

Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : données positives

- Une étude observationnelle suédoise (NEJM, 2020) suggère que **la vaccination anti-HPV confère une protection contre le cancer du col de l'utérus** (et donc pas seulement une protection contre les lésions précancéreuses, connue depuis longtemps), le plus grand bénéfice ayant été observé chez les personnes vaccinées avant l'âge de 17 ans. Quelques détails ci-dessous.

- Une étude observationnelle danoise (BMJ, 2020) ne montre **aucun lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et l'apparition de syndromes associés à une dysautonomie** : syndrome de fatigue chronique, syndrome douloureux régional complexe et syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Quelques détails ci-dessous.

Les deux études portaient sur le vaccin quadrivalent contre le HPV, qui n'est plus disponible (voir Commentaires). Ces résultats, provenant d'études observationnelles, n'ont pas un niveau de preuve aussi élevé que les données issues d'études randomisées, mais ce sont actuellement les seules données d'étude concernant l'effet de la vaccination sur la survenue d'un cancer du col de l'utérus. Concernant les effets indésirables rares et/ou tardifs, les données provenant d'études observationnelles constituent généralement les meilleures preuves disponibles (« best evidence »).

L'étude suédoise concernant l'effet protecteur de la vaccination anti-HPV contre le cancer du col de l'utérus

- **Message clé.** Une étude de cohorte suédoise¹ auprès de jeunes filles et de femmes ayant été suivies jusqu'à l'âge de 30 ans, révèle une nette diminution du nombre de cas de cancer du col de l'utérus parmi celles qui ont reçu le vaccin quadrivalent contre le HPV entre l'âge de 10 et 30 ans. Le bénéfice en termes de survenue du cancer du col de l'utérus était le plus grand (risque relatif de 0,12) chez les jeunes filles vaccinées avant l'âge de 17 ans.
- **En quoi cette étude est-elle importante ?** Il a été clairement démontré que la vaccination anti-HPV (avec le vaccin bivalent, quadrivalent ou nonavalent) avait un effet protecteur contre les lésions cervicales précancéreuses (de haut grade). Mais on ne disposait pas encore de données sur l'effet protecteur contre le cancer du col de l'utérus.
- **Protocole de l'étude.** Étude de cohorte rétrospective suédoise.



- Environ 1,6 million de jeunes filles et femmes suédoises (âgées de 10 à 30 ans) ont été suivies jusqu'à l'âge de 30 ans pour évaluer leur risque de faire un cancer du col de l'utérus (période 2006 à 2017).

- 32 % des jeunes filles et des femmes (n= 527.871) avaient reçu au moins 1 dose du vaccin quadrivalent contre le HPV (les « femmes vaccinées »). Parmi les femmes vaccinées, 85 % avaient reçu 2 ou 3 doses (le schéma à 3 doses est le schéma habituel, sauf dans les programmes de vaccination en milieu scolaire où un schéma à 2 doses est recommandé depuis 2015). En 2007, la Suède a commencé à financer la vaccination des jeunes filles âgées de 13 à 17 ans ; depuis 2012, la vaccination est proposée dans les écoles pour les jeunes filles de 10 à 12 ans. Environ 83 % ont été vaccinées avant l'âge de 17 ans. Le dépistage du cancer du col de l'utérus a été effectué selon le programme suédois (dépistage tous les 3 à 7 ans recommandé chez les femmes âgées de 23 à 64 ans).

- **Résultats en bref.**
 - **L'incidence cumulée du cancer du col de l'utérus jusqu'à l'âge de 30 ans** était de 94 cas pour 100.000 femmes non vaccinées, contre 47 cas pour 100.000 femmes vaccinées.
 - Le **risque relatif de cancer du col de l'utérus** chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées était de 0,51 [IC à 95 % 0,32-0,82]. Après **ajustement** sur un certain nombre de variables (par exemple, les caractéristiques sociales de la jeune fille/femme) et en tenant compte de **l'âge de la vaccination**, le risque relatif était de 0,12 [IC à 95 % 0,00-0,34] lorsque la vaccination avait eu lieu avant l'âge de 17 ans, et de 0,47 (IC à 95 % 0,27-0,75) lorsque la vaccination avait eu

lieu entre 17 et 30 ans.

- **Limites de l'étude.**

- Étude observationnelle et rétrospective présentant les limites inhérentes à ce type d'études (biais et facteurs de confusion). Les chercheurs soulignent que les résultats n'ont pas été ajustés sur certains facteurs, tels que tabagisme, activité sexuelle, obésité et utilisation de contraceptifs oraux, qui sont également associés à un risque de cancer du col de l'utérus.
- Les données concernent le vaccin quadrivalent (voir Commentaires).

L'étude danoise sur la vaccination anti-HPV et l'apparition de syndromes associés à une dysautonomie

- **Message clé.** Une étude observationnelle danoise² auprès de jeunes filles et de femmes âgées de 10 à 44 ans n'a trouvé aucun lien de causalité entre la vaccination par le vaccin quadrivalent contre le HPV et l'apparition, dans l'année suivant la vaccination, de syndromes associés à une dysautonomie (syndrome de fatigue chronique, syndrome douloureux régional complexe et syndrome de tachycardie orthostatique posturale).
- **En quoi cette étude est-elle importante ?** Sur la base de rapports de cas, un lien a été suggéré entre le vaccin anti-HPV et des syndromes associés à une dysautonomie. L'EMA concluait en 2015 déjà que les preuves disponibles ne permettent pas d'affirmer que les vaccins anti-HPV (bivalent, quadrivalent, nonavalent) provoquent un syndrome douloureux régional complexe ou un syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Depuis lors, des études observationnelles ont été publiées, principalement sur le syndrome de fatigue chronique et sur le vaccin bivalent, dont aucune n'a mis en évidence un lien de causalité. L'étude observationnelle dont il est question ici porte sur le vaccin quadrivalent et les données ont été recueillies de manière uniforme dans une large population de femmes.
- **Protocole de l'étude :** étude danoise, analyse de cas.



- Dans une cohorte d'environ 1,4 million de Danoises âgées de 10 à 44 ans (période 2007-2016), on a identifié 869 jeunes filles et femmes présentant des syndromes de dysautonomie, à savoir un syndrome de fatigue chronique, un syndrome douloureux régional complexe ou un syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Les 3 syndromes ont été regroupés pour l'analyse, car ils présentent de nombreuses similarités et le risque d'erreur de classification est donc très élevé. Parmi les 869 jeunes filles et femmes diagnostiquées, 433 avaient reçu au moins une dose du vaccin.
- L'étude a évalué la possibilité d'un risque accru de présenter ces syndromes dans l'année suivant la vaccination.

- **Résultats en bref.**

- Le risque de présenter l'un des trois syndromes étudiés n'était pas accru dans l'année suivant la vaccination, par rapport à la non-vaccination : *rate ratio* de 0,99 (IC à 95 % 0,74-1,32). Même lorsque chaque syndrome était analysé séparément, aucune augmentation du risque n'a été constatée.

- **Limites de l'étude.**

- Étude observationnelle présentant les limites inhérentes à ce type d'études (biais et facteurs de confusion). Les chercheurs soulignent que le diagnostic de ces syndromes est complexe et que des erreurs de classification ne peuvent être exclues. Les données concernent uniquement le vaccin quadrivalent (voir Commentaires).

Quelques commentaires

- En Belgique, depuis 2011 (Communauté flamande, 1e secondaire) ou 2012 (Fédération Wallonie-Bruxelles, 2e secondaire), les jeunes filles peuvent être vaccinées gratuitement contre le HPV. Durant la période 2011-2018, le vaccin bivalent ou quadrivalent a été utilisé (le type de vaccin utilisé variant d'une année à l'autre et selon la Communauté). Depuis 2019, le vaccin nonavalent est utilisé dans les deux Communautés. Les études discutées ici concernent le vaccin anti-HPV quadrivalent, qui n'est plus disponible.

- Des études complémentaires sur l'effet des vaccins bivalent et nonavalent en termes de protection contre le cancer du col de l'utérus, sont souhaitables et permettraient d'évaluer si l'effet protecteur varie d'un vaccin à l'autre.
- En raison de sa période de suivi encore trop courte, l'étude suédoise ne permet pas de se prononcer sur la question de savoir s'il existe une différence en termes de protection contre le cancer du col de l'utérus entre la vaccination effectuée à l'âge de 12 à 13 ans et celle effectuée à l'âge de 13 à 17 ans.
- Ces résultats, provenant d'études observationnelles, ont un niveau de preuve nettement moins élevé que les données issues d'études randomisées, mais ce sont actuellement les seules données d'étude concernant l'effet de la vaccination sur la survenue d'un cancer du col de l'utérus. Concernant les effets indésirables rares et/ou tardifs, les données provenant d'études observationnelles constituent généralement les meilleures preuves disponibles (« *best evidence* »).
- Pour le positionnement de ces vaccins, nous renvoyons au **chapitre 12.1.1.11. du Répertoire**. Vous y trouverez également un résumé de l'Avis du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination contre les HPV.
- En novembre 2020, l'**Organisation mondiale de la santé** a lancé une campagne visant à éliminer le cancer du col de l'utérus, qui mobilise les efforts de nombreux pays en vue de la vaccination des jeunes filles, d'un dépistage régulier et d'un traitement adéquat des lésions précancéreuses et des cancers invasifs. L'impact du cancer du col de l'utérus est le plus important dans les pays à revenu faible/intermédiaire, où l'incidence, ainsi que la morbidité et la mortalité associées, sont beaucoup plus élevées que dans les pays à revenu élevé.

Sources spécifiques

1 Lei J, Ploner, A, Elfström KM et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340-8 (doi: 10.1056/NEJMoa1917338)

2 Hviid A, Thorsen NM et al. 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 (doi: 10.1136/bmj.m2930)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.