

Papillomavirus

Controverse sur un vaccin

MÉDECINE

Faut-il vacciner les jeunes filles contre le cancer du col de l'utérus ?
La communauté médicale est divisée sur le sujet.
Des plaintes, motivées par des effets secondaires supposés, se multiplient

SANDRINE CABUT
ET PASCALE SANTI

Le Gardasil et le Cervarix, les deux vaccins destinés à protéger contre le cancer du col de l'utérus, sont de plus en plus contestés. Alors que le troisième plan Cancer, annoncé en février, prévoit de doubler d'ici à cinq ans la proportion de jeunes filles vaccinées – 30 % d'entre elles l'étaient fin 2012 –, les critiques fusent. Lancée par l'association Med'Océan, du docteur Philippe de Chazournes, généraliste à La Réunion, une pétition pour la mise en place d'une mission parlementaire a recueilli à ce jour plus de 1 000 signatures, dont celles de 630 médecins et 270 sages-femmes. Le député Gérard Bapt (PS, Haute-Garonne) a demandé à l'Agence nationale de sécurité sanitaire des médicaments (ANSM) des études indépendantes et plus de transparence. La députée européenne Michèle Rivasi a même réclamé un moratoire sur le Gardasil, le plus vendu.

Depuis fin 2013, une dizaine de plaintes au pénal ont été déposées par des jeunes filles atteintes de troubles qu'elles attribuent aux injections. D'autres devraient suivre. De leur côté, sept sociétés savantes, qui s'insurgent contre le « discrédit » jeté sur ces vaccins, ont signé un appel à contre-pétition paru dans le *Quotidien du médecin* le 10 avril. Parmi elles, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société française de pédiatrie.

A quoi servent ces vaccins ?

Deux types de vaccins contre les papillomavirus humains (HPV) sont disponibles en France. Le Gardasil est commercialisé depuis novembre 2006 par le laboratoire franco-américain Sanofi Pasteur MSD (Merck), avec 85 % de part de marché, et le

Cervarix, du laboratoire britannique GlaxoSmithKline (GSK), depuis 2007.

Les HPV sont des infections fréquentes transmises par contact sexuel qui disparaissent spontanément dans la majorité des cas. Treize types de HPV sont hautement cancérigènes, dont les sous-types HPV 16 et 18 – inclus dans les vaccins –, responsables de deux tiers des cancers du col de l'utérus induits par ces virus. Les HPV sont aussi associés à d'autres cancers (pénis, anus, larynx...). Avec 3 000 nouveaux cas estimés en 2012, et 1 100 décès, le cancer de l'utérus se situe au 11^e rang des cancers chez les femmes en France. Il est en revanche beaucoup plus fréquent dans les pays en voie de développement, faute de dépistage par frottis.

La vaccination HPV n'est pas obligatoire, mais recommandée chez les filles de 11 à 14 ans, l'âge ayant été abaissé à 11 ans en avril 2013 par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Un rattrapage est préconisé pour les jeunes filles de 15 à 19 ans non encore vaccinées. Point essentiel, cette vaccination doit être réalisée avant toute relation sexuelle. Jusqu'ici en trois doses, le schéma vaccinal est en voie de simplification à deux doses, sur la base d'études scientifiques.

Ces vaccins ont-ils démontré leur efficacité ?

Jusqu'ici, il n'y a pas de preuve directe que cette vaccination permette d'éviter les cancers du col de l'utérus. Le docteur Soizic Courcier, directrice médicale et des affaires réglementaires chez GSK France, explique que « dans les études cliniques, ce n'est pas le cancer du col qui a été choisi comme critère d'évaluation : la lésion cancéreuse nécessitant en général de dix à quinze ans pour se développer et proliférer après une infection persistante à HPV, cela rend quasiment impossible la réalisation d'une telle étude ». La démonstration,

si elle peut être faite, prendra de toute façon encore des années : il s'écoule de dix à vingt ans entre des lésions précancéreuses et un cancer invasif. Pour certains, les données existantes sont cependant déjà suffisantes. « Mise en œuvre dans des conditions optimales, cette vaccination prévient l'infection à papillomavirus et ses conséquences avec une efficacité proche de 100 % et constitue ainsi une mesure de prévention primaire du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses », écrit le professeur Olivier Graesslin, secrétaire général du CNGOF, sur le site de cette société savante. « Le vaccin réduit de façon drastique les dysplasies, les lésions précancéreuses du col de l'utérus. En combinant des stratégies de dépistage et de vaccination, ces cancers sont à 98 % évitables », estime ce gynécologue-obstétricien au CHU de Reims, qui ne déclare pas de lien d'intérêt avec les laboratoires concernés.

Mais d'autres sont plus sceptiques. « Les vaccins anti-HPV n'ont pas prouvé leur efficacité, ils sont chers et ne dispensent pas de faire des frottis. De plus, il y a un doute sur leur innocuité. Si l'on doit faire des économies, autant dépenser l'argent de façon intéressante », estime Jean-Paul Hamon, président de la Fédération des médecins de France, signataire de la pétition. Pour ce généraliste, « la seule stratégie qui ait fait reculer le cancer du col de l'utérus, c'est le dépistage par frottis. C'est sur ce dépistage, auquel échappe presque une femme sur deux en France, qu'il faudrait faire porter les efforts ».

« Il y a beaucoup d'inconnues et d'incertitudes sur l'efficacité de ces vaccins », confirme Alice Touzaa, gynécologue libérale à Aix-en-Provence (Bouches-du-Rhône), elle aussi signataire de la pétition, en rappelant que beaucoup de lésions précancéreuses du col utérin, même de haut grade, n'évoluent pas vers un cancer invasif. « Il existe des inconnues dans la modélisation du bénéfice », juge aussi le profes-



seur Bernard Bégaud (département de pharmacologie médicale, Bordeaux). Par exemple, quelle est la probabilité que des souches de HPV non pathogènes et non oncogènes dans le vaccin deviennent cancérigènes ? Quelle est exactement la part attribuable des papillomavirus dans les cancers du col, et que sera-t-elle dans vingt ou trente ans ? Des interrogations que ce spécialiste met en balance avec la relative rareté des cancers du col, leur évolution lente, et les possibilités de dépistage et de traitement précoces.

La question de la durée de la protection n'est pas non plus résolue. « Mon argumentaire n'est pas fondé sur les effets secondaires, mais sur son efficacité et son coût très élevé au regard de l'alternative du frottis, bien moins cher et de surcroît le seul moyen pour éviter le cancer de l'utérus », explique le docteur Philippe de Chazournes. « Dire que ce vaccin est inefficace est de la désinformation », souligne toutefois le professeur Floret, pédiatre et président du Comité technique des vaccinations (CTV). Selon lui, il est « clairement démontré que ça prévient des lésions précancéreuses ». Autre critique récurrente, le prix : 370 euros pour trois injections, remboursées à 65 %, contre 15 à 20 euros pour un frottis annuel. Ce coût élevé avait été signalé par le rapport de la Cour des comptes sur la politique vaccinale en France en 2012.

Quels sont les risques ?

Depuis leur mise sur le marché, le Gardasil et le Cervarix font l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) à l'échelle européenne et d'un suivi renforcé de pharmacovigilance au niveau national. Le dernier bilan, rendu public par l'ANSM jeudi 10 avril, n'est pas inquiétant selon l'agence. Les données concernent uniquement le Gardasil, dont les ventes sont 20 fois supérieures à celles du Cervarix. Depuis sa commercialisation

Entre enjeux sanitaires et intérêts financiers

SANDRINE CABUT
ET PAUL BENKIMOUN

Les enjeux sanitaires sont importants, les enjeux financiers ne le sont pas moins. Le dossier de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) conjugue une innovation scientifique portant la promesse d'une prévention du cancer du col utérin et les soupçons d'un tableau trop flatteur afin d'accroître les ventes de vaccins onéreux.

A la récente pétition de ceux, médecins et non-médecins, réclamant un moratoire sur cette vaccination s'oppose celle d'hospitalo-universitaires en défendant le bien-fondé. Les premiers évoquent les liens d'intérêt des seconds avec des industriels ayant développé un marketing agressif et sont accusés de débiter des inepties. Une polémique qui fait rage alors qu'en présentant le troisième plan Cancer, le 4 février, le président de la République, François Hollande, a appelé à doubler la couverture vaccinale en cinq ans : « Le cancer du col de l'utérus est le seul pour lequel il existe un vaccin, et pourtant, en France, il n'est administré qu'à 30 % des jeunes filles. C'est

une source nouvelle d'inégalités. Je connais les réserves que suscitent des campagnes mal conçues, mais ce vaccin a fait la preuve de son efficacité. »

La première phrase maintient l'ambiguïté qui nourrit la polémique. « Quand le dossier du Gardasil est arrivé en Commission de transparence en 2007, nous avons été interloqués, car on nous présentait là le premier vaccin anti-cancer, un vrai conte de fées, se souvient le professeur Gilles Bouvenot, ancien président de cette commission, rattachée à la Haute Autorité de santé (HAS), chargée d'évaluer les médicaments après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce vaccin ne protège que contre 70 % des papillomavirus impliqués dans les cancers du col de l'utérus, et l'on pouvait surtout craindre que les jeunes femmes vaccinées ne se détournent de la surveillance par frottis qui nous paraît essentielle. »

En août 2007, la Commission de transparence (CT) rend un avis prudent qui attribue une note modeste au Gardasil. Sans attendre l'avis de la CT, Xavier Bertrand, alors ministre de la santé, a déjà annoncé que le vaccin de Sanofi Pasteur MSD serait remboursé à 65 %. Quelques mois plus tard, la commission examine le dos-

sier du deuxième vaccin, le Cervarix (Glaxo SmithKline), et lui attribue une note inférieure. « Il ne nous semblait pas être un progrès par rapport au Gardasil, car il ne protège que contre deux types de HPV versus quatre pour le Gardasil », précise Gilles Bouvenot. Mais, alors que la CT recommande de le rembourser, comme le Gardasil, le Collège de la HAS rend un avis contraire en avril 2008. Finalement, Roselyne Bachelot accordera le remboursement au Cervarix.

Pouvoirs publics manipulés ?

En 2012-2013, la CT a revu les dossiers et accordé la même note aux deux vaccins, en soulignant la faible couverture vaccinale. « Dans ces avis, nous avons demandé des études complémentaires aux laboratoires mais ne les avons jamais obtenues », dit encore le professeur Bouvenot. La réévaluation ultérieure des deux vaccins au niveau européen a maintenu un rapport bénéfice-risque favorable.

Grand reporter au *Journal du dimanche*, Anne-Laure Barret a mené une longue enquête, publiée en annexe au livre *Omerta dans les labos pharmaceutiques* (Flammariion, 300 p., 19 €), cosignée avec un ancien cadre de Merck, le docteur Bernard Dalbergue.

Elle relate des conflits d'intérêts et le marketing « agressif » dont ont fait preuve Merck (la maison mère américaine) et Sanofi Pasteur MSD pour lancer le Gardasil en Europe. « Protéger sa fille, c'est ce qu'il y a de plus naturel », clamait ainsi Sanofi Pasteur MSD dans un spot télé vantant son vaccin, quitte à faire culpabiliser les mères qui ne feraient pas vacciner leurs filles. Parallèlement, la firme a obtenu un prix élevé notamment en France (135 euros la dose, multipliée par trois injections), avec un coût important pour la collectivité.

Dans son rapport de fin 2012 sur la politique vaccinale, la Cour des comptes chiffre à plus de 34 millions d'euros en 2011 le coût du remboursement des vaccins anti-HPV pour l'Assurance-maladie, sachant qu'en 2008, ce coût total dépassait les 100 millions d'euros, ce qui en fait de loin le vaccin le plus cher pour la Sécurité sociale.

Les pouvoirs publics ont-ils eu raison de s'empresser de consentir au prix demandé par les industriels et d'accorder un taux de remboursement élevé, ou ont-ils été manipulés ? Faute de preuve directe de l'efficacité de ces vaccins, la controverse a encore de beaux jours devant elle. ■