8,4 %)	17 (26,2 %)	-
Fatigue	42 (22,6 %)	-	29 (25,0 %)	-	13 (20,0 %)	-
Fièvre	35 (18,8 %)	-	-	-	14 (21,5 %)	132 (8,8 %)
Asthénie	-	-	27 (23,3 %)	-	-	-
Vomissements	-	-	-	-	16 (24,6 %)	-

Basé sur les termes préférés MedDRA ; une seule déclaration peut être assignée à plus d'un terme préféré MedDRA (c'est-à-dire, non mutuellement exclusif).

En résumé, les données de sécurité issues des deux analyses des bases VSD et VAERS, couvrant une période allant jusqu'à 2 ans après le début de la commercialisation de Gardasil 9 aux États-Unis en 2014, ne révèlent aucun signal de sécurité nouveau ou inattendu, en dehors de ceux déjà mentionnés dans le RCP. Ces résultats **confirment le profil de sécurité favorable de Gardasil 9 en conditions réelles, en concordance avec les données de sécurité clinique de Gardasil 9 et également avec les fréquences des EI observées avec le vaccin prédécesseur Gardasil.**

Événements d'intérêt :

Pour rappel, le rapport HAS de 2019 a rappelé les conclusions du GACVS de 2017 indiquant **l'absence de preuve d'un lien causal entre la vaccination anti-HPV et les événements particuliers suivants** : les maladies auto-immunes (MAI) (dont le syndrome de Guillain-Barré (SGB)), le syndrome régional douloureux complexe (CRPS), le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), les événements thromboemboliques, les maladies démyélinisantes, l'insuffisance ovarienne prématurée, la défaillance ovarienne primaire, et les événements survenant au cours d'une grossesse ; ceci sur la base d'une évaluation de l'ensemble des données portant sur ces événements d'intérêt particulier.

Les données rapportées ci-dessous viennent actualiser les précédentes conclusions, concernant ces événements particuliers.

Syndrome douloureux complexe régional (CRPS) et le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS)

Dans le VAERS, l'étude de Shimabukuro *et al.* (94) a recensé au cours d'une période d'analyse de trois ans (2014-2017), 5 cas de POTS répondant partiellement au critère diagnostique, et un rapport décrivant un cas de CRPS. La quasi-totalité des rapports concernait des filles (5/6) et l'âge médian des cas de POTS était de 12 ans (intervalle : 12-22 ans). Les taux bruts de déclaration dans les rapports du VAERS s'élevaient à 17 par million de doses de Gardasil 9 distribuées (0,6 %) pour le syndrome de POTS et à 1 par million de doses de Gardasil 9 distribuées (0,04 %) pour le CRPS. Ces taux étaient inférieurs à ceux observés avec le vaccin quadrivalent Gardasil dans une précédente analyse du VAERS, et atteste du faible signalement de ces événements indésirables après l'administration de Gardasil 9.

De plus, deux études danoises publiées en 2020 ont étudié l'association entre la vaccination anti-HPV et les anomalies de la circulation sanguine le CRPS ou le POTS. Dans la première étude ayant combiné trois approches analytiques (les études de cohorte, les séries de cas auto-contrôlées) (95), les auteurs n'ont constaté aucune augmentation du risque de douleur, de fatigue ou d'anomalies de la circulation sanguine liée à l'introduction de la vaccination quadrivalente anti-HPV, même avec une augmentation régulière des symptômes au fil du temps, chez les filles et les garçons (majoritairement non vaccinés entre 2000 et 2014). Dans la seconde étude (série de cas auto-contrôlée) (96), les auteurs ont estimé que les résultats n'étaient pas en faveur d'une association entre le risque de syndromes de fatigue chronique, de syndrome douloureux régional complexe ou du syndrome de tachycardie orthostatique posturale et la vaccination par Gardasil, compte tenu de la puissance statistique de l'étude qui a suivi une cohorte de 1 375 737 participantes âgées de 10 à 44 ans entre 2007 et 2016, avec 869 cas de syndromes de dysfonction autonome.

L'*American Autonomic Society*, société savante aux Etats Unis, a également conclu en 2020 qu'aucune preuve ne permet d'établir, à date, un lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et des syndromes tels que le CRPS ou le POTS (97). Elle souligne que la faible taille des échantillons, les biais de sélection inhérents et l'absence de groupes témoins rendent impossible toute conclusion scientifiquement valide sur la causalité. Une revue générale de sécurité sur les vaccins de 2021 (98) recommande, néanmoins, la réalisation d'études épidémiologiques pour évaluer les risques de CRPS et POTS lors de l'utilisation des vaccins anti-HPV.

En résumé, ces nouvelles données, confirment les conclusions précédentes, et notamment celles du GACVS en 2017, indiquant l'absence de lien démontré entre la vaccination anti-HPV et la survenue de syndromes tels que le CRPS et le POTS. Toutefois, elles mettent en exergue l'importance de mener des études à grande échelle permettant d'obtenir des résultats plus robustes.

Maladies auto-immunes (MAI) dont le Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

L'association entre les MAI et la vaccination anti-HPV a été examinée dans plusieurs études en France et à l'étranger. Pour rappel, l'avis de la HAS de 2019 cite plusieurs études et méta-analyse n'ayant pas observé de lien entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladies démyélinisantes. Depuis, de nouvelles données ont été publiées dans la littérature avec le vaccin Gardasil 9 et sont relatées ci-dessous.

Aux Etats-Unis, l'association potentielle entre le vaccin Gardasil 9 et les MAI a été examinée à partir des données des bases VSD et VAERS. L'analyse des données du VAERS entre 2014 et 2017 par Shimabukuro *et al.* (94), a estimé les taux bruts de déclaration des maladies auto-immunes suivantes : l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) (2 cas par million de doses de Gardasil 9 distribuées), la myélite transverse (0 cas par million de doses de Gardasil 9 distribuées), le SGB (8 cas par million de doses de Gardasil 9 distribuées) et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (0 cas par million de doses de Gardasil 9 distribuées), soit une fréquence inférieure à 0,5 % pour chacune des maladies auto-immunes sus-citées.

Dans l'étude de Donahue *et al.* (93) (données de sécurité issues de la base VSD chez les filles et les garçons âgés de 9 à 26 ans ayant reçu le vaccin Gardasil 9 d'octobre 2015 à octobre 2017), **aucun signal de sécurité n'avait été détecté concernant le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)**, dans l'ensemble des groupes (jeunes filles et garçons âgés de 9 à 17 ans et jeunes femmes et hommes âgés de 18 à 26 ans). Il convient de préciser que, malgré la grande taille de la population du VSD, cette analyse avait une puissance limitée pour détecter des signaux d'événements indésirables rares, tels que le SGB.

Une revue systématique avec méta-analyse, publiée en 2020 par Willame *et al.* (99), a examiné le risque de survenue de 35 maladies auto-immunes (MAI) et d'autres événements indésirables rares graves après la vaccination anti-HPV, en s'appuyant sur des études observationnelles de sécurité. Cette analyse a inclus 22 études observationnelles, dont la population était composée de femmes majoritairement entre 9 et 44 ans et a mis en évidence une légère augmentation du risque de maladie de Hashimoto (OR = 1,25, IC à 95 % : 1,09 - 1,44) et de maladie de Raynaud (OR = 1,63 IC à 95 % : 1,21 - 2,20) après vaccination par Gardasil, principalement influencée par deux études spécifiques. Cependant, ces associations n'ont pas été systématiquement confirmées et pourraient être biaisées par des cas préexistants ou des critères de causalité faibles. Les auteurs insistent sur l'importance nécessaire d'une surveillance renforcée et harmonisée, en raison de l'hétérogénéité des définitions cliniques, des populations étudiées et des périodes de suivi, qui rend l'évaluation des risques plus complexe.

L'étude de cohorte de Sundaram *et al.* en 2022 (100), a utilisé les données du VSD aux Etats-Unis afin d'analyser la survenue de trois EIG rares dont 2 MAI (le SGB et le PIDC) dans la population des filles et des garçons âgés de 9 à 26 ans, ayant reçu le vaccin Gardasil 9 entre octobre 2015 et janvier 2021.

La fréquence de survenue de SGB et de PIDC avec le vaccin Gardasil 9 a été comparée avec la fréquence observée pour d'autres vaccins couramment administrés dans le groupe d'âge (9-26 ans) (le vaccin contre le tétanos-diphtérie-coqueluche acellulaire (Tdap), le vaccin conjugué méningococcique ACWY (MenACWY), les vaccins contre l'hépatite A et la varicelle). Au cours de la période d'étude, plus de 1,8 million de doses de vaccin nonavalent et 3,8 millions de doses de vaccins comparateurs ont été administrées au sein de la population (l'âge moyen était de 14,7 ans ($\pm$ 4,6) et de 16,8 ans ($\pm$ 4,6) chez les sujets ayant reçu le vaccin nonavalent et les vaccins comparateurs, respectivement). Seuls les événements survenus pendant les périodes de risque spécifiées ont été considérés comme des événements post-vaccination. Pour exclure les cas préexistants, un événement devait être le premier observé dans les 42 jours suivant la vaccination (SGB, AVC) ou le premier jamais enregistré dans la vie de l'individu (PIDC), selon les données du VSD. Le nombre d'événements survenus pendant la période à risque après la vaccination par le Gardasil 9 au cours de la période d'analyse était très faible : 6 cas de SGB (soit 0,3 cas pour 100 000 doses) et 2 cas de PIDC (soit 0,1 cas pour 100 000 doses) (voir **Tableau 22**). **Il n'a pas été observé d'augmentation significative du**

risque d'événements de SGB et de PIDC après la vaccination par le Gardasil 9 par rapport aux vaccins comparateurs.

Les principales limites de cette analyse concernent le choix de l'unité d'analyse, basé sur les doses de vaccin plutôt que sur les sujets, ne tenant pas compte du fait qu'une même personne pouvait recevoir plusieurs doses, ce qui réduit la précision des intervalles de confiance. Par ailleurs, le faible nombre de cas de SGB limite la capacité à détecter d'éventuelles différences de risque selon certains sous-groupes, comme les personnes ayant reçu plusieurs vaccins simultanément ou celles présentant un risque accru d'événements indésirables.

Tableau 22 : Comparaison des EI après la vaccination par le vaccin Gardasil 9 (d'octobre 2015 à janvier 2021) et les vaccins comparateurs (de janvier 2007 à janvier 2021) d'après Sundaram *et al.* en 2022 (100)

EI	Catégorie sexe/âge	Nombre de doses de Gardasil 9 administrées	Nombre d'événements dans la période à risque post- Gardasil 9	Evénements dans la période à risque post- Gardasil 9 pour 100 000 doses de vaccins Gardasil 9	Nombre de doses de vaccins comparateurs	Nombre d'événements dans la période à risque post- vaccin comparateur	Evénements dans la période à risque post- vaccin comparateur pour 100 000 doses de vaccins comparateurs
SBG	F 9-17 ans	680 795	3	0.4	1 029 301	7	0.7
	F 18-26 ans	287 775	0	0	824 03	8	1.0
	H 9-17 ans	726 585	3	0.4	1 341 127	10	0.8
	H 18-26 ans	140 634	0	0	619 551	7	1.1
	Total	1 835 789	6	0.3	3 814 009	32	0.8
PIDC	F 9-17 ans	680 795	1	0.2	1 029 301	1	0.1
	F 18-26 ans	287 775	1	0.4	824 03	0	0
	H 9-17 ans	726 585	0	0	1 341 127	0	0
	H 18-26 ans	140 634	0	0	619 551	1	0.2
	Total	1 835 789	2	0.1	3 814 009	2	0.1

Une revue systématique avec méta-analyse de Boender *et al.* publiée en 2022 (101), a évalué le risque de SGB après la vaccination par les vaccins bivalents ou quadrivalents à partir des données de 25 études menées en Europe et en Amérique du Nord publiées entre 2000 et 2019. Sur 25 études analysées, couvrant plus de 10 millions de cas, 22 n'ont observé aucun risque accru, tandis que 3 ont identifié un signal potentiel. La méta-analyse a estimé un ratio de risque de 1,21 (IC à 95 % : 0,60 - 2,43), sans signification statistique, avec une qualité de preuve très faible. D'un point de vue de santé publique, un cas supplémentaire de SGB pourrait survenir pour un million de personnes vaccinées,

tandis qu'environ 300 vaccinations suffisent à prévenir un cas de cancer du col de l'utérus. Ces résultats confirment que le risque absolu et relatif de SGB après la vaccination HPV demeure très faible.

Le profil de sécurité clinique du vaccin Gardasil 9, établi à partir des données de sécurité collectées au cours du développement clinique, indique que **la tolérance du vaccin Gardasil 9 demeure satisfaisante chez les adultes âgés de 20-26 ans au moment de la vaccination**, avec un profil de tolérance comparable à celui observé chez les adolescents âgés de 11 à 14 ans (cohorte cible).

Des données cliniques de tolérance à long terme confirment le profil favorable de Gardasil 9 qui **apparaît bien toléré, jusqu'à 8 ans suivant la vaccination, dans la population des femmes âgées de 16 à 26 ans**.

En France, **une enquête de pharmacovigilance menée sur le vaccin Gardasil 9** est en cours depuis septembre 2018 sous l'égide de l'ANSM. Le dernier rapport du CRPV publié en 2025 a conclu que, bien que les données pharmaco-épidémiologiques portant spécifiquement sur le vaccin HPV nonavalent et le risque de maladie-auto-immunes soient peu nombreuses, les données disponibles à ce jour (obtenues *via* les nombreuses études pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les deux premiers vaccins HPV mis sur le marché, Gardasil et Cervarix) **permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladies auto-immunes dans la population vaccinée**.

Les deux derniers rapports périodiques de sécurité (PSUR) concernant le vaccin Gardasil 9, couvrant la période du 10 juin 2020 au 09 juin 2021 et la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022, n'ont mis en évidence **aucun nouveau signal de sécurité** sur ces deux périodes consécutives (certains signaux ayant été ouverts, examinés puis clôturés).

Par ailleurs, les données post-commercialisation disponibles à date sur le vaccin Gardasil 9 (ainsi que sur les vaccins bivalents et quadrivalents) confirment les conclusions antérieures et **ne montrent pas d'augmentation significative du risque de maladies auto-immunes, telles que le syndrome de Guillain-Barré (SGB), le syndrome régional douloureux complexe (CRPS), le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), les événements thromboemboliques ou les maladies démyélinisantes**, chez les personnes vaccinées. Cependant, plusieurs études ont souligné la nécessité de conduire des recherches épidémiologiques à grande échelle pour obtenir des résultats plus robustes.

4.4. Données d'impact de la vaccination anti-HPV

Données d'impact de la vaccination HPV des filles chez les hommes

Bien que le fardeau lié aux infections par les virus HPV soit majoritairement porté par les femmes, les hommes sont également concernés. Chaque année, 100 000 hommes développent des verrues anogénitales, et un quart des cancers HPV-induits surviennent chez les hommes, y compris les hommes hétérosexuels avec les cancers du pénis et de l'oropharynx.

Cependant, les données d'efficacité directe de la vaccination chez les hommes hétérosexuels restent limitées, se concentrant sur la prévention des verrues génitales et, dans une moindre mesure, des infections ORL. À ce jour, aucune donnée ne permet d'évaluer l'efficacité de la vaccination sur les cancers péniens HPV-induits.

a) Prévalence des verrues anogénitales

Les données d'impact de la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles de 15 à 19 ans, évaluées dans l'avis de la HAS en 2019 à partir des revues systématiques de Drolet *et al.* en 2015 (102) et 2019 (103), ont montré une diminution de la prévalence des verrues génitales chez les hommes hétérosexuels non vaccinés dans plusieurs pays. Une méta-analyse de Brotherton (104) a également mis en évidence une réduction de 48 % de la prévalence des verrues génitales avec un risque relatif (RR) 0,52 (IC à 95 % : 0,37 - 0,75) chez les garçons de 15 à 19 ans et de 32 % RR 0,68, (IC à 95 % : 0,47 - 0,98) chez ceux de 20 à 24 ans.

Depuis 2019, une étude australienne de Chow *et al.* en 2021 (105) a évalué l'impact de l'extension de la vaccination aux garçons en 2013 sur l'incidence des verrues génitales dans la population générale. Basée sur l'analyse de 237 379 sujets (dont 121 038 hommes) s'étant rendus dans l'une des 35 cliniques de santé sexuelle entre 2004 et 2018, elle rapporte une réduction de 45 % des diagnostics de verrues génitales chez les hommes hétérosexuels nés en Australie entre la période pré-vaccinale (2004-2007) et l'ensemble de la période vaccinale (2007-2018) (ratio de prévalence (PR) = 0,55, IC à 95 % : 0,53-0,57). L'impact de la réduction était plus marqué après l'instauration de la vaccination universelle (2013) (PR = 0,37 IC à 95 % : 0,35-0,39) comparé à la période où elle était réservée aux filles (2007-2013) (PR = 0,74, IC à 95 % : 0,71-0,77). Cet impact s'amenuisait avec l'âge, atteignant 70 % chez les 15-20 ans, puis 61 %, 49 %, 37 % et 29 % dans les tranches 21-25 ans, 26-30 ans, 31-35 ans et ≥ 36 ans, respectivement.

Bien que cette étude soit limitée par la représentativité de son échantillon (patients consultant en cliniques de santé sexuelle), elle confirme l'impact positif de la vaccination anti-HPV, d'abord ciblée sur les filles puis élargie aux garçons, sur la réduction des verrues génitales chez les hommes.

b) Prévalence des infections génitales (péniennes) HPV-induites

Les études d'impact de Chow *et al.* en 2017 (106) et Woestenbergh *et al.* en 2019 (107) avaient déjà mis en évidence l'effet indirect de la vaccination anti-HPV des filles sur la prévalence des infections génitales dues aux génotypes vaccinaux chez les hommes hétérosexuels non vaccinés :

- En Australie (vaccination des filles jusqu'à 26 ans) : réduction des infections génitales à HPV 6, 11, 16 et 18 chez les hommes ≤ 25 ans entre la période pré-vaccinale (2004-2005) et la période de vaccination (2007-2015) : de 22 % (IC à 95 % (14-33)) à 6 % (IC à 95 % (3-10)), $p_{\text{trend}} < 0,0001$;
- Aux Pays-Bas (vaccination des filles jusqu'à 18 ans) : réduction de 67 % des infections génitales à HPV 16 et 18 chez les hommes de 16 à 24 ans entre le début de la vaccination des filles (2009) et 2015.

Dans la continuité des travaux australiens de Chow *et al.*, qui avaient été menés dans une seule clinique de santé sexuelle, Machalek *et al.* en 2017 (108) ont estimé l'effet indirect du programme australien de vaccination anti-HPV des filles (jusqu'à 26 ans) sur la prévalence des génotypes d'HPV génitaux chez les hommes hétérosexuels non vaccinés de 16 à 35 ans. L'analyse finale a inclus 511 hommes hétérosexuels non vaccinés, recrutés à partir d'un réseau de centres cliniques communautaires à travers l'Australie, entre janvier 2014 et mai 2016. L'âge médian des hommes était de 23 ans (IQR, 20-28 ans). Les résultats ont montré une réduction significative de 78 % de la prévalence des infections génitales pénéennes dues aux génotypes ciblés par le vaccin quadrivalent (6, 11, 16 et 18) chez les hommes de 25 ans ou moins (3,1 %, IC à 95 % : 1,5-5,7), comparés aux hommes de plus de 25 ans (13,7 %, IC à 95 % : 8,9-20,1) avec un ratio de prévalence ajusté de 0,22 (IC à 95 % : 0,09-0,51) ; $p < 0,001$).

Aucune différence significative n'avait été observée pour les autres génotypes non-vaccinaux y compris ceux à haut risque. Les effets indirects du programme de vaccination expliquent probablement les différences de prévalence observées entre les hommes non-vaccinés ≤ 25 ans et > 25 ans. L'impact était plus marqué chez les jeunes hommes (≤ 25 ans), ayant davantage bénéficié de la vaccination des femmes de leur génération, contrairement aux plus âgés (> 25 ans), dont les partenaires étaient moins souvent vaccinées. La réduction des infections génitales à HPV chez les hommes non vaccinés était comparable à la réduction des infections ; à celle observée chez les femmes dans une précédente étude australienne (109), avec une baisse de 78 % dans la population générale, dont 95 % chez les femmes entièrement vaccinées.

En résumé, ces données australiennes soutiennent l'hypothèse de l'existence d'une protection collective des hommes non vaccinés grâce au programme de vaccination des filles, couvrant à la fois les adolescentes et les jeunes femmes jusqu'à 26 ans. Cette protection est renforcée par la forte couverture vaccinale anti-HPV dans le pays, atteignant 74 % pour une dose et 55 % pour 3 doses chez les femmes de 18 à 26 ans en 2011 (110).

En Europe, Munk *et al.* (111) ont publié en 2024, les résultats d'une étude d'impact transversale danoise (étude Hercules 2). Cette étude a examiné la prévalence des génotypes d'HPV dans des échantillons pénéens de jeunes hommes danois, entre décembre 2019 et décembre 2020, soit environ 10 ans après la mise en place du programme de vaccination anti-HPV destiné uniquement aux filles (cible vaccinale : 13-15 ans et rattrapage vaccinal chez les filles jusqu'à 27 ans), et a comparé les résultats avec ceux d'une autre étude danoise (Etude DanMale) menée avant l'introduction de la vaccination contre les virus HPV (période pré-vaccinale : 2006 - 2007). La comparaison entre les données de cette étude et celles de l'étude DanMale a été restreinte aux hommes âgés de 18 à 20 ans non vaccinés contre les virus HPV, et ayant déjà eu un premier rapport sexuel ($N = 197$ dans l'étude restreinte Hercules 2 et $N = 1\,227$ dans l'étude restreinte DanMale).

La distribution des caractéristiques entre les hommes des deux études était similaire sauf pour l'âge (majorité d'hommes âgés de 18 ans dans l'étude Hercules 2 et plus de la moitié des hommes âgés de 20 ans dans l'étude DanMale). La probabilité d'infection **par un des génotypes vaccinaux ciblés par le vaccin nonavalent était plus faible en 2019-2020 qu'en période pré-vaccinale** (rapport de côtes de prévalence (POR) = 0,3, IC à 95 % : 0,1-0,6) chez les hommes non vaccinés. En revanche, la probabilité d'infection par un génotype d'HPV-HR (vaccinal ou non) était plus élevée en 2019-2020 (POR = 1,7, IC à 95 % : 1,1-2,7) par rapport à la période pré-vaccinale (2006-2007) (voir **Tableau 23**).

Tableau 23 : Comparaison de la prévalence des infections HPV pénienues chez les jeunes hommes danois entre la période pré-vaccinale (2006-2007) et la période post-vaccinale (2019-2020) d'après Munk et al., 2024 (111)

Type d'HPV	2019-2020		2006-2007						
	Hercules 2		DanMale						
	(N = 197)		(N = 1 227)						
	N	(%)	N	(%)	Période	POR ^a	IC à 95 %	POR ^b	IC à 95 %
Tout type									
Oui	92	46,7	444	36,2	2006-2007	1		1	
Non	105	53,3	783	63,8	2019-2020	1,8	(1,3-2,6)	2,1	(1,5-3,2)
HPV haut risque ^c (HPV-HR)									
Oui	59	29,9	292	23,8	2006-2007	1		1	
Non	138	70,1	935	76,2	2019-2020	1,5	(1,0-2,2)	1,7	(1,1-2,7)
HPV moyen/bas risque ^d									
Oui	36	18,3	166	13,5	2006-2007	1		1	
Non	161	81,7	1 061	86,5	2019-2020	1,9	(1,1-3,0)	2,3	(1,4-3,8)
HPV contenus dans le vaccin Gardasil 9 ^e									
Oui	9	4,6	210	17,1	2006-2007	1		1	
Non	188	95,4	1 017	82,9	2019-2020	0,3	(0,1-0,6)	0,3	(0,1-0,6)

POR : Rapport de côtes de prévalence ^a Ajusté pour l'âge ^b Ajusté pour l'âge, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et le délai depuis la dernière relation sexuelle ^c Inclus les HPV de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, et 68. ^d Inclus les HPV de types 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 66, et 70. ^e Inclus les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58.

Ces résultats au Danemark corroborent les données australiennes, confirmant une protection collective des hommes non vaccinés grâce à la vaccination des jeunes filles et femmes, dans un contexte de forte couverture vaccinale anti-HPV (> 80 %).

c) Prévalence des infections orales HPV-induites

Il existe peu de données disponibles à ce jour sur l'impact des programmes de vaccination contre les virus HPV chez les filles et les garçons sur la prévalence des infections orales HPV-induites chez les garçons. Précédemment, il a été rapporté les résultats de deux études aux Etats-Unis i) la première (112) montrant une réduction de la prévalence des infections orales à HPV de type 16 chez les sujets vaccinés (0,09 %, IC à 95 % : 0,01 - 0,69) âgés de 18 à 30 ans comparés aux non-vaccinés (0,84 %, IC à 95 % : 0,45 - 1,55) ii) la seconde (113) montrant une diminution significative des infections orales à HPV des types 6, 11, 16, 18 chez les hommes non vaccinés âgés de 18 à 59 ans entre 2009-2010 et 2015-2016, avec un taux de prévalence ajusté de 0,63 (IC à 95 % : 0,44 - 0,90), p = 0,009 , sans changement significatif pour les génotypes non contenus dans le vaccin ni chez les femmes non vaccinées.

Depuis 2019, il n'y a pas eu, à notre connaissance de nouvelles données d'impact publiées sur la prévalence des infections orales HPV-induites chez les hommes.

Les principaux résultats des études d'impact décrites sont résumés dans le **Tableau 24**.

Tableau 24 : Impact du programme de vaccination (cible et de rattrapage) des filles chez les hommes hétérosexuels sur la prévalence des verrues génitales et les infections pénéennes

Etude	Pays	Période post-vaccinale	Critère d'évaluation	Principaux résultats
Chow <i>et al.</i> , 2021 (105)	Australie	2007-2018	Verrues génitales	Réduction de 45 %
Machalek <i>et al.</i> , 2017 (108)	Australie	2014-2016	Infections génitales (péniennes)	Réduction de 78 % des génotypes (6, 11, 16 et 18) chez les sujets ≤ 25 ans comparés aux > 25 ans
Munk <i>et al.</i> , 2024 (111)	Danemark	2019-2020	Infections génitales (péniennes)	Probabilité d'infection pour les génotypes vaccinaux (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, et 58) : POR : 0,3 IC à 95 % (0,1-0,6)

Données d'impact de la vaccination des filles chez les filles non vaccinées

Précédemment, les données d'impact agrégées de la revue et méta-analyse de Drolet *et al.* (103) ont montré que la vaccination des filles contre les virus HPV réduisait significativement la prévalence des verrues anogénitales (54 % (RR = 0,46, IC à 95 % : 0,54 - 0,76)), des infections génitales dues aux HPV 16 et 18 (66 % (RR = 0,34, IC à 95 % : 0,33 - 0,66)) et des lésions précancéreuses CIN2+ (31 % (RR = 0,69, IC à 95 % : 0,57 - 0,84)) chez les femmes de 20 à 24 ans (vaccinées ou non) jusqu'à 8 ans après l'introduction des programmes de vaccination anti-HPV. Cet impact était d'autant plus marqué dans les pays disposant d'une forte couverture vaccinale et ayant mis en place des programmes de vaccination multi-cohorte (cible et de rattrapage).

La plupart des données d'impact disponibles évaluent l'impact global de la vaccination anti-HPV, principalement chez les jeunes filles initialement ciblées par les recommandations. **L'effet spécifique des politiques de rattrapage a été peu étudié**, rendant difficile la quantification de cet impact dans les recherches se concentrant sur l'effet global du programme. Néanmoins, **certaines études récentes menées en Europe ont cherché à analyser l'impact de ces politiques de rattrapage sur l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers HPV-induits chez les femmes.**

Les données présentées dans cette section mettent l'accent sur ces résultats spécifiques.

Impact des programmes de rattrapage

Au Danemark, la vaccination contre les virus HPV est proposée gratuitement dans le cadre du programme de vaccination infantile pour les filles âgées de 12 ans, depuis 2009. En octobre 2008, le premier programme de rattrapage vaccinal a été lancé, ciblant les filles âgées de 13 à 15 ans révolus, suivi en août 2012 d'un second programme de rattrapage vaccinal, incluant les femmes jusqu'à 27 ans révolus, ces programmes de rattrapage vaccinal étant tous deux gratuits. L'étude de Ring *et al.* en 2023 (114) a examiné l'évolution de l'incidence des lésions précancéreuses cervicales CIN3, de l'adénocarcinome *in situ* (AIS), du carcinome épidermoïde cervical (SCC) et de l'adénocarcinome (AC) au Danemark, entre 2000 et 2019 chez les femmes en population générale, en comparant les périodes avant et après l'introduction des stratégies vaccinales, y compris le second programme de rattrapage.

Entre 2000 et 2019, l'étude a recensé un total de 70 753 cas de CIN3 et 5 475 cas d'AIS (identifiés à partir du registre national d'anatomopathologie), ainsi que 5 567 cas de SCC et 1 765 cas d'AC (identifiés à partir du registre national des cancers). L'analyse finale a mis en évidence **une diminution de l'incidence globale des lésions CIN3 (croissance annuelle estimée (EAPC)) : -6,5 (IC à 95 % :**

-8,3 ; -4,8) et de l'AIS (EAPC : -8,7, IC à 95 % : -12,3 ; -5,1) chez les femmes de 12 à 65 ans et plus, entre 2013 et 2019, soit après la mise en œuvre du second programme de rattrapage vaccinal anti-HPV. La baisse de l'incidence était d'autant plus marquée chez les femmes de moins de 30 ans et observée jusqu'à 50 ans (CIN3) et jusqu'à 64 ans pour les AIS (voir **Tableau 25**). **Une baisse de l'incidence du SCC** (EAPC : -3,9, IC à 95 % : -7,5 ; -0,2) a également été enregistrée entre 2013 et 2019. En revanche, l'incidence de l'AC a présenté une tendance globalement stable, voire légèrement croissante, au cours de la période de l'étude entre 2000 et 2019.

Ces résultats soulignent l'impact significatif du programme de vaccination anti-HPV, notamment de la vaccination de rattrapage des jeunes femmes jusqu'à 27 ans, sur la réduction de l'incidence des lésions précancéreuses cervicales de haut grade (CIN3+) dans la population féminine danoise, caractérisée par une forte participation au dépistage et une couverture vaccinale élevée.

Tableau 25 : EAPC de l'incidence du CIN3 et de l'AIS par groupe d'âge au Danemark entre 2000 et 2019 d'après Ring et al., 2023 (114)

	Période avant la vaccination anti-HPV		Période après la vaccination anti-HPV			
			Après le premier programme de rattrapage ciblant les filles de 13 à 15 ans		Après le second programme de rattrapage ciblant les femmes jusqu'à 27 ans	
	2000-2005		2006-2012		2013-2019	
	EAPC	(IC à 95 %)	EAPC	(IC à 95 %)	EAPC	(IC à 95 %)
CIN3	3,0	(1,7 - 4,3)	3,5	(0,8 - 6,3)	-6,5	(-8,3 - -4,8)
12-22	0,0	(-6,8 - 7,3)	11,3	(0,8 - 23,0)	-21,2	(-24,6 - -17,7)
23-30	4,4	(3,6 - 5,1)	5,3	(1,5 - 9,2)	-11,5	(-14,9 - -8,1)
31-40	4,1	(0,7 - 7,6)	1,7	(-2,4 - 6,0)	-6,0	(-8,2 - -3,7)
41-50	-0,6	(-4,9 - 3,9)	3,8	(0,1 - 7,6)	-3,1	(-4,6 - -1,6)
51-64	-5,5	(-7,8 - -3,2)	0,1	(-6,6 - 7,4)	5,5	(0,4 - 10,9)
≥65	-2,5	(-13,2 - 9,6)	7,4	(-2,6 - 18,4)	20,8	(-1,5 - 48,3)
AIS	3,5	(0,7 - 6,4)	3,0	(-0,7 - 6,9)	-8,7	(-12,3 - -5,1)
12-22	8,1	(-12,7 - 33,8)	13,6	(-7,5 - 39,4)	-28,8	(-38,3 - -17,9)
23-30	8,9	(4,7 - 13,3)	6,2	(-1,4 - 14,4)	-17,0	(-25,1 - -7,9)
31-40	2,1	(-8,2 - 13,6)	1,6	(-4,2 - 7,8)	-6,2	(-10,7 - -1,6)
41-50	1,1	(-7,4 - 10,4)	3,0	(-2,7 - 9,0)	-4,2	(-13,0 - 5,4)
51-64	-11,1	(-29,2 - 11,7)	-6,3	(-11,2 - -1,2)	-3,9	(-12,5 - 5,5)
≥65	0,7	(-38,3 - 64,1)	0,0	(-14,8 - 17,4)	19,0	(1,6 - 39,5)

En Norvège, la vaccination anti-HPV est proposée aux jeunes filles âgées de 12 à 13 ans dans le cadre du programme national de vaccination infantile, mis en place depuis 2009. Un programme de rattrapage vaccinal utilisant le vaccin bivalent Cervarix a été mis en place de novembre 2016 à juin 2019, ciblant les femmes nées entre 1991 et 1996 qui n'avaient pas été vaccinées dans le cadre du programme de routine. En 2017, le vaccin bivalent Cervarix a remplacé le vaccin quadrivalent Gardasil dans le programme de vaccination, et depuis 2018, la vaccination a été étendue aux garçons.

L'étude de Jørgensen *et al.* en 2025 (115) a évalué l'impact du programme de rattrapage de la vaccination anti-HPV chez les femmes entre 2009 et 2023, sur la réduction des néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 ou plus, notamment celles causées par les génotypes de HPV à haut risque, spécifiquement le HPV-16 et le HPV-18 dans les régions de Troms et Finnmark en Norvège, chez les femmes âgées de 26 à 30 ans, éligibles à la vaccination de rattrapage, afin d'en évaluer l'efficacité à long terme.

L'ncidence des lésions cervicales de haut grade a connu une progression rapide entre 2009 et 2017, soit avant la mise en place de la vaccination de rattrapage (de novembre 2016 à juin 2019). Après l'introduction de cette vaccination, entre 2017 et 2023, **l'incidence des lésions CIN2+ et CIN3+ a diminué de 33,4 % et de 63,4 %, respectivement**, parmi les 40 617 femmes âgées de 26 à 30 ans, indépendamment de leur statut vaccinal, et ayant participé au programme national de dépistage cervical organisé. L'analyse de régression linéaire a confirmé que cette réduction était significative ($p < 0,01$).

Une réduction notable des **lésions cervicales de haut grade associées aux HPV-16/18** a été observée, la proportion de cas de CIN2+ liés aux HPV-16 et 18 étant passée de 56,8 % en 2017 à 40,7 % en 2023, soit **une réduction de 55,8 % du nombre absolu de cas dus à ces génotypes à haut risque**. Il est important de noter que parallèlement à cette réduction, la proportion de femmes âgées de 26 à 30 ans appartenant aux cohortes vaccinées a augmenté de manière significative après le lancement du programme de rattrapage passant de 12 % en 2017 à 71 % en 2023. En revanche, les cas de lésions CIN2+ associées à d'autres types de HPV n'ont pas connu de réduction statistiquement significative ($p = 0,6$) sur la même période. Cela témoigne de l'effet plus prononcé de la vaccination anti-HPV sur les HPV-16 et 18 par rapport aux autres types, probablement expliqué par l'utilisation du vaccin bivalent Cervarix dans le programme de rattrapage.

Aussi, l'incidence des cancers du col de l'utérus n'a pas connu de baisse significative entre 2017 et 2023 (réduction de 86 %, $p = 0,09$). Cela peut s'expliquer par la taille réduite des échantillons et/ou le délai nécessaire pour que les diminutions des lésions précancéreuses se traduisent par une baisse de l'incidence du cancer du col de l'utérus. L'analyse a également mis en évidence une baisse de l'incidence du HPV-16 de 2,7 % à 0,8 %, et du HPV-18 de 1,3 % à 0,4 % dans les prélèvements cervicaux issus des femmes vaccinées de 27 à 32 ans en 2023, qui ont bénéficié du programme de rattrapage, comparées aux femmes non vaccinées de la même tranche d'âge en 2016.

Ces données obtenues en Norvège suggèrent que le programme de rattrapage vaccinal anti-HPV a considérablement réduit les lésions cervicales de haut grade (CIN2+) chez les femmes éligibles à la vaccination de rattrapage et participant au programme national de dépistage, notamment celles dues aux HPV-16 et 18.

Les principaux résultats des deux études sont présentés dans le **Tableau 26**.

Tableau 26 : Impact de la vaccination de rattrapage anti-HPV chez les femmes sur les lésions précancéreuses et cancers

Etude	Pays	Période post-rattrapage	Principaux résultats
Ring <i>et al.</i> , 2023 (114)	Danemark	2013-2019	CIN3 : diminution (EAPC) : -6,5 (IC à 95 % : -8,3 – 4,8). AIS : diminution (EAPC) : -8,7 (IC à 95 % : -12,3 – 5,1) SCC : diminution (EAPC) : -3,9 (IC à 95 % : -7,5 – 0,2)

			AC : augmentation (EAPC) : 0,5 (IC à 95 % -3,4 – 4,6)
Jørgensen et al., 2025 (115)	Norvège	2017-2023	CIN2+ : Réduction de 33,4 % / CIN2+ lié aux HPV-16-18 : 55,8 % ($p < 0,01$) CIN3+ : Réduction de 63,4 % ($p < 0,01$) CCU : Réduction de 86 % ($p = 0,06$)

Depuis l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2019, de nouvelles données européennes ont enrichi la compréhension de l'impact de la vaccination anti-HPV de rattrapage sur l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers. Au Danemark, l'implémentation d'une stratégie vaccinale multi-cohorte, ciblant à la fois les jeunes filles et les femmes pour la vaccination de rattrapage, a permis une réduction significative des lésions précancéreuses cervicales graves (CIN 3, AIS) et du carcinome épidermoïde cervical (SCC), dans un contexte où la couverture vaccinale et la participation au dépistage sont particulièrement élevées. Des résultats similaires ont été observés en Norvège, où le programme de vaccination de rattrapage a conduit à une diminution importante des lésions cervicales de haut grade (CIN2+), notamment celles liées aux génotypes HPV-16 et 18.

En ce qui concerne les hommes, les données d'impact révèlent également les effets indirects positifs du programme de vaccination des filles, sur la réduction des verrues génitales et la prévalence des infections pénéennes, offrant ainsi une protection aux jeunes hommes contre les génotypes de HPV ciblés par le vaccin.

Finalement, ces résultats démontrent de l'importance de l'effet indirect de la vaccination anti-HPV, dont la vaccination de rattrapage, afin de réduire la circulation des virus HPV au sein de la population générale, et d'accélérer l'élimination des infections et maladies liées au HPV. Cet effet pourrait être d'autant plus important par l'utilisation du vaccin Gardasil 9 dirigé contre 9 valences.

4.5. Acceptabilité de la vaccination anti-HPV en France

Depuis la publication des premières recommandations vaccinales en France, la vaccination contre les virus HPV chez les jeunes filles a peiné à s'imposer, enregistrant des taux de couverture vaccinale parmi les plus bas d'Europe. Cette situation résulte principalement d'un défaut d'information et de sensibilisation, tant au sein des populations cibles (adolescents et jeunes adultes) que parmi les professionnels de santé.

Dans le cadre de la question qui est posée (opportunité du rattrapage vaccinal chez les 19-26 ans), **il est important d'aborder la question de l'acceptabilité des jeunes adultes vis-à-vis de la vaccination contre les virus HPV : ces personnes devenues majeures, ne sont plus dépendantes de l'accord et de l'autorisation parentale pour se faire vacciner, et peuvent donc décider par elles-mêmes de se faire vacciner ou non.**

Il s'avère que les études d'acceptabilité menées en France, qu'elles soient régionales ou nationales, ont porté sur la population des professionnels de santé, des jeunes filles et garçons, des parents, ainsi que des lycéens et étudiants. **Elles ne permettent toutefois pas de répondre à la question d'évaluation posée concernant l'acceptabilité du vaccin anti-HPV dans la population cible des sujets âgés de 19-26 ans.** Il s'agit donc, dans cette partie, d'examiner les données du baromètre santé de SpF, qui s'est intéressé à la population adulte des 18-75 ans, ainsi que celles des projets SLAVACO et ICOVAC⁶, qui ont porté sur la population adulte avec un focus sur les 18-26 ans.

4.5.1. Évolution des attitudes envers la vaccination anti-HPV en France

Comme analysé précédemment, bien que la vaccination soit recommandée depuis 2007, les taux de couverture vaccinale chez les adolescents demeurent aujourd'hui inférieurs aux objectifs fixés. Dans ce contexte, il est important de comprendre l'évolution des perceptions et des attitudes envers la vaccination contre les virus HPV au sein de la population française. À cet égard, divers outils de suivi et d'analyse sont mobilisés, allant des données nationales aux enquêtes spécifiques couvrant des populations cibles.

4.5.1.1. Les données du baromètre santé de SpF

Le Baromètre Santé 2023 de Santé publique France (7) révèle que 83,7 % des Français (de 18 à 75 ans) sont favorables à la vaccination en général, un taux stable depuis 2021 et supérieur à la période pré-Covid. Les avis « très favorables » (34,7 %) se redressent après une baisse en 2022. Pas de différence par sexe ou âge, mais un écart persiste selon le niveau d'études et les revenus : les moins diplômés et les plus précaires restent moins favorables, de même que les personnes vivant seules.

En 2023, près de 37 % des Français se déclarent réticents vis-à-vis de certaines vaccinations, un niveau stable par rapport à 2022 (36 %). Interrogés sur les vaccins qu'ils refusent, les 18-75 ans citent en premier lieu la vaccination contre la **Covid-19 (29 % des répondants opposés)**, suivie par la **grippe saisonnière (6 %)**, **l'hépatite B (4 %)** et les virus **HPV (3 %)**. S'agissant de la vaccination contre les virus HPV, la proportion de personnes défavorables était en diminution constante depuis 2014, atteignant un minimum de 2 % en 2022.

⁶ SLAVACO (Suivi Longitudinal des Attitudes à l'égard de la Vaccination contre le Covid-19 : 5 enquêtes réalisées entre l'été 2021 et l'été 2022) et ICOVAC (Impact de la COVID-19 sur la vaccination en France : 3 enquêtes réalisées en 2023 et 2024). Toutes ces enquêtes contenaient au moins un item portant sur les jugements sur la vaccination HPV.

Tableau 27 : Évolution des réticences à certaines vaccinations parmi l'ensemble des adultes de 18-75 ans résidant en France métropolitaine (en %), Baromètres de Santé publique France, 2010-2023 (7)

Année	Proportion de personnes défavorables à certaines vaccinations	Vaccination pour lesquelles les personnes déclarent être défavorables				
		Gripes saisonnières	Hépatite B / Hépatites	HPV	Covid-19	Toutes vaccinations
2010	53 %	11 %	10 %	< 1 %	-	2 %
2014	45 %	19 %	13 %	8 %	-	2 %
2016	42 %	15 %	13 %	6 %	-	2 %
2017	39 %	14 %	11 %	5 %	-	2 %
2020	33 %	14 %	7 %	4 %	2 %	2 %
2021	33 %	6 %	5 %	2 %	21 %	2 %
2022	36 %	3 %	4 %	2 %	25 %	1 %
2023	37 %	6 %	4 %	3 %	29 %	1 %

De façon générale, ces données montrent que les proportions actuelles de personnes défavorables restent nettement inférieures à celles relevées avant 2020, reflétant une amélioration de la part des adultes, au cours du temps, de leur perception à l'égard de ces vaccinations.

4.5.1.2. Analyse des enquêtes SLAVACO (2021-2022) et ICOVAC (2023-2024)⁷

Dans la population adulte (18 ans et plus)

Deux enquêtes ont été réalisées récemment dans le cadre des projets SLAVACO et ICOVAC-France (financements : ANRS-Maladies infectieuses émergentes), sur les attitudes des Français à l'égard de la vaccination contre les virus HPV depuis 2021, en faisant un focus spécifique chez les adultes de 18-26 ans. Les résultats sont présentés dans la Figure 12 ci-dessous.

Les enquêtes SLAVACO (2021-2022) et ICOVAC (2023-2024) révèlent une évolution positive significative des attitudes envers la vaccination contre les virus HPV au sein de la population française adulte (18 ans et plus). Entre juillet 2021 et l'été 2024, une tendance à la hausse du pourcentage de répondants ayant une opinion favorable envers le vaccin HPV a été observée, passant de 58 % à 75 %. Cette amélioration est particulièrement marquée entre mi-2022 et mi-2024, suggérant une « *normalisation* » croissante de la perception de cette vaccination.

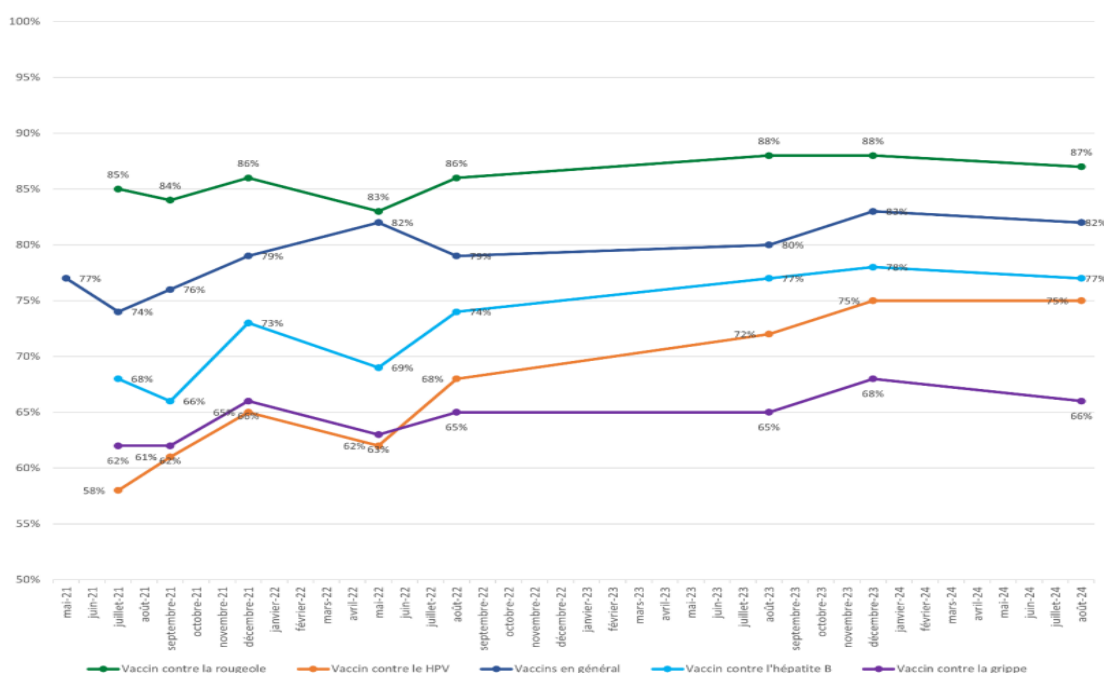


Figure 12 : Évolution des opinions favorables aux vaccins en général et à différents vaccins chez les adultes de 18 ans et plus (enquêtes COVIREIVAC, SLAVACO & ICOVAC, mai 2021-août 2024, N = 23 317) d'après Ward *et al.*, 2025 (116)

⁷ Cette synthèse a été réalisée à partir de la publication de Ward JK, Privault S, Doré A, Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Verger P, *et al.* Enquêtes SLAVACO & ICOVAC. Attitudes des Français à l'égard de la vaccination contre les HPV depuis 2021 et focus sur les 18-26 ans. Marseille: ORS PACA; 2025. <https://shs-vaccination-france.com/wp-content/uploads/2025/02/note-slavaco-icovac-022025.pdf> (116)

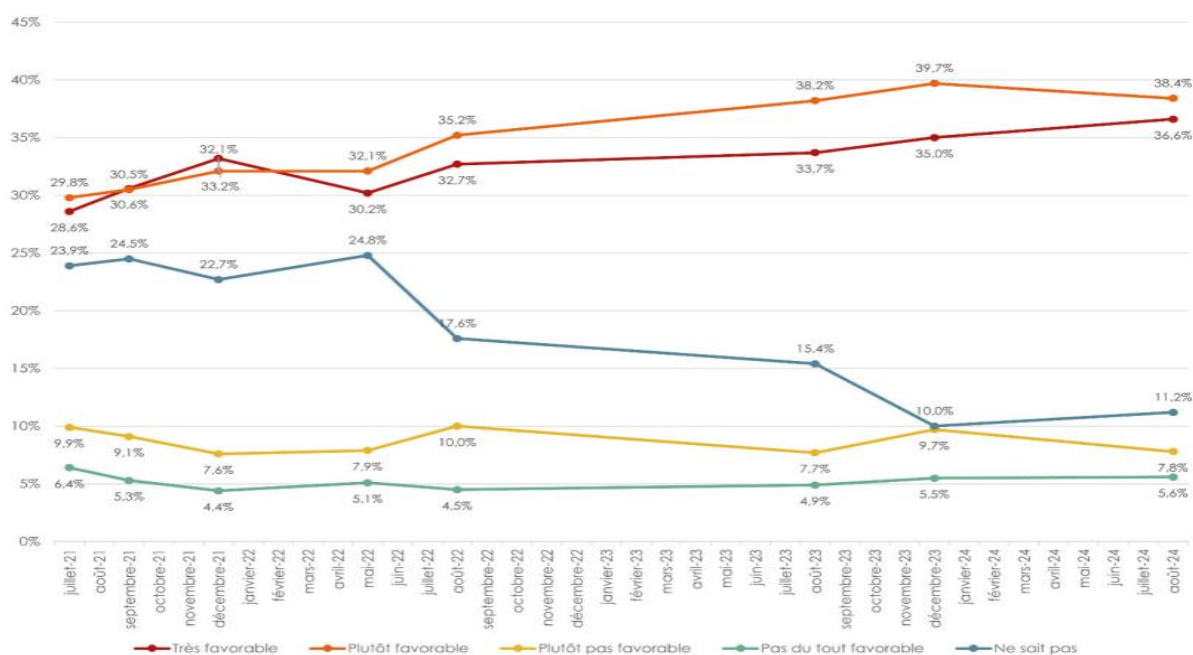


Figure 13 : Évolution des réponses à la question « Êtes-vous favorable au vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) ? » chez les adultes de 18 ans et plus (enquêtes SLAVACO & ICOVAC, juillet 2021-août 2024, N = 19 703 d'après Ward et al., 2025 (116))

À la question « Êtes-vous favorable au vaccin contre les papillomavirus humains », l'analyse des résultats selon l'âge montre une diminution des réponses « je ne sais pas » dans toutes les tranches d'âge, hommes et femmes. La large médiatisation de la vaccination contre les virus HPV à partir de l'été 2023, notamment avec l'annonce d'une campagne de vaccination au collège, a probablement contribué à ce recul de non-réponses, rappelant l'existence de cette vaccination aux publics moins concernés. De plus, la couverture médiatique et la mobilisation des professionnels de santé sur la campagne de vaccination scolaire ont pu convaincre une partie des indécis, souvent marqués par le passé par la controverse sur cette vaccination.

Des différences genrées dans les attitudes envers la vaccination contre les virus HPV sont notées : les hommes sont moins enclins à se prononcer contre, mais sont davantage indécis. Ces différences sont davantage marquées chez les répondants (hommes et femmes) plus âgés, qui présentent également les jugements les plus défavorables et ambivalents. Dans les enquêtes SLAVACO (2021-2022), dans toutes les tranches d'âge, une proportion importante d'hommes indécis et de femmes défavorables à cette vaccination est enregistrée. Dans les enquêtes ICOVAC (2023-2024), les différences genrées en termes d'indécision sont beaucoup plus prononcées après 50 ans.

Un gradient de perceptions en fonction du niveau de diplôme est également observé : les personnes moins diplômées ont tendance à être plus défavorables et surtout plus indécises vis-à-vis du vaccin HPV. Toutefois, ces différences sont moins marquées dans les enquêtes de 2023-2024 (ICOVAC) que dans celles de 2021-2022 (SLAVACO), ce qui pourrait témoigner d'une amélioration de l'information et de la sensibilisation à travers tous les niveaux d'éducation.

En conclusion, les récentes enquêtes SLAVACO et ICOVAC **témoignent d'une évolution positive des attitudes envers la vaccination contre les virus HPV au sein de la population française adulte**, avec **une hausse des opinions favorables**, une diminution de l'indécision et une atténuation des disparités liées à l'âge, au genre et au niveau d'éducation. Ces résultats encourageants soulignent l'importance de poursuivre les efforts de sensibilisation et d'information pour renforcer l'adhésion à la stratégie de prévention contre les cancers liés aux virus HPV.

Dans la population des adultes de 18-26 ans

Les jeunes adultes âgés de 18 à 26 ans représentent la population cible de la présente recommandation portant sur l'extension du rattrapage vaccinal à cette tranche d'âge. L'analyse des données issues des enquêtes SLAVACO (2021-2022) et ICOVAC (2023-2024) révèle des tendances significatives et quelques nuances au sein de ce groupe d'âge.

Contrairement à une idée reçue, les jeunes adultes de 18 à 26 ans ne manifestent pas une réticence particulièrement marquée à l'égard du vaccin HPV, comparativement à l'ensemble de la population française. **Il est même observé une amélioration plus prononcée de l'opinion favorable envers ce vaccin chez les 18-24 ans, comparés aux autres groupes d'âge, entre les deux séries d'enquêtes.** Concrètement, la proportion d'opinions favorables a connu une augmentation notable de 15 points de pourcentage chez les 18-24 ans depuis 2021, tandis que cette progression s'élève à 10 points pour les autres tranches d'âge. Cette évolution positive témoigne d'une perception changeante et d'une acceptation croissante du vaccin HPV chez les jeunes de cette classe d'âge.

Cependant, des disparités en fonction du genre au sein de cette tranche d'âge ont été observées. **Les femmes âgées de 18 à 26 ans ont tendance à exprimer une opinion plus défavorable à l'égard du vaccin HPV que les hommes du même âge.** Paradoxalement, elles se montrent également moins indécises. Cette observation reflète en partie une tendance plus large observée au sein de la population générale, où les hommes sont généralement moins enclins à exprimer une opposition ferme au vaccin, mais se montrent plus souvent indécis quant à leur position.

Un autre point important à souligner **est l'augmentation progressive de la proportion d'opinions défavorables au vaccin HPV avec l'âge, au sein même du groupe des 18-26 ans.** Dans l'enquête SLAVACO, cette proportion passe de 17,9 % chez les 18-20 ans à 22,9 % chez les 21-23 ans et à 24,8 % chez les 24-26 ans. Dans l'enquête ICOVAC, la proportion évolue de 6,9 % chez les 18-20 ans à 14,2 % chez les 21-23 ans et 14,5 % chez les 24-26 ans. Cette tendance suggère que les individus les plus jeunes de cette tranche d'âge ont pu bénéficier d'une exposition plus importante aux campagnes de sensibilisation et de vaccination contre les virus HPV durant leur adolescence, contrairement à leurs aînés qui ont potentiellement manqué ces opportunités de prévention.

Concernant le niveau d'éducation, bien que les données spécifiques aux 18-26 ans ne soient pas détaillées, il est raisonnable de supposer que le gradient de perceptions observé dans la population générale s'applique également à cette tranche d'âge. **Les personnes moins diplômées ont tendance à être plus défavorables, et surtout plus indécises, à l'égard du vaccin HPV.** Il est cependant important de noter que ces différences semblent s'être atténuées entre les enquêtes SLAVACO et ICOVAC, ce qui pourrait indiquer une amélioration de l'information et de la sensibilisation au sein de cette population, quel que soit son niveau d'éducation.

Les choix des sources d'information influencent également les opinions des 18-26 ans. **Ceux qui s'informent principalement via les réseaux sociaux sont moins favorables à la vaccination contre les virus HPV** (59,3 % de favorables) que ceux qui privilégient la télévision (66 % de favorables) ou la radio (69,2 % de favorables). Cependant, cette spécificité traduit surtout une forte tendance à l'indécision parmi les utilisateurs des réseaux sociaux, plutôt qu'une opposition marquée. Cette question n'a pas été incluse dans toutes les enquêtes ICOVAC, ce qui limite la possibilité de comparer ces tendances avec des données plus récentes.

L'enquête ICOVAC-2 a également interrogé les répondants sur leur soutien à la campagne de vaccination contre les HPV dans les collèges. **Les 18-26 ans se sont montrés globalement favorables à cette mesure** (72,4 % de favorables parmi ceux ayant des enfants à charge, 71,9 % parmi ceux sans enfants). Les hommes étaient légèrement moins favorables que les femmes (70,6 % contre 73,3 %).

Le niveau de diplôme influence également l'opinion : les diplômés de niveau bac+1/bac+2 sont les plus favorables (87,2 %), tandis que les moins diplômés sont les plus sceptiques (64,1 %). Enfin, la confiance dans les agences gouvernementales est un élément déterminant : 81,8 % des répondants ayant confiance dans ces agences soutiennent la vaccination en milieu scolaire, contre 70 % de ceux qui n'ont pas confiance.

L'amélioration de l'opinion favorable au vaccin HPV chez les 18-26 ans semble liée à la large couverture médiatique de la campagne de vaccination en milieu scolaire à l'été 2023. Cette médiatisation a vraisemblablement contribué à mieux informer et sensibiliser les jeunes adultes à cette problématique de santé publique, concourant à réduire l'indécision et à atténuer les réticences liées aux controverses passées. Ces éléments suggèrent qu'une campagne de rattrapage vaccinal ciblant cette tranche d'âge pourrait être bien accueillie.

Pour conclure, les jeunes adultes âgés de 18 à 26 ans se montrent globalement réceptifs à la vaccination contre les virus HPV, avec une tendance à l'amélioration de l'opinion favorable au fil du temps. Une extension du rattrapage vaccinal à cette tranche d'âge, assortie d'une prise en charge du coût du vaccin, pourrait potentiellement contribuer à améliorer la couverture vaccinale contre les virus HPV en France.

En France, le vaccin contre les virus HPV est longtemps resté à la fois méconnu et mal perçu par le public, malgré les recommandations des autorités sanitaires. Les campagnes en milieu scolaire ont permis d'améliorer son acceptabilité, sans pour autant effacer totalement les réticences initiales. **La perception de cette vaccination s'améliore aujourd'hui, avec une hausse des opinions favorables à l'égard de cette vaccination chez les adultes (de 18 ans et plus), passant de 58 % en 2021 à 75 % en 2024.**

Les résultats des enquêtes SLAVACO et ICOVAC menées chez les jeunes adultes (18-26 ans) montrent que **l'acceptation du vaccin s'est améliorée**, surtout dans la catégorie des sujets âgés de 18 à 24 ans. Des différences d'opinions subsistent cependant selon le genre ; les femmes étant plus souvent défavorables, mais moins indécises. Les personnes moins diplômées restent plus réticentes, bien que les écarts diminuent. La médiatisation liée au démarrage en 2023 de la campagne de vaccination scolaire dans les collèges a réduit l'indécision générale.

4.6. Aspects médico-économiques de la vaccination contre les virus HPV en France

Les évaluations économiques des programmes de rattrapage de la vaccination contre les virus HPV sont limitées à l'international et inexistantes en France⁸. De même, les études sur le coût global des maladies liées aux virus HPV sont peu nombreuses en France. La revue de la littérature a permis d'identifier six études médico-économiques réalisées à l'étranger ayant analysé l'efficacité des programmes de rattrapage de la vaccination anti-HPV, ainsi que trois études évaluant le coût de prise en charge des cancers liés aux virus HPV. Les caractéristiques de ces études sont résumées dans les **Tableau 28** et **Tableau 29**.

Avant d'examiner cette littérature médico-économique, il est pertinent de revenir sur le coût de prise en charge des maladies causées par les virus HPV et sur le fardeau économique global dans le contexte français. Une section supplémentaire est dédiée à la mortalité prématurée, aux incapacités et aux pertes de production liées au cancer du col de l'utérus (CCU).

4.6.1. Les études sur l'évaluation des coûts des maladies liées aux virus HPV en France (fardeau économique)

Les données disponibles sur l'évaluation des coûts des maladies liées aux virus HPV en France sont limitées. Quatre études ont été identifiées sur ce sujet. En outre, un travail interne d'extraction des données du PMSI a été réalisé (voir **Tableau 28**).

Tableau 28 : Caractéristiques des études françaises sur le coût global des maladies liées aux virus HPV

Etude	Pays	Type d'étude	Horizon temporel	Perspectives adoptée	Sources de données	Financement de l'industrie pharmaceutique
Borget <i>et al.</i> , 2011 (117)	France	ACM	1 an	Payeur	PMSI+INCa	Sanofi Pasteur MSD
Monsonégo <i>et al.</i> , 2007 (118)	France	ACM	1 an	Payeur+ Sociétale	PMSI+NGAP	Sanofi Pasteur MSD
Abramowitz <i>et al.</i> , 2018 (119)	France	ACM	3 ans	Payeur	PMSI	MSD Vaccins
HAS, 2025	France	ACM	2017-2023 (HPV) 2023 (Autres cancers HPV-induits)	Payeur	PMSI (Scan-Santé-ATIH)	Non
Asterès, 2020 (120)	France	Coûts indirects (pertes de production)	1 an	Sociétale	Données locales	Non (Financement INCa)

L'étude de **Borget *et al.* en 2011 (117)**, fondée sur les données du PMSI et de l'INCa, a été conduite afin d'estimer les coûts imputables au cancer du col de l'utérus, aux cancers de la vulve et du vagin, au cancer anal et au cancer du pénis pour l'année 2006, ainsi qu'aux cancers de la tête et du cou (cavité orale, oropharynx/pharynx et larynx) pour l'année 2007. Dans un premier temps, les auteurs

⁸ Une étude a été réalisée par l'INCa en 2019, intitulée « Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France. Rapport d'analyse » (44). Cette étude propose une modélisation des effets anticipés de la vaccination contre les HPV, en se focalisant sur l'impact d'une hausse de la couverture vaccinale en France, tant sur le plan sanitaire qu'économique, dans le contexte de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

ont évalué les coûts de prise en charge de ces cancers toutes causes confondues. Dans un second temps, les coûts spécifiquement attribuables aux cancers induits par le HPV ont été estimés à partir des fractions attribuables issues d'études européennes et internationales. L'analyse a été réalisée du point de vue du payeur, en intégrant les coûts liés aux hospitalisations, aux soins ambulatoires et aux indemnités journalières.

Les résultats indiquent un coût global de **619,4 millions d'euros** pour les six cancers étudiés (hospitalisations, soins ambulatoires et indemnités journalières inclus). Parmi ceux-ci, **les cancers attribuables au HPV** représenteraient un coût estimé à **239,7 millions d'euros**. Chez **les hommes**, ces coûts atteignent **107,2 millions d'euros**, en grande partie en raison **des cancers de la tête et du cou** (94,6 millions d'euros). Pour **les femmes**, les coûts s'élèvent à **132,5 millions d'euros**, le cancer invasif du **col de l'utérus** étant le principal contributeur (**83,9 millions d'euros**).

Les cancers attribuables aux génotypes **HPV 16 et 18** représentent, à eux seuls, un coût global estimé à **203,7 millions d'euros**, répartis entre 95,4 millions chez les hommes et 108,3 millions chez les femmes.

Après ajustement sur la base de l'indice des prix à la consommation de l'INSEE, **le coût global** pour l'année 2023 serait estimé à **320,8 millions d'euros**. Chez **les hommes**, ces coûts atteindraient **143 millions d'euros**. Pour **les femmes**, ils s'élèveraient à **177,4 millions d'euros**, dont **112,3 millions** imputables au cancer du col de l'utérus.

L'étude de **Monsonégo et al. en 2007** (118) a évalué, quant à elle, l'incidence et les coûts de traitement des verrues génitales chez les femmes consultant leur gynécologue en 2005. Cette étude prospective observationnelle a été menée auprès d'un échantillon représentatif de 212 gynécologues en France, qui ont inclus 263 patientes. L'incidence annuelle en France a été estimée à 228,9 cas pour 100 000 femmes âgées de 15 à 65 ans, correspondant à 47 755 cas annuels pris en charge par les gynécologues. Le coût moyen de traitement s'est élevé à 482,7 euros du point de vue de la société et à 342,4 euros du point de vue de l'Assurance maladie. Le coût médical direct annuel de la prise en charge des patientes présentant des condylomes acuminés par les gynécologues a été estimé à 23,05 millions d'euros, dont 16,35 millions d'euros pris en charge par l'Assurance maladie. A noter qu'il n'existe pas d'estimation française de ce coût de traitement pour les hommes.

Après actualisation selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE, **le coût global** s'élève en 2023 à **34 millions d'euros** pour la société et à **24 millions d'euros** du point de vue de l'Assurance maladie.

Abramowitz et al. en 2018 (119) en utilisant la base de données du PMSI et les données de l'Assurance maladie, ont évalué la prévalence et l'incidence des patients avec un diagnostic hospitalier de cancer lié aux virus HPV, sur l'année 2013, et ont estimé les coûts liés à leur prise en charge sur une période de suivi de 3 ans (2011-2013) après le diagnostic. La fraction attribuable a été tirée de l'étude de Shield et al. en 2018 (38), avec une analyse complémentaire pour mieux préciser la répartition de l'ensemble des cancers.

Les coûts sont exprimés en euros (€), pour l'année 2018, après une réévaluation selon l'indice des prix à la consommation publié par l'INSEE. La perspective adoptée est celle du payeur, incluant les coûts d'hospitalisation, des soins ambulatoires et des indemnités journalières.

Les résultats de l'étude révèlent que les cancers étudiés ont engendré un coût total de **511 millions d'euros** sur trois ans pour l'Assurance Maladie. Cette évaluation montre que les **hospitalisations** représentent la part majoritaire des dépenses (**352,1 M€, soit 68,9 %**), suivies des **soins de ville** (**126,7 M€, 24,8 %**) et des **indemnités journalières** (**32,2 M€, 6,3 %**).

Une analyse des **cancers attribuables spécifiquement au HPV** révèle un coût global de **209 millions d'euros**, dont près de la moitié (**103 millions**) est imputable au **cancer du col de l'utérus**. Les cancers vulvaires et vaginaux représentent 5 millions d'euros, le cancer anal 38 millions d'euros, et les cancers de la tête et du cou 63 millions d'euros.

Au niveau individuel, les coûts moyens sur trois ans varient sensiblement selon la localisation cancéreuse. Les hospitalisations oscillent entre **17 047€** pour les cancers anaux féminins et **23 450€** pour les cancers ORL masculins. En intégrant l'ensemble des postes de dépenses (hôpital, ville et indemnités), la prise en charge complète s'échelonne de **30 037€ à 40 591€** par patient.

Par ailleurs, l'étude confirme que les dépenses sont particulièrement concentrées lors de la première année de prise en charge (60 à 70 %), les hospitalisations absorbant alors l'essentiel des ressources.

En ajustant ces coûts à l'aide de l'indice des prix à la consommation de l'INSEE, le **coût global en 2023 serait estimé à 222 millions d'euros**, dont **110 millions pour le cancer du col de l'utérus**. Les 112 millions restants correspondent aux autres cancers induits par le HPV.

4.6.2. Analyse des données du PMSI pour les cancers HPV-induits

Du fait des données de coût limitées dans la littérature, et afin d'obtenir une analyse plus fine des coûts engendrés en France par les maladies liées aux virus HPV, une analyse du PMSI sur les séjours hospitaliers⁹ (liés à un cancer HPV-induit), a été réalisée par les services de la HAS sur les données recueillies pour l'année 2023.

Tous les séjours hospitaliers avec un diagnostic principal ou associé de cancer HPV-induit, ont été inclus. Au préalable, le codage d'un diagnostic est indispensable pour le classement du séjour dans un GHM (Groupe Homogène de Malades¹⁰) correspondant aux différents cancers sélectionnés. Cela permet d'identifier l'ensemble des séjours pour un même diagnostic sur l'année 2023 et de valoriser les séjours en fonction du statut de l'établissement, qu'il soit public ou privé.

La valorisation des séjours a été analysée pour chaque type de cancer. La méta-analyse publiée (38), a permis d'attribuer le type et la part de chaque cancer HPV-induit, et les coûts de valorisation ont été imputés en fonction de la fraction déterminée par cette étude.

Le tableau 29 présente les codes CIM-10 retenus pour l'identification des cancers potentiellement liés au HPV et la fraction attribuable à ces cancers. Il s'appuie sur l'exploitation des données du PMSI disponibles sur la base ScanSanté de l'ATIH, permettant l'identification et la valorisation des séjours hospitaliers associés à ces pathologies.

⁹ Un séjour correspond à une admission dans une unité médicale d'hospitalisation en MCO et qui a donné lieu à la production d'un résumé d'unité médicale (RUM) lors de la sortie de l'UM.

¹⁰ Le GHM est une classification médico-économique des hospitalisations. Cela regroupe les prises en charge de même nature médicale et économique.

Tableau 29 : Liste des codes CIM-10 sélectionnés pour l'identification des cancers potentiellement liés aux virus HPV et la fraction attribuable aux virus HPV* d'après Shield et al., 2018 (38)

Site anatomique du cancer	Localisation	Code CIM 10	Fraction attribuable aux HPV*
Cancers gynécologiques	Cancer du col de l'utérus	C53: <i>Malignant neoplasm of cervix uteri</i> (C53.0, C53.1, C53.9)	100 %
	Cancer de la vulve	C51: <i>Malignant neoplasm of vulva</i> (C51.0, C51.1, C51.2, C51.9)	23 %
	Cancer du vagin	C52: <i>Malignant neoplasm of vagina</i>	23 %
	Cancer du pénis	C60 : <i>Malignant neoplasm of penis</i>	26,8 %
Cancer anal	Cancer anal	C21: <i>Malignant neoplasm of anus and anal canal</i> (C21.0, C21.1, C21.2)	91,3 %
Cancer de la tête et du cou	Cancer de la cavité buccale	C00: <i>Malignant neoplasm of lip</i> (C00*)	4 %
		C02: <i>Malignant neoplasm of other and unspecified</i>	
		<i>parts of tongue</i> (C02.0, C02.1, C02.2, C02.3)	
		C03: <i>Malignant neoplasm of gum</i> (C03*)	
		C04: <i>Malignant neoplasm of floor of mouth</i> (C04*)	
		C05: <i>Malignant neoplasm of palate</i> (C05.0)	
		C06: <i>Malignant neoplasm of other and unspecified</i>	
		<i>parts of mouth</i> (C06*)	
	Cancer de l'oropharynx	C01: <i>Malignant neoplasm of base of tongue</i> (C01*)	34,2 %
		C02: <i>Malignant neoplasm of other and unspecified</i>	
		<i>parts of tongue</i> (C02.4)	
		C05: <i>Malignant neoplasm of palate</i> (C05.1, C05.2)	
		C09: <i>Malignant neoplasm of tonsil</i> (C09*)	
		C10: <i>Malignant neoplasm of oropharynx</i> (C10*)	
	Cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx non spécifié	C02: <i>Malignant neoplasm of other and unspecified parts of tongue</i> (C02.8, C02.9)	4 %
		C05: <i>Malignant neoplasm of palate</i> (C05.8, C05.9)	4 %

Dans un premier temps, l'analyse a porté sur les données du PMSI, concernant spécifiquement le cancer du col de l'utérus, avant d'être étendue aux autres cancers induits par le HPV. La totalité du rapport, détaillant l'exploitation des données du PMSI sur les autres cancers HPV-induits, en vue de leur valorisation, est présentée en **Annexe 4**.

4.6.2.1. Focus sur le CCU

Une analyse des séjours hospitaliers, à partir des données du PMSI, a été réalisée sur les données extraites entre 2014 et 2023, à partir de la base ScanSanté de l'ATIH. Tous les séjours avec un diagnostic principal ou associé codé en C53 (« tumeur maligne du col de l'utérus ») qui ont eu lieu dans les secteurs public et privé, ont été sélectionnés.

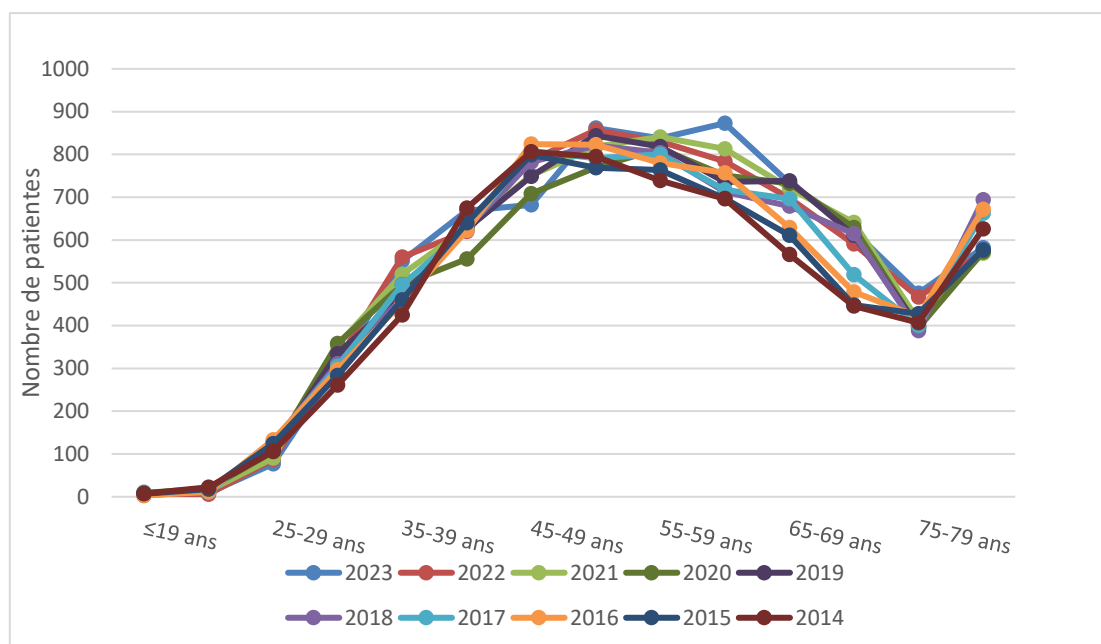


Figure 14 : Évolution, par classe d'âge, du nombre de patientes ayant eu un CCU entre 2016 et 2023, Source : ScanSanté, extraction janvier 2025

En 2023, le nombre de patientes diagnostiquées avec un CCU atteignait 7 179 cas, contre 6 577 en 2014, soit une augmentation de 11 % sur cette période. La plus forte progression annuelle a été enregistrée entre les années 2015 et 2016, avec une hausse de 4,2 %, tandis que les années marquées par la pandémie de Covid-19 ont montré des variations de +3,83 % entre 2020 et 2021 et de -2,52 % entre 2019 et 2020. Pour les autres périodes, les évolutions annuelles du nombre de patientes oscillaient entre 0,75 % et 1,2 %.

En analysant la répartition par âge, une augmentation notable du nombre de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus est observée **dans les tranches d'âge de 45 à 65 ans**, ainsi qu'au-delà de 75 ans, quelle que soit l'année. Cette répartition suit une tendance similaire à celle de l'incidence et de la mortalité par âge (cf. 3.4 partie fardeau épidémiologique). Cela montre l'impact des groupes d'âge spécifiques sur la fréquence des hospitalisations, avec une concentration accrue dans les tranches d'âge les plus touchées par la maladie.

En 2023, le nombre de séjours associés à un diagnostic de cancer du col de l'utérus s'élevait à 60 904, contre 56 834 en 2014, ce qui représente une hausse de 7 % sur cette période. La progression la plus marquée entre deux années a été observée entre 2015 et 2016, avec une augmentation de 8,5 %. Entre 2020-2021 et 2022-2023, le nombre de séjours a connu des hausses respectives de 5,89 % et 1,15 %. En revanche, pour les autres périodes, une diminution du nombre de séjours entre deux années a été constatée.

Depuis 2017, le coût total des séjours pour les tumeurs malignes du col de l'utérus a augmenté de 69 %, passant de presque 60 millions d'euros à plus de 100 millions d'euros en 2023.

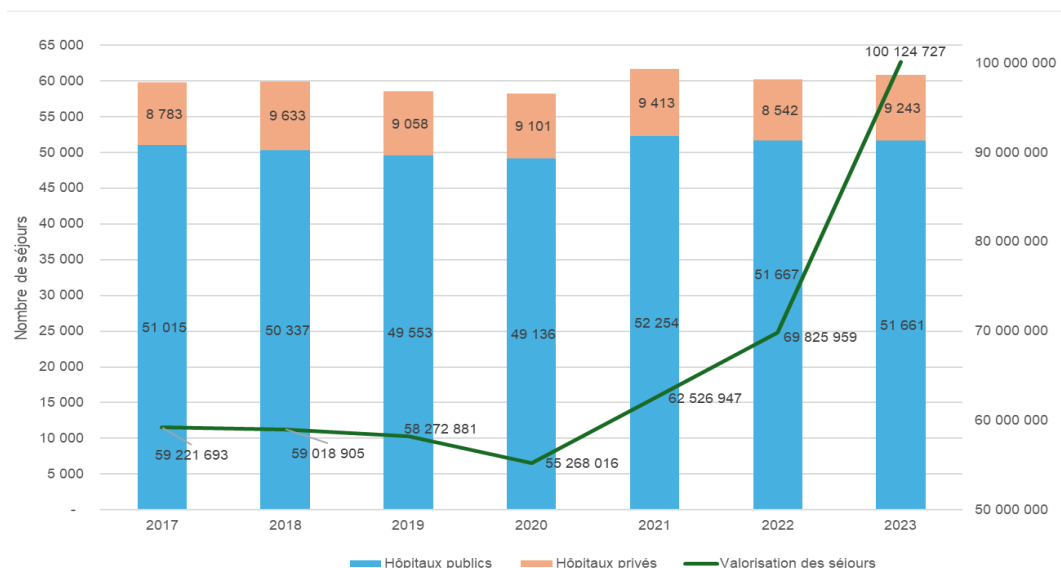


Figure 15 : Évolution du nombre de séjours hospitaliers, pour tumeur maligne du col de l'utérus, selon le secteur de l'établissement et la valorisation entre 2017 et 2023, Source : ScanSanté, extraction janvier 2025

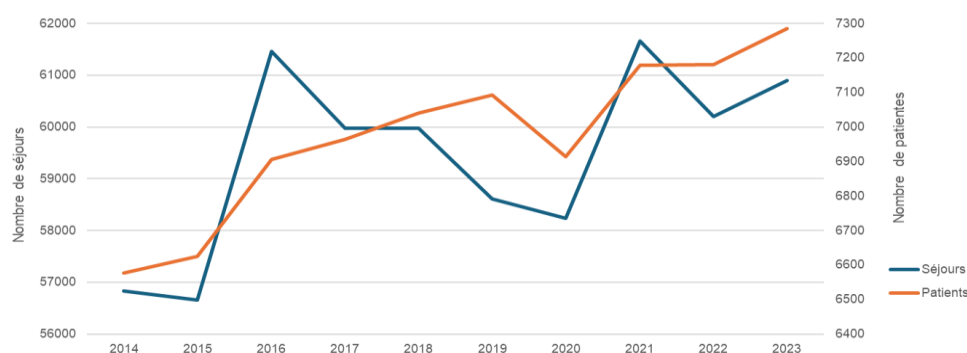


Figure 16 : Évolution du nombre de séjours et du nombre de patientes entre 2014 et 2023, Source : ScanSanté, extraction janvier 2025

Le coût global des séjours hospitaliers pour CCU a baissé entre 2017 et 2020 avant de remonter à partir de l'année 2021. Le taux de croissance annuel moyen sur la période était de 7,8 %.

Il est à noter une tendance générale à la hausse du coût moyen par séjour, ainsi que du coût moyen par patient entre 2017 et 2023. Une augmentation importante est constatée à partir de 2021 pour le coût moyen par séjour, passant de 1 013,95 euros en 2021 à 1 643,98 euros en 2023, ce qui représente une hausse de 62 %. Bien qu'il ait fluctué tout au long de la période, le coût moyen par patient a enregistré une forte augmentation entre 2022 et 2023, passant de 9 723,71 euros à 13 742,07 euros, soit une hausse de près de 42 %.

4.6.2.2. Estimation du nombre de décès prématurés, des incapacités dues au cancer du col de l'utérus et les pertes de production en France

Le cancer du col de l'utérus représente une cause importante de mortalité prématurée et de morbidité en France. Afin d'évaluer l'impact de cette pathologie, des estimations détaillées du nombre de décès prématurés, ainsi que des années vécues avec une incapacité (DALYs) liées à cette maladie ont été réalisées. Le Tableau 30 fournit les estimations sur le fardeau associé au cancer du col de l'utérus.

Tableau 30 : Décès prématurés et incapacités dus au cancer du col de l'utérus en France en 2021

Indicateur	Nombre d'années (IC à 95 %)
Nombre d'années en bonne santé perdues dues au cancer du col de l'utérus (DALYs)*	40 212
	(36 269-44 264)
Nombre d'années de vie perdues (mortalité prématurée) dues au cancer du col de l'utérus (YLLs)**	38 392
	(34 487-42 224)
Nombre d'années de vie vécues dans l'incapacité dues au cancer du col de l'utérus (YLDs)***	1 820
	(1 295-2 445)

*DALYs (95% UI): estimated disability adjusted life years

**YLLs (95% UI): years of life lost

***YLDs (95% UI): estimated years lived with disability

Source : extraites de la base de données de l'IHME : *Global Burden of Disease 2021* <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>

Les DALYs (années de vie ajustées sur l'incapacité) sont utilisés pour évaluer l'impact d'une maladie en termes d'années de vie perdues. Une année peut être perdue en raison d'une mortalité prématurée ou en raison d'une incapacité (morbidité). **En 2021, les DALYs liés au cancer du col de l'utérus s'élevaient à 40 212 années.** Lorsque l'on décompose les DALYs en mortalité prématurée et en nombre d'années de vie vécues avec une incapacité, la proportion de la mortalité prématurée et de l'incapacité dans les DALYs en 2021 était de 95,4 % et 4,6 %, respectivement.

Une étude française (120), prenant en compte un plus grand nombre de cancers, a montré un impact considérable sur l'espérance de vie. En effet, ces cancers ont entraîné la perte de plus de 2,3 millions d'années de vie en 2017. Près de la moitié de ces pertes sont attribuables à seulement quatre types de cancers : poumon, sein, pancréas et colorectal. Le cancer du poumon se démarque particulièrement avec environ 560 000 années de vie perdues à lui seul.

En moyenne, les personnes décédées d'un cancer avant l'âge de la retraite perdent 16 années de vie. Cependant, cette moyenne masque des disparités importantes entre les différents types de cancers. **Par exemple, le cancer du col de l'utérus entraîne une perte moyenne de 25 années de vie**, tandis que les cancers du système nerveux central réduisent l'espérance de vie de 23 ans en moyenne.

Les pertes de production liées au cancer du col de l'utérus, selon la même étude, sont estimées à **193,9 millions d'euros en 2017** en appliquant la méthode des flux de revenus actualisés¹¹, et à **8,14 millions d'euros** en utilisant la méthode des coûts de friction¹². Ces deux montants ne s'additionnent pas. L'étude en question présente les deux méthodes pour offrir une vision complète des impacts économiques du CCU.

Ces chiffres soulignent l'importance de la prévention et du dépistage précoce pour réduire l'impact des cancers sur la longévité et la qualité de vie de la population. Les évaluations menées jusqu'à présent révèlent également un fardeau économique significatif des cancers potentiellement liés au HPV en

¹¹ L'approche des « flux de revenus actualisés » mesure l'ensemble de la richesse produite par un individu s'il n'était pas décédé précocement d'un cancer.

¹² Cette méthode s'intéresse aux pertes de production relatives à l'arrêt maladie d'un employé. Elle se fonde sur trois éléments : le nombre d'arrêts de travail, la durée moyenne de friction découlant d'un arrêt de travail et la perte de production liée à l'absence d'un employé.

France. Ces données sont importantes pour évaluer l'impact potentiel des stratégies préventives, notamment la vaccination anti-HPV, qui sera abordé dans la section suivante.

Les études françaises disponibles sur l'évaluation du fardeau économique des cancers HPV-induits, bien que peu nombreuses, montrent **un fardeau économique important**, avec des coûts globaux actualisés (hospitalisations, soins ambulatoires et indemnités journalières) **estimés entre 222 et 320,8 millions d'euros pour l'année 2023**.

L'analyse des données du PMSI a permis de chiffrer le coût du cancer du col de l'utérus en France, qui était estimé d'après de précédentes études, entre **110 et 112,6 millions d'euros**, un montant très proche des 100,1 millions d'euros de coût de séjours hospitaliers, calculés à partir des données du PMSI pour 7 286 patientes hospitalisées sur l'année 2023 pour tumeurs malignes du col de l'utérus.

En termes d'années de vie perdues, le cancer du col de l'utérus a engendré, en 2021, 40 212 années de vie en bonne santé perdues (incapacité et mortalité prématurée), dont 96 % en raison de la mortalité prématurée.

Au total, d'après une étude française, les cancers HPV-induits en France ont entraîné la perte de 2,3 millions d'années de vie en 2017. Les pertes de production liées au cancer du col de l'utérus sont estimées à 193,9 millions d'euros, ou à 8,14 millions d'euros, selon que l'on adopte la méthode des flux actualisés ou l'approche par les coûts de friction.

4.6.3. Les évaluations médico-économiques relatives au programme de rattrapage vaccinal anti-HPV

La section ci-dessous s'intéresse aux aspects coût-efficacité des programmes de rattrapage vaccinal contre les virus HPV. La recherche documentaire a permis d'identifier six études réalisées à l'international, dans des pays développés, portant spécifiquement sur l'efficacité des programmes de rattrapage vaccinal contre les virus HPV, objet de la présente recommandation. Le cadre PICOTS (Population, Intervention, Comparaison, Outcome, Timeframe, Study) est détaillé dans le **Tableau 31**.

Tableau 31 : Critères d'inclusion pour la recherche documentaire

Catégorie	Critères d'inclusion
Population	Adultes*
Interventions / comparateurs	Extension de la vaccination HPV par un vaccin nonavalent**
Résultats	Résultats d'efficacité
Type d'étude	ACE, ACU
Langue	Français et Anglais***
Date de publication	Entre 2018 et 2025
Zone géographique	Pays développés (Union Européenne, Royaume-Uni, Amérique du Nord et Australie)

*Aucune étude portant sur la population des jeunes hommes et femmes âgés de 18 à 26 ans n'a été identifiée. Cependant, des études ont été menées soit sur les jeunes hommes (HSH ou non HSH), soit sur les jeunes filles.

**Une étude néerlandaise portant sur les 18-26 ans a été incluse, bien que l'évaluation concerne le vaccin bivalent.

*** Les deux études de l'agence suédoise de santé publique, publiées en suédois, ont été traduites en français et intégrées dans ce rapport.

Parmi les six études retenues, deux concernent un rattrapage vaccinal sans distinction de genre, deux portent uniquement sur un rattrapage vaccinal chez les hommes, une uniquement chez les femmes, et une chez les hommes hétérosexuels et chez les HSH.

Un aperçu détaillé des caractéristiques des évaluations médico-économiques incluses est présenté dans le **Tableau 32** :

Tableau 32 : Caractéristiques des études médico-économiques incluses

Caractéristiques	Chesson <i>et al.</i> , 2018 (121)	Daniels <i>et al.</i> , 2021 (122)	Simons <i>et al.</i> , 2022 (123)	Palmer <i>et al.</i> , 2024 (124)	Folkhälsomyndigheten, 2024 (125)	Folkhälsomyndigheten, 2024 (126)
Type de publication	Article de recherche (évalué par les pairs)	Article de recherche (évalué par les pairs)	Article de recherche (évalué par les pairs)	Article de recherche (évalué par les pairs)	Publication institutionnelle	Publication institutionnelle
Pays	Etats-Unis	Etats-Unis	Pays-Bas	Pays-Bas	Suède	Suède
Type d'analyse	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU
Perspective	Payeur	Payeur	Payeur	Payeur	Sociétale	Sociétale
Horizon temporel	100 ans	100 ans	95 ans	100 ans	100 ans	100 ans
Taux d'actualisation	3 %	3 %	1,5 % (résultats) - 4 % (coûts)	1,5 % (résultats) - 4 % (coûts)	3 %	3 %
Intervention	Vaccination par le 9vHPV (Gardasil 9)	Vaccination par le 9vHPV (Gardasil 9)	Vaccination par le 2vHPV (Cervarix)	Vaccination par le 9vHPV au lieu du 2vHPV	Vaccination par les 2vHPV, 4vHPV et 9vHPV	Vaccination par les 2vHPV, 4vHPV et 9vHPV
Stratégie de référence	Femmes : 12 - 26 ans Hommes : 12 - 21 ans	Femmes : 12 - 26 ans Hommes : 12 - 21 ans	Filles : 12 à 16 ans	Femmes et hommes de 9 à 26 ans avec le 2vHPV	Absence de vaccination	Absence de vaccination
Comparateurs	Vaccination des hommes de 22 à 26 ans	Vaccination des hommes et des femmes jusqu'à 45 ans	Vaccination des hommes : 12-14 ans, 12-16 ans, 12-26 ans	Vaccination des hommes et des femmes jusqu'à 26 ans avec le 9vHPV	Hommes : 17 à 19 ans, 17 à 26 ans et 17 à 30 ans HSH : 17 à 26 ans et 17 à 45 ans	Vaccination des femmes de 18 à 26 ans
Type de modélisation	Modèle de transmission dynamique	Modèle de transmission dynamique	Modèle statique Markovien	Modèle de transmission dynamique	Modèle de transmission dynamique	Modèle de transmission dynamique
Source des données d'efficacité et	95 % (hypothèse) Vie entière	Essais cliniques Vie entière	Essai clinique PATRICIA du 2vHPV Vie entière	Essais cliniques Vie entière	90 % (hypothèse) Vie entière	90 % (hypothèse) Vie entière

durée de protection						
Coût par dose	522 \$ US (3 doses y compris coût de l'administration)	140,57\$ US	50 €	2vHPV (118,11€) 9vHPV (139,95€)	2vHPV et 4vHPV (75€) 9vHPV 131€)	2vHPV et 4vHPV (75€) 9vHPV 131€)
RDCR	228 800 \$ par QALY (scénario élargi)	256 000 \$ par QALY (jusqu'à 45 ans)	32 256 € par QALY (jusqu'à 26 ans)	40 331 € par QALY (avec rattrapage)	18 585 € - 50 828 € par QALY (selon vaccin et cohorte)	17 385 € - 26 078 € par QALY (selon vaccin)
Conclusions	Résultats nuancés ; extension aux hommes jusqu'à 26 ans peu coût-efficace	Rattrapage jusqu'à 34 ans coût-efficace ; jusqu'à 45 ans bénéfique mais moins efficient	Rattrapage jusqu'à 26 ans coût-efficace avec seuils élevés (50 000 €/QALY)	9vHPV avec rattrapage coût-efficace (dans les seuils néerlandais)	Stratégie dominante* pour les HSH ; coût-efficacité variable pour les hommes hétérosexuels	Vaccination coût-efficace pour les femmes (coûts inférieurs au seuil suédois)
Financement de l'industrie pharmaceutique	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non

*Dominant : coûts < bénéfices nets

4.6.3.1. La littérature internationale sur les bénéfices attendus des programmes de rattrapage vaccinal HPV et leur efficience

La revue de la littérature sur l'évaluation médico-économique des programmes de rattrapage vaccinal anti-HPV révèle un manque d'études dans la cohorte d'âge des sujets de 18 ans et plus. **Au total, six études ont été identifiées, toutes réalisées dans des pays développés notamment aux Etats-Unis, aux Pays-Bas et en Suède.** Une synthèse des principales conclusions de ces travaux est présentée, ainsi qu'une analyse de la transposabilité de leurs résultats au contexte français.

1) L'étude de Chesson *et al.* en 2018 (121) et Daniels *et al.* en 2021 (122) conduites aux Etats-Unis

L'objectif de l'étude de Chesson *et al.* en 2018 (121) était d'évaluer l'impact sur la santé publique et le rapport coût/efficacité de l'harmonisation des recommandations de vaccination pour les filles et les garçons en augmentant l'âge maximal recommandé pour la vaccination de rattrapage des garçons de 21 à 26 ans. L'étude s'appuie sur un modèle médico-économique pour évaluer deux stratégies de vaccination contre les virus HPV. Deux stratégies ont été analysées : la première cible les filles de 12 à 26 ans et les garçons de 12 à 21 ans avec l'utilisation du vaccin 9-valent (9vHPV), et la deuxième élargit le rattrapage vaccinal aux jeunes hommes jusqu'à 26 ans.

L'analyse a comparé ces deux stratégies en termes de coût-efficacité. De plus, elle évalue l'efficience économique d'un programme de vaccination par rapport à une situation hypothétique sans aucune vaccination. Un modèle dynamique, déjà publié, a été élargi pour inclure les cinq types supplémentaires de virus HPV prévenus par le vaccin 9vHPV. Les données de couverture vaccinale et de coûts ont été mises à jour. De plus, le modèle a été simplifié, ce qui le distingue des autres modèles plus complexes dans la littérature. L'évaluation des coûts a été effectuée selon la perspective payeur, prenant en compte tous les coûts médicaux directs évités grâce à la vaccination. Un horizon temporel de 100 ans a été choisi, avec l'hypothèse que le programme de vaccination resterait en vigueur durant cette période.

Les résultats de la modélisation montrent que selon les hypothèses de couverture de base, environ 1 449 200 cancers associés aux virus HPV seraient évités sur 100 ans dans le scénario de comparaison. Ce scénario comprend la vaccination systématique par le vaccin 9vHPV des filles et garçons de 12 ans, avec un rattrapage jusqu'à 26 ans pour les femmes et 21 ans pour les hommes, par rapport à l'absence de vaccination. Le scénario élargi, incluant les hommes jusqu'à 26 ans, éviterait 6 200 cancers supplémentaires sur 100 ans par rapport au scénario de comparaison.

Par ailleurs, sur 100 ans, le scénario de comparaison entraînerait des coûts d'environ 19,2 Mds \$ et un gain de 1,2 million de QALYs, par rapport à l'absence de vaccination. Le scénario élargi engendrerait des coûts supplémentaires d'environ 1,5 Mds \$ et un gain de 6 000 QALYs sur 100 ans, par rapport au scénario de comparaison. Le coût par QALY gagnée dans le scénario de comparaison était de 16 600 \$ (par rapport à l'absence de vaccination). Le scénario élargi coûterait environ **228 800 \$ par QALY gagnée par rapport au scénario de comparaison.**

En conclusion, l'analyse coût-efficacité de l'extension de la vaccination aux hommes présente des résultats nuancés. Les ratios obtenus ne permettent pas de recommander fermement cette stratégie d'un point de vue économique, sans pour autant l'exclure totalement. L'étude révèle une large gamme de résultats plausibles, qui pourrait même sous-estimer l'incertitude réelle en raison des limitations du modèle utilisé.

2) Dans ce même contexte, l'étude menée par Daniels et al. en 2021 (122), a analysé les effets sur la santé publique, ainsi que le rapport coût/efficacité d'une extension de la vaccination de rattrapage pour les hommes et les femmes jusqu'à 45 ans, en comparaison avec la situation en vigueur « dite *statu quo* » (recommandations de l'ACIP avant juin 2019).

Le scénario de base a comparé deux stratégies :

1. « *Statu quo* » : vaccination systématique des jeunes de 11 à 12 ans, avec rattrapage vaccinal pour les femmes âgées de 13 à 26 ans et pour les hommes âgés de 13 à 21 ans ;
2. Rattrapage élargi : élargissement des recommandations de rattrapage vaccinal pour inclure les hommes et les femmes âgés de 13 à 45 ans.

À l'aide d'un modèle dynamique validé, les auteurs ont estimé l'impact d'une stratégie élargie de vaccination sur une période de 100 ans, en prenant en compte la transmission du virus, le dépistage, les traitements et les coûts associés.

Les résultats de la modélisation indiquent que l'extension du rattrapage jusqu'à 45 ans aurait permis d'éviter environ 37 856 cas de cancer et 10 698 décès supplémentaires, ainsi que plus de 1,7 million de cas de condylomes génitaux et 314 468 lésions précancéreuses (CIN 2/3). En termes de coût-efficacité, le RDCR pour un rattrapage jusqu'à 45 ans s'élevait à 256 000 \$/QALY, tandis qu'une extension plus modérée (jusqu'à 34 ans) restait sous le seuil de coût-efficacité avec un RDCR de 107 000 \$/QALY.

L'analyse a également révélé que la recommandation de l'ACIP de juin 2019 (rattrapage jusqu'à 26 ans pour les deux sexes) était dominée par une extension à 29 ans (RDCR de 103 000 \$/QALY). Les résultats étaient sensibles aux hypothèses sur l'utilité, le taux d'actualisation et la couverture vaccinale, mais restaient globalement robustes aux variations des coûts de traitement et de la couverture vaccinale.

En conclusion, ces résultats indiquent que le rattrapage vaccinal, élargi aux hommes et aux femmes âgés jusqu'à 45 ans pourrait apporter des bénéfices significatifs en matière de santé publique et ce, dans tous les groupes d'âge concernés. Cette stratégie pourrait être considérée comme coût-efficace pour la vaccination des hommes et des femmes jusqu'à 34 ans, ainsi que pour celle des femmes jusqu'à 45 ans.

3) L'étude de Simons et al. en 2022 (123) et Palmer et al. en 2024 (124) menées aux Pays-Bas

L'étude de **Simons et al. en 2022 (123)** a évalué le rapport coût/efficacité du programme de rattrapage vaccinal contre les virus HPV aux Pays-Bas, en s'appuyant sur un modèle statique de Markov appliqué à une cohorte de 100 000 garçons ou hommes suivis jusqu'à l'âge de 95 ans. Trois scénarios de rattrapage ont été analysés : vaccination des garçons de 12 à 14 ans, de 12 à 16 ans et jusqu'à 26 ans.

Les résultats indiquent que la vaccination des garçons de 12 ans permettrait d'éviter 56 cas de néoplasies pour un RDCR de 17 907 €/QALY. L'efficacité préventive décroît avec l'âge : à 26 ans, seuls 32 cas seraient évités, avec un RDCR de 53 173 €/QALY. Le scénario incluant la vaccination jusqu'à 16 ans permettrait de prévenir 275 cas, avec un RDCR de 22 109 €/QALY, **tandis qu'un rattrapage jusqu'à 26 ans éviterait jusqu'à 720 cancers, avec un RDCR de 32 256 €/QALY.**

Les analyses de sensibilité ont montré que les résultats sont fortement influencés par la couverture vaccinale féminine, l'incertitude sur l'infection et l'efficacité vaccinale. Si un seuil de coût-efficacité de 20 000 €/QALY est retenu, la vaccination des plus jeunes apparaît marginalement efficiente. En

revanche, en adoptant des seuils plus élevés (50 000 € ou 80 000 €/QALY), couramment utilisés pour les cancers, l'ensemble des stratégies étudiées seraient jugées coût-efficaces.

Il est important de noter que cette étude se concentre uniquement sur l'effet préventif contre les génotypes HPV 16 et 18. **L'inclusion d'autres types de HPV dans l'analyse pourrait améliorer davantage le rapport coût/efficacité, grâce aux effets de protection croisée du vaccin.**

4) L'étude de Palmer et al. en 2024 (124) a évalué l'efficacité des stratégies de vaccination contre le HPV en comparant le vaccin bivalent (2vHPV) et le vaccin nonavalent (9vHPV) dans une cohorte de 9 ans, avec une projection sur 100 ans via un modèle de transmission dynamique. Quatre stratégies ont été analysées : i) maintien du vaccin 2vHPV ; ii) passage au vaccin 9vHPV, et iii) et iv) ajout ou non d'un programme de rattrapage vaccinal jusqu'à 26 ans. Le modèle a intégré des données épidémiologiques, économiques et démographiques, en tenant compte du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Les résultats montrent que la stratégie 9vHPV avec rattrapage est la plus efficace, réduisant l'incidence des cancers et des infections associées plus rapidement et de manière plus marquée. Elle permettrait d'éviter 1 083 060 cas de verrues anogénitales, 3 661 cancers, 4 558 cas de papillomatose respiratoire récurrente (PRR) et 1 131 décès (dont 926 dus au cancer). Cette stratégie accélérerait aussi l'élimination de la PRR juvénile et adulte par rapport aux autres scénarios.

D'un point de vue économique, le passage au vaccin 9vHPV seul affiche un RDCR de 4 975 €/QALY, **tandis que l'ajout du rattrapage vaccinal l'augmente à 40 331 €/QALY, restant dans les seuils de coût-efficacité néerlandais (20 000 à 80 000 €/QALY).** Une couverture vaccinale plus élevée (90 % chez les filles, 70 % chez les garçons) élèverait ce RDCR à 47 837 €/QALY, tout en offrant des bénéfices sanitaires accrus.

Les analyses de sensibilité confirment la robustesse des résultats malgré certaines incertitudes, notamment l'approximation de paramètres néerlandais par des données étrangères et l'exclusion des coûts indirects. Le modèle suppose une stabilité des comportements de vaccination et de dépistage sur un siècle, une hypothèse qui pourrait être sujette à évolution.

Bien que plus coûteux, le rattrapage renforcerait les gains en santé publique en accélérant l'élimination des pathologies associées au HPV. **Le vaccin 9vHPV, même avec rattrapage, resterait une intervention coût-efficace, y compris si un programme de rattrapage permanent devenait la norme.**

En conclusion, le passage au vaccin 9vHPV dans le programme de vaccination national des Pays-Bas est non seulement coût-efficace, mais permettrait aussi de prévenir un nombre significatif de cas de cancers, de verrues anogénitales, et de décès dus aux virus HPV. La mise en œuvre d'un programme de rattrapage vaccinal serait bénéfique pour renforcer ces gains, bien qu'elle augmente les coûts. Toutefois, même dans ce scénario, le RDCR reste favorable, soutenant l'idée que le vaccin 9vHPV avec ou sans rattrapage est une intervention de santé publique fortement recommandée pour la population néerlandaise.

5) Les études de l'Agence suédoise de santé publique (Folkhälsomyndigheten)

Les récentes recommandations de la Suède (décembre 2024) concernant l'extension du rattrapage se sont appuyées, entre autres, sur les résultats de deux études médico-économiques. La première étude a ciblé les hommes hétérosexuels et les HSH dans différentes tranches d'âge, jusqu'à 30 ans et 45 ans, respectivement. La deuxième étude s'est concentrée sur les jeunes femmes âgées de 18 à 26 ans.

- **Les hommes hétérosexuels et les HSH (125)**

Cette étude propose des évaluations économiques des campagnes de vaccination de rattrapage contre les virus HPV, ciblant spécifiquement les garçons, les jeunes hommes et les HSH, répartis en différentes cohortes de naissance. Les stratégies comparées incluent la vaccination des garçons et jeunes hommes de 17 à 30 ans et des HSH de 17 à 45 ans à un scénario sans vaccination. La couverture vaccinale supposée varie entre 20 % et 60 % selon les groupes et les cohortes d'âge. L'horizon temporel de l'étude est de 100 ans, et la perspective adoptée est sociétale, prenant en compte les coûts directs et indirects.

Les résultats de la modélisation indiquent que la vaccination pourrait prévenir entre 475 et 2 075 cancers chez les garçons et jeunes hommes, et entre 1 140 et 2 580 cancers chez les HSH. L'analyse des RDCR (coût par QALY gagné) révèle les résultats suivants pour les vaccins bivalents, quadrivalents et nonavalents :

- Bivalent/quadrivalent : entre 213 400 SEK (18 585 €) et 346 500 SEK (30 178 €) par QALY pour les cohortes de garçons et jeunes hommes.
- Nonavalent : entre 382 800 SEK (33 340 €) et 583 600 SEK (50 828 €) par QALY pour les mêmes cohortes.

Les résultats pour les HSH sont également favorables, avec des économies réalisées dans tous les scénarios pour les 17-26 ans, et des coûts par QALY variant entre 600 000 SEK (52 255 €) et 1,1 million de SEK (95 801 €) pour les 27-45 ans selon le type de vaccin.

Les analyses de sensibilité montrent que les résultats sont robustes, avec des coûts raisonnables par rapport aux effets sur la santé, mais que sans l'immunité collective, les coûts pour le vaccin nonavalent deviennent élevés, notamment pour les plus de 27 ans.

En dernier lieu, la vaccination des HSH représente une stratégie dominante, avec un meilleur impact pour un coût inférieur, tandis que pour les garçons et jeunes hommes, le coût-efficacité dépend du type de vaccin et des cohortes ciblées. La stratégie la plus efficiente est la vaccination du groupe des 17 à 26 ans.

- **Les jeunes femmes de 18 à 26 ans (126)**

L'objectif de cette étude était d'évaluer le coût-efficacité de la vaccination de rattrapage contre les virus HPV pour les femmes de 18 à 26 ans. Trois stratégies de vaccination ont été comparées, utilisant les vaccins bivalents, quadrivalents et nonavalents, pour neuf cohortes de naissance, avec une intervention prévue en 2025. Le modèle SIR a été employé pour modéliser la propagation de la maladie sur un horizon temporel de 100 ans, en tenant compte des cancers liés aux virus HPV chez les femmes.

Les principales données incluent une prévalence des virus HPV de 10,4 % pour les génotypes 16 et 18 et de 19,9 % pour les génotypes inclus dans le vaccin nonavalent. Le taux de couverture vaccinale supposé varie de 20 % à 60 %, et l'efficacité des vaccins est estimée à 90 % pour les individus non infectés. Les résultats montrent que la vaccination pourrait prévenir entre 56 et 239 cas de cancer sur 100 ans, avec une plus grande prévention des cancers par le vaccin nonavalent, bien qu'il soit plus coûteux.

L'analyse économique indique que le coût par QALY gagné est estimé entre 200 000 SEK (17 385 €) et 250 000 SEK (21 731 €) pour les vaccins bivalents/quadrivalents et environ 300 000 SEK (26 078 €) pour le vaccin nonavalent. Ces coûts sont inférieurs au seuil de 500 000 SEK (43 463 €) par QALY considéré comme acceptable en Suède.

Les analyses de sensibilité montrent que les coûts restent raisonnables même avec des ajustements sur la couverture vaccinale et le type de vaccin. **En somme, la vaccination de rattrapage contre les**

virus HPV pour les femmes de 18 à 26 ans est une stratégie économiquement viable, avec des bénéfices sanitaires importants, en particulier avec le vaccin nonavalent.

En synthèse, les études suédoises montrent que la vaccination de rattrapage contre les virus HPV est bénéfique en termes de santé publique, bien qu'elle entraîne une augmentation des coûts. Chez les hommes et les HSH, elle réduit significativement les cas de cancer liés au HPV, avec des stratégies économiquement dominantes, notamment pour les HSH. Pour les jeunes femmes, la vaccination est également jugée coût-efficace, avec un coût par QALY gagné restant sous le seuil d'acceptabilité en Suède. L'impact est amplifié par l'utilisation du vaccin nonavalent, qui prévient davantage de cas, mais à un coût plus élevé. Les résultats montrent l'importance d'optimiser la couverture vaccinale pour maximiser les bénéfices.

D'après la littérature examinée, les programmes de rattrapage vaccinal contre les virus HPV s'avèrent coût-efficaces, notamment dans le contexte néerlandais et suédois. En revanche, les résultats sont plus nuancés pour les États-Unis. Les RDCR y étaient relativement élevés, et en l'absence de seuil clair, il est difficile de juger de l'efficacité des programmes de rattrapage dans ce contexte.

In fine, l'efficacité dépendait du coût du vaccin, de son efficacité, de la décroissance de la protection du vaccin, du fardeau hospitalier, des coûts de soins, des seuils de la disposition à payer (DAP) propres aux pays où les études ont été menées, de la couverture vaccinale et des cadres politiques.

Transposabilité des résultats au contexte français

La transposabilité des résultats au contexte français doit tenir compte de plusieurs facteurs qui impactent l'efficacité du programme de rattrapage.

Les différences dans le système de santé : Le système aux États-Unis repose principalement sur des assurances privées, avec un accès aux soins très inégal. Aux Pays-Bas, le système de santé est fondé sur un modèle d'assurance maladie obligatoire, où les citoyens souscrivent à des assurances privées régulées par l'État, garantissant ainsi un accès plus équitable aux soins. Le système de santé suédois est universel, financé principalement par les impôts locaux et géré de manière décentralisée par les régions. En France, le système de santé universel pourrait influencer l'accès à la vaccination et les coûts associés à la mise en œuvre d'un programme élargi.

Le taux de couverture vaccinale : Les taux de vaccination de base et les attitudes envers les vaccins diffèrent entre ces pays. Ces différences peuvent modifier les bénéfices sanitaires et économiques projetés pour un programme élargi.

Les paramètres de coûts et la question du seuil : Les évaluations économiques s'appuient sur des coûts de soins et le prix des vaccins, qui varient d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, par exemple, les coûts sont en moyenne quatre fois plus élevés qu'en Europe. Par ailleurs, en France, le seuil de disposition à payer (DAP) pour juger du coût-efficacité n'est pas formellement défini pour interpréter les RDCR. En revanche, aux Pays-Bas, ce seuil est explicite et varie en fonction de la gravité de la maladie concernée : 20 000 €/QALY pour les maladies de faible gravité, 50 000 €/QALY pour celles de gravité modérée, et 80 000 €/QALY pour les maladies graves. Aux États-Unis, il n'existe pas de seuil officiel universellement reconnu. Cependant, des repères couramment utilisés dans la littérature et les évaluations médico-économiques incluent un seuil de 50 000 \$/QALY. Plus récemment, une plage comprise entre 100 000 \$ et 150 000 \$/QALY est largement acceptée, en raison de l'augmentation des

coûts de santé et des attentes en matière de bénéfices cliniques. Dans ce pays, les décisions de financement reposent davantage sur un mélange de critères médico-économiques, cliniques et politiques, plutôt que sur un seuil strictement défini. Par ailleurs, en Suède, le seuil de disposition à payer n'est pas explicitement défini, mais il est généralement estimé autour de 500 000 SEK/QALY (environ 43 000 €). Les décisions de financement reposent sur une évaluation globale intégrant des critères médico-économiques, cliniques et éthiques.

Le fardeau de la maladie et l'épidémiologie : L'incidence des virus HPV et la prévalence des cancers HPV-induits diffèrent selon les pays. Les différences dans l'incidence des cancers liés au HPV et dans les comportements sexuels nécessitent des données locales pour évaluer l'impact sanitaire. Une évaluation précise de la charge de la maladie en France est primordiale pour contextualiser les bénéfices potentiels d'une extension vaccinale.

Le contexte politique et culturel : Les politiques vaccinales françaises, y compris l'acceptabilité du vaccin anti-HPV et les stratégies pour les campagnes de rattrapage, diffèrent des États-Unis, des Pays-Bas et de la Suède, influençant ainsi la faisabilité et l'efficacité du programme.

Les hypothèses des modèles : Les études américaines, néerlandaises et suédoises reposent sur des hypothèses qui pourraient ne pas correspondre pleinement au contexte français, telles que l'efficacité vaccinale à vie et l'absence d'immunité déclinante. Une validation de ces hypothèses avec des données locales est nécessaire.

Il convient de rappeler qu'en France, le prix public officiel du vaccin contre les HPV (Gardasil 9) s'élève actuellement à 122,76 € par dose (prix public TTC). Cependant, ce tarif ne reflète pas nécessairement le coût réel pour l'Assurance maladie, des remises confidentielles étant négociées entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire fabricant. Ces discussions conduisent généralement à un prix effectif inférieur, comme observé pour d'autres vaccins. Une telle réduction du prix améliore le ratio coût/efficacité du programme de rattrapage.

En définitive, ces études, menées dans des pays développés comme la France, apportent des enseignements intéressants sur le rapport coût/efficacité et les bénéfices attendus d'une extension de la vaccination contre le HPV. **Bien que certaines différences contextuelles existent, les résultats restent transposables, sous réserve d'ajustements tenant compte des spécificités françaises.**

5. Recommandations

Aujourd'hui, la vaccination contre les virus HPV est recommandée en France pour les jeunes filles et les jeunes garçons, âgés de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage vaccinal pour les deux sexes, entre 15 et 19 ans révolus. Elle est également recommandée pour les hommes qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans révolus.

La HAS a été saisie le 27 mars 2023 par le laboratoire MSD, titulaire de l'AMM de Gardasil 9, afin de réviser la stratégie de recommandation vaccinale de Gardasil 9, en proposant l'élargissement de la cohorte de rattrapage en population générale (aux deux sexes) jusqu'à 26 ans révolus. Cette demande a également été relayée, le 25 juin 2023, par l'association IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de Cancers Gynécologiques) ainsi que par la Commission Technique des Vaccinations (CTV) de la HAS qui a souhaité s'autosaisir sur ce sujet.

Le travail de révision de la stratégie de vaccination contre les virus HPV réalisé par la HAS vise à évaluer la pertinence et l'opportunité d'élargir la cohorte de rattrapage vaccinal actuelle (15 - 19 ans) aux sujets des deux sexes, âgés de 20 à 26 ans, en prenant notamment en compte les données cliniques (immunogénicité, efficacité, sécurité) du vaccin Gardasil 9 chez les sujets âgés de 20 à 26 ans au moment de la vaccination. Les données disponibles d'efficacité en vie réelle, d'impact, d'acceptabilité vaccinale et les résultats d'études médico-économiques relatives au rattrapage vaccinal HPV ont également été prises en compte.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques cliniques (cinétique de clairance virale) des infections à virus HPV :
 - Les infections à virus HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus courantes en population générale ; avec près de 80 % des personnes sexuellement actives qui sont infectées à un moment de leur vie ;
 - Dans la majorité des cas (90 %), en particulier chez la femme jeune de moins de 30 ans, l'infection aux virus HPV est transitoire et éliminée par le système immunitaire, sous 12 à 24 mois ;
 - Chez 5 à 10 % des personnes infectées, il existe une persistance de l'infection, responsable de l'apparition d'anomalies cellulaires susceptibles d'entraîner des condylomes, des lésions précancéreuses de l'utérus pouvant évoluer jusqu'au stade de cancer, dans environ 10 % des cas, sur une période de 10 à 30 ans.
- L'immunité naturelle face aux virus HPV :
 - La séroconversion, non systématique, surviendrait plusieurs mois, voire plusieurs années après l'infection, et concernerait un nombre variable de femmes (de l'ordre de 50 à 70 %) ;
 - L'immunité naturelle acquise contre l'infection aux virus HPV pourrait ne pas être suffisante, et ne pas protéger de réinfections ultérieures, même homotypiques.

- La prévalence des infections à virus HPV :
 - Chez la femme, un pic de prévalence est observé entre 20 et 24 ans avant de diminuer rapidement jusqu'à l'âge de 35-44 ans. Après 45 ans, une phase de plateau est observée en France, bien qu'un second pic d'infections soit observé dans certains pays, conséquence probable d'une réactivation de virus HPV persistants à faible niveau, liée au phénomène d'immunosénescence chez la femme âgée ;
 - Chez l'homme, des données européennes ont montré, selon l'âge, une nette hausse de la prévalence des infections entre les groupes d'âge des 15 à 19 ans (environ 24 % et 18 % pour tout type d'HPV et pour les HPV-HR, respectivement) et le groupe d'âge des 20 à 24 ans (environ 32 % et 24 % pour tout type d'HPV et pour les HPV-HR, respectivement) ; le pic étant observé entre 25 et 29 ans (24 %) pour les HPV-HR ;
 - Près de trois-quarts des personnes de moins de 25 ans ne présentent pas d'infections aux virus HPV ; le risque de primo-infection et de réinfections persiste tout au long de la vie, faisant des hommes et les femmes sexuellement actifs, un réservoir permanent d'infection.

- Les données de couverture vaccinale (CV) en France dans la cohorte cible (11 - 14 ans) et dans la cohorte de rattrapage actuelle (15 - 19 ans) :
 - Chez les filles : la CV est en augmentation depuis les cinq dernières années ; la CV pour une dose chez les filles de 15 ans a atteint 54,6 % au 31 décembre 2023, soit une hausse de 6,8 points par rapport à 2022. La CV d'un schéma complet (2 doses) à 16 ans était de 44,7 %, soit une hausse de 3,2 points par rapport à 2022 ;
 - Chez les garçons : la CV est en augmentation depuis l'introduction de la vaccination en 2021. La CV pour une dose chez les garçons de 15 ans était de 25,9 % au 31 décembre 2023, soit une hausse de 13,1 points par rapport à 2022, mais reste néanmoins inférieure à la CV anti-HPV des filles. La CV d'un schéma complet (2 doses) à 16 ans était de 15,8 %, soit une hausse de 7,3 points par rapport à 2022 ;
 - Aujourd'hui, le rattrapage vaccinal initié entre 15 et 19 ans demeure limité chez les deux sexes ; l'initiation vaccinale ayant lieu majoritairement entre 12 et 13 ans. Une minorité des jeunes filles (4,8 %) et garçons (1,9 %) initient leur vaccination HPV après 18 ans.

- Le fardeau des maladies associées aux virus HPV :
 - Chaque année, les infections à virus HPV sont à l'origine d'environ 100 000 cas de condylomes ano-génitaux, 35 000 lésions précancéreuses et 6 400 cas de cancers, dont près de la moitié sont des cancers du col de l'utérus (CCU) ;
 - Le CCU est un cancer évitable, avec 3 159 nouveaux cas et 1 100 décès rapportés en 2023. Trois-quarts des cas de CCU se produisent chez des femmes âgées de 25 à 64 ans ;
 - Les cancers anaux et oropharyngés liés aux virus HPV, bien que moins fréquents que le CCU, sont en augmentation depuis 30 ans, notamment chez les femmes, en lien avec l'évolution des pratiques sexuelles.

- Les traitements disponibles :
 - Il n'existe pas, à ce jour, de traitement spécifique des infections à virus HPV. La prise en charge thérapeutique des lésions cervicales pré-cancéreuses et du CCU repose sur des actes invasifs qui peuvent entraîner des conséquences délétères majeures sur la capacité des femmes à mener à bien une grossesse future.

- L'existence d'un dépistage organisé du CCU en France depuis 2018 :
 - Le taux de couverture du dépistage du CCU était de 59,5 % sur la période 2020-2022, soit un taux en deçà des objectifs européens et du Plan Cancer 2021-2030 fixés à 70 % pour 2030, soulignant l'importance de renforcer la vaccination, seul levier de prévention primaire ;
 - La baisse du nombre de gynécologues libéraux observée sur les 10 dernières années pourrait accroître les disparités dans l'accès au dépistage du CCU, en particulier dans les zones sous-dotées.

- Les recommandations anti-HPV actuellement en vigueur en France :
 - En 2025, la vaccination contre les virus HPV est recommandée en France avec le vaccin nonavalent Gardasil 9, pour les jeunes filles et les jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans révolus (cohorte cible) selon un schéma à 2 doses, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans (cohorte de rattrapage) selon à un schéma trois doses. Depuis 2016, la vaccination anti-HPV est recommandée chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans ;
 - La vaccination ciblée d'un groupe de personnes selon l'orientation sexuelle est difficile à mettre en œuvre en dehors des structures spécifiques. Cela crée une inégalité d'accès à la vaccination anti-HPV entre les femmes et les hommes ; ces derniers pouvant bénéficier d'une prise en charge du vaccin par l'Assurance Maladie après 19 ans, sans justification de leur orientation sexuelle auprès de leur médecin ou de leur pharmacien d'officine.

- Les recommandations internationales :
 - En avril 2025, la plupart des pays européens (21/28) dispose de programmes de rattrapage vaccinal anti-HPV pour les jeunes femmes et/ou les jeunes hommes, dont 9 pays jusqu'à l'âge de 25/26 ans (Belgique, Croatie, Irlande, Italie (femmes), Portugal (si initiée avant 17 ans), Royaume-Uni, Slovénie, Suisse et Suède ;
 - Les Pays-Bas et l'Autriche ont récemment mis en place des campagnes temporaires de rattrapage vaccinal anti-HPV d'une durée moyenne de 18 mois, en population générale : jusqu'à l'âge de 26 ans aux Pays-Bas (campagne achevée le 30 juin 2024) et jusqu'à l'âge de 30 ans en Autriche (campagne en cours jusqu'au 31 décembre 2025) ;
 - En Australie, au Canada et aux Etats-Unis, le rattrapage vaccinal est proposé jusqu'à 25-26 ans. Aux Etats-Unis et au Canada, la vaccination des adultes après 27 ans est possible selon l'avis du clinicien. En Australie, la vaccination est recommandée jusqu'à 45 ans uniquement chez les HSH.

- Les données d’immunogénicité clinique chez les sujets âgés de 16 à 26 ans :
 - Au cours des essais cliniques, la non-infériorité des réponses immunes du vaccin Gardasil 9 a été démontrée dans la population per protocol d’immunogénicité (PPI) (sujets séronégatifs et PCR-négatifs aux types d’HPV vaccinaux évalués) : i) chez les filles âgées de 16 à 26 ans, en comparaison à celles obtenues chez les jeunes filles et garçons âgés de 9 à 15 ans, et ii) chez les garçons âgés de 16 à 26 ans, en comparaison à celles obtenues chez les jeunes femmes du même âge ;
 - La vaccination par Gardasil 9 des jeunes femmes déjà infectées par un ou plusieurs types d’HPV vaccinaux (c’est-à-dire séropositives et PCR négatives pour un type d’HPV vaccinal donné) entraînait une réponse anamnétique, caractérisée par des MGT plus élevées un mois après la vaccination, suggérant une activation de la mémoire immunitaire ;
 - Le maintien de la réponse immunitaire (humorale) à long terme a été démontré chez les jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, et ce jusqu’à 8,5 ans après la troisième dose de vaccin ;
 - Les données cliniques de co-administration chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans ont montré que la réponse en anticorps vis-à-vis du vaccin Gardasil 9 n’était pas altérée lorsqu’il était administré simultanément avec les vaccins contre les méningocoques (vaccins tétravalents ACWY), contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (vaccins dTca-Polio). Ces résultats observés chez l’adolescent peuvent être extrapolés chez le jeune adulte âgé de 20 à 26 ans, et soutiennent la possible co-administration des trois vaccins Gardasil 9, ACWY et dTcaPolio dans cette tranche d’âge.

- Les données d’efficacité clinique chez les sujets âgés de 16 à 26 ans :
 - Chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, l’efficacité du vaccin Gardasil contre les lésions CIN 2/3 et les AIS liés aux virus HPV 16 et 18 était de 98,2 % (IC à 95 % : 93,5 - 99,8) en population per protocol et de 51,8 % (IC à 95 % : 41,1 - 60,7) en population en intention de traiter modifiée (c’est-à-dire une population pouvant inclure des femmes déjà infectées par des virus HPV avant la vaccination), avec un suivi médian de 3,6 ans ;
 - L’efficacité clinique à long terme du vaccin Gardasil (EV = 100 %) en prévention des lésions CIN 2/3 a été démontrée chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, jusqu’à 12 ans en moyenne après vaccination (population per protocol) ;
 - Chez les hommes âgés de 16 à 26 ans, l’efficacité du vaccin Gardasil dans la population per protocol atteignait 90,6 % (IC à 95 % : 70,1- 98,2) contre les lésions génitales dues aux virus HPV 6, 11, 16 et 18 (suivi médian de 2,4 ans). Dans la population FAS qui pouvait inclure des sujets déjà infectés par des virus HPV avant vaccination, le vaccin Gardasil montrait une efficacité de 68,1 % (IC à 95 % : 48,8 - 79,3) contre les verrues génitales externes associées aux virus HPV 16 et 18 et une efficacité de 54,2 % (IC à 95 % : 18,0 - 75,3) contre les AIN 2/3 liés aux virus HPV 6, 11, 16 et 18 (sous-groupe de sujets HSH) ;
 - Une protection prolongée jusqu’à 11,5 ans post vaccination (EV = 100 % du vaccin Gardasil) a été observée chez les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, contre les verrues génitales et les lésions génitales externes, dans la population d’analyse per protocol et dans la population en intention de traiter modifiée ;
 - Concernant les génotypes de virus HPV 31, 33, 45, 52 et 58, l’efficacité du vaccin Gardasil 9 a été évaluée uniquement chez les femmes, âgées de 16 à 26 ans, démontrant une efficacité de 97,4 % (IC à 95 % : 85,9 - 99,9) en population d’analyse per protocol et de

- 80,6 % (IC à 95 % : 33,7 - 94,3) en population d'analyse en intention de traiter modifiée, sur les lésions génitales de haut-grade (col de l'utérus, vulve, vagin) (suivi médian de 3,6 ans) ;
- Des données d'efficacité clinique à long terme ont été publiées chez les femmes vaccinées entre 16 et 26 ans, et confirment 12 ans après vaccination une efficacité de 100 % du vaccin Gardasil 9, en population per protocole contre les lésions cervicales (CIN 2/3), les AIS et le CCU liés aux HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 ;
 - Les données d'efficacité clinique confirment l'existence et le maintien d'une efficacité vaccinale chez les hommes et les femmes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination par Gardasil ou Gardasil 9 et ce, indépendamment de leur statut vis-à-vis d'une infection HPV antérieure. Toutefois, l'efficacité vaccinale observée en population ITT ou FAS demeure inférieure à celle rapportée en population per protocole, pour une même durée de suivi.
- Les données d'efficacité en vie réelle des vaccins anti-HPV (vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent) obtenues chez les femmes, en prévention des lésions de haut grade CIN 2+/CIN3+ ou du CCU, issues de 6 études observationnelles conduites à partir de registres nationaux scandinaves :
- Chez les femmes vaccinées avant l'âge de 20 ans : les 6 études montrent une efficacité vaccinale élevée contre les lésions précancéreuses (CIN2+/CIN3+) et le cancer du col, surtout lorsque la vaccination est initiée avant l'âge de 17 ans, avec des estimations d'EV allant de 35 % à 88 %. Entre 17 et 20 ans, l'efficacité vaccinale reste modérée (de 30 % à 60 %), mais diminue par rapport à une vaccination réalisée à un âge plus précoce ;
 - Chez les femmes vaccinées après l'âge de 20 ans : une tendance à une efficacité modeste (de l'ordre de 15 %) est observée dans 4 des 6 études observationnelles chez les femmes vaccinées, avec des résultats hétérogènes selon les études et les critères évalués. Une étude (Lei *et al.*, 2020) rapporte toutefois une efficacité de 62 % contre le cancer invasif du col. Deux des six études ne retrouvent pas d'effet protecteur de la vaccination, soulignant une efficacité moins constante dans cette tranche d'âge ;
 - Une analyse des biais méthodologiques selon la grille ROBINS-I a été effectuée pour chacune des six études et a permis de mettre en évidence un certain nombre de biais (confusion, sélection, classification) dans l'ensemble des études, selon un risque global qualifié de sévère pour l'ensemble d'entre elles. Néanmoins, compte tenu de la nature observationnelle de ces études, la présence d'un risque global de biais classé comme au moins modéré est attendue et n'invalide pas pour autant leurs conclusions.
- Les données de sécurité des vaccins anti-HPV, chez les sujets âgés de 20 à 26 ans :
- Au cours du développement clinique, il a été montré que le profil de sécurité clinique du vaccin Gardasil 9 demeurerait satisfaisant à l'âge adulte (16 - 26 ans), avec une tolérance au vaccin comparable à celle observée chez les adolescents (9 - 15 ans). Les études cliniques de suivi à long terme démontraient également un profil de sécurité satisfaisant du vaccin Gardasil 9 jusqu'à 8 ans après vaccination dans la population des femmes âgées de 16 à 26 ans ;
 - Le dernier rapport de pharmacovigilance nationale sur le vaccin Gardasil 9, publié en 2025, indique l'absence de nouveau signal de sécurité, mais souligne la nécessité de continuer à suivre les manifestations post-vaccinales indésirables. Le CRPV en charge de la pharmacovigilance du vaccin confirme que les données disponibles à ce jour (obtenues *via* les études

pharmaco-épidémiologiques réalisées pour les vaccins Gardasil et Cervarix) permettent d'écarter une augmentation significative du risque de plusieurs catégories de maladies auto-immunes dans la population vaccinée. Néanmoins, il souligne qu'une mise à jour des données pharmaco-épidémiologiques françaises serait opportun afin de confirmer ou infirmer ce risque ;

- Le dernier PSUR du vaccin Gardasil 9 (couvrant la période du 10 juin 2021 au 09 juin 2022) indique qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté au cours de la période couverte ;
 - Les données post-commercialisation disponibles depuis 2019 confirment les conclusions antérieures relatives à l'absence d'augmentation significative du risque de maladies auto-immunes ; une revue systématique avec méta-analyse de Boender *et al.* publiée en 2022, sur la base de 25 études a montré que le risque absolu et relatif du syndrome de Guillain-Barré après la vaccination anti- HPV demeurerait très faible.
- Les données d'impact de la vaccination de rattrapage chez les sujets âgés de 20 à 26 ans :
- Chez les femmes, l'extension du programme de rattrapage des filles jusqu'à 27 ans au Danemark a permis une réduction significative des lésions précancéreuses cervicales de haut grade (CIN3+) en population générale, dans un contexte où la couverture vaccinale et la participation au dépistage sont particulièrement élevées. Des résultats similaires ont été observés en Norvège, où la vaccination de rattrapage a conduit à une diminution importante des lésions précancéreuses cervicales de haut grade (CIN2+), notamment celles liées aux génotypes HPV-16 et 18, chez les femmes éligibles à la vaccination de rattrapage et participant au dépistage ;
 - Chez les hommes, les données d'impact disponibles révèlent également les effets indirects positifs de la vaccination globale des filles (cohortes cible et de rattrapage), sur la réduction de la prévalence des verrues génitales et des infections pénéennes, offrant ainsi une protection aux jeunes hommes contre les génotypes d'HPV vaccinaux.
- Les données d'acceptabilité de la vaccination anti-HPV dans la population française adulte (enquêtes SLAVACO et ICOVAC) :
- Les enquêtes SLAVACO (2021-2022) et ICOVAC (2023-2024) témoignent d'une évolution favorable des attitudes envers la vaccination anti-HPV au sein de la population française adulte, avec i) une hausse des opinions favorables, ii) une diminution de l'indécision et iii) une atténuation des disparités liées à l'âge, au genre et au niveau d'éducation ;
 - L'amélioration de l'opinion favorable vis-à-vis des vaccins anti-HPV est particulièrement marquée dans la tranche d'âge 18 à 24 ans, qui reflète la modification de perception et l'acceptation croissante de cette vaccination chez les jeunes adultes ;
 - La médiatisation de la campagne de vaccination scolaire anti-HPV démarrée en 2023 a contribué à réduire l'indécision des jeunes adultes de 18 à 26 ans qui ont exprimé être globalement favorables à cette campagne.
- Les données estimant le fardeau économique lié aux cancers HPV-induits en France :
- Les études françaises disponibles soulignent l'important fardeau économique des cancers HPV-induits, avec des coûts globaux actualisés (hospitalisations, soins ambulatoires et indemnités journalières) estimés entre 543 et 829,1 millions d'euros en 2023. Les cancers

masculins, principalement ceux de la tête et du cou, représentent deux-tiers de ces coûts, le tiers restant étant lié aux cancers féminins ;

- Le coût des tumeurs malignes du col de l'utérus en 2023 est estimé à 100,1 millions d'euros pour 7 286 patientes hospitalisées, selon les données du PMSI. Cette estimation est cohérente avec les évaluations précédentes, estimant le coût du cancer du col de l'utérus entre 109,4 et 112,6 millions d'euros ;
- Les données issues d'études médico-économiques sur le rattrapage vaccinal anti-HPV, réalisées dans le contexte de pays développés :
 - Six publications ont rapporté que les programmes de rattrapage vaccinal HPV étaient coût-efficaces, notamment aux Pays-Bas et en Suède ;
 - L'efficacité des stratégies de rattrapage variait selon plusieurs paramètres : coût, efficacité et durée de protection du vaccin, fardeau hospitalier, coûts des soins, seuils de disposition à payer (DAP) propres à chaque pays, couverture vaccinale et cadre politique ;
 - Ces résultats peuvent être transposés au contexte français, avec des ajustements prenant en compte ses spécificités.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- **De la nécessité de garantir une égalité dans l'accès à la vaccination contre les virus HPV après l'âge de 19 ans, indépendamment du sexe et de l'orientation sexuelle ;**
- Du fait que les infections à virus HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus répandues en population générale ; avec près de 80 % des personnes sexuellement actives qui seront infectées à un moment de leur vie ;
- D'une immunité naturelle acquise contre les virus HPV, généralement insuffisante, pouvant ne pas protéger de réinfections ultérieures, même homotypiques ;
- De la persistance des virus HPV chez 5 à 10 % des personnes infectées, pouvant être à l'origine de lésions précancéreuses du col de l'utérus pouvant évoluer en cancer ;
- **De la prévalence des infections à virus HPV**, et que près de trois-quarts des personnes âgées de moins de 25 ans ne présentent pas d'infections actives aux virus HPV, les exposant ainsi au risque de primo-infection ou de ré-infection ;
- Du fait que le risque d'infection aux virus HPV persiste tout au long de la vie de la vie chez les hommes et les femmes sexuellement actifs ;
- **De la couverture vaccinale anti-HPV jugée encore insuffisante en France au 31 décembre 2023, tant dans la cohorte cible** (CV à une dose à 15 ans : 54,6 % chez les filles et 25,9 % chez les garçons) **que dans la cohorte de rattrapage**, chez les filles (4,8 % dans la classe d'âge des 18-19 ans) et chez les garçons (1,9 % dans la classe d'âge des 18-19 ans) ;
- **Des objectifs nationaux, en termes de couverture vaccinale** (objectif de 80 % en 2030 fixé par l'INCa et la Stratégie nationale de santé sexuelle) **et internationaux** (objectif de 90 % en 2030 fixé par l'OMS), nécessaires pour réduire drastiquement l'incidence du cancer du col de l'utérus ;
- **De la dynamique insufflée par la campagne nationale de vaccination scolaire** mise en place en octobre 2023 dans les collèges publics et privés de France, ayant entraîné une hausse de 17 points de couverture vaccinale chez les filles et de 15 points chez les garçons, dans la cohorte cible ; entre le début et la fin de la première phase de la première campagne en 2023 ;

- **Du fardeau important représenté par les lésions précancéreuses et les cancers HPV-induits** ; notamment le cancer du col de l'utérus, avec 3 159 nouveaux cas et 1 100 décès dus à ce cancer en 2023 ;
- **Du taux de couverture du dépistage du cancer du col utérin (59,5 % sur la période 2020-22), taux inférieur aux objectifs fixés de 70 % d'ici 2030**, renforçant l'importance de la vaccination comme unique levier de prévention primaire ;
- **De l'absence de traitement antiviraux spécifiques contre les infections à virus HPV**, mais de l'existence de traitements invasifs pouvant entraîner des conséquences importantes sur la capacité des femmes à mener à bien une grossesse ;
- **De l'existence de programmes de rattrapage vaccinal HPV jusqu'à 26 ans**, voire au-delà, dans plusieurs pays européens et à l'international ;
- **De la non-infériorité du vaccin Gardasil 9 en termes d'immunogénicité** chez les filles âgées de 16 à 26 ans par rapport aux jeunes garçons et filles âgés de 9 à 15 ans, ainsi que de la non-infériorité du vaccin Gardasil 9, en termes d'immunogénicité, chez les garçons de 16 à 26 ans comparés aux jeunes femmes du même groupe d'âge ;
- **De l'existence d'une réponse anamnétique** chez les jeunes femmes déjà infectées par un ou plusieurs types d'HPV et vaccinées par Gardasil 9 ;
- **De la persistance de l'immunogénicité du vaccin Gardasil 9 à long terme**, chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, et ce jusqu'à 8,5 ans après la 3^{ème} dose de vaccination par Gardasil 9 ;
- **Des données de co-administration**, montrant que les réponses en anticorps vis-à-vis du vaccin Gardasil 9 ne sont pas altérées chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans, lorsqu'il est administré simultanément avec les vaccins contre les méningocoques (vaccins tétravalents ACWY) et avec les vaccins dTcaPolio ; ces données pouvant être extrapolées aux jeunes adultes ;
- **De l'efficacité clinique démontrée chez les femmes de 16 à 26 ans au moment de la vaccination**, des vaccins Gardasil/Gardasil 9 dans la population per protocole (EV de 96,0 % à 100 %) et dans la population en Intention de Traiter modifiée (mITT) (c'est-à-dire dans une population de femmes pouvant avoir été exposées aux virus HPV avant vaccination), avec une EV de 46 % à 85,7 %, en prévention des lésions CIN 1/2/3, AIS, VaIN 2/3, VIN 2/3, CCU ou en prévention des infections persistantes à HPV de plus de 6 et 12 mois ;
- **De l'efficacité clinique démontrée chez les hommes de 16 à 26 ans au moment de la vaccination**, des vaccins Gardasil/Gardasil 9 dans la population per protocole (EV de 74,0 % à 100 %) et dans l'ensemble de la population FAS (c'est-à-dire dans une population d'hommes pouvant avoir été exposés aux virus HPV avant vaccination), avec une EV de 54,2 % à 68,1 %, en prévention des lésions génitales externes (verrues génitales, PIN 1/2/3 ou AIN 2/3 (sous-population HSH)), associées aux virus HPV 6/11/16/18 ;
- **De la persistance de l'efficacité clinique du vaccin Gardasil 9 à long terme** chez les femmes et les hommes âgés de 16 à 26 ans au moment de la vaccination, dans la population per protocole et ce, jusqu'à 12 ans en moyenne après la troisième dose de vaccin ;
- **D'une tendance au maintien d'une efficacité en vie réelle des vaccins anti-HPV chez les femmes vaccinées après 20 ans**, de près de 15 %, notamment après un schéma vaccinal complet (3 doses) dans la prévention des lésions précancéreuses de haut grade (CIN2/3+) et/ou des cancers du col de l'utérus ;
- **Du maintien du profil de sécurité favorable du vaccin Gardasil 9 à l'âge adulte**, avec une tolérance comparable à celle observée chez les adolescents, et de l'absence de lien démontré

à date entre la vaccination anti-HPV et la survenue de maladies auto-immunes y compris le syndrome de Guillain-Barré ;

- **De l'impact des programmes de vaccination anti-HPV** multi-cohortes y compris de rattrapage sur la réduction de la prévalence des infections HPV-induites en population générale en lien avec la diminution de la circulation virale ;
- **De l'augmentation des opinions favorables à l'égard de cette vaccination chez les adultes** de 18 ans et plus (passant de 58 % en 2021 à 75 % en 2024), avec notamment une amélioration de l'acceptation du vaccin HPV dans la catégorie des sujets âgés de 18 à 24 ans (enquêtes SLAVACO et ICOVAC) ;
- **Du fardeau économique important généré en France** par les cancers HPV-induits, en termes d'hospitalisations, de soins de ville et d'arrêts maladie ;
- **De l'efficacité des programmes de rattrapage vaccinal** dans des pays développés similaires à la France.

La HAS recommande l'élargissement de la cohorte de rattrapage vaccinal contre les virus HPV par le vaccin Gardasil 9 aux jeunes hommes et aux jeunes femmes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus, qui n'auraient pas été vaccinés à l'adolescence entre 11 et 14 ans (cohorte cible), indépendamment de leur orientation sexuelle. L'objectif est de réduire le fardeau lié aux infections et aux cancers induits par les virus HPV, notamment le cancer du col de l'utérus.

La HAS rappelle que la vaccination anti-HPV est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt, c'est-à-dire à l'adolescence, avant l'entrée dans la vie sexuelle. Par conséquent, la priorité doit être donnée à la poursuite de l'amélioration de la couverture vaccinale anti-HPV dans la cohorte cible, c'est-à-dire en vaccinant les adolescents, filles et garçons, âgés de 11 à 14 ans.

La HAS rappelle que conformément au calendrier vaccinal en vigueur, toute nouvelle vaccination anti-HPV doit être initiée avec le vaccin nonavalent Gardasil 9 (laboratoire MSD). A partir de l'âge de 15 ans, le vaccin Gardasil 9 doit être administré selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6). Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La HAS précise aux professionnels de santé que le vaccin Gardasil 9 peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants recommandés dans la population des jeunes adultes : le rappel dTcaPolio à l'âge de 25 ans et la vaccination de rattrapage contre les infections invasives à méningocoques (vaccins ACWY) dorénavant recommandée entre 15 et 24 ans.

La HAS alerte sur le risque de malaise et de syncope pouvant survenir après l'administration du vaccin Gardasil 9, comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Gardasil 9, et invite les professionnels de santé à procéder à la surveillance des personnes vaccinées pendant 15 minutes suivant l'injection. Des mesures doivent être mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

À ce jour, les données sont considérées comme insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil 9 pendant la grossesse ; aussi, est-il préférable de reporter la vaccination après le terme d'une grossesse.

La HAS attire l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de suivre les taux de couverture vaccinale dans les différentes cohortes (cohorte cible et cohortes de rattrapage) afin d'identifier, le cas échéant, un éventuel risque de déplacement de l'âge d'initiation de la vaccination vers des âges plus avancés. A ce titre, elle préconise une évaluation, en termes de taux

d'initiation vaccinale, de l'efficacité de la stratégie de rattrapage vaccinal dans cette cohorte, dans un délai de 5 ans.

La HAS souligne l'importance d'une stratégie de communication claire et efficace, tant auprès des professionnels de santé que des parents et des adolescents, afin de rappeler que la protection conférée par le vaccin Gardasil 9 est optimale lorsqu'il est administré le plus tôt possible, à savoir à partir de l'âge de 11 ans. Il est essentiel d'insister sur le fait que la vaccination ne doit pas être retardée à l'âge adulte et que la priorité reste la vaccination des adolescents de la cohorte cible (11 - 14 ans). La sensibilisation des professionnels de santé à cet enjeu est indispensable pour garantir une couverture vaccinale optimale dès le plus jeune âge.

Dans cet objectif, la HAS rappelle qu'une campagne gratuite de vaccination scolaire destinée aux élèves en classe de 5ème est actuellement mise en œuvre dans les collèges publics et privés de France, soumise à autorisation parentale.

Chez les femmes, la HAS rappelle également que la vaccination ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus ; le vaccin ne protégeant pas contre tous les types d'HPV à haut risque, ni contre des infections HPV déjà existantes au moment de la vaccination. Un suivi gynécologique régulier, incluant le dépistage, demeure donc indispensable chez les femmes vaccinées, âgées de plus de 25 ans. Dans un contexte croissant de hausse des infections sexuellement transmissibles, la stratégie de rattrapage anti-HPV constitue un levier supplémentaire de prévention, contribuant à réduire la circulation des virus HPV en population générale et le fardeau global des infections HPV induites.

La HAS recommande que le rendez-vous gratuit de prévention « Mon bilan prévention » prévu entre 18 et 25 ans constitue, pour les professionnels de santé, une opportunité de proposer la vaccination de rattrapage anti-HPV aux jeunes femmes et hommes qui n'auraient pas été vaccinés durant leur adolescence.

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de recherche documentaire	132
Annexe 2.	Fardeau épidémiologique des cancers HPV-induits (hors CCU)	144
Annexe 3.	Données de dispensation de Gardasil 9 en France	151
Annexe 4.	Le fardeau économique des cancers HPV-induits (hors CCU)	155
Annexe 5.	Etat des lieux des recommandations vaccinales anti-HPV à l'étranger	157
Annexe 6.	Descriptif des études observationnelles	164
Annexe 7.	Limites méthodologiques et biais potentiels des études observationnelles	174
Annexe 8.	Analyse ROBINS-I des six études d'efficacité en vie réelle	177

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet.
La recherche initiale a porté sur la période 2014-2024. Une veille a ensuite été menée jusqu'en février 2025.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données Embase et Medline ;
- la Cochrane Library ;
- la base d'essais cliniques Clinical trials ;
- la base de données Lissa ;
- les sites Internet publiant des recommandations ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- pour les aspects sociologiques, les plateformes Cairn et HAL.

Cette recherche a été complétée par certaines références citées dans les documents analysés.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le critère de l'âge au moment de la vaccination n'étant pas toujours clairement identifiable dans les descripteurs, titres, abstracts ou mots-clés, il n'a pas été introduit dans les équations de recherche, mais il a fait l'objet d'une sélection « manuelle » parmi les résultats obtenus, sur lecture des abstracts ou du texte intégral des articles. Le nombre de résultats obtenus indiqué dans le tableau ci-dessous se rapporte aux résultats avant cette sélection.

Les premières recherches ont porté exclusivement sur le vaccin nonavalent (Gardasil 9 / 9vHPV), pour lequel peu de données en vie réelle se sont avérées disponibles. Les recherches ont donc été élargies, lorsqu'indiqué, aux données d'efficacité disponibles pour le vaccin quadrivalent Gardasil (4vHPV) et le vaccin bivalent Cervarix (GSK).

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Stratégie de recherche dans les bases de données Medline / Embase (Proquest)

Sujet / Type d'étude Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références
Gardasil 9 - efficacité sécurité / revues systématiques - méta-analyses		Pas de limite - 08/2023	16
Etape 1	TI,AB("Gardasil 9") OR TI,AB("Gardasil9") OR TI,AB("Gardasil@9") OR TI,AB("HPV9") OR TI,AB("nonavalent human papillomavirus") OR TI,AB("9-Valent Human		

	Papillomavirus") OR TI,AB("nonavalent HPV") OR TI,AB("9-valent HPV") OR TI,AB("9vHPV") OR TI,AB("nine-valent HPV")		
ET			
Etape 2	MJEMB.EXACT("drug efficacy") OR MJEMB.EXACT("comparative effectiveness") OR MJEMB.EXACT("vaccine effectiveness +") OR MJEMB.EXACT("infection acquired immunity +") OR MJMESH.EXACT("Relative Biological Effectiveness") OR MJMESH.EXACT("Vaccine Efficacy") OR ti,if(effectiveness) OR ti,if(efficacy) OR ti,if(efficiency) OR ti,if(protection) OR EMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine -- side effect") OR MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines -- adverse ef- fects") OR MJMESH.EXACT("Drug Tolerance") OR MJMESH.EXACT("Immune Tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug tolerability") OR MJEMB.EXACT("drug tolerance") OR EMB.EXACT("drug tolerability") OR ti,if(allergic PRE/0 reaction*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti,if(safety) OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PRE/0 effect*) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ti,if(Hypersensitivity) OR ti,if(tol- erance) OR ti,if(tolerability)		
ET			
Etape 3	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR PUB(cochrane database syst rev)		
Gardasil 9 - efficacité sécurité / essais contrôlés randomisés		Pas de limite - 08/2023	26
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 4	TI(random*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single- blind method) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
Gardasil 9 - efficacité sécurité / études observationnelles		Pas de limite - 08/2023	51

Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 5	TI(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT.EXPLODE(case-control study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study")		
Gardasil 9 / données en vie réelle		01/2014-05/2024	412
Etape 6	TI,AB,IF("Gardasil 9") OR TI,AB,IF("Gardasil9") OR TI,AB,IF("Gardasil@9") OR TI,AB,IF("HPV9") OR TI,AB,IF("nonavalent human papillomavirus") OR TI,AB,IF("9-Valent Human Papillomavirus") OR TI,AB,IF("nonavalent HPV") OR TI,AB,IF("9-valent HPV") OR TI,AB,IF("9vHPV") OR TI,AB,IF("9v HPV") OR TI,AB,IF("nine-valent HPV") OR TI,AB,IF("nine valent papillomavirus") OR (MJEMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine") AND TI,AB,IF("nonavalent" OR "9-valent" OR "9v" OR "9 v" OR "nine valent")) OR (MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") AND TI,AB,IF("nonavalent" OR "9-valent" OR "9v" OR "9 v" OR "nine valent"))		
ET			
Etape 7	TI(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR TI(cohort*) OR TI(follow) OR TI(longitudinal*) OR TI(prospective) OR TI(retrospective) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT.EXPLODE(case-control study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study") OR TI,AB,IF("real life" OR		

	"real world" OR "real time") OR TI,AB,IF("Vaccine Safety Data-link") OR TI,AB,IF("Vaccine Adverse Events Reporting System") OR TI,AB,IF("spontaneous reporting") OR TI,AB("data-mining") OR (TI,AB("adverse event reporting system") NOT TI("trial*"))		
Vaccins HPV hors Gardasil 9 - données en vie réelle		01/2018-05/2024	385
Etape 8	(EMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine") OR MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") OR (TI("vaccin*" AND ("Papillomavirus" OR "HPV")))) NOT (TI,AB,IF("Gardasil 9") OR TI,AB,IF("Gardasil9") OR TI,AB,IF("Gardasil®9") OR TI,AB,IF("HPV9") OR TI,AB,IF("nonavalent human papillomavirus") OR TI,AB,IF("9-Valent Human Papillomavirus") OR TI,AB,IF("nonavalent HPV") OR TI,AB,IF("9-valent HPV") OR TI,AB,IF("9vHPV") OR TI,AB,IF("9v HPV") OR TI,AB,IF("nine-valent HPV") OR TI,AB,IF("nine valent papillomavirus") OR (MJEMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine") AND TI,AB,IF("nonavalent" OR "9-valent" OR "9v" OR "9 v" OR "nine valent"))) OR (MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") AND TI,AB,IF("nonavalent" OR "9-valent" OR "9v" OR "9 v" OR "nine valent")))		
ET			
Etape 9	TI,AB("real life") OR TI,AB("real world") OR TI,AB("population based") OR (TI("effectiveness") NOT TI("cost effectiveness"))		
Gardasil 9 / données médico-économiques		01/2014-05/2024	91
Etape 6			
ET			
Etape 10	TI,AB("cost-effectiveness") OR MESH.EXACT("Cost-Effectiveness Analysis") OR EMB.EXACT("cost effectiveness analysis") OR MESH.EXACT("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Cost Allocation") OR EMB.EXACT("cost") OR MESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR EMB.EXACT("cost benefit analysis") OR MESH.EXACT("Cost Sharing") OR MESH.EXACT("Economics") OR EMB.EXACT("economics") OR EMB.EXACT("cost control") OR MESH.EXACT("Cost Control") OR MESH.EXACT("Cost Savings") OR EMB.EXACT("cost of illness") OR MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT("Health Care Costs") OR EMB.EXACT("health care cost") OR MESH.EXACT("Health Expenditures") OR MESH.EXACT("Economics, Medical") OR EMB.EXACT("health economics") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR EMB.EXACT("pharmacoeconomics") OR EMB.EXACT("fee") OR MESH.EXACT("Fees and Charges") OR MESH.EXACT("Budgets") OR EMB.EXACT("budget") OR EMB.EXACT("resource allocation") OR MESH.EXACT("Resource Allocation") OR MESH.EXACT("Social Security") OR EMB.EXACT("social security") OR MESH.EXACT("Insurance, Health") OR		

	MESH.EXACT("Health Care Rationing") OR Ti(Cost) OR Ti(costs) OR ti(budget) OR ti(Economics) OR ti(Economic) OR Ti(Money) OR ti(ressource allocation) OR ti(burden) OR ti(re-source use) OR (value) OR ti(pharmacoeconomic*) OR ti(pharmaco-economic*)		
Acceptabilité du vaccin HPV chez les personnes adultes (pays OCDE) / revues systématiques		01/2019-06/2024	8
Etape 11	MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") OR MJEMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine") OR TI("Papillomavirus vaccin*") OR TI("HPV vaccin*") OR TI("Papillomavirus immunization") OR TI("Papillomavirus immunisation") OR TI("HPV immunization") OR TI("HPV immunisation") OR TI("Papillomavirus catch up") OR TI("HPV catch up")		
ET			
Etape 12	TI("accept*") OR TI("hesitancy") OR TI("attitude*") OR TI("barrier*") OR TI("refus*") OR TI("mistrust*") OR TI("trust*") OR TI("behavior" OR "behaviour") OR TI("adherence") OR TI("willingness") OR TI("intent*") OR TI("motivat*") OR TI("intention*")		
ET			
Etape 13	(MESH.EXACT("Adult") OR MESH.EXACT("Young Adult") OR MJEMB.EXACT("young adult") OR MJEMB.EXACT("adult") OR TI,AB,IF("adult*" OR "men" OR "women" OR "university" OR "college" OR "people" OR "mid-adult*" OR "catch-up")) NOT (TI,AB("parent*" OR "mother*" OR "father*" OR "son" OR "sons" OR "daughter*") OR TI("school*" OR "child*"))		
ET			
Etape 3			
Acceptabilité du vaccin HPV chez les personnes adultes (pays OCDE) / autres études		01/2019-06/2024	34

Acceptabilité du vaccin HPV chez les personnes adultes (France)		01/2014-06/2024	5
Etape 11			
ET			
Etape 12			
ET			
Etape 13			
ET			
Etape 14	ALL(France OR french)		

Gardasil 9 - immunogénicité / revues systématiques		01/2014- 06/2024	7
Etape 6			
ET			
Etape 15	MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR TI("immunogenicity" OR "Serology assay*" OR "vaccine-in- duced immunity" OR "long-term antibody persistence" OR "an- tibody level*" OR "neutralizing antibod*" OR "binding antibod*" OR "geometric mean antibody titer")		
ET			
Etape 3			
Gardasil 9 - immunogénicité / essais contrôlés randomisés		01/2014- 06/2024	21
Etape 6			
ET			
Etape 15			
ET			
Etape 4			
Gardasil 9 - immunogénicité / autres essais contrôlés		01/2014- 06/2024	21
Etape 6			
ET			
Etape 15			
ET			
Etape 16	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study)		
Gardasil 9 - immunogénicité / études observationnelles		01/2014- 06/2024	2
Etape 6			
ET			
Etape 15			
ET			
Etape 5			
Gardasil 9 - immunité de groupe / revues systématiques		01/2014-06/2024	13

Etape 17	MESH.EXACT("Human papillomavirus 31") OR MJEMB.EXACT("Human papillomavirus type 31") OR EMB.EXACT("Human papillomavirus type 33") OR EMB.EXACT("Human papillomavirus type 45") OR EMB.EXACT("Human papillomavirus type 52") OR EMB.EXACT("Human papillomavirus type 58")) OR (MESH.EXACT("Human Papillomavirus Viruses") AND TI,AB("33" OR "45" OR "52" OR "58"))		
ET			
Etape 18	(MESH.EXACT("Immunity, Herd") OR EMB.EXACT("herd im- munity") OR TI,AB,IF("herd")) OR ((TI,IF(epidemiol* OR trends OR incidence OR prevalence) OR MESH.EXACT("Prevalence") OR MESH.EXACT("Incidence") OR MJEMB.EXACT("prevalence") OR MJEMB.EXACT("incidence")) AND TI,AB("unvaccinated")) OR ((TI,IF(epidemiol* OR trends OR incidence OR prevalence) OR MESH.EXACT("Prevalence") OR MESH.EXACT("Incidence") OR MJEMB.EXACT("prevalence") OR MJEMB.EXACT("incidence") OR MESH.EXACT("Program Evaluation") OR MESH.EXACT("Immunization Programs") OR TI,AB("program evaluation") OR MESH.EXACT("Population Surveillance") OR MESH.EXACT("Sentinel Surveillance") OR TI,AB("Sentinel Surveillance") OR TI,AB("rate"))) AND (MESH.EXACT("Papillomavirus Infections") OR TI,AB("Papillomavirus Infections") OR TI,AB("HPV") OR MESH.EXACT("Uterine Cervical Neoplasms") OR TI,AB("uterine cervical neoplasms") OR MESH.EXACT("Uterine Cervical Dysplasia") OR TI,AB("cervical intraepithelial neoplasia") OR TI,AB("HPV re- lated diseases") OR MESH.EXACT("Condylomata Acuminata") OR TI,AB("condylomata acuminata") OR TI,AB("genital warts") OR TI,AB("anal cancer") OR TI,AB("anal neoplasia") OR TI,AB("penile cancer") OR TI,AB("oropharyngeal cancer"))))		
ET			
Etape 3			
Gardasil 9 - immunité de groupe / essais contrôlés randomisés		01/2014-06/2024	15
Etape 17			
ET			
Etape 18			
ET			
Etape 4			
Gardasil 9 - immunité de groupe / autres essais contrôlés		01/2014-06/2024	31
Etape 17			
ET			
Etape 18			

ET			
Etape 16			
Gardasil 9 - immunité de groupe / études observationnelles		01/2014-06/2024	82
Etape 17			
ET			
Etape 18			
ET			
Etape 16			
Fardeau économique infections HPV (pays OCDE)		01/2017-07/2024	37
Etape 19	((MESH.EXACT("Papillomavirus Infections") OR MJEMB.EXACT("papillomavirus infection") OR TI("hvp" OR "papillomavirus")) AND TI("burden" AND "economic")) OR MESH.EXACT("Papillomavirus Infections -- economics") OR MJMESH.EXACT("Uterine Cervical Neoplasms -- economics") OR MESH.EXACT("Anus Neoplasms -- economics") OR MESH.EXACT("Penile Neoplasms -- economics") OR MESH.EXACT("Uterine Cervical Neoplasms -- economics") OR MJMESH.EXACT("Urogenital Neoplasms -- economics") OR MJMESH.EXACT("Vaginal Neoplasms -- economics") OR MJMESH.EXACT("Vulvar Neoplasms -- economics") OR MESH.EXACT("Condylomata Acuminata -- economics") OR ((MESH.EXACT("Uterine Cervical Neoplasms") OR EMB.EXACT("uterine cervix cancer") OR TI("cervical cancer") OR TI("cervical neoplasm*") OR TI("cancer of cervix") OR TI("cancer of the cervix") OR TI("cancer of the uterine cervix") OR TI("cervix cancer")) OR MESH.EXACT("Anus Neoplasms") OR MJEMB.EXACT("anus tumor") OR TI("anal cancer*") OR TI("anal Neoplasm*") OR TI("cancer of Anus") OR TI("cancer of the Anus") OR MESH.EXACT("Urogenital Neoplasms") OR MESH.EXACT("Vaginal Neoplasms") OR MESH.EXACT("Penile Neoplasms") OR MESH.EXACT("Vulvar Neoplasms") OR MESH.EXACT("Vaginal Neoplasms") OR TI("urogenital cancer*" OR "urogenital neoplasm*" OR "genital neoplasm*" OR "genital cancer*" OR "cancer of the vagina" OR "cancer of vagina" OR "vagina cancer" OR "vagina Neoplasm*" OR "vaginal cancer*" OR "cancer of the Vulva" OR "Cancer of Vulva" OR "Vulva Cancer" OR "Vulva Neoplasm*" OR "Vulvar Cancer" OR "Cancer of Penis" OR "Cancer of the Penis" OR "Penile Cancer" OR "Penis Cancer" OR "Penis Neoplasm*") OR MESH.EXACT("Condylomata Acuminata") OR TI("Genital Wart*") OR TI("Venereal Wart*") OR TI("condyloma*") OR TI("genital wart*") OR TI("anal wart*") OR TI("anogenital wart*") OR TI("penile wart*") OR TI("perianal wart*") OR TI("venereal wart*") OR TI("vulvar condyloma")) AND TI,AB("economic burden"))		
Efficacité du rattrapage vaccinal HPV et du dépistage du cancer du col de l'utérus Vs dépistage seul		01/2017-07/2024	30

Etape 20	(MESH.EXACT("Uterine Cervical Neoplasms") OR EMB.EXACT("uterine cervix cancer") OR TI("cervical cancer") OR TI("cervical neoplasm*") OR TI("cancer of cervix") OR TI("cancer of the cervix") OR TI("cancer of the uterine cervix") OR TI("cervix cancer*")) AND (MESH.EXACT("Mass Screening") OR MESH.EXACT("Diagnostic Screening Programs") OR MJEMB.EXACT("mass screening") OR MJEMB.EXACT("screening") OR TI("screening*")) OR TI,AB,IF("cervical screening*")) AND (TI,AB,IF("vaccin*" OR "immunisation*" OR "immunization") AND TI,AB,IF("catch up" OR "age extend*" OR "age expan*" OR "delayed" OR "concomitant*"))		
Aspects éthiques et équité de la vaccination HPV		01/2014-07/2024	48
Etape 21			
ET			
Etape 22	MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") OR EMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine") OR TI("hvp vaccin*") OR TI("papillomavirus vaccin*") OR TI("HPV immunisation") OR TI("HPV immunization") OR TI("papillomavirus immunisation*") OR TI("papillomavirus immunization*"))		
ET			
Etape 23	EMB.EXACT("ethics") OR MESH.EXACT("Ethics") OR TI("ethic*") OR TI("equity")		
Risque de recul de l'âge d'initiation de la vaccination après mise en place rattrapage vaccinal		01/2014-08/2024	102
Etape 24	(TI,AB("hvp" OR "papillomavirus") AND TI,AB("catch-up" AND ("delay*" OR "postpon*" OR "defer*" OR "hinder*")) OR (TI,AB("hvp" OR "papillomavirus") AND TI,AB("delay"))		
Gardasil et Gardasil 9 - efficacité en vie réelle du rattrapage vaccinal		01/2014- 08/2024	61
Etape 25	MESH.EXACT.EXPLODE("Papillomavirus Vaccines") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Human papilloma virus vaccine") OR TI("human papillomavirus" AND "vaccin*") OR TI("HPV" AND "vaccin*")		
ET			
Etape 26	TI,AB("catch-up") AND (TI,AB("effectiveness") NOT TI("cost effectiveness"))		
Gardasil et Gardasil 9 - efficacité et impact en vie réelle des vaccins HPV		01/2012-11/2024	155
	MESH.EXACT.EXPLODE("Papillomavirus Vaccines") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Human papilloma virus vaccine") OR TI("human papillomavirus" AND "vaccin*") OR TI("HPV" AND "vaccin*") OR TI("Gardasil")		
ET			
	TI,AB("real life") OR TI,AB("real world") OR TI,AB("population based") OR (TI,AB("effectiveness") NOT TI,AB("cost		

	effectiveness")) OR (TI("impact" AND "program*") OR TI("population impact*"))		
Gardasil et Gardasil 9 / études observationnelles		01/2012-11/2024	328
Etape 27	MESH.EXACT.EXPLODE("Papillomavirus Vaccines") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Human papilloma virus vaccine") OR TI("human papillomavirus" AND "vaccin*") OR TI("HPV" AND "vaccin*") OR TI("Gardasil")		
ET			
Etape 28	TI,IF(cohort*) OR TI,IF(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI,IF(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI,IF(followup PRE/0 stud*) OR TI,IF(observational PRE/0 stud*) OR TI,IF(prospective PRE/0 stud*) OR TI,IF(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study")		
Gardasil et Gardasil 9 - sécurité / revues systématiques		01/2020- 02/2025	26
Etape 29	TI,AB,IF("Gardasil*") OR TI,AB,IF("human papillomavirus vaccin*") OR TI,AB,IF("HPV vaccin*") OR TI,AB,IF("HPV9") OR TI,AB,IF("HPV4") OR TI,AB,IF("nonavalent human papillomavirus") OR TI,AB,IF("quadrivalent human papillomavirus") OR TI,AB,IF("9-Valent Human Papillomavirus") OR TI,AB,IF("4-Valent Human Papillomavirus") OR TI,AB,IF("nonavalent HPV") OR TI,AB,IF("quadrivalent HPV") OR TI,AB,IF("9-valent HPV") OR TI,AB,IF("4-valent HPV") OR TI,AB,IF("9vHPV") OR TI,AB,IF("4vHPV") OR TI,AB,IF("9v HPV") OR TI,AB,IF("4v HPV") OR TI,AB,IF("nine-valent HPV") OR TI,AB,IF("four-valent HPV") OR TI,AB,IF("nine valent papillomavirus") OR TI,AB,IF("four valent papillomavirus") OR MJEMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine") OR MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines")		
ET			
Etape 30	MJEMB.EXACT("Human papilloma virus vaccine -- side effect") OR MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines -- adverse effects") OR MJMESH.EXACT("Drug Tolerance") OR MJMESH.EXACT("Immune Tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug tolerability") OR MJEMB.EXACT("drug tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug tolerability") OR ti,if(allergic PRE/0 reaction*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti,if(safety) OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PRE/0 effect*) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects")		

	and Adverse Reactions") OR ti,(Hypersensitivity) OR ti,(tolerance) OR ti,(tolerability)		
ET			
Etape 3			

Liste des sites internet consultés :

En français

- Académie nationale de médecine
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES)
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)
- Institut National du Cancer (INCA)
- Santé Publique France (SPF)
- Infovac

En anglais

- Liste des sites Internet consultés pour l'international
- Agence de la santé publique du Canada
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)
- Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency (CADTH / CDA)
- Centers for Disease Control and Prevention / Advisory Committee on Immunization Practices (CDC/ACIP)
- Centre fédéral d'expertise des soins en santé (KCE)
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)
- Conseil supérieur de la Santé - Belgique
- Conseil supérieur des maladies infectieuses - Luxembourg
- European Center for Diseases prevention and control (ECDC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Folkehelseinstituttet
- Folkhälsomyndigheten
- Food and Drug Administration (FDA)
- Gezondheidsraad
- Global NITAG network

- Health Information and Quality Authority (HIQA)
- HPV Information Center / Institut Català d'Oncologia (ICO / IARC)
- Immunisation Advisory Center - New Zeland
- Institut National de santé publique du Québec (INSPQ)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)
- Ministerio della Salute
- Ministry of Health - Australia
- National Advisory Committee on Immunization (NACI)
- National Center for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS)
- National Immunisation Advisory Committee (NIAC)
- Office fédéral de santé publique / Commission fédérale pour les vaccinations (OFSP CFV)
- Organisation mondiale de la santé (OMS)
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
- Royal College of Physicians of Ireland. National Immunisation Advisory Committee (NIAC)
- Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)
- Sundhedsstyrelsen
- UK Health Security Agency

Annexe 2. Fardeau épidémiologique des cancers HPV-induits (hors CCU)

Les cancers anaux

Plus de 90 % des cancers anaux sont liés à l'exposition aux virus HPV (part attribuable : 91,3 %). Une infection persistante par un virus HPV à haut risque oncogène (HPV-HR), principalement le génotype 16, est responsable de 88 % des cancers de l'anus. Les autres facteurs de risque sont les rapports sexuels anaux réceptifs, l'immunodépression liée au VIH ou à des traitements immunosuppresseurs, le tabac, les antécédents de dysplasie ou de cancer de col de l'utérus, du vagin ou de la vulve.

Les femmes (75 %) sont majoritairement touchées, ainsi que les HSH, en particulier chez les sujets séropositifs au VIH, qui présentent un risque 100 fois plus élevé (127). La survie nette à 5 ans est de 52 % chez les hommes et de 70 % chez les femmes. Le Tableau 33 présente les données relatives à l'incidence et à la mortalité du cancer anal réparties par sexe et tranches d'âge.

Tableau 33 : Nombre de cas et taux d'incidence par classe d'âge, en France métropolitaine, en 2018 - Cancer de l'anus d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Homme	0	0	0	1	2	7	17	33	46
Pour 100 000 personnes	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,8	1,5	2,1
Femme	0	0	0	0	2	11	41	103	167
Pour 100 000 personnes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	2,0	4,6	7,5
Âge (années)	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95+]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Homme	52	56	66	61	51	45	28	11	3
Pour 100 000 personnes	2,6	3,0	3,6	4,4	5,5	6,1	6,1	6,3	7,8
Femme	202	226	250	181	103	92	88	51	15
Pour 100 000 personnes	9,4	10,9	12,3	11,3	8,8	8,4	10,3	11,5	10,5

Chez les hommes, l'incidence des cas augmente progressivement à partir de la tranche d'âge des 35-39 ans, atteignant un pic (en nombre de cas) dans la tranche d'âge des 65-69 ans (avec un taux d'incidence de 3,6 cas pour 100 000 personnes), avant de diminuer progressivement au-delà de 70 ans. Chez les femmes, l'incidence suit une progression similaire, avec une augmentation marquée à partir de la tranche d'âge des 35-39 ans, avec un pic dans la tranche d'âge des 65-69 ans (taux d'incidence à 12,3 cas pour 100 000 personnes), suivi d'une légère diminution. **Les femmes présentent des taux d'incidence plus élevés que les hommes dans toutes les classes d'âge à partir de 30-34 ans.** Ces données mettent en évidence une prédominance du cancer anal chez les femmes accompagnée d'une augmentation significative du risque avec l'âge pour les deux sexes.

Le tableau suivant présente le nombre de cas, ainsi que les taux d'incidence standardisés (au niveau mondial) du cancer de l'anus entre 1990 et 2018. La mortalité n'est pas rapportée.

Tableau 34 : Nombre de cas et taux d'incidence (taux standardisé monde) pour 100 000 personnes-année, entre 1990 et 2018 - Cancer de l'anus d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Années	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
--------	------	------	------	------	------	------	------

INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)							
Hommes (nombre de cas)	203	214	230	261	329	416	479
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	0,5	0,7	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8
Femmes (nombre de cas)	505	550	594	704	931	1 272	1 532
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	0,9	1,0	1,0	1,2	1,5	2,0	2,4

L'incidence des cancers de l'anus chez les femmes a considérablement augmenté entre 1990 et 2018, avec un taux passant de 0,9 à 2,4 pour 100 000 personnes-année, soit une hausse moyenne de 3,4 % par an, accélérée à 5,7 % entre 2010 et 2018. Cette augmentation est particulièrement marquée chez les cohortes nées après 1940, qui présentent des taux plus élevés à âge donné comparées aux cohortes précédentes. Par exemple, à 50 ans, le taux est passé de 1,5 pour la cohorte de 1940 à 6,5 pour celle de 1968. En revanche, les cohortes nées avant 1940 montrent des taux similaires entre elles.

Chez les hommes, l'incidence est restée stable entre 1990 et 2005, avec une légère augmentation par la suite. La variation annuelle moyenne atteint 1,5 % sur l'ensemble de la période et 3,3 % sur la période récente (2010-2018).

Le cancer du pénis

Le cancer du pénis est rare en France, et touche particulièrement l'homme âgé. Environ un quart des cas est associé à la présence d'une infection à virus HPV (26,8 %), en particulier chez les HSH, mais il existe d'autres facteurs de risque tels que le tabac, l'immunodépression liée au VIH ou à des traitements immunosuppresseurs, et certaines conditions particulières (phimosis). La survie nette à 5 ans est de 68 %.

Le Tableau 35 ci-dessous présente l'évolution du nombre de cas et des taux d'incidence du cancer du pénis selon les tranches d'âge.

Tableau 35 : Nombre de cas et taux d'incidence par classe d'âge en France métropolitaine en 2018 - Cancer du pénis d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Nombre de cas	0	0	0	1	2	4	8	14	23
Taux d'incidence	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,4	0,6	1,1
Âge (années)	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95+]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Nombre de cas	33	46	64	67	61	60	42	19	5
Taux d'incidence	1,6	2,4	3,5	4,8	6,6	8,2	9,2	10,8	13,0

Le cancer du pénis est inexistant chez les jeunes jusqu'à l'âge de 24 ans, avec un nombre de cas et un taux d'incidence nuls. À partir de 25 ans, les cas augmentent progressivement avec l'âge, atteignant un pic dans la tranche des 65-69 ans (64 cas, taux d'incidence de 3,5). Le taux d'incidence continue de croître jusqu'à un maximum de 13,0 chez les hommes de 95 ans et plus, malgré une diminution du nombre de cas dans cette tranche d'âge. Cela illustre une incidence croissante avec l'âge, particulièrement marquée après 60 ans.

Le Tableau 36 illustre l'évolution de l'incidence du cancer du pénis sur la période 1990-2018.

Tableau 36 : Nombre de cas et taux d'incidence (taux standardisé monde) pour 100 000 personnes-année entre 1990 et 2018 en France métropolitaine - Cancer du pénis* d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Années	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)							
Nombre de cas	268	289	314	350	385	426	449
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7

*Les tendances par âge n'ont pas été présentées en raison du nombre insuffisant de cas recensés dans les registres.

Une augmentation progressive du nombre de cas de cancer du pénis chez les hommes en France entre 1990 et 2018 est observée, passant de 268 à 449 cas. Cependant, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale reste constant à 0,7 pour 100 000 hommes sur toute la période.

Le cancer de la vulve

Ce cancer est généralement retrouvé chez les femmes ménopausées, avec un âge médian au diagnostic de 77 ans. Les virus HPV sont responsables de cancers de la vulve et du vagin dans 23% des cas (38). Bien qu'il existe différents facteurs de risque (âge, tabac, immunodépression et antécédent de cancer génital), les infections à HPV sont le principal facteur de risque. Dans une étude française (128), il a été montré que le risque de développer un cancer vulvaire après un autre cancer HPV-induit était multiplié par 7,2. La hausse des infections à virus HPV et du tabagisme parmi les femmes dans de nombreux pays pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence de ce cancer, observée chez les jeunes femmes. La survie nette à 5 ans est de 62 %. Le Tableau 37 présente les données relatives à l'incidence du cancer de la vulve, pour l'année 2018, par tranche d'âge.

Tableau 37 : Nombre de cas et taux d'incidence par classe d'âge en France métropolitaine en 2018 - Cancer de la vulve d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Nombre de cas	0	1	1	2	5	9	16	25	34
Taux d'incidence	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	0,8	1,1	1,5
Âge (années)	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95+]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Nombre de cas	44	58	82	94	102	133	131	76	25
Taux d'incidence	2,0	2,8	4,0	5,9	8,7	12,2	15,4	17,1	17,5

Le tableau ci-dessus montre une progression marquée de l'incidence du cancer de la vulve avec l'âge. Le nombre de cas est nul ou très faible jusqu'à l'âge de 24 ans, mais il augmente progressivement à partir de 25 ans, atteignant son maximum entre 80 et 84 ans (133 cas). Le taux d'incidence suit une évolution similaire, passant de 0,1 pour 100 000 personnes-année dans la tranche des 15-24 ans à 17,5 pour 100 000 personnes-année chez les femmes de 95 ans et plus. Ces données soulignent une forte corrélation entre l'âge et l'incidence de la maladie, le risque augmentant significativement à partir de 40 ans et culminant dans les tranches d'âge avancé.

Le Tableau 38 retrace l'évolution de l'incidence du cancer de la vulve en France entre 1990 et 2018. Le nombre de cas a augmenté de façon progressive, passant de 605 cas en 1990 à 838 cas en 2018, ce qui représente une hausse d'environ 38 %. Cependant, le taux d'incidence standardisé au niveau mondial est resté stable à 0,9 depuis 1995, après une légère baisse par rapport à 1990 (1,0). Cette stabilité du taux standardisé suggère que l'augmentation du nombre de cas peut être liée au vieillissement de la population et, plus marginalement, à la croissance démographique.

Tableau 38 : Nombre de cas et taux d'incidence (taux standardisé monde) pour 100 000 personnes-année entre 1990 et 2018 en France métropolitaine - Cancer de la vulve d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Années	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)							
Nombre de cas	605	573	617	698	764	817	838
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9

L'augmentation des infections à HPV et du tabagisme chez les femmes dans de nombreux pays pourrait expliquer la hausse de l'incidence observée chez les jeunes. Les campagnes de vaccination contre le HPV devraient avoir un impact limité sur l'incidence des cancers de la vulve, en raison de la faible prévalence de l'infection pour ce type de cancer et des faibles taux de couverture vaccinale.

Le cancer du vagin

Ce sont les cancers les plus rares chez la femme (< 1 % des cancers féminins) et touchent principalement la femme âgée ménopausée (âge médian au diagnostic de 75 ans). Les cancers du vagin, notamment les carcinomes épidermoïdes, partagent avec ceux du col utérin des facteurs de risque similaires, en particulier une forte association avec une infection persistante par le HPV, notamment le

génotype-16. Certaines études indiquent que les femmes ayant des antécédents de cancer du col utérin présentent un risque accru de développer un carcinome épidermoïde du vagin après une hystérectomie.

Les principaux facteurs de risque incluent les infections aux virus HPV, mais également l'âge, l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol, certaines conditions particulières (comme l'adénose vaginale), la consommation d'alcool et l'immunodépression. La survie nette à 5 ans est de 45 %. Le Tableau 39 présente les données relatives à l'incidence du cancer du vagin, pour l'année 2018, par tranche d'âge.

Tableau 39 : Nombre de cas et taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Cancer du vagin d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Nombre de cas	0	0	0	1	1	2	3	5	7
Taux d'incidence	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3
Âge (années)	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95+]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Nombre de cas	10	13	17	19	20	24	23	13	4
Taux d'incidence	0,5	0,6	0,8	1,2	1,7	2,2	2,7	2,9	2,8

L'incidence du cancer du vagin reste extrêmement faible chez les femmes jeunes, avec aucun cas observé dans les tranches d'âge [0-14], [15-19], et [20-24] ans. À partir de 25 ans, le nombre de cas commence à augmenter lentement, mais le taux d'incidence demeure faible, avec une incidence ne dépassant pas 0,1 pour les tranches de 25 à 34 ans. L'augmentation progressive des cas continue dans les tranches d'âge plus avancées, atteignant son maximum dans la tranche des 80-84 ans avec 24 cas. Le taux d'incidence suit cette tendance, passant de 0,0 pour les jeunes à 2,9 chez les 85-89 ans, avant de légèrement diminuer dans la tranche des 95 ans et plus. **Cela suggère que ce type de cancer est rare dans la population générale, mais il devient plus fréquent avec l'âge, en particulier au-delà de 70 ans, avec un pic significatif chez les personnes âgées.**

Une diminution continue de l'incidence du cancer du vagin en France entre 1990 et 2018 a été observée. Le nombre de cas est passé de 254 en 1990 à 162 en 2018, soit une baisse de près de 36 %. De même, le taux d'incidence standardisé au niveau mondial a diminué de 0,4 à 0,2 sur la même période. Cette tendance à la baisse pourrait être attribuée à des facteurs tels que l'amélioration des pratiques de dépistage, des traitements précoces des lésions précancéreuses et une meilleure sensibilisation aux facteurs de risque.

Tableau 40 : Nombre de cas et taux d'incidence (taux standardisé monde) pour 100 000 personnes-année entre 1990 et 2018 en France métropolitaine - Cancer du vagin d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Années	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)							
Nombre de cas	254	234	215	200	185	171	162
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2

Le cancer des voies oropharyngées

En France, 34,2 % des cancers oropharyngés sont attribuables aux virus HPV (38). Le facteur de risque le plus important est la consommation d'alcool et de tabac, même si les infections à virus HPV prennent une place de plus en plus importante. Les cancers liés aux virus HPV présentent des caractéristiques cliniques et épidémiologiques différentes et ont un meilleur pronostic avec des localisations au niveau de l'amygdale et de la base de la langue. Le taux de survie à 5 ans est de 41 % chez les hommes et 53 % chez la femme.

Tableau 41 : Nombre de cas et taux d'incidence par classe d'âge en France métropolitaine en 2018 - Cancer oropharynx d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Homme	0	0	0	0	2	9	48	192	498
Taux d'incidence	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	2,4	8,8	23,2
Femme	0	0	0	0	1	4	18	76	188
Taux d'incidence	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,9	3,4	8,5
Âge (années)	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95+]
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)									
Homme	791	805	627	379	219	142	63	16	2
Taux d'incidence	39,0	42,6	34,3	27,4	23,6	19,3	13,8	9,1	5,2
Femme	239	225	196	121	60	38	22	9	3
Taux d'incidence	11,1	10,9	9,6	7,6	5,1	3,5	2,6	2,0	2,1

Les données d'incidence du cancer oropharyngé révèlent des différences notables entre les hommes et les femmes, tant en termes de nombre de cas que de taux d'incidence.

Chez les hommes, l'incidence est quasiment inexistante chez les jeunes (0-34 ans) et commence à augmenter à partir de la tranche d'âge 35-39 ans, avec un pic marqué dans la tranche d'âge 50-54 ans, où l'incidence atteint 39,0 pour 100 000. L'incidence continue de croître, atteignant 42,6 dans la tranche 55-59 ans, pour commencer à diminuer après 70 ans. Cette augmentation notable chez les hommes, en particulier dans les tranches d'âge plus âgées, pourrait être liée à des facteurs de risque comme le tabagisme et la consommation d'alcool, qui sont plus fréquents chez les hommes.

Chez les femmes, les cas sont moins nombreux, et l'incidence reste faible tout au long de la période, avec une légère augmentation à partir de la tranche 35-39 ans. Le taux d'incidence chez les femmes est nettement inférieur à celui des hommes, atteignant un maximum de 11,1 dans la tranche 55-59 ans avant de diminuer progressivement. Cela reflète une incidence plus faible du cancer oropharyngé chez les femmes, probablement en raison de l'exposition moins fréquente aux facteurs de risque tels que le tabac et l'alcool.

Tableau 42 : Nombre de cas et taux d'incidence (taux standardisé monde) pour 100 000 personnes-année entre 1990 et 2018 en France métropolitaine - Cancer oropharynx d'après le Réseau français des registres des cancers FRANCIM, 2019 (37)

Années	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE (Nombre de cas et taux d'incidence)							
Hommes (nbre de cas)	4 172	4 017	33 571	3 499	3 579	3 722	3 793
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	12,2	11,0	9,0	8,1	7,6	7,2	7,1
Femmes (nbre de cas)	384	459	556	702	858	1 057	1 200
Taux d'incidence (taux standardisé monde)	0,9	1,1	1,3	1,5	1,7	1,9	2,1

Chez l'homme, le nombre de nouveaux cas de cancer oropharyngé a diminué de 9 % entre 1990 et 2018, passant de 4 172 à 3 793, mais cette baisse est plus importante que prévue compte tenu de l'évolution démographique, qui aurait entraîné une hausse des cas. Le taux d'incidence est passé de 12,2 en 1990 à 7,1 en 2018, soit une baisse annuelle moyenne de 1,9 %, avec un ralentissement depuis 2010. Les hommes jeunes ont vu une baisse plus marquée, notamment de 7,3 % par an chez les moins de 40 ans, tandis que les plus âgés ont connu une baisse moins importante. Depuis 2010, la diminution des taux d'incidence est plus faible et s'est stabilisée chez les hommes de 60 à 80 ans.

Chez la femme, le nombre de nouveaux cas de cancer de l'oropharynx a triplé entre 1990 et 2018, passant de 384 à 1 200. Cette hausse est principalement due à une augmentation du risque dans une population croissante et vieillissante. Le taux d'incidence a progressé, passant de 0,9 pour 100 000 en 1990 à 2,1 en 2018, avec une augmentation annuelle moyenne de 2,9 %. Les femmes de 60 à 70 ans ont connu les plus fortes augmentations, tandis que les femmes de 40 ans ont observé une diminution moyenne de 3,1 % par an. Depuis 2000, l'incidence a diminué chez les femmes de 40 ans, et depuis 2010, elle est stabilisée chez celles de 50 ans.

Annexe 3. Données de dispensation de Gardasil 9 en France

Open Medic de l'Assurance maladie

Open Medic est constitué de plusieurs bases annuelles (base complète et bases complémentaires) qui permet de fournir des informations complémentaires à la base Medic'AM (base de données qui contient des informations détaillées sur les médicaments remboursés par l'ensemble des régimes de l'AM). L'utilisation d'Open Médic bases complémentaires permet d'obtenir le nombre de consommateurs en fonction des spécialités médicales des prescripteurs exerçant en milieu libéral (c'est-à-dire prescripteurs de ville) vs prescripteurs salariés (exerçant principalement dans les établissements hospitaliers publics), des classes d'âge au moment des soins. Les données ne concernent que les spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursées et pour lesquelles une demande de remboursement a été faite.

Depuis 2019, le nombre de patients/consommateurs de Gardasil 9 a augmenté de près de 200 % avec une forte croissance pour les hommes (+ 322 % entre 2019 et 2023). La plus forte augmentation a eu lieu entre 2020 et 2021 avec 46 % d'augmentation dont 60 % pour les hommes et 39 % pour les femmes. En 2019, la proportion d'hommes pour lesquels il y avait eu une dispensation de Gardasil 9 était de 30 % (7 081 hommes/11 256 boîtes) vs 41 % en 2023 (29 875 hommes/45 506 boîtes). De même que pour le nombre de patients, le nombre de boîtes de Gardasil 9 dispensées a augmenté de plus de 190 % entre 2019 et 2023. La croissance la plus importante a eu lieu entre 2020 et 2021 avec plus de 49 % de boîtes dispensées.

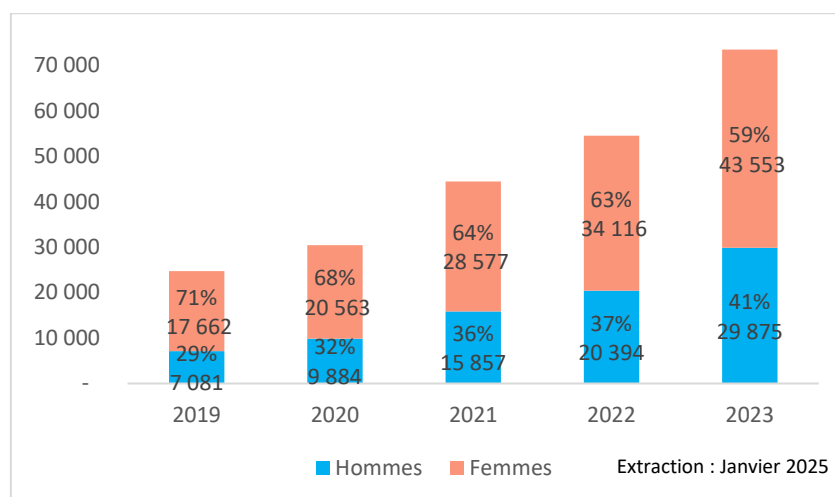


Figure 17 : Evolution du nombre de consommateurs de Gardasil 9 entre 2019 et 2023

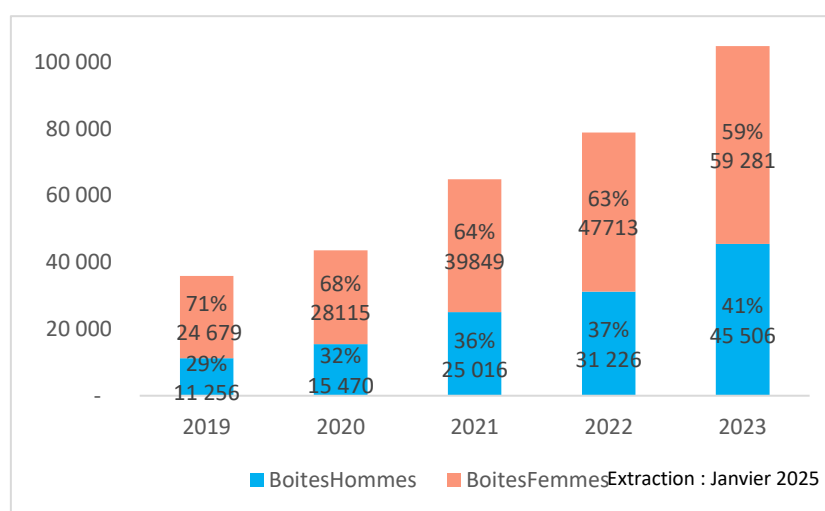


Figure 18 : Evolution du nombre de boîtes de Gardasil 9 dispensées entre 2019 et 2023

La base SOG Early et panel THIN/GERS Data

a) SOG Early

SOG Early de GERS est une base de données qui couvre l'ensemble du circuit du médicament (prescription et distribution). Cette base recueille l'exhaustivité des données de « Sell in », c'est-à-dire toutes spécialités pharmaceutiques livrées aux officines dans la France métropolitaine et DOM-TOM, ainsi que les données du « Sell out » qui correspondent aux dispensations pharmaceutiques effectuées à partir d'un panel de pharmacies (77 % des officines du parc officinal).

b) Le panel THIN

La base de données THIN® de la société GERSDATA est un observatoire de médecins libéraux (généralistes et spécialistes) sur le suivi longitudinal de la prise en charge des patients en ville. Elle repose sur un recueil, en temps réel, de l'ensemble des consultations effectuées par les médecins panelistes. Les données « patients » sont spécifiques à chaque couple médecin paneliste/patient (numéro d'identification unique). Elles concernent le profil du patient (âge, taille, sexe poids ou IMC, etc.), le profil et

le suivi clinique (diagnostic, facteurs de risque, comorbidité, antécédents...), les traitements, les résultats d'analyses, les examens médicaux et éventuellement l'envoi à un médecin spécialiste. Cela permet de recueillir et d'analyser longitudinalement une cohorte de 3,8 millions de patients. Pour cette étude, seul le panel des médecins généralistes (2 040 médecins) sera utilisé.

Depuis 2014, les dossiers des patients sont complétés par des informations issues des remboursements. Pour que les dossiers soient complétés, il faut au moins un remboursement effectué sur l'année étudiée et ce, quel qu'en soit l'origine (médecin du panel ou non) et le type (arrêt de travail, pharmacie, hospitalisations, etc.). L'absence de remboursement peut s'expliquer de différentes façons :

- Refus du patient
- Absence de consultation à la suite de celle effectuée pour fibromyalgie
- Absence de carte vitale lors de la consultation
- Aucun remboursement effectué au cours de l'année étudiée

Les résultats

Quelles que soient les années (2021 à 2023), plus de 99 % des boîtes de Gardasil 9 étaient dispensées sur prescription médicale, soit plus de 1,7 million de boîtes en 2023. Seulement 5 % des dispensations étaient réalisées à des patients âgés de 20 ans et plus, soit 45 866 patients en 2021 et 69 723 en 2023 (**voir Figures 19 et 20** (Open Medic et Thin)).

Parmi ces patients, plus de 60 % étaient des femmes dont près de 50 % étaient âgées de 20 à 26 ans. Les hommes représentaient environ 40 % des patients de plus de 20 ans. Parmi ces patients, la majorité était âgée de 20 à 26 ans (70 % de ces patients en 2021, 80 % en 2022 et 78 % en 2023).

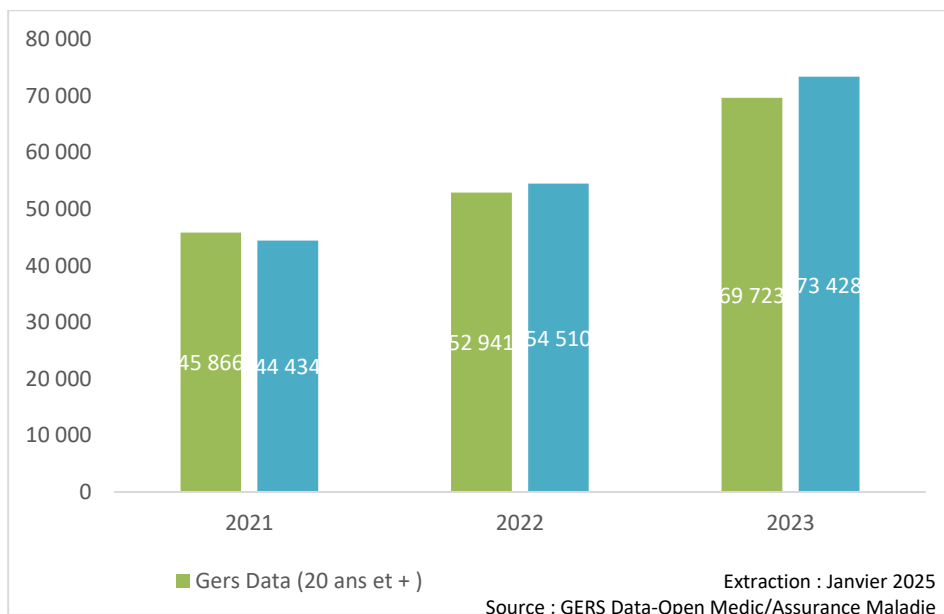


Figure 19 : Evolution du nombre de patients ayant reçu une dispensation de Gardasil 9 entre 2021 et 2023

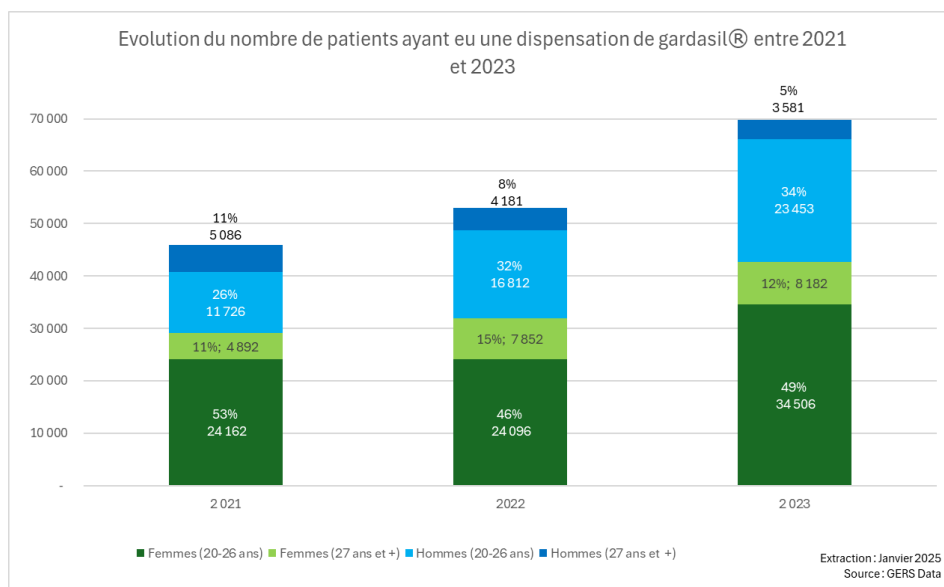


Figure 20 : Répartition par sexe du nombre de patients ayant reçu une dispensation de Gardasil 9 entre 2021 et 2023

Annexe 4. Le fardeau économique des cancers HPV-induits (hors CCU)

Cette section présente une analyse des cancers induits par le HPV (hors CCU) touchant diverses localisations anatomiques, telles que la vulve, le vagin, le pénis, l'anus et les régions oropharyngées. Elle détaille le nombre de séjours hospitaliers et les coûts associés à la prise en charge de ces cancers en 2023, en tenant compte de leur lien avec le HPV.

Les tumeurs malignes du vagin (C52) et de la vulve (C51)

Selon la méta-analyse, les tumeurs malignes de la vulve et du vagin étaient induites par HPV dans 23 % des cas.

En 2023, le nombre de séjours pour les cancers du vagin et de la vulve était de 12 736 et concernaient 2 160 patients. Ces cancers induits par HPV représentaient 2 929 séjours et 497 patients. Plus de 90 % des séjours avaient eu lieu dans un établissement public.

En 2023, les coûts globaux (hôpitaux publics et privés) ont dépassé 20 millions d'euros. En considérant que 23 % des séjours sont dus aux cancers induits par le HPV, la valorisation des séjours pour ces cancers, tous établissements confondus, était d'environ 4,7 millions d'euros.

Les tumeurs malignes du pénis (C60)

Selon la méta-analyse, les tumeurs malignes du pénis étaient induites par HPV dans 26,8 % des cas.

En 2023, le nombre de séjours en MCO pour un diagnostic de tumeur maligne du pénis était de 2 789, correspondant à 877 patients. Plus de 72 % de ces séjours ont eu lieu dans des hôpitaux publics. Selon la méta-analyse, le cancer du pénis induit par le HPV représenterait 748 séjours et 235 patients.

En 2023, les coûts globaux (hôpitaux publics et privés) ont dépassé 5,2 millions d'euros. En considérant que 26,8 % des séjours sont dus aux cancers induits par le HPV, la valorisation des séjours pour ce cancer, tous établissements confondus, était d'environ 1,4 million d'euros.

Les tumeurs malignes de l'anus et du canal anal (C21)

En 2023, le nombre de séjours en MCO pour un diagnostic de « tumeur maligne de l'anus et du canal anal » ou cancer anal s'élevait à 47 076, touchant 5 382 patients. Plus de 85 % de ces séjours ont eu lieu dans des hôpitaux publics. Selon la méta-analyse, 91,3 % des cas de cancer anal seraient induits par le HPV, ce qui représenterait 49 980 séjours et 4 914 patients.

En 2023, les coûts globaux (hôpitaux publics et privés) ont dépassé 37 millions d'euros, dont plus de 30 millions réalisés dans les hôpitaux publics. En considérant que 91,3 % des séjours sont dus aux cancers induits par le HPV, la valorisation des séjours pour cancer anal induit par le HPV, tous établissements confondus, était d'environ 33,5 millions d'euros.

Les tumeurs malignes oropharyngées

Les tumeurs malignes oropharyngées regroupent les tumeurs malignes de la base de la langue (C01), de l'amygdale (C09), de l'oropharynx (C10), d'une amygdale linguale (C02.4), du voile du palais (C05.1), et de la luette (C05.2).

Selon la méta-analyse, 34,2 % de ces cancers sont dus au HPV.

En 2023, le nombre de séjours en MCO pour un diagnostic de tumeur maligne oropharyngée s'élevait à 118 889, touchant 11 141 patients. Plus de 85 % de ces séjours ont eu lieu dans des hôpitaux publics. Parmi ces cas, la part des cancers oropharyngés attribuable à l'HPV seraient de 40 660 séjours et 3 788 patients.

En 2023, les coûts totaux (hôpitaux publics et privés) ont dépassé 163 millions d'euros, dont plus de 134 millions réalisés dans les hôpitaux publics. La valorisation des séjours pour les cancers oropharyngés induit par le HPV, tous établissements confondus, était d'environ 56 millions d'euros.

Les tumeurs malignes orales

Les tumeurs malignes orales regroupent les tumeurs malignes des lèvres (C00), de la langue (C02.0, C02.1, C02.2, C02.3), de la gencive (C03), du plancher de la bouche (C04), de la voûte palatine (C05.0), de la bouche, parties autres et non précisées (C06).

Selon la méta-analyse, 4 % de ces cancers sont dus au HPV.

En 2023, le nombre de séjours en MCO pour un diagnostic de tumeurs malignes orales s'élevait à 47 555, représentant 6 472 patients. Plus de 90 % de ces séjours ont eu lieu dans des hôpitaux publics. Parmi ces cas, la part du cancer oral attribuable à l'HPV seraient de 1 902 séjours, représentant 259 patients.

En 2023, les coûts totaux (hôpitaux publics et privés) ont dépassé 93 millions d'euros, dont plus de 83 millions réalisés dans les hôpitaux publics. La valorisation des séjours pour les cancers oraux induits par le HPV, tous établissements confondus, était d'environ 3,3 millions d'euros.

Les tumeurs malignes orales sans précision

Les tumeurs malignes orales sans précision regroupent les tumeurs malignes de la langue (C02.8, C02.9), du palais (C05.8, C05.9).

Selon la méta-analyse, 4 % de ces cancers sont dus au HPV.

En 2023, le nombre de séjours en MCO pour un diagnostic de tumeurs malignes orales sans précision s'élevait à 13 223, représentant 1 825 patients. Près de 90 % de ces séjours ont eu lieu dans des hôpitaux publics. Parmi ces cas, la part du cancer oral attribuable à l'HPV serait de 529 séjours réalisés pour 73 patients.

En 2023, les coûts totaux (hôpitaux publics et privés) ont dépassé 20 millions d'euros, dont plus de 17 millions réalisés dans les hôpitaux publics. La valorisation des séjours pour les cancers oraux induits par le HPV, tous établissements confondus, était d'environ 820 mille euros.

En conclusion, la valorisation des séjours hospitaliers des cancers induits par le HPV (hors CCU) s'élevait en 2023 à un peu plus de 100 millions d'euros (100 509 352 euros).

Annexe 5. Etat des lieux des recommandations vaccinales anti-HPV à l'étranger

Pays	Filles/Garçons	Rattrapage (oui/non)	Age	Vaccin(s)	Nombres de doses	Prise en charge	Précisions
Allemagne, 2020, 2025 (129, 130)	Filles et garçons	Oui	9-14 (cohorte cible) 15-17 (cohorte de rattrapage)	Cervarix et Gardasil 9	2 doses (cohorte cible) 3 doses (cohorte de rattrapage)	Pas de programme national. < 18 ans, prise en charge intégrale par les caisses d'assurance maladie > 18, prise en charge au cas par cas par les assurances maladies	Selon le « land » les recommandations peuvent varier
Autriche, 2024 (131)	Filles et garçons	Oui	9-11 (cohorte cible) 12-21 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible et rattrapage)	Prise en charge intégrale jusqu'à 21 ans par le programme national Au-delà, le vaccin n'est pas pris en charge sauf dans le cas de lésions cervicales (par les assurances maladies et non le programme national)	Mise en place d'un programme de rattrapage temporaire (du 1er juillet 2024 au 31 décembre 2025) gratuit jusqu'à 30 ans (2 doses)
Belgique, 2017 (132, 133)	Filles et garçons	Oui	9-14 (cohorte cible) 15-26 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible) et 3 doses (cohorte de rattrapage)	Généralement pas de reste à charge pour la cohorte cible. Les conditions de prise en charge sont fixées par chaque région	Le programme de vaccination est sous la responsabilité de chaque fédération. Par exemple, dans la fédération Wallonie Bruxelles, la vaccination est proposée aux jeunes filles et aux garçons âgés de 13-14 ans et gratuite dans le cadre

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
							du programme pour tous les adolescents jusque 18 ans inclus
Bulgarie, 2024¹³	Filles	Non	10-13 (cohorte cible)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale dans le cadre d'un programme national	
Chypre, 2024 (134, 135)	Filles et garçons	Oui	11-13 (cohorte cible) 14-26 (cohorte de rattrapage pour les groupes à risque type HSH ou immunodéprimés après avis du clinicien)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale du système de santé national pour la cohorte cible. Payant dans sa totalité pour la cohorte de rattrapage	
Croatie, 2025 (136)	Filles et garçons	Oui	11-14 (cohorte cible) 15-25 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses ($\leq$ 14 ans) 3 doses ($\geq$ 15 ans)	Prise en charge intégrale jusqu'à 25 ans	Vaccination scolaire pour les élèves de la 6ème à la 3ème
Danemark, 2017, 2019, 2021, 2025 (137-140)	Filles et garçons	Oui	12 (cohorte cible) 13-18 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses ($<$ 15 ans) 3 doses ($>$ 15 ans)	Prise en charge intégrale jusqu'à 18 ans	Du 1er janvier au 31 décembre 2025, les garçons nés en 2005 pourront se faire vacciner de manière gratuite
Estonie, 2025 (141, 142)	Filles et garçons	Oui	12-14 (cohorte cible)	Gardasil 9	1 dose (cohorte cible et de rattrapage)	Prise en charge intégrale jusqu'à 18	

¹³ [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](#)

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
			15-18 (cohorte de rattrapage)		3 doses (personnes immunodéprimées)	ans par le programme national	
Espagne, 2024 (143)	Filles et garçons	Oui	10-12 (cohorte cible) 12-18 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	1 dose (cohorte cible et de rattrapage)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible par le programme national	La vaccination anti-HPV est également recommandée chez ces populations à risque : HSH et les travailleurs du sexe (jusqu'à 25 ans) Les personnes immunodéprimées (jusqu'à 45 ans) Les femmes recevant un traitement pour une lésion CIN2+ (quel que soit l'âge)
Finlande, 2025 (144)	Filles et garçons	Oui	10-12 (cohorte cible) 13-17 (cohorte de rattrapage)	Cervarix (programme national) Gardasil 9 (hors programme)	2 doses (< 15 ans) 3 doses (≥ 15 ans)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible et de rattrapage	Au-delà de 12 ans, la vaccination de rattrapage gratuite est disponible pour les adolescents jusqu'à la fin de leur parcours scolaire obligatoire ou préparatoire, ce qui peut s'étendre jusqu'à environ 17 ans
Grèce, 2023¹⁴	Filles et garçons	Oui	9-11 (cohorte cible) 12-18 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible) 3 doses (cohorte de rattrapage)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible	

¹⁴ [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](#)

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
Hongrie, 2025 (145)	Filles et garçons	Non	12-13 (cohorte cible)	Gardasil 9	2 doses (< 15 ans) 3 doses (≥ 15 ans)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible	
Irlande, 2022, 2023 (146, 147)	Filles et garçons	Oui	12-13 (cohorte cible) 14-25 (cohorte de rattrapage)		1 dose (< 25 ans) 2 doses (> 25)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible	La vaccination est recommandée chez les HSH et les receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes solides jusqu'à 45 ans révolus, et jusqu'à 26 ans chez les personnes séropositifs au VIH
Italie, 2023, 2024 (148, 149)	Filles et garçons	Oui	11-14 (cohorte cible) 15-18 (cohorte de rattrapage pour les garçons) 15-26 (cohorte de rattrapage pour les filles)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible) 3 doses (cohorte de rattrapage)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible et de rattrapage	
Lettonie, 2024 (150)	Filles et garçons	Non	12-17 (cohorte cible)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible dans le cadre du programme national	

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
Lituanie, 2024¹⁵	Filles et garçons	Oui	11 15-18 (filles)	Gardasil 9	2 doses (< 15 ans) 3 doses (≥ 15 ans)	Prise en charge pour la cohorte cible	
Luxembourg, 2023 (151)	Filles et garçons	Oui	9-12 (cohorte cible) 15-20 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible et de rattrapage)	Prise en charge intégrale dans le cadre du programme national pour la cohorte cible et de rattrapage	La vaccination à partir de 21 ans est possible mais ne fait pas partie du programme de vaccination gratuit de l'État
Malte, 2024 (152)	Filles et garçons	Non	12-13 (cohorte cible)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)		
Pays-Bas, 2019, 2024 (153-155)	Filles et garçons	Oui	10 (cohorte cible) 11-18 (cohorte de rattrapage)	Cervarix	2 doses (cohorte cible et de rattrapage)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible et de rattrapage	Mise en place d'un programme de rattrapage temporaire (du 1er février 2023 au 30 juin 2024) pour les filles et garçons gratuit jusqu'à 26 ans (2 doses par Cervarix)
Pologne, 2025 (156)	Filles et garçons	Non	9-14 (cohorte cible)	Cervarix et Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible dans le cadre du programme national	
Portugal, 2020, 2023 (157, 158)¹⁶	Filles et garçons	Non	10 (cohorte cible)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible dans le	Le programme national de vaccination portugais prévoit la possibilité pour

¹⁵ [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](https://vaccine-scheduler.ecdc.europa.eu/)

¹⁶ <https://www.hpv.pt/pai-mae/>

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
			11-17/26 (cohorte de rattrapage filles)			cadre du programme national	les filles de se faire vacciner gratuitement si elles débutent avant l'âge de 17 ans. Dans le cas où une jeune fille n'a reçu qu'une seule dose jusqu'à l'âge de 17 ans, elle peut encore terminer le calendrier de vaccination gratuitement jusqu'à l'âge de 26 ans
République tchèque, 2024 (159)	Filles et garçons	Non	11-15 (cohorte cible)	Cervarix et Gardasil	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible par les caisses d'assurance maladie	
Roumanie, 2024¹⁷	Filles et garçons	Oui	11-18 (cohorte cible) 19-45 (cohorte de rattrapage filles)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible)	Prise en charge intégrale jusqu'à 18 ans par le programme national, puis remboursement de 50 % du vaccin à partir de 19 ans jusqu'à 45 ans	
Slovaquie, 2023 (160)	Filles et garçons	Oui	12 (cohorte cible) 13-15 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible et de rattrapage)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible et de rattrapage par le programme national	

¹⁷ [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](https://vaccine-scheduler.ecdc.europa.eu/)

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
Slovénie, 2024 (161)	Filles et garçons	Oui	11-12 (cohorte cible) 13-26 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (< 15 ans) 3 doses (> 15 ans)	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible et de rattrapage par l'assurance maladie obligatoire	
Suède, 2024 (56)	Filles et garçons	Oui	11-12 (cohorte cible) 13-26 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (9-14) 3 doses (≥ 15)	Prise en charge intégrale jusqu'à 18 ans dans le cadre du programme national	Les recommandations et la prise en charge peuvent varier d'une région à une autre
Australie, 2023 (162, 163)	Filles et garçons	Oui	Gardasil 9	9-14 (cohorte cible) 15-26 (cohorte de rattrapage)	1 dose (cohorte cible et de rattrapage)		Pour les HSH, la vaccination est recommandée jusqu'à 45 ans
Canada, 2024 (164)	Filles et garçons	Oui	Gardasil 9/Cervarix (Québec uniquement en seconde dose)	9-14 (cohorte cible) 15-26 (cohorte de rattrapage)	1 dose de 9 à 20 ans 2 doses de 21 à 26 ans	Prise en charge intégrale pour la cohorte cible dans le cadre du programme de vaccination scolaire En dehors du programme scolaire, une prise en charge gratuite peut être proposée selon les conditions définies par chaque province	Après 27 ans, la vaccination est possible sur avis du clinicien (schéma à 2 doses) Les recommandations et la prise en charge sont sous la responsabilité de chaque région
États-Unis, 2015, 2016, 2019, 2021 (165-168)	Filles et garçons	Oui	Gardasil 9	9-12 (cohorte cible)	2 doses de 9 à 12 ans 3 doses de 15 à 26 ans	Prise en charge partielle à totale par l'assurance privée chez les enfants et les	La vaccination possible chez certains adultes âgés de 27 à 45 ans selon avis du clinicien

<i>Pays</i>	<i>Filles/Garçons</i>	<i>Rattrapage (oui/non)</i>	<i>Age</i>	<i>Vaccin(s)</i>	<i>Nombres de doses</i>	<i>Prise en charge</i>	<i>Précisions</i>
				15-26 (cohortes de rattrapage)		adolescents de moins de 18 ans	
Royaume Uni, 2023 (169, 170)	Filles et garçons	Oui	12-13 (cohorte cible) 14-25 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	1 dose (< 25 ans) 2 doses (25-45) 3 doses (personnes immunodéprimées)	Entre 12 et 25 ans, le vaccin anti-HPV est pris en charge gratuitement dans le cadre du <i>National Health Service</i>	Le Royaume-Uni recommande également la vaccination des HSH et d'autres groupes de population à risque jusqu'à 45 ans
Suisse, 2018, 2024 (171, 172)	Filles et garçons	Oui	11-14 (cohorte cible) 15-26 (cohorte de rattrapage)	Gardasil 9	2 doses (cohorte cible) 3 doses (cohorte de rattrapage)	Pas de reste à charge si administré selon le programme du canton	Les recommandations et la prise en charge peuvent varier d'un canton à un autre

Annexe 6. Descriptif des études observationnelles

Tableau 43 : Descriptif des études observationnelles (type d'étude, durée de suivi, population, critères d'inclusion/d'exclusion)

1er auteur, année de publication, référence, pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Population	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Wu, 2025 (81) Suède	Cohorte rétrospective sur registres	16 ans (2006-2022)	N = 2 200 495 (71 % de la cohorte initiale avant exclusions) Groupe vacciné : 27 % Groupe non-vacciné : 73 %	Femmes âgées de 10 à 35 ans Cohortes de naissance : 1970 à 2012 Femmes résidant en Suède entre 2006 et 2022	Critères d'exclusion avant 2006 (période-1) ou avant le début du suivi (période-2) : - immigrées en Suède (car absence de données sur un ATCD vaccinal) - émigrées hors de Suède - décédées - perdues de vue - vaccinées contre le HPV (uniquement si vaccinées avant l'âge de 10 ans) - ATCD personnel de cancer du col - Cohortes de naissance nées avant 1990 (1970-1989), car les taux de vaccination contre le HPV étaient beaucoup plus faibles que ceux des cohortes de naissance postérieures - Cohortes de naissance nées après 2000 (2000-2012), car elles n'ont pas atteint l'âge d'invitation au dépistage du cancer du col de l'utérus en Suède au cours de la période d'étude (23 ans) Pourcentages d'exclusions Total période-1 + période-2 : 29 % (n = 896 861+15 849 = 912 710) <i>Période-1 :</i> Total : n = 896 861 - dont immigration post 2006 : 80,7 % - dont décès avant 2006 : 1,8 % - dont émigration avant 2006 : 14,5 %

1er auteur, année de publication, référence, pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Population	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
					- dont perdues de vue avant 2006 : 0,5 % - dont cancer du col avant 2006 : 2,5 % <i>Période-2 :</i> Total : n = 15 849 - dont décès avant période de suivi : 9 % - dont émigration avant période de suivi : 89 % - dont perdues de vue avant période de suivi : 2 %
Lei, 2020 (80) Suède	Cohorte rétrospective sur registres	11 ans (2006-2017)	N = 1 672 983 (75 % de la cohorte initiale avant exclusions) Groupe non-vacciné : 68 % Groupe vacciné : 32 %	Femmes âgées de 10 à 30 ans Cohortes de naissance : 1975 à 2007 Femmes résidant en Suède entre 2006 et 2017	Critères d'exclusion avant 2006 (période-1) ou avant le début du suivi (période-2) : - immigrées en Suède - décédées - émigrées hors de Suède - perdues de vue - ATCD personnel de cancer du col - vaccinées contre le HPV (vaccin bivalent ou quadrivalent) Pourcentages d'exclusions : Total période-1 + période-2 : 25 % (n = 538 824+8 461 = 912 710) <i>Période-1 :</i> Total : n = 538 824 - dont immigration post 2006 : 81,6 % - dont décès avant 2006 : 1,0 % - dont émigration avant 2006 : 16,7 % - dont perdues de vue avant 2006 : 0,7 % - dont cancer du col avant 2006 : 0,015 %

1er auteur, année de publication, référence, pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Population	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
					<i>Période-2 :</i> Total : n = 8 461 - dont décès avant période de suivi : 7 % - dont émigration avant période de suivi : 91 % - dont perdues de vue avant période de suivi : 1 % - dont vaccination : 1 %
Herweijer, 2016 (79) Suède	Cohorte rétrospective sur registres	7 ans (2006-2013)	N = 1 338 063 (groupe CIN3) à 1 333 691 (groupe CIN2) 86,5 % Groupe non-vacciné : 82 % Groupe vacciné : 18 %	Femmes âgées de 13 à 30 ans Cohortes de naissance : 13-16 ans, 17-19 ans, 20-21 ans, 22-23 ans, 24-26 ans, 27-29 ans Femmes résidant en Suède entre 2006 et 2013	Critères d'exclusion - ATCD personnel de cancer du col avant le démarrage du suivi - vaccination HPV avant le démarrage du suivi - non-résidence en Suède au début du suivi - décès avant le démarrage du suivi - émigration au démarrage du suivi - immigration pendant le suivi - statut migrant méconnu Pourcentages d'exclusions par groupes : <i>Étude groupe CIN2+</i> Exclusions totales : 208 396 - dont cancer du col : 4,5 % - dont décès : 4,8 % - dont émigrées : 90 % - dont a reçu un vaccin : 0,03 % <i>Étude groupe CIN3+</i> Exclusions totales : 204 024 - dont cancer du col : 2,4 % - dont décédées : 4,9 %

1er auteur, année de publication, référence, pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Population	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
					- dont émigrées : 93 % - dont a reçu un vaccin : 0,03 % Différences dans les exclusions CIN2+ vs CIN3+ : - Cancer du col : 4,5 % vs 2,4 %
Dehlendorff, 2018 (83) Danemark et Suède	Cohorte rétrospective sur registres	7 ans (2006-2013)	N = 2 253 561 (99,2 % de la cohorte initiale avant exclusions) Groupe non-vacciné = 687 % Groupe vacciné = 32 %	Femmes âgées de 13 à 30 ans vivant au Danemark ou en Suède entre 2006 et 2013	Critères d'exclusion - ATCD personnel de CIN2+ - Vaccinées avec un vaccin bivalent - Exclusion complémentaire : ATCD personnel de dysplasie cervicale Pourcentages d'exclusions Exclusions totales : 19 025 - dont ATCD personnel de CIN2+ : 99,6 % - dont vaccinées avec un vaccin bivalent : 0,4 % Pourcentage d'exclusion incluant les exclusions complémentaires Exclusions totales : 60 247 - dont ATCD personnel de CIN2+ : 31,5 % - dont vaccinées avec un vaccin bivalent : 0,1 % - dont ATCD personnel de dysplasie cervicale : 68,4 %
Kjaer, 2021 (82) Danemark	Cohorte rétrospective sur registres	14 ans (2006-2019)	N = 867 689 Groupe non-vacciné : 42 % Groupe vacciné : 58 % (dont 62 % ont reçu la première dose avant l'âge de 17ans ; 4 % ont	Femmes âgées de 17 à 30 ans Cohortes de naissance : 1975 à 1996	Critères d'exclusion - immigrées hors Danemark - décédées - perdues de vue - ATCD personnel de cancer du col Pourcentages d'exclusions

1er auteur, année de publication, référence, pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Population	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
			reçu une dose entre l'âge de 17 et 19 ans ; 33 % entre 20 et 30 ans)	Femmes ayant vécu au Danemark entre octobre 2006 et décembre 2019	Exclusions totales : 31 810 <i>Total chez les non vaccinées : 86,8 %</i> - dont niveau d'éducation : 83 % - dont ethnicité : 17 % <i>Total chez les vaccinées avant l'âge de 17 ans : 8,6 %</i> - dont niveau d'éducation : 100 % - dont ethnicité : 0 % <i>Total chez les vaccinées entre 17 et 19 ans : 0,3 %</i> - dont niveau d'éducation : 100 % - dont ethnicité : 0 % <i>Total chez les vaccinées entre 20 et 30 ans : 4,2 %</i> - dont niveau d'éducation : 100 % - dont ethnicité : 0 %
Dong, 2023 (84) Norvège	Cohorte rétrospective	10 ans (2006-2016)	N = 832 732 (99 % de la cohorte initiale avant exclusions) Groupe non-vacciné : 94 % Groupe vacciné : 6 % (dont 81 % vaccinées à plus de 20 ans ; et 19 % à moins de 20 ans)	Femmes nées entre 1975 et 1996 résidant en Norvège entre 2006 et 2016	Critères d'exclusion - statut migrant inconnu - émigrées - décédées avant étude - CIN2+ avant étude - statut vaccinal inconnu Pourcentages d'exclusion Exclusions totales : 7 596 - dont statut migrant inconnu 5,8 % - dont émigrées : 2,2 % - dont décédées avant étude : 0,1 % - dont CIN2+ avant étude : 83,4 % - dont statut vaccinal inconnu : 8,4 %

Tableau 44 : Descriptif des études observationnelles (objectifs, définition du cancer, suivi des femmes, critère principal et analyses secondaires)

1er auteur, année de publication, référence, pays	Objectifs de l'étude	Définition du cancer	Suivi des femmes jusqu'à l'événement suivant	Critère principal Analyses secondaires
Wu, 2025 (81) Suède	Évaluer l'efficacité vaccinale dans la prévention des lésions cervicales de haut grade 17 ans après l'introduction de la vaccination contre le HPV : en fonction de l'âge au moment de la vaccination, en fonction des doses (2 doses vs 3 doses)	Première occurrence d'un diagnostic histologiquement confirmé de lésions cervicales de haut grade (néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou plus, adénocarcinome <i>in situ</i> , cancers invasifs du col de l'utérus) dans le registre suédois de dépistage du cancer du col de l'utérus	Diagnostic de cancer du col Décès Émigration hors de Suède Perdus de vue Vaccin HPV bivalent ou nonavalent Âge atteint de 36 ans Fin 2022	Critère principal Taux d'incidence bruts le lésions de haut grade ajustés pour CIN2+ et pour CIN3+ Analyses secondaires Rapports de taux d'incidence (avec un intervalle de confiance) femmes vaccinées vs non vaccinées selon : - l'âge à la vaccination - le nombre de doses - la période tampon Ajustement en fonction de l'âge atteint et de l'année civile Ajustement sur le comté de résidence, les caractéristiques parentales, les antécédents maternels de lésions cervicales de haut grade, le pays de naissance de la mère, le niveau de scolarité le plus élevé des parents et le revenu annuel du ménage Valeurs manquantes : pour toute covariable avec des valeurs manquantes, introduction d'une catégorie supplémentaire « manquante » pour la modélisation
Dong, 2023 (84) Norvège	Evaluer l'efficacité réelle de la vaccination HPV contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2+ et CIN3+) chez des	Premier diagnostic de cancer du col de l'utérus identifié à partir du registre danois de pathologie	Diagnostic de CIN2+/CIN3+ Mois de décès Émigration Décembre 2016	Critère principal Taux d'incidence des CIN2+ ou CIN3+ selon le statut vaccinal Analyses secondaires

1er auteur, année de publication, référence, pays	Objectifs de l'étude	Définition du cancer	Suivi des femmes jusqu'à l'événement suivant	Critère principal Analyses secondaires
	femmes trop âgées pour bénéficier du programme scolaire			Rapport du taux d'incidence des CIN2+ ou CIN3+ selon le statut vaccinal et : - l'âge à la vaccination (< 20 ans, ≥ 20 ans) - le fait d'être vaccinées avec toutes les doses - avec appariement des cohortes
Lei, 2021 (80) Suède	Évaluer la réduction de risque de cancer invasif du col de l'utérus avec la vaccination HPV (quadrivalent) selon la cohorte de naissance selon le degré de couverture vaccinale	Diagnostic de cancer invasif du col de l'utérus dans le registre suédois du cancer	Diagnostic de cancer du col Décès Émigration hors de Suède Rayées du registre Vaccin HPV bivalent Âge atteint de 31 ans Fin 2017	Critère principal Taux d'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus Analyses secondaires Sous-analyse par groupes d'âge à la vaccination : avant 17 ans versus vaccin avant 20 ans Évaluation de la période tampon de 1 à 5 ans à des intervalles de 1 an après la date de référence de la vaccination contre le HPV Valeurs manquantes : incluses en tant que strates distinctes dans la covariable correspondante
Kjaer, 2021 (82) Danemark	Déterminer l'efficacité réelle du vaccin HPV contre le cancer du col de l'utérus	Premier diagnostic de cancer du col de l'utérus dans le registre danois de pathologie	Diagnostic de cancer du col Décès Émigration hors de Danemark 31 décembre 2019	Critère principal Taux d'incidence brute de cancer du col de l'utérus Analyses secondaires L'incidence cumulative du cancer du col de l'utérus selon l'âge au moment de la vaccination et l'âge atteint

1er auteur, année de publication, référence, pays	Objectifs de l'étude	Définition du cancer	Suivi des femmes jusqu'à l'événement suivant	Critère principal Analyses secondaires
				Taux d'incidence du cancer du col selon l'âge à la vaccination et la durée de la période tampon (1 an à 5 ans)
Dehlendorff, 2018 (83) Danemark et Suède	Évaluer l'efficacité de la vaccination quadrivalente contre le HPV sur la prévention des lésions cervicales sévères (CIN2+) Étudier l'impact de l'âge de la vaccination, du nombre de doses et du délai entre les doses sur la prévention des lésions CIN2+ Vérifier si deux doses espacées d'au moins 5 mois confèrent une protection similaire à trois doses	Diagnostics histologiques de CIN2, CIN3, carcinome <i>in situ</i> , adénocarcinome <i>in situ</i> et cancer du col de l'utérus dans la banque nationale de données de pathologie danoise et le registre suédois de dépistage du cancer du col de l'utérus	Diagnostic de CIN2+ Décès Émigration hors de Suède ou Danemark Perdus de vue Vaccin HPV bivalent Âge atteint de 30 ans 31 décembre 2013	Critère principal Taux d'incidence brut de CIN2+ Analyses secondaires Ratio d'incidence de CIN2+ selon le nombre de doses de vaccin Ratio d'incidence de CIN2+ selon l'âge à la vaccination
Herweijer, 2016 (79) Suède	Quantifier l'effet de la vaccination contre le HPV sur l'incidence des lésions cervicales CIN2+ et CIN3+ selon l'âge à la vaccination	Première occurrence d'un diagnostic histologiquement confirmé de CIN2, de CIN2+, de CIN3, de CIN3+, d'adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS) dans le registre suédois de dépistage du cancer du col de l'utérus	Diagnostic de cancer du col Décès Émigration hors de Suède Vaccin HPV bivalent dans le groupe non-vacciné Âge atteint de 30 ans Fin 2013 Durée de suivi médian des femmes non-vaccinées : 5,1 ans et durée de suivi médian des femmes vaccinées 2,6 ans	Critère principal Rapport du taux d'incidence par type de lésion de haut grade (CIN2+, CIN3+) Analyses secondaires Analyse séparée des femmes ayant eu un dépistage entre 13 et 22 ans et celles ayant eu un dépistage entre 23 et 29 ans Ajustement en fonction de l'âge atteint et du niveau de scolarité le plus élevé des parents (catégories : < études secondaires, études secondaires, études universitaires, informations manquantes)

1er auteur, année de publication, référence, pays	Objectifs de l'étude	Définition du cancer	Suivi des femmes jusqu'à l'événement suivant	Critère principal Analyses secondaires
				Stratification en fonction de l'âge au moment du début de la vaccination (catégories : ≤ 16 ans, 17 à 19 ans et 20 à 29 ans)

Annexe 7. Limites méthodologiques et biais potentiels des études observationnelles

L'analyse des études observationnelles selon la grille ROBINS-I soulèvent plusieurs points de vigilance dans l'interprétation des résultats en ce qui concerne l'efficacité vaccinale (sur ou sous estimation).

Point de vigilance-1 : facteurs de confusion

Les études sur la vaccination contre les virus HPV doivent intégrer plusieurs facteurs de confusion pour garantir la validité des résultats. Parmi ces facteurs :

Facteurs biologiques et médicaux :

- L'âge au moment de la vaccination est un facteur déterminant pour l'efficacité, qui est maximale lorsque la vaccination précède les premiers rapports sexuels. La plupart des études ont stratifié leurs analyses selon l'âge, mais les seuils retenus (*cut-offs*) varient d'une étude à l'autre et ne sont pas toujours clairement justifiés. Ces catégories semblent souvent s'appuyer sur l'âge moyen des premiers rapports sexuels dans le pays concerné.
- Le statut sexuel (ex. âge des premiers rapports, nombre de partenaires) et l'infection antérieure aux virus HPV influencent directement le risque d'exposition pré-vaccinale.
- Les antécédents d'IST peuvent également augmenter le risque de lésions précancéreuses.

Facteurs comportementaux :

- Le tabac et la prise prolongée d'une contraception oestroprogestative sont associés à un risque accru de lésions pré-cancéreuses.
- L'accès aux soins, le suivi gynécologique et la participation au dépistage peuvent différer selon le statut vaccinal, induisant un biais de détection (par exemple, une détection accrue de lésions précancéreuses chez les femmes mieux suivies).

Facteurs socio-économiques :

- Le niveau d'éducation ou le statut socio-économique influencent à la fois le recours à la vaccination et l'accès aux soins et le dépistage.

Dans les six études analysées, ces variables sont utilisées comme proxies des comportements à risque, mais sans discussion approfondie de leur validité à la lumière de la littérature.

Point de vigilance-2 : comparabilité des groupes

Dans les études observationnelles, l'absence de randomisation expose à un déséquilibre initial entre les groupes vaccinés et non vaccinés. Même après ajustement sur certains facteurs (âge, niveau socio-économique, etc.), des différences non mesurées peuvent persister et biaiser l'estimation de l'effet vaccinal.

- Certaines études n'évaluent pas la comparabilité des groupes à l'inclusion de manière systématique. Par exemple, les taux d'exclusion (migrantes, décès avant suivi) ou d'interruptions de suivi ne sont pas toujours comparés entre groupes, ce qui peut introduire des biais de sélection.
- De plus, les variables utilisées pour ajuster les analyses sont parfois limitées ou servent de proxy imprécis (comme le niveau d'éducation pour estimer les comportements à risque), ce qui laisse persister un biais résiduel.
- Ce manque de comparabilité initiale limite la possibilité d'attribuer avec certitude les différences observées aux effets du vaccin seul.

Ainsi, malgré les ajustements statistiques, il convient de rester prudent dans l'interprétation causale des résultats issus de ces études.

Point de vigilance-3 : durée de suivi et limites des critères d'évaluation

Durée de suivi

L'évaluation de l'efficacité vaccinale contre les cancers liés au HPV nécessite un recul important, car le développement d'un cancer invasif peut survenir plus de 10 ans après l'infection initiale. Un suivi trop court peut ainsi conduire à une sous-estimation de l'efficacité vaccinale sur les cancers, en ne captant que les effets précoces sur les lésions précancéreuses, sans permettre d'observer les bénéfices à long terme sur les formes invasives. A l'inverse, un suivi trop court peut surestimer l'effet du vaccin si on se base uniquement sur des critères précoces (comme les lésions CIN2/CIN3), car ces lésions régressent parfois spontanément, et leur prévention n'est pas strictement équivalente à la prévention du cancer invasif.

Par ailleurs, dans certaines études observationnelles, la durée de suivi différait selon le statut vaccinal. Les femmes vaccinées et non vaccinées n'étaient pas toujours suivies sur des périodes comparables, ce qui peut introduire un biais d'interprétation.

Critères d'évaluation composites vs distincts

Certaines études utilisent des critères composites qui englobent les lésions précancéreuses (CIN2/CIN3) et les cancers invasifs, tandis que d'autres les distinguent. Cette hétérogénéité pose plusieurs problèmes méthodologiques :

- Les CIN2/CIN3 sont des lésions précoces, pouvant survenir 2 à 5 ans après l'infection, alors que les cancers invasifs mettent généralement 10 à 20 ans à apparaître.
- Regrouper ces événements dans une même analyse peut masquer des dynamiques différentes : on risque de surestimer l'efficacité si seules les lésions précoces sont impactées, ou de la sous-estimer si les cancers invasifs n'ont pas encore eu le temps d'émerger.
- L'utilisation d'un critère composite peut également diluer les résultats, en rendant plus difficile l'interprétation spécifique de l'effet vaccinal sur chaque type de lésion.

Durée de la période tampon

La plupart des études observationnelles incluent une période tampon, c'est-à-dire un délai entre la vaccination et le début du suivi effectif, pour éviter d'attribuer au vaccin des cancers déjà en cours de développement au moment de la vaccination.

- Si cette période est trop courte, on risque de sous-estimer l'efficacité vaccinale (en incluant des cas préexistants).
- Si elle est trop longue, on exclut une part significative du temps de suivi, ce qui réduit la puissance statistique.

Les durées retenues dans les études varient de 1 à 5 ans, sans justification claire ni indication sur la durée la plus adaptée pour évaluer correctement l'efficacité vaccinale. Une période de 5 ans peut être probablement insuffisante pour mesurer l'impact sur les cancers invasifs, qui nécessitent un recul d'au moins 10 ans.

Point de vigilance-4 : les analyses statistiques

Tests d'interaction

En complément des analyses par sous-groupes, il est important de tester si les différences d'effet observées entre groupes sont statistiquement significatives à l'aide de tests d'interaction. Leur absence fragilise la solidité des conclusions : sans test formel, on ne peut pas affirmer que l'effet vaccinal varie selon un autre facteur (par exemple, l'âge ou le statut socio-économique).

- Les tests d'interaction nécessitent une taille d'échantillon suffisante, sans quoi une interaction réelle peut passer inaperçue (faux négatif).
- À l'inverse, multiplier les analyses en sous-groupes augmente le risque de faux positifs si l'on ne corrige pas pour la multiplicité des tests.

Modélisation statistique

Les études utilisent généralement des modèles de régression de Poisson pour estimer l'incidence des cas de cancer du col de l'utérus. Ces modèles sont adaptés aux événements rares, mais reposent sur des hypothèses parfois non vérifiées en pratique :

- Ils supposent l'indépendance des événements et une fréquence constante dans le temps ou modulée par des variables explicatives (âge, couverture vaccinale...).
- La régression de Poisson repose sur l'hypothèse d'équidispersion, c'est-à-dire une égalité entre la moyenne et la variance des événements. Or, cette condition est rarement respectée, ce qui peut conduire à une sous-estimation des erreurs standard et donc à une surestimation artificielle de la précision (faux positifs).
- Enfin, ces modèles ne prennent pas en compte la structure hiérarchique des données (par exemple, effets liés à un même hôpital ou à une région donnée), ni la corrélation temporelle entre événements. Cela limite leur capacité à refléter fidèlement la complexité des situations réelles.

Transparence des méthodes

Dans plusieurs études, les choix méthodologiques ne sont pas entièrement décrits (stratégie de modélisation, pré-spécification des sous-groupes, gestion des données manquantes). Ce manque de transparence limite la reproductibilité et la robustesse des résultats rapportés.

Annexe 8. Analyse ROBINS-I des six études d'efficacité en vie réelle

Tableau 45 : Niveau de risque de biais par domaine et au global selon les études à partir de la grille ROBINS-I

Etude	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Total
	Confusion	Sélection	Classification de l'intervention	Déviatio/ l'inter-ventio planifiée	Données man-quant	Mesure du cri-tère d'évaluation	Sélection des ré-sultats rapportés	Risque global
Wu, 2025								Sérieux
Lei, 2021								Sérieux
Herweijer, 2016								Sérieux
Kjaer, 2020								Sérieux
Dehlendorff, 2018								Sérieux
Dong, 2023								Sérieux



Règle de décision

Risque global	Fonction du niveau de risque dans les 7 domaines	Implication
Faible risque de biais	L'étude est jugée à faible risque de biais pour tous les domaines	L'étude est comparable à un essai randomisé bien mené
Risque modéré de biais	L'étude est jugée à risque modéré ou faible de biais pour tous les domaines	L'étude est fiable pour une étude non randomisée, mais ne peut être comparée à un essai randomisé bien mené
Risque sérieux	L'étude est jugée à risque sérieux de biais dans au moins un domaine, mais pas à risque critique dans aucun domaine	L'étude présente des problèmes importants de fiabilité et doit être interprétée avec prudence
Risque critique de biais	L'étude est jugée à risque critique de biais dans au moins un domaine	L'étude présente trop de problèmes pour fournir des preuves utiles sur les effets de l'intervention et ne doit pas être incluse dans une synthèse

Tableau 46 : Analyse selon la grille ROBINS-I de l'étude de Wu *et al.*, 2025 (81)

Critère d'évaluation : CIN2+/3+, adénocarcinomes <i>in situ</i> et cancers invasifs							
Type de biais		Descriptif du biais identifié dans l'étude	Constat / hypothèse	Impact potentiel sur l'efficacité vaccinale	Niveau de risque de biais	L'auteur a-t-il utilisé une méthode pour contrôler le biais. Si oui la(les)quelle(s)	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur l'activité sexuelle et d'autres facteurs liés aux comportements ou autre facteur lié à l'infection HPV (ex. tabagisme, contraception oestroprogestative prolongée, immunodépression)	Les femmes vaccinées après 20 ans (vaccination opportuniste = payante en Suède) pourraient adopter de meilleurs comportements de santé ou au contraire être plus à risque par leur mode de vie	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des proxys : caractéristiques parentales (antécédents maternels de lésions cervicales de haut grade, pays de naissance de la mère, niveau d'éducation le plus élevé parmi les parents) et du foyer (niveau de revenu annuel le plus élevé), mais ces caractéristiques ne peuvent expliquer en intégralité les comportements de santé individuels

D1	Confusion	Pas d'ajustement sur le recours au dépistage	Les femmes vaccinées pourraient être plus engagées dans le dépistage augmentant artificiellement l'identification de lésions-précancéreuses et diminuant la survenue de cancers invasifs (car identification plus précoce de lésions entraînant une prise en charge)	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur l'année civile pour capturer les variations dans le recours au dépistage selon les années Analyse de sensibilité sur une sélection de cohorte avec un niveau de recours au dépistage
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur les traitements associés aux lésions CIN2/3+	Le traitement des lésions-précancéreuses est influencé par le recours aux soins et le dépistage ; les femmes vaccinées se faisant plus dépister	Sur-estimation	Elevé	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur l'âge (cohortes plus jeunes dans le groupe vacciné)	Le risque de lésions CIN2/3+ et de cancers augmente avec l'âge indépendamment du statut vaccinal	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur l'année civile
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les pertes de vue/décès/émigrées (arrêt du suivi) (< 5 %)	La raison des pertes de vue/décès/émigrées pourrait être liée au critère d'évaluation	Sur ou sous-estimation	Faible	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les facteurs d'ajustement de l'étude (ex. socio-économique)	Les femmes vaccinées ont un meilleur statut socio-économique entraînant un meilleur accès aux soins et peut-être un meilleur état de santé	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des variables socio-économiques mais ne corrige pas entièrement les différences

D3	Classification	Femmes classées à tort comme non vaccinées si vaccinées (car registre de vaccination non exhaustif sur toute la période d'étude)	Il y'a des femmes vaccinées classées dans le groupe non-vacciné	Sous-estimation	Faible	Non	Le croisement de trois registres minimise probablement l'erreur de classification
D4	Déviations par rapport à l'intervention planifiée	La vaccination n'est pas randomisée et choisie par les participantes	L'adhésion à la vaccination est influencée par les caractéristiques socio-démographiques et d'autres facteurs liés aux comportements	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Ajustement sur les variables socio-économiques comme proxys
D5	Données manquantes	Données manquantes sur les facteurs d'ajustement (8 % non vaccinées vs 0,1 vaccinées)	Les données manquantes sont réparties inégalement entre les groupes Le groupe de femmes vaccinées ayant le moins de données manquantes en ce qui concerne les proxys de facteurs de risque peut être considéré comme à moindre risque de lésions/cancers	Sur-estimation	Modéré	Oui	Analyses de cas complètes en fonction des 93,5 % de la population étudiée qui n'avaient pas d'information manquante sur ce facteur d'ajustement (mais pas le meilleur ajustement statistique) Introduction d'une catégorie supplémentaire « manquante » pour la modélisation
D6	Mesure du critère d'évaluation	Critère composite qui englobe des lésions -précancéreuses avec des stades plus avancés	L'efficacité peut être différente selon les critères considérés ce qui peut diluer l'effet du vaccin	Sous ou sur-estimation	Modéré	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	Durée de suivi insuffisante	La durée de suivi (16 ans au maximum) peut être relativement courte pour capturer les cancers invasifs survenant avant le pic d'incidence	Sur-estimation	Modéré (car critère composite capturant également les lésions)	Non	Non

D6	Mesure du critère d'évaluation	L'introduction ou pas d'une période tampon entre la vaccination et le décompte des cas de lésions/cancers	La durée de la période tampon est insuffisante pour exclure tous les cas prévalents	Sous-estimation	Modéré	Oui	Application d'une période de 12 mois en analyse principale et jusqu'à 2 ans en analyse de sensibilité, mais pour les cancers invasifs une période plus longue aurait été préférable
D7	Sélection des résultats rapportés	Les résultats ne sont pas présentés en intégralité	Il n'y a pas d'omission <i>a priori</i> des résultats par rapport aux objectifs énoncés	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Tableau 47 : Analyse selon la grille ROBINS-I de l'étude de Lei *et al.*, 2020 (80)

Critère d'évaluation : cancers invasifs du col de l'utérus							
Type de biais		Descriptif du biais identifié dans l'étude	Constat / hypothèse	Impact potentiel sur l'efficacité vaccinale	Niveau de risque de biais	L'auteur a-t-il utilisé une méthode pour contrôler le biais. Si oui la(les)quelle(s)	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur l'activité sexuelle et d'autres facteurs liés aux comportements ou autre facteur lié à l'infection HPV (ex. tabagisme, contraception oestroprogestative prolongée, immunodépression)	Les femmes vaccinées après 20 ans (vaccination opportuniste = payante en Suède) pourraient adopter de meilleurs comportements de santé ou au contraire être plus à risque par leur mode de vie	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des proxys : caractéristiques parentales (pays de naissance de la mère, niveau d'éducation le plus élevé parmi les parents, niveau de revenu annuel du foyer le plus élevé, antécédent de diagnostic de CIN3+ ou de cancers autres que le cancer du col de l'utérus chez la mère), mais ces caractéristiques ne peuvent expliquer en intégralité les comportements de santé individuels

D1	Confusion	Pas d'ajustement sur le recours au dépistage	Les femmes vaccinées pourraient être plus engagées dans le dépistage diminuant la survenue de cancers invasifs (car identification plus précoce de lésions entraînant une prise en charge), mais ce critère est moins sensible au dépistage que les lésions	Sur-estimation	Modéré	Non	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur les traitements associés aux lésions CIN2/3+	Le traitement des lésions précancéreuses est influencé par le recours aux soins et le dépistage ; les femmes vaccinées se faisant plus dépister	Sur-estimation	Elevé	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur l'âge (cohortes plus jeunes dans le groupe vacciné)	Le risque de lésions CIN2/3+ et de cancers augmente avec l'âge indépendamment du statut vaccinal	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur l'année civile
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les pertes de vue/décès/émigrées (arrêt du suivi) (< 5 %)	La raison des pertes de vue/décès/émigrées pourrait être liée au critère d'évaluation	Sur ou sous estimation	Faible	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les facteurs d'ajustement de l'étude (ex. socio-économique)	Les femmes vaccinées ont un meilleur statut socio-économique entraînant un meilleur accès aux soins et peut-être un meilleur état de santé	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des variables socio-économiques, mais ne corrige pas entièrement les différences

D3	Classification	Femmes classées à tort comme non vaccinées si vaccinées (registre de vaccination non exhaustif sur toute la période d'étude)	Il y a des femmes vaccinées classées dans le groupe non-vacciné	Sous-estimation	Faible	Non	
D4	Déviations par rapport à l'intervention planifiée	La vaccination n'est pas randomisée et choisie par les participantes	L'adhésion à la vaccination est influencée par les caractéristiques socio-démographiques et d'autres facteurs liés aux comportements	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Ajustement sur les variables socio-économiques comme proxys
D5	Données manquantes	Données manquantes sur les facteurs d'ajustement (8 % non vaccinées vs 0,1 % vaccinées)	Les données manquantes sont réparties inégalement entre les groupes Le groupe de femmes vaccinées ayant le moins de données manquantes en ce qui concerne les proxys de facteurs de risque peut être considéré comme à moindre risque de cancers	Sur-estimation	Faible	Oui	Imputation multiple (méthode robuste)
D6	Mesure du critère d'évaluation	Critère composite qui englobe des lésions -précancéreuses avec des stades plus avancés	L'efficacité peut être différente selon les critères considérés ce qui peut diluer l'effet du vaccin	Sous ou sur-estimation	Modéré	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	Durée de suivi insuffisante	La durée de suivi (11 ans au maximum) peut être relativement courte pour capturer les cancers invasifs survenant avant le pic d'incidence 35-45 ans (le suivi s'arrête à 30 ans)	Sur-estimation	Modéré	Non	Non

D6	Mesure du critère d'évaluation	L'introduction ou pas d'une période tampon entre la vaccination et le décompte des cas de lésions/cancers	La durée de la période tampon est insuffisante pour exclure tous les cas prévalents	Sous-estimation	Modéré	Oui	Application d'une période tampon jusqu'à 5 ans dans les analyses de sensibilité
D7	Sélection des résultats rapportés	Les résultats ne sont pas présentés en intégralité	Il n'y a pas d'omission <i>a priori</i> des résultats par rapport aux objectifs énoncés	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Tableau 48 : Analyse selon la grille ROBINS-I de l'étude de Herweijer *et al.*, 2016 (79)

Critère d'évaluation : CIN2+ et CIN3+							
Type de biais		Descriptif du biais identifié dans l'étude	Constat / hypothèse	Impact potentiel sur l'efficacité vaccinale	Niveau de risque de biais	L'auteur a-t-il utilisé une méthode pour contrôler le biais. Si oui la(les)quelle(s)	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur l'activité sexuelle et d'autres facteurs liés aux comportements ou autre facteur lié à l'infection HPV (ex. tabagisme, contraception oestroprogestative prolongée, immunodépression)	Les femmes vaccinées après 20 ans (vaccination opportuniste = payante en Suède) pourraient adopter de meilleurs comportements de santé (notamment en ce qui concerne l'adhésion au dépistage) ou au contraire être plus à risque par leur mode de vie	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des proxys : caractéristiques parentales (pays de naissance de la mère, niveau d'éducation le plus élevé parmi les parents, niveau de revenu annuel du foyer le plus élevé, antécédent de diagnostic de CIN3+ ou de cancers autres que le cancer du col de l'utérus chez la mère), mais ces caractéristiques ne peuvent expliquer en intégralité les comportements de santé individuels
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur le recours au dépistage	Les femmes vaccinées pourraient être plus engagées dans le dépistage, diminuant le risque de survenue de cancers invasifs (car plus grande possibilité de dépistage pour les filles et les femmes vaccinées et, de ce fait, probabilité	Sur-estimation	Modéré	Oui	Les analyses prennent en compte séparément les femmes dépistées dans le cadre d'un programme préorganisé âgées de 13 à 22 ans, et les femmes dépistées dans le cadre d'un programme âgées de 23 à 29 ans afin de tenir compte des différences possibles dans le risque sous-jacent de maladie

			d'identification plus précoce de lésions précancéreuses)				Prise en compte du biais de répartition par âge des sujets vaccinés et non-vaccinés dans le modèle statistique, qui corrige l'âge atteint ; prise en compte uniquement du temps passé dans l'étude à partir du dépistage
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur les traitements associés aux lésions CIN2/3+	Le traitement des lésions-précancéreuses est influencé par le recours aux soins et au dépistage ; les femmes vaccinées auraient une meilleure adhésion au dépistage	Sur-estimation	Modéré	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur l'âge (la répartition par âge diffère entre les sujets vaccinés et non vaccinés, ce qui entraîne une durée médiane de suivi différente (suivi de 5,1 ans pour le groupe non-vacciné et 2,6 ans pour le groupe vacciné)	Le risque de lésions CIN2/3+ et de cancers augmente avec l'âge indépendamment du statut vaccinal	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur l'année civile Prise en compte du biais de répartition par âge des sujets vaccinés et non-vaccinés dans le modèle statistique, qui corrige l'âge atteint ; prise en compte uniquement du temps passé dans l'étude à partir du dépistage
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les pertes de vue/décès/émigrées (arrêt du suivi)	La raison des pertes de vue/décès/émigrées pourrait être liée au critère d'évaluation	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Absence de données sur les exclusions dans le groupe non-vacciné
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les facteurs d'ajustement de l'étude (ex. socio-économique)	Les femmes vaccinées ont un meilleur statut socio-économique entraînant un meilleur accès aux soins et peut-être un meilleur état de santé	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des variables socio-économiques, mais ne corrige pas entièrement les différences

D3	Classifica- tion	Femmes classées à tort comme non vaccinées si vaccinées (registre de vac- cination non exhaustif sur toute la période d'étude)	Les femmes partiellement vaccinées (vaccinées avec une ou deux doses) ont été classées comme non vac- cinées jusqu'à ce qu'elles re- çoivent leur troisième dose : les femmes classées pendant un temps dans le groupe non vacciné alors qu'elles avaient reçu une ou deux doses de vaccin pourraient être protég- ées contre le cancer du col contrairement aux femmes ja- mais vaccinées	Sous-estimation	Modéré	Non	
D4	Dévi- ation par rapport à l'intervention planifiée	La vaccination n'est pas ran- domisée et est choisie par les participantes	L'adhésion à la vaccination est influencée par les caracté- ristiques socio-démogra- phiques et d'autres facteurs liés aux comportements	Sur ou sous-estima- tion	Modéré	Oui	Ajustement sur les variables socio-éco- nomiques comme proxys
D5	Données manquantes	Données manquantes sur les facteurs d'ajustement niveau d'étude : 5,2 % groupe non- vacciné vs < 1 % groupe vac- ciné)	Les données manquantes sont réparties inégalement entre les groupes Le groupe de femmes vac- cinées ayant le moins de don- nées manquantes en ce qui concerne les proxys de fac- teurs de risque peut être con- sidéré comme à moindre risque de cancers	Sur-estimation	Modéré	Non	
D6	Mesure du critère d'évaluation	Critère composite qui en- globes des lésions précancé- reuses avec des stades plus avancés	Non applicable car le critère d'efficacité est analysé par type de lésions pré-cancé- reuses (CIN2+/CIN3+)	NA	NA		

D6	Mesure du critère d'évaluation	Durée de suivi insuffisante	La durée de suivi (7 ans au maximum) peut être relativement courte pour capturer les lésions pré-cancéreuses survenant avant le pic d'incidence 35-45 ans (le suivi s'arrête à 30 ans) Durée moyenne de suivi de 5,1 ans (écart-type = 2,7) pour les personnes non vaccinées et de 2,6 ans (écart-type = 1,8) pour les personnes vaccinées	Sur-estimation	Élevé	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	L'introduction ou pas d'une période tampon entre la vaccination et le décompte des cas des lésions/cancers	La durée de la période tampon (6 mois) (diagnostic rétrodaté) est peut-être inadéquate pour exclure tous les cas prévalents	Sous-estimation	Modéré	non	
D7	Sélection des résultats rapportés	Les résultats ne sont pas présentés en intégralité	Il n'y a pas d'omission <i>a priori</i> des résultats par rapport aux objectifs énoncés	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Tableau 49 : Analyse selon la grille ROBINS-I de l'étude de Kjaer *et al.*, 2021 (82)

Critère d'évaluation : cancer du col de l'utérus							
Type de biais		Descriptif du biais identifié dans l'étude	Constat / hypothèse	Impact potentiel sur l'efficacité vaccinale	Niveau de risque de biais	L'auteur a-t-il utilisé une méthode pour contrôler le biais. Si oui la(les)quelle(s)	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur l'activité sexuelle et d'autres facteurs liés aux comportements ou autre facteur lié à l'infection HPV (ex. tabagisme,	Les femmes vaccinées après 20 ans (vaccination opportuniste = payante en Suède) pourraient adopter de meilleurs comportements	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des proxys : (ethnicité, plus haut niveau d'éducation des parents), mais ces caractéristiques ne peuvent expliquer en

		contraception oestroprogestative prolongée, immunodépression)	de santé ou au contraire être plus à risque par leur mode de vie				intégralité les comportements de santé individuels
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur le recours au dépistage	Les femmes vaccinées pourraient être plus engagées dans le dépistage diminuant la survenue de cancers invasifs (car identification plus précoce de lésions entraînant une prise en charge), mais ce critère est moins sensible au dépistage que les lésions	Sur-estimation	Modéré	Non	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur les traitements associés aux lésions CIN2/3+	Le traitement des lésions-précancéreuses est influencé par le recours aux soins et le dépistage ; les femmes vaccinées se faisant plus dépister	Sur-estimation	Elevé	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur l'âge (cohortes plus jeunes dans le groupe vacciné)	Information manquante sur l'âge moyen des non-vaccinées	Sur-ou sous estimation	Modéré	Non	Pas d'analyse des différences d'âge entre les groupes vacciné et non-vacciné
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les pertes de vue/décès/émigrées (arrêt du suivi) (pas de pertes de vue dans l'étude)	La raison des pertes de vue/décès/émigrées pourrait être liée au critère d'évaluation	Sur ou sous estimation	Modéré	Non	Pas d'analyse des pertes de vue ou autres critères dans l'étude
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les facteurs d'ajustement de	Les femmes vaccinées ont un meilleur statut socio-économique entraînant un meilleur accès aux soins et peut-	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des variables socio-économiques mais ne corrige pas entièrement les différences

		l'étude (ex. socio-économique)	être un meilleur état de santé				
D3	Classification	Femmes classées à tort comme non vaccinées si vaccinées (registre de vaccination non exhaustif sur toute la période d'étude)	Il y a des femmes vaccinées classées dans le groupe non-vacciné	Sous-estimation	Modéré	Non	L'exhaustivité <i>a priori</i> du registre de vaccination minimise probablement l'erreur de classification
D4	Déviations par rapport à l'intervention planifiée	La vaccination n'est pas randomisée et choisie par les participantes	L'adhésion à la vaccination est influencée par les caractéristiques socio-démographiques et d'autres facteurs liés aux comportements	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Ajustement sur les variables socio-économiques comme proxys
D5	Données manquantes	Données manquantes sur les facteurs d'ajustement (niveau d'éducation : 6 % groupe non-vacciné vs < 1 % groupe vacciné ; origine ethnique : 1,3 % groupe non-vacciné vs 0 % groupe vacciné)	Les données manquantes sont réparties inégalement entre les groupes Le groupe de femmes vaccinées ayant le moins de données manquantes en ce qui concerne les proxys de facteurs de risque peut être considéré comme à moindre risque de cancers	Sur-estimation	Modéré	Non	Imputation multiple (méthode robuste) et ajout d'une catégorie inconnue
D6	Mesure du critère d'évaluation	Critère composite qui englobe des lésions précancéreuses avec des stades plus avancés	Pas de critère composite (uniquement les cancers du col de l'utérus)	Sous ou sur-estimation	NA	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	Durée de suivi insuffisante	La durée de suivi (14 ans au maximum) peut être relativement courte pour capturer les cancers invasifs survenant avant le pic d'incidence 35-45 ans (le suivi s'arrête à 30 ans)	Sur-estimation	Modéré	oui	Ajustement en fonction de l'âge atteint et la vaccination est traitée comme une variable temps

D6	Mesure du critère d'évaluation	L'introduction ou pas d'une période tampon entre la vaccination et le décompte des cas de lésions/cancers	La durée de la période tampon est insuffisante pour exclure tous les cas prévalents	Sous-estimation	Modéré	Oui	Application d'une période tampon de 1 an à 4 ans dans les analyses de sensibilité
D7	Sélection des résultats rapportés	Les résultats ne sont pas présentés en intégralité	Il n'y a pas d'omission <i>a priori</i> des résultats par rapport aux objectifs énoncés	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Tableau 50 : Analyse selon la grille ROBINS-I de l'étude de Dehlendorff et al., 2018 (83)

Critère d'évaluation : CIN2/3+, adénocarcinomes <i>in situ</i> et cancers cervicaux							
Type de biais		Descriptif du biais identifié dans l'étude	Constat / hypothèse	Impact potentiel sur l'efficacité vaccinale	Niveau de risque de biais	L'auteur a-t-il utilisé une méthode pour contrôler le biais. Si oui la(les)quelle(s)	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur l'activité sexuelle et d'autres facteurs liés aux comportements ou autre facteur lié à l'infection HPV (ex. tabagisme, contraception oestroprogestative prolongée, immunodépression)	Les femmes vaccinées après 20 ans (vaccination opportuniste = payante en Suède) pourraient adopter de meilleurs comportements de santé ou au contraire être plus à risque par leur mode de vie	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des proxys : âge atteint, niveau d'éducation de la mère et lieu de résidence, mais ces caractéristiques ne peuvent expliquer en intégralité les comportements de santé individuels
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur le recours au dépistage	Les femmes vaccinées pourraient être plus engagées dans le dépistage diminuant la survenue de cancers invasifs (car identification plus précoce de lésions entraînant une prise en charge), mais ce critère est moins sensible au dépistage que les lésions	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur l'année civile pour capturer les variations dans le recours au dépistage selon les années

D1	Confusion	Pas d'ajustement sur les traitements associés aux lésions CIN2/3+	Le traitement des lésions-précancéreuses est influencé par le recours aux soins et le dépistage ; les femmes vaccinées se faisant plus dépistées	Sur-estimation	Elevé	Non	Ce biais n'est pas évalué dans l'article
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur l'âge (cohortes plus jeunes dans le groupe vacciné)	Le risque de lésions CIN2/3+ et de cancers augmente avec l'âge indépendamment du statut vaccinal	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur l'année civile
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les pertes de vue/décès/émigrées (arrêt du suivi) (< 5 %)	La raison des pertes de vue/décès/émigrées pourrait être liée au critère d'évaluation	Sur ou sous estimation	Modéré	Non	Ce biais n'est pas évalué dans l'article
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les facteurs d'ajustement de l'étude (ex. socio-économique)	Les femmes vaccinées ont un meilleur statut socio-économique entraînant un meilleur accès aux soins et peut-être un meilleur état de santé	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des variables socio-économiques, mais ne corrige pas entièrement les différences
D3	Classification	Femmes classées à tort comme non vaccinées si vaccinées (registre de vaccination non exhaustif sur toute la période d'étude)	Il y'a des femmes vaccinées classées dans le groupe non-vacciné	Sous-estimation	Modéré	Non	Ce biais n'est pas évalué dans l'article
D4	Déviaton par rapport à l'intervention planifiée	La vaccination n'est pas randomisée et choisie par les participantes	L'adhésion à la vaccination est influencée par les caractéristiques socio-démographiques et d'autres facteurs liés aux comportements	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Ajustement sur les variables socio-économiques comme proxys

D5	Données manquantes	Données manquantes sur les facteurs d'ajustement (niveau d'éducation : 17,6 % groupe non-vacciné vs 3,5 % groupe vacciné)	Les données manquantes sont réparties inégalement entre les groupes Le groupe de femmes vaccinées ayant le moins de données manquantes en ce qui concerne les proxys de facteurs de risque peut être considéré comme à moindre risque de cancers	Sur-estimation	Modéré	Oui	L'ajout d'une catégorie « éducation inconnue » dans l'ajustement statistique Mais l'absence d'analyse de sensibilité pour vérifier si l'inclusion ou l'exclusion des personnes avec des données manquantes modifie les résultats limite la robustesse de l'ajustement
D6	Mesure du critère d'évaluation	Critère composite qui englobe des lésions précancéreuses avec des stades plus avancés	L'efficacité peut être différente selon les critères considérés, ce qui peut diluer l'effet du vaccin	Sous ou sur-estimation	Modéré	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	Durée de suivi insuffisante	La durée de suivi (11 ans au maximum) peut être relativement courte pour capturer les cancers invasifs survenant avant le pic d'incidence 35-45 ans (le suivi s'arrête à 30 ans)	Sur-estimation	Modéré	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	L'introduction ou pas d'une période tampon entre la vaccination et le décompte des cas de lésions/cancers	La durée de la période tampon est insuffisante pour exclure tous les cas prévalents	Sous-estimation	Modéré	Oui	pas de période tampon
D7	Sélection des résultats rapportés	Les résultats ne sont pas présentés en intégralité	Il n'y a pas d'omission <i>a priori</i> des résultats par rapport aux objectifs énoncés	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Tableau 51 : Analyse selon la grille ROBINS-I de l'étude de Dong *et al.*, 2023 (84)

Critère d'évaluation : CIN2+/3+							
Type de biais		Descriptif du biais identifié dans l'étude	Constat / hypothèse	Impact potentiel sur l'efficacité vaccinale	Niveau de risque de biais	L'auteur a-t-il utilisé une méthode pour contrôler le biais. Si oui la(les)quelle(s)	
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur l'activité sexuelle et d'autres facteurs liés aux comportements ou autre facteur lié à l'infection HPV (ex. tabagisme, contraception oestroprogestative prolongée, immunodépression)	Les femmes vaccinées après 20 ans (vaccination opportuniste = payante en Suède) pourraient adopter de meilleurs comportements de santé ou au contraire être plus à risque par leur mode de vie La proportion de femmes de la catégorie de revenu la plus élevée était plus élevée chez les femmes vaccinées (48 %) que chez les femmes non vaccinées (22 %)	Sous-estimation ou sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des proxys : âge atteint, revenu du foyer et la période de dépistage (avant ou après 2011), mais ces caractéristiques ne peuvent expliquer en intégralité les comportements de santé individuels
D1	Confusion	64 % des femmes non-vaccinées ont fait le dépistage vs 91,9 % dans le groupe vacciné ; une proportion plus élevée de femmes non-vaccinées a effectué le dépistage avant 2011 (44,9 %) vs vaccinées (8 %)	Les femmes vaccinées pourraient être plus engagées dans le dépistage diminuant la survenue de cancers invasifs (car identification plus précoce de lésions entraînant une prise en charge), mais ce critère est moins sensible au dépistage que les lésions	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur la période de dépistage (avant ou après 2011)
D1	Confusion	Pas d'ajustement sur les traitements associés aux lésions CIN2/3+	Le traitement des lésions-précancéreuses est influencé par le recours aux soins et le dépistage ; les	Sur-estimation	Modéré	Non	Biais non évalué dans l'article

			femmes vaccinées se faisant plus dépister				
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur l'âge (cohorte plus jeunes dans le groupe vacciné). Les cohortes de naissance de 1975-1990 sont beaucoup plus représentées chez les non vaccinées (72,2 %) vs 7,1 % chez les vaccinées	Le risque de lésions CIN2/3+ et de cancers augmente avec l'âge indépendamment du statut vaccinal	Sur-estimation	Elevé	Non	
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les pertes de vue/décès/émigrées (arrêt du suivi)	La raison des pertes de vue/décès/émigrées pourrait être liée au critère d'évaluation	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Biais non évalué dans l'étude
D2	Sélection	Différence entre les groupes vacciné et non-vacciné sur les facteurs d'ajustement de l'étude (la proportion de femmes de la catégorie de revenu la plus élevée était plus élevée chez les femmes vaccinées (48 %) que chez les femmes non vaccinées (22 %))	Les femmes vaccinées ont un meilleur statut socio-économique entraînant un meilleur accès aux soins et peut-être un meilleur état de santé	Sur-estimation	Modéré	Oui	Ajustement sur des variables socio-économiques, mais ne corrige pas entièrement les différences
D3	Classification	Femmes classées à tort comme non vaccinées si vaccinées (registre de vaccination non exhaustif sur toute la période d'étude)	Il y a des femmes vaccinées classées dans le groupe non-vacciné	Sous-estimation	Modéré	Non	Biais non évalué dans l'étude
D4	Déviations par rapport à	La vaccination n'est pas randomisée et choisie par les participantes	L'adhésion à la vaccination est influencée par les caractéristiques socio-	Sur ou sous-estimation	Modéré	Non	Ajustement sur les variables socio-économiques comme proxys

	l'intervention planifiée		démographiques et d'autres facteurs liés aux comportements				
D5	Données manquantes	Données manquantes sur les facteurs d'ajustement (2,8 % groupe non-vacciné vs 0,03 % groupe vacciné)	Les données manquantes sont réparties inégalement entre les groupes Le groupe de femmes vaccinées ayant le moins de données manquantes en ce qui concerne les proxys de facteurs de risque peut être considéré comme à moindre risque de cancers	Sur-estimation	Faible	Non	
D6	Mesure du critère d'évaluation	Critère composite qui englobe des lésions précancéreuses avec des stades plus avancés	L'efficacité peut être différente selon les critères considérés, ce qui peut diluer l'effet du vaccin	Sous ou sur-estimation	NA	Oui	Analyse par type de lésion précancéreuse CIN2+ ou CN3+
D6	Mesure du critère d'évaluation	Durée de suivi insuffisante	La durée de suivi (10 ans au maximum) peut être relativement courte pour capturer les cancers invasifs survenant avant le pic d'incidence 35-45 ans (le suivi s'arrête à 30 ans)	Sur-estimation	Modéré	Non	Non
D6	Mesure du critère d'évaluation	L'introduction ou pas d'une période tampon entre la vaccination et le décompte des cas de lésions/cancers	La durée de la période tampon est insuffisante pour exclure tous les cas prévalents	Sous-estimation	Modéré	Oui	En analyse de sensibilité (6, 12 et 24 mois)
D7	Sélection des résultats rapportés	Les résultats ne sont pas présentés en intégralité	Il n'y a pas d'omission <i>a priori</i> des résultats par rapport aux objectifs énoncés	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Références bibliographiques

1. Haut conseil de la santé publique. Avis du 28 septembre 2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Paris: HCSP; 2012.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
2. Haute Autorité de Santé. Elargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135791/fr/recommandation-vaccinale-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons
3. Haut conseil de la santé publique. Avis du 19 février 2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Paris: HCSP; 2016.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
4. Haut conseil de la santé publique. Avis du 10 février 2017 relatif à la place du vaccin GARDASIL 9® dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains. Paris: HCSP; 2017.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>
5. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024. Paris: Ministère de la santé et de l'accès aux soins; 2024.
<https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
6. Santé publique France. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2025.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
7. Santé publique France. Vaccination. Bulletin, 26 avril 2024. Edition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/vaccination-en-france.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2023>
8. Direction générale de la santé, Direction générale de l'enseignement scolaire. Instruction interministérielle N° DGS/SP1/DGESCO/2023/99 du 19 juin 2023 relative à l'organisation d'une campagne nationale de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) au collège à partir de la rentrée 2023-2024. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; Ministère de l'éducation nationale et de la jeunesse; 2023.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_interministerielle_no_dg_s_sp1_dgesco_2023_99_du_19_juin_2023_vaccination_hpv_college.pdf
9. Ministère des affaires sociales et de la santé. Stratégie nationale de santé sexuelle. Agenda 2017-2030. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2017.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_sante_sexuelle.pdf
10. Institut national du cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Boulogne-Billancourt: INCa; 2021.
<https://www.cancer.fr/l-institut-national-du-cancer/la-strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-france/strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
11. Organisation mondiale de la santé. Couverture vaccinale. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2024.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
12. Bonanni P, Faivre P, Lopalco PL, Joura EA, Bergroth T, Varga S, et al. The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018-2019). Expert Rev Vaccines 2020;19(11):1073-83.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2020.1858057>
13. Groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Assurance maladie, Weill A, Drouin J, Desplas D, et al. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Saint-Denis: ANSM; 2021.
<https://www.epiphare.fr/rapports-etudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6>
14. Haute Autorité de Santé. Elargissement de la cohorte de rattrapage de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), chez les hommes et les femmes, jusqu'à 26 ans révolus. Révision de la stratégie vaccinale. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3557564/fr/elargissement-de-la-cohorte-de-rattrapage-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-humains-hpv-chez-les-hommes-et-les-femmes-jusqu-a-26-ans-revolus-note-de-cadrage
15. Haute Autorité de Santé. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage
16. Santé publique France. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans>
17. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. Sex Transm Dis 2014;41(11):660-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000193>
18. Organisation mondiale de la santé. Papillomavirus humain et cancer. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2024.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
19. Institut national de la santé et de la recherche médicale, ANRS Maladies infectieuses émergentes, Santé publique France. Contexte des sexualités en France. Premiers résultats de l'enquête CSF-2023 Inserm-ANRS-MIE. Paris: INSERM; 2024.

https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/11/rapp_CSF_web.pdf

20. Detournay B, Granados-Canal D, El-Hasnaoui A. Estimation de l'incidence des infections à papillomavirus en France. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37(2):125-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.11.012>
21. Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis* 2007;11(Suppl 2):S10-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712\(07\)60016-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712(07)60016-2)
22. Pattyn J, van Keer S, Tjalma W, Mattheuissen V, van Damme P, Vorsters A. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. *Papillomavirus Res* 2019;8:100185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>
23. Yokoji K, Giguère K, Malagón T, Rönn MM, Mayaud P, Kelly H, *et al.* Association of naturally acquired type-specific HPV antibodies and subsequent HPV re-detection: systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2023;18:70. <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-023-00546-3>
24. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *MT Pédiatrie* 2010;13(1):5-19. <http://dx.doi.org/10.1684/mtp.2010.0275>
25. Tessandier N, Elie B, Boué V, Selinger C, Rahmoun M, Bernat C, *et al.* Viral and immune dynamics of genital human papillomavirus infections in young women with high temporal resolution. *PLoS Biol* 2025;23(1):e3002949. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3002949>
26. Alidjinou EK, Centre hospitalier régional universitaire de Lille. Papillomavirus humains, oncogénicité et vaccination. Lille: CHRU; 2023. https://biologiepathologie.chu-lille.fr/fichiers/372_Article%20HPV.pdf
27. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Albero G, Serrano B, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases report in France. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2023. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/FRA.pdf>
28. Monsonago J, Zerat L, Syrjänen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implications pour le dépistage et la vaccination. *Gynecol Obstet Fertil* 2013;41(5):305-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.03.003>
29. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. *PLoS One* 2013;8(11):e79372. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079372>
30. Institut Català d'Oncologia, International Agency for Research on Cancer, HPV Information Centre, Bruni L, Albero G, Serrano B, *et al.* Human Papillomavirus and related diseases report in the World. Summary report. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2023. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
31. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(07\)70158-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70158-5)
32. Brown DR, Weaver B. Human papillomavirus in older women: new infection or reactivation? [editorial]. *J Infect Dis* 2013;207(2):211-2. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis662>
33. Burger EA, Kim JJ, Sy S, Castle PE. Age of acquiring causal human papillomavirus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer. *Clin Infect Dis* 2017;65(6):893-9. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix475>
34. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Giuliano AR, *et al.* Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2023;11(9):e1345-e62. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(23\)00305-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(23)00305-4)
35. Institut national du cancer. Panorama des cancers en France. Édition 2024. Boulogne-Billancourt: INCa; 2024. <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024>
36. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e180-e90. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30488-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7)
37. Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Santé publique France, Institut national du cancer, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 : Tumeurs solides. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: SPF; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
38. Shield KD, Marant Micalef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;33(3):263-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-017-0334-z>
39. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines: a review of the first decade. *Gynecol Oncol* 2017;146(1):196-204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.04.004>
40. Santé publique France. Cancer du col de l'utérus. Dossier thématique [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/donnees/>
41. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, *et al.* Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Epidemiol Hebdo* 2023;(12-13):188-204.

42. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard AV, Troussard X, *et al.* Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer* 2014;14:87.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-87>
43. Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, *et al.* Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: an analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data. *Int J Cancer* 2019;144(6):1262-74.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31951>
44. Institut national du cancer. Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France. Rapport d'analyse. Boulogne-Billancourt: INCa; 2019.
<https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/rapport-benefices-attendus-de-l-augmentation-de-la-couverture-vaccinale-contre-les-hpv-en-france>
45. Haute Autorité de Santé, Conseil national du sida et des hépatites virales, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales - maladies infectieuses émergentes. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de condylomes ano-génitaux. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562507/fr/prise-en-charge-therapeutique-des-patients-atteints-de-condylomes-ano-genitaux-argumentaire
46. Brie C, Turck M, Cheret A, Morello R, Benoist G, Dreyfus M. Étude cas-témoin des conséquences obstétricales de la conisation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45(2):192-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.07.005>
47. Rouzier R. Prise en charge des CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37(1 Suppl):S114-S20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2007.11.017>
48. Haute Autorité de Santé. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/questions_reponses_depistage_cancer_col.pdf
49. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. Boulogne-Billancourt: INCa; 2014.
https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/cancers/cancers/plan_cancer_2014-2019-pnrt
50. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3102981/fr/rapport-hpv
51. Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. *Journal Officiel*; 6 mai 2018.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036877136>
52. Organisation mondiale de la santé région Europe. Feuille de route en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique dans la Région européenne de l'OMS 2022-2030. Copenhague: OMS Europe; 2022.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361399/72wd11f-Roadmap-Elim-CC-220591.pdf?sequence=1>
53. Santé publique France. Participation au programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Période 2014-2023. Bulletin. Édition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/bulletin-national/participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus-periode-2014-2023>
54. Agence européenne des médicaments. Gardasil 9, suspension injectable. Gardasil 9, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2015.
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf
55. Miazga W, Tatara T, Gujski M, Ostrowski J, Pinkas J, Religioni U. Analysis of implementation strategies for nationwide HPV vaccination programs across European Union countries. *Vaccines* 2024;12(12):1325.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines12121325>
56. Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot humant papillomavirus [En ligne]. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2024.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/humant-papillomavirus-hpv/>
57. Organisation mondiale de la santé. Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022). *Relevé Epidémiol Hebdo* 2022;97(50):645-72.
58. Blondel C, Barret AS, Pelat C, Lucas E, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Influence des facteurs socioéconomiques sur la vaccination contre les infections à HPV chez les adolescentes en France. *Bull Epidemiol Hebdo* 2019;(22-23):441-50.
59. Hanguehard R, Gautier A, Soullier N, Barret AS, Parent du Chatelet I, Vaux S. Couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain des filles âgées de 15 à 18 ans et déterminants de vaccination, France, 2021. *Bull Epidemiol Hebdo* 2022;(24-25):446-55.
60. Rivera AF, Dussault JM, Oudin Doglioni D, Chyderiotis S, Sicsic J, Barret AS, *et al.* Sociodemographic determinants of HPV vaccine awareness, uptake, and intention among parents of adolescents in France 2021-22. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20(1):2381300.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2024.2381300>
61. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, *et al.* Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395(10224):575-90.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30068-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30068-4)
62. Gountas I, Aman M, Alexander D, Hughes R, Weston G, Sabale U. Estimating the time required to reach HPV vaccination targets across Europe. *Expert Rev Vaccines* 2025;24(1):165-72.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2024.2402535>

63. Santé publique France. Bilan de la campagne de vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV) menée au collège dans les classes de 5e au cours de l'année scolaire 2023-2024 en France. Le point sur. Édition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2025.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/enquetes-etudes/bilan-de-la-campagne-de-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-hpv-menee-au-college-dans-les-classes-de-5e-au-cours-de-l-annee>
64. Dalon F, Majed L, Belhassen M, Jacoud F, Bérard M, Lévy-Bachelot L, *et al.* Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage rates (VCRs) in France: a French claims data study. *Vaccine* 2021;39(36):5129-37.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.054>
65. de Pouvourville G, Guyot E, Farge G, Belhassen M, Bérard M, Jacoud F, *et al.* Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage among French adolescents: a claims data study. *Vaccine* 2024;42(22):126039.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.06.007>
66. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, *et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711-23.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405044>
67. van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, *et al.* A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34(35):4205-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.056>
68. van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, *et al.* Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* 2015;136(1):e28-39.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3745>
69. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, *et al.* Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33(48):6892-901.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.088>
70. Petersen LK, Restrepo J, Moreira ED, Iversen OE, Pitisuttithum P, van Damme P, *et al.* Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Res* 2017;3:105-15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2017.03.002>
71. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucro S, Herrera T, *et al.* Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics* 2015;136(3):e563-72.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-4199>
72. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forstén A, Helm K, van Damme P, *et al.* An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(6):627-34.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000694>
73. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, *et al.* A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2(10):868-78.
<http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-09-0031>
74. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, *et al.* Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine* 2020;23:100401.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401>
75. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364(5):401-11.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909537>
76. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576-85.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010971>
77. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, *et al.* Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22(3):413-25.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00327-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00327-3)
78. Kjaer SK, Falkenthal TE, Sundström K, Munk C, Sture T, Bautista O, *et al.* Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: interim results after 12 years of follow-up in Scandinavian women. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20(1):2377903.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2024.2377903>
79. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer* 2016;138(12):2867-74.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30035>
80. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, *et al.* HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020;383(14):1340-8.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
81. Wu S, Ploner A, Astorga Alsina AM, Deng Y, Ask Schollin L, Lei J. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination against high-grade cervical lesions by age and doses: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2025;49:101178.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101178>
82. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1329-35.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djab080>
83. Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, *et al.* Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine* 2018;36(43):6373-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011>

84. Dong L, Nygård M, Støer NC, Klungsøyr O, Hansen BT. Real-world effectiveness of HPV vaccination against cervical neoplasia among birth cohorts ineligible for routine vaccination. *Int J Cancer* 2023;153(2):399-406. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34489>

85. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise. Séance du 20 octobre 2020. Saint-Denis: ANSM; 2020. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/07/20201020-cr-csp-pvex.pdf>

86. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. GARDASIL 9®. Rapport n°2. Rapport d'enquête de pharmacovigilance. Saint-Denis: ANSM; 2023. <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230628-rapport-7-enquete-pv-vaccins-hpv-gardasil-9.pdf>

87. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. GARDASIL 9. Rapport n°3. Rapport d'enquête de pharmacovigilance. Saint-Denis: ANSM; 2025. <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/02/25/20250225-hpv-rapport-gardasil-9-rapport-n-3.pdf>

88. Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Événements indésirables post-immunisation avec le vaccin Gardasil 9. Période du 01/10/2023 au 15/01/2024. Saint-Denis: ANSM; 2024. <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/25/20240425-rapport-gardasil-9-synthese-3.pdf>

89. Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Événements indésirables post-immunisation avec le vaccin Gardasil 9. Période du 16/01/2024 au 15/06/2024. Saint-Denis: ANSM; 2024. <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/10/23/20241024-hpv-vaccins-synthese-periodique-2-enquete-pv-gardasil-9-vfa-23-09-2024.pdf>

90. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Campagne de vaccination au collège [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2025. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/campagne-de-vaccination-au-college>

91. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines [En ligne]. Geneva: GACVS; 2017. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>

92. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) vaccine safety [En ligne]. Atlanta: CDC; 2025. <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/vaccines/hpv.html>

93. Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, *et al.* Near real-time surveillance to assess the safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* 2019;144(6):e20191808. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-1808>

94. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* 2019;144(6):e20191791.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-1791>

95. Thomsen RW, Öztürk B, Pedersen L, Nicolaisen SK, Petersen I, Olsen J, *et al.* Hospital records of pain, fatigue, or circulatory symptoms in girls exposed to human papillomavirus vaccination: cohort, self-controlled case series, and population time trend studies. *Am J Epidemiol* 2020;189(4):277-85. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwz284>

96. Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P, Frisch M, Mølbak K. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. *BMJ* 2020;370:m2930. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2930>

97. American Autonomic Society, Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F, Benarroch EE, Biaggioni I, *et al.* Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin Auton Res* 2020;30(1):13-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-019-00608-w>

98. Salmon DA, Lambert PH, Nohynek HM, Gee J, Parashar UD, Tate JE, *et al.* Novel vaccine safety issues and areas that would benefit from further research. *BMJ Glob Health* 2021;6(Suppl 2):e003814. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003814>

99. Willame C, Gadroen K, Bramer W, Weibel D, Sturkenboom M. Systematic review and meta-analysis of postlicensure observational studies on human papillomavirus vaccination and autoimmune and other rare adverse events. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(4):287-93. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002569>

100. Sundaram ME, Kieke BA, Hanson KE, Belongia EA, Weintraub ES, Daley MF, *et al.* Extended surveillance to assess safety of 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(7):2159215. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2159215>

101. Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill* 2022;27(4):2001619. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2022.27.4.2001619>

102. Drolet M, Bénard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565-80. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)71073-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)71073-4)

103. Drolet M, Bénard E, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394(10197):497-509. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30298-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30298-3)

104. Brotherton JM. Impact of HPV vaccination: achievements and future challenges. *Papillomavirus Res* 2019;7:138-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.004>

105. Chow EP, Carter A, Vickers T, Fairley CK, McNulty A, Guy RJ, *et al.* Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004-18. *Lancet Infect Dis* 2021;21(12):1747-56.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00071-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00071-2)
106. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, *et al.* Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(1):68-77.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30116-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30116-5)
107. Woestenbergh PJ, Bogaards JA, King AJ, Leussink S, van der Sande MA, Hoebe CJ, *et al.* Assessment of herd effects among women and heterosexual men after girls-only HPV16/18 vaccination in the Netherlands: a repeated cross-sectional study. *Int J Cancer* 2019;144(11):2718-27.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31989>
108. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, Wigan R, Cornall AM, Fairley CK, *et al.* Human papillomavirus prevalence in unvaccinated heterosexual men after a national female vaccination program. *J Infect Dis* 2017;215(2):202-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw530>
109. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, *et al.* Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(10):958-66.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70841-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70841-2)
110. Brotherton JM, Liu B, Donovan B, Kaldor JM, Saville M. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in young Australian women is higher than previously estimated: independent estimates from a nationally representative mobile phone survey. *Vaccine* 2014;32(5):592-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.075>
111. Munk C, Reinholdt K, Kjaer AK, Hemmingsen CH, Ørnskov D, Iftner T, *et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV type distribution in penile samples in young men in Denmark: results 10 years after implementation of a girls-only HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2024;230(4):949-56.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiae068>
112. Hirth JM, Chang M, Resto VA. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18-30 years old). *Vaccine* 2017;35(27):3446-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.025>
113. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Xiao W, Pickard RK, Kahle L, *et al.* Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated men and women in the United States, 2009-2016. *JAMA* 2019;322(10):977-9.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10508>
114. Ring LL, Munk C, Galanakis M, Tota JE, Thomsen LT, Kjaer SK. Incidence of cervical precancerous lesions and cervical cancer in Denmark from 2000 to 2019: population impact of multi-cohort vaccination against human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2023;152(7):1320-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34328>
115. Jørgensen AS, Simonsen GS, Sørbye SW. Impact of HPV catch-up vaccination on high-grade cervical lesions (CIN2+) among women aged 26-30 in Northern Norway. *Vaccines* 2025;13(1):96.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines13010096>
116. Ward JK, Privault S, Doré A, Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Verger P, *et al.* Enquêtes SLAVACO & ICOVAC. Attitudes des Français à l'égard de la vaccination contre les HPV depuis 2021 et focus sur les 18-26 ans. Marseille: ORS PACA; 2025.
<https://shs-vaccination-france.com/wp-content/uploads/2025/02/note-slavaco-icovac-022025.pdf>
117. Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* 2011;29(32):5245-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.018>
118. Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(2):107-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.12.010>
119. Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, Bergeron C, Borne H, Dahlab A, *et al.* Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France. *PLoS One* 2018;13(9):e0202564.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0202564>
120. Asterès. Le coût du cancer en France : une forte hausse. Etude économique. Paris: Asterès; 2020.
<https://asteres.fr/site/wp-content/uploads/2020/02/ETUDE-CANCER-ASTERES-24-02-2020.pdf>
121. Chesson HW, Meites E, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination among males aged 22 through 26 years in the United States. *Vaccine* 2018;36(29):4362-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.071>
122. Daniels V, Prabhu VS, Palmer C, Samant S, Kothari S, Roberts C, *et al.* Public health impact and cost-effectiveness of catch-up 9-valent HPV vaccination of individuals through age 45 years in the United States. *Hum Vaccines Immunother* 2021;17(7):1943-51.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1852870>
123. Simons JJ, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness of a male catch-up human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Prev Med Rep* 2022;28:101872.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101872>
124. Palmer C, Dolk C, Sabale U, Wang W, Saxena K. Cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the Netherlands. *Expert Rev Vaccines* 2024;23(1):312-23.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2024.2322543>
125. Folkhälsomyndigheten. Hälsoekonomiska utvärderingar av catch-up-vaccination mot humant papillomavirus av pojkar och män och riktade insatser till specifika grupper. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2024.
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/h/halsoekonomiska-utvarderingar-av-catch-up-vaccination-mot-humant-papillomavirus-av-pojkar-och-man-och-riktade-insatser-till-specifika-grupper/?pub=134600>

126. Folkhälsomyndigheten. Hälsoekonomisk utvärdering av catch-up vaccination för kvinnor 18–26 år mot HPV. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2024.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/h/halsoekonomisk-utvardering-av-catch-up-vaccination-for-kvinnor-18-26-ar-mot-hpv/?pub=138023>

127. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, *et al.* Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4360-6.

<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.44.5486>

128. Neumann F, Jégu J, Mougin C, Prétet JL, Guizard AV, Lapôtre-Ledoux B, *et al.* Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: a population-based study. *Prev Med* 2016;90:52-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.06.041>

129. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Evidenz- und konsensbasierte S3-leitlinie impfprävention HPV-assoziierter neoplasien - langfassung. AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020. Berlin: AWMF; 2020.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-002_S3_Impfpraevention-HPV-assoziierter-Neoplasien_2020-07_01.pdf

130. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025. *Epidemiol Bull* 2025;(4).

131. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich 2024/2025. Version 1.1 vom 18.12.2024. Wien: BSGPK; 2024.

https://www.sozialministerium.gv.at/dam/jcr:7b3826a7-9eb5-4835-afdd-f6e6e3f62bf4/Impfplan_%C3%96sterreich_2024-2025_Version_1.1.pdf

132. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Avis n° 9181. Bruxelles: CSS; 2017.

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fp_shealth_theme_file/9181_hpv_fr_27092017_0.pdf

133. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains [En ligne] 2025.

<https://www.vaccination-info.be/maladie/infections-a-papillomavirus-humains-hpv/>

134. Ministry of Health. National vaccination program for children and adolescents, Ministry of Health, Cyprus, 2024. Nicosia: MoH; 2024.

<https://www.gov.cy/media/sites/24/2024/07/National-vaccination-program-for-children-and-adolescents.pdf>

135. Ministry of Health. National vaccination program for adults and risk groups, Ministry of Health, Cyprus, 2024. Nicosia: MoH; 2024.

<https://www.gov.cy/media/sites/24/2025/03/NATIONAL-VACCINATION-PROGRAM-FOR-ADULTS-AND-RISK-GROUPS-21-3-2025.pdf>

136. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) [En ligne]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2025.

<https://www.hzjz.hr/sluzba-skolska-medicina-mentalno-zdravlje-prevencija/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2/>

137. Statens Serum Institut. HPV vaccination catch-up programmes will soon expire. Updated 10 september 2021 [En ligne]. Copenhagen: SSI; 2021.

<https://en.ssi.dk/news/epi-news/2021/no-34---2021>

138. Statens Serum Institut. Vaccination mod human papilloma virus (HPV). Senest redigeret den 10. januar 2025 [En ligne]. København: SSI; 2025.

<https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft>

139. Statens Serum Institut. Childhood vaccination programme. Updated 20 august 2019 [En ligne]. Copenhagen: SSI; 2019.

<https://en.ssi.dk/vaccination/the-danish-childhood-vaccination-programme>

140. Statens Serum Institut. Novel 9-valent HPV vaccine in the childhood vaccination programme. Updated 2 november 2017 [En ligne]. Copenhagen: SSI; 2017.

<https://en.ssi.dk/news/epi-news/2017/no-42-43---2017>

141. Sotsiaalministeerium. Haigused. HPV - inimese papilloomiviirus [En ligne]. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2025.

<https://vaktsineeri.ee/et/haigused>

142. Immunoprophylaxis Expert Committee. Expanded HPV vaccination program for boys and adolescents to launch in Estonia starting next february, 12. dec 2023 [En ligne]. Tallinn: Ministry of Social Affairs; 2023.

<https://vaktsineeri.ee/en/uudised/poiste-hpv-vastane-vaktsineerimine-sai-eestis-rohelise-tule>

143. Ministerio de Sanidad. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2024. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_recomendaciones_vacunacion_estrategia1dosis.pdf

144. Terveysten ja hyvinvoinnin laitoks. HPV- eli papilloomavirusrokote [En ligne]. Helsinki: THL; 2025.

<https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/rokoiteet-a-o/hpv-eli-papilloomavirusrokote>

145. Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ. A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ módszertani levele a 2025. évi védőoltásokról. Budapest: NNGYK; 2025.

https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/2790/2025_evi_Ved_oltasi_Modszer_tani_Level.pdf

146. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 10 Human papillomavirus. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation Guidelines for Ireland. Dublin: NIAC; 2023.

https://www.higa.ie/sites/default/files/NIAC/Immunisation_Guidelines/Chapter_10_Human_Papillomavirus.pdf

147. National Immunisation Advisory Committee. Updated recommendations for HPV vaccination. Dublin: NIAC; 2022.

https://www.higa.ie/sites/default/files/NIAC/Recommendations_and_Advice/2022/Updated-recommendations-for-HPV-vaccination.pdf

148. Istituto Superiore di Sanità. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 [En ligne]. Roma: ISS; 2023.
<https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025>
149. Ministero della Salute. Le vaccinazioni per fasce d'età e condizione [En ligne]. Roma: Ministero della Salute; 2024.
<https://tuttovaccini.it/le-vaccinazioni-per-fasce-deta-e-condizione/>
150. Vakcinācijas noteikumi [En ligne] 2024.
<https://likumi.lv/doc.php?id=11215>
151. Conseil supérieur des maladies infectieuses. Vaccination contre le human papilloma virus (HPV). Mise à jour avril 2023. Luxembourg: Conseil supérieur des maladies infectieuses; 2023.
<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/human-papilloma/recommandation-vaccination-hpv-mj.pdf>
152. Doctors for Choice. HPV vaccines and cervical screening [En ligne]. Malta: Doctors for Choice; 2024.
<https://www.doctorsforchoice.mt/hpv>
153. National Institute for Public Health and the Environment. HPV vaccination [En ligne]. Bilthoven: RIVM; 2024.
<https://www.rivm.nl/en/hpv-vaccination>
154. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen HPV. Nr. 2019/09. Den Haag: Gezondheidsraad; 2019.
<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2019/06/19/vaccinatie-tegen-hpv/advies+Vaccinatie+tegen+HPV.pdf>
155. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Vaccinatie tegen HPV voor kinderen van 10 jaar. Rijksvaccinatieprogramma. Bilthoven: RIVM; 2024.
<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/documenten/brochure-bescherming-tegen-hpv-voor-jongens-en-meisjes>
156. Ministerstwo Zdrowia. Szczepienia przeciw HPV [En ligne]. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2025.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/hpv>
157. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação 2020. Lisboa: DGS; 2020.
<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>
158. Direção-Geral da Saúde. Vírus do papiloma humano (HPV) [En ligne]. Lisboa: DGS; 2023.
<https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/virus-do-papiloma-humano-hpv/>
159. Státní zdravotní ústav. Infekce lidskými papilomaviry (HPV) [En ligne]. Praha: Státní zdravotní ústav; 2024.
<https://www.nzip.cz/clanek/52-infekce-lidskymi-papilomaviry-hpv>
160. Ministerstvo zdravotníctva. Očkovanie proti HPV [En ligne]. Bratislava: Ministerstvo zdravotníctva; 2023.
<https://www.health.gov.sk/Clanok?ockovanie-hpv-rakovina>
161. Nacionalni Inštitut za javno zdravje. Okužba s HPV, rak materničnega vratu in cepljenje proti HPV [En ligne]. Ljubljana: NIJZ; 2024.
<https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/okuzba-s-hpv-rak-maternicnega-vratu-in-cepljenje-proti-hpv/>
162. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Human papillomavirus (HPV). Dans: Australian Technical Advisory Group on Immunisation, ed. Australian Immunisation Handbook. Canberra: ATAGI; 2023.
<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv>
163. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Human papillomavirus (HPV) vaccine. Changes under the National Immunisation Program in 2023. Canberra: ATAGI; 2023.
<https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-02/hpv-vaccine-fact-sheet-outlining-changes-under-the-national-immunisation-program-in-2023.pdf>
164. Comité consultatif national de l'immunisation. Mise à jour des recommandations sur les vaccins contre le virus papillome humain (VPH). Ottawa: CCNI; 2024.
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-updated-recommendations-hpv-vaccines/ccni-declaration-fr-2024-07-24.pdf>
165. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccination recommendations [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
166. Advisory Committee on Immunization Practices, Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68(32):698-702.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
167. Advisory Committee on Immunization Practices, Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination - updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(49):1405-8.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6549a5>
168. Advisory Committee on Immunization Practices, Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64(11):300-4.
169. UK Health Security Agency. HPV vaccination guidance for healthcare practitioners. Updated 20 June 2023. Guidance. London: UKHSA; 2023.
<https://www.gov.uk/government/publications/hpv-universal-vaccination-guidance-for-health-professionals/hpv-vaccination-guidance-for-healthcare-practitioners#the-hpv-vaccination-programme>
170. UK Health Security Agency. Chapter 18a: human papillomavirus (HPV), 19 June 2023. Dans: UK Health Security Agency, ed. The green book. London: UKHSA; 2023.
<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/649032b6b32b9e000ca969a7/HPV-green-book-chapter-18a-June-2023.pdf>

171. Office fédéral de santé publique. Vaccination contre les HPV : recommandations de l'OFSP et de la CFV concernant le nouveau vaccin Gardasil 9®. OFSP-Bulletin 2018;(43):10-5.

172. Office fédéral de santé publique. Vaccination de base contre les HPV pour les garçons. OFSP-Bulletin 2024;(3):22-9.

Participants

Remerciements

La HAS tient à remercier les personnes suivantes :

- Monsieur Samuel Crommelynck de l'ANSM pour les informations relatives à la pharmacovigilance des vaccins anti-HPV dont Gardasil 9.
- Madame Annick Cohen-Akenine de l'INCa pour les données d'incidence et de mortalité des cancers HPV-induits en France.
- Les professeurs Jean-Luc Prétet et Quentin Lepiller du CNR Papillomavirus pour les échanges d'informations sur la prévalence des infections à HPV au sein de la population française.
- Le Dr Anna Chaimani, professeur associé au *Oslo Center for Biostatistics and Epidemiology (OCBE)* à Oslo (Norvège) pour sa revue et sa validation de l'analyse des études observationnelles d'efficacité en vie réelle selon la grille ROBINS-I.
- Pour les informations concernant les recommandations vaccinales anti-HPV, notamment les programmes de rattrapage, dans leurs pays respectifs :
 - Mesdames Esther Stoop et Hester de Melker du département des recommandations vaccinales aux Pays-Bas ;
 - Mesdames Flora Harmer et Maria Paulke-Korinek du département des recommandations vaccinales en Autriche ;
 - Mesdames Lina Schollin et Hélène Englund de l'agence de santé publique de Suède.

Abréviations et acronymes

AC	Adénocarcinome
ACS-US	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
AIN	Néoplasie intraépithéliale anale
AIS	Adénocarcinome <i>in situ</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régional de Santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CCU	Cancer du Col de l'Utérus
CeGIDD	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (de l'Agence européenne des médicaments)
CIN	Néoplasie cervicale intraépithéliale
CRPS	Syndrome Régional Dououreux Complexe
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Comité scientifique permanent
CTV	Commissions Technique des Vaccinations
CV	Couverture Vaccinale
DROM	Département et Régions Outre-Mer
EI(G)	Effets Indésirables (Graves)
EMAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée
EV	Efficacité Vaccinale
FAS	Full Set Analysis (Ensemble de la Population)
GaCVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Papillomavirus Humains
HPV-HR	Papillomavirus Humains à Haut Risque
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
IC	Intervalle de confiance
IQR	InterQuartile Range
IMAGYN	Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques
INCa	Institut National du Cancer

IST	Infection Sexuellement Transmissible
(m)ITT	Intention de Traiter (modifiée)
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
MAI	Maladies Auto-Immunes
MedDRA	Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIDC	Polyneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique
PIN	Néoplasie intraépithéliales péniennes/périnéales/périanales
PNDO	Programme National de Dépistage Organisé
POTS	Syndrome de Tachycardie Posturale Orthostatique
PPE	Efficacité Per Protocole
PPI	Immunogénicité Per Protocole
PR	Ratio de Prévalence
POR	Ratio de côtes de prévalence
PRAC	Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (de l'Agence européenne des médicaments)
PSUR	Rapport périodique actualisé de sécurité
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RR	Risk Ratio
SCC	Carcinome épidermoïde cervical
SESPEV	Service d'Evaluation en Santé Publique et d'Evaluation des Vaccins
SEP	Sclérose en Plaque
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SNDS-DCIR,	Système National des Données de Santé-Données de Consommation Inter-Régimes
SNSS	Stratégie Nationale de Santé Sexuelle
SPF	Santé Publique France
dTcaPolio	Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche et la poliomyélite
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VSD	Vaccine Safety Database

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

