

Recommandations pour la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV)

L'essentiel en bref

Version: mai 2007

Commission fédérale pour les vaccinations¹

Groupe de travail Vaccination HPV²

Office fédéral de la santé publique

AGENTS, PATHOGENÈSE, TABLEAU CLINIQUE

Les papillomavirus humains (human papillomavirus, HPV) ou virus du papillome humain (VPH) sont la cause la plus fréquente d'infections sexuellement transmissibles (IST). Ainsi, 70% à 80% de la population sexuellement active contractera des HPV au cours de sa vie. Certains types de HPV dits «à risques élevés» peuvent entraîner des dysplasies du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus et de la sphère ORL, lesquelles peuvent évoluer vers un cancer invasif. Les autres types de HPV causent des verrues cutanées et ano-génitales (HPV 6/11 responsables à plus de 90%). Avec près de 500 000 nouveaux cas chaque année dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer malin le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein. Dans pratiquement 100% des cas, ce sont les HPV qui en sont la cause, les HPV 16 et 18 étant à eux seuls responsables de plus de 70% des cas.

EPIDÉMIOLOGIE

La plupart des **infections HPV** génitales sont contractées lors d'un rapport sexuel. Les autres modes de transmission, comme un contact direct avec la peau ou les muqueuses sont plus rares. La mère peut également contaminer son nouveau-né lors de l'accouchement. La plupart de ces infections sont asymptomatiques. La durée médiane d'une nouvelle infection HPV est de huit mois. Les infections persistantes avec un type à risques élevés de HPV constituent le facteur de risque le plus important de développement de lésions précancéreuses qui peuvent entraîner des cancers du col de l'utérus. Le HPV 16 présente le risque oncogène le plus élevé. Une néoplasie cervicale intraépithéliale de degré 2/3 (CIN 2 / CIN 3) va se développer, le plus sou-

vent entre 6 mois et 3 ans après l'infection. La néoplasie évolue ensuite vers un cancer de l'utérus, généralement après 10 à 15 ans. La fréquence des infections HPV augmente avec le nombre de partenaires sexuels. Elles sont le plus souvent diagnostiquées chez des femmes jeunes: pour environ 38% des nouvelles infections, le diagnostic est ainsi établi entre 18 et 28 ans. Selon les modélisations réalisées en Suisse, on estime l'incidence des infections HPV à environ 2% chez les 12-14 ans (HPV 16/18: 1%). Elle augmente ensuite rapidement pour atteindre 14-16% chez les 16-25 ans (HPV 16/18: 7-9%) avant de connaître une baisse linéaire jusqu'à 8% à 50 ans (HPV 16/18: 2%).

On évalue à environ 5-8% le taux de tests de dépistage aboutissant à un résultat positif et à une suspicion de cancer. D'autres examens sont alors nécessaires. Chaque année, on diagnostique une **dysplasie sévère** (CIN 2/3, lésion précancéreuse) chez 5000 femmes qui devront subir un traitement chirurgical. Grâce principalement aux examens préventifs, l'incidence du **cancer du col de l'utérus** a baissé d'environ 28% en Suisse depuis les années 80, de 440 cas (1980-83) à 317 cas annuels en moyenne (2000-03). Ce recul a été particulièrement marqué chez les femmes de 50-79 ans, alors qu'il a été quasiment inexistant chez les plus jeunes. Entre 2000 et 2003, un quart des cancers concernait des femmes de moins de 40 ans et 65% des femmes de moins de 60 ans. Le nombre de décès dus à un cancer de l'utérus est lui aussi en baisse, de 190 par an entre 1981 et 1984 à 88 entre 2001 et 2003.

Comportement sexuel – risque d'exposition

En Suisse, l'âge médian du premier rapport sexuel se situe à 18,5 ans chez les hommes comme chez les femmes. La proportion d'adolescents ayant déjà eu un rapport se-

xuel avant l'âge de 15 ans est de 7% chez les filles et de 13% chez les garçons alors que près de 80% d'entre eux ont eu un rapport sexuel avant l'âge de 20 ans. Ces données ainsi que la corrélation précitée entre l'âge et l'incidence des infections HPV montrent que l'efficacité de la vaccination sera maximale si elle est effectuée avant l'âge de 15 ans.

VACCINATION

Actuellement un vaccin quadrivalent (Gardasil® des laboratoires Sanofi Pasteur MSD) est enregistré et commercialisé en Suisse. Le vaccin comprend des protéines L1 de la capsid des HPV 6, 11, 16 et 18, lesquelles ont été fabriquées sur des cellules de levure par un procédé de génie génétique. La commercialisation d'un autre vaccin, bivalent contre les HPV 16/18 (Cervarix®, GSK), est attendue dans le courant de l'année. Les vaccins ne contiennent aucun matériel génétique et ne peuvent ni causer d'infection ni favoriser l'apparition de lésions malignes.

Immunogénicité

Un mois après l'administration de la troisième dose de Gardasil® (soit sept mois après le début de la vaccination), une séroconversion est observée chez ≥99% des femmes de 16 à 23 ans ayant été vaccinées. 36 mois après la première vaccination, 94% d'entre elles restent séropositives au HPV 6, 96% au HPV 11, 100% au HPV 16 et 76% au HPV 18. Les titres d'anticorps sont au maximum après sept mois, diminuent ensuite jusqu'à 18 mois avant de se stabiliser pendant au moins cinq ans. Sept mois après la vaccination les titres d'anticorps sont, pour les quatre types de HPV précités, 7 à 100 fois plus élevés que ceux des femmes ayant contracté l'infection de manière naturelle. 36 mois après la vaccination, les titres d'anticorps contre HPV 6, 11 et 18

sont aussi élevés que chez les personnes ayant présenté une infection naturelle, et sont même 17 fois plus élevés pour le HPV 16. A noter encore que les taux d'anticorps sont beaucoup plus élevés chez les adolescentes de 10–15 ans que chez les jeunes femmes de 16–23 ans.

Effacité

Chez les femmes entre 15 et 26 ans qui 1) avaient reçu les trois doses de vaccin prévues dans les douze mois, 2) étaient séronégatives contre HPV au début de l'étude et 3) dont le résultat du test PCR était encore négatif sept mois après le début de l'étude, l'efficacité, après une période d'observation moyenne de trois ans, était de 98% (86–100%) contre les néoplasies cervicales intraépithéliales de degré 2/3 (CIN 2/3) et contre l'adénocarcinome in situ (AIS), tous deux causés par les HPV 16/18 (analyse per protocole). Elle était de 100% contre les condylomes et les néoplasies intraépithéliales vulvaires ou vaginales de degré 2/3 (VIN/VaIN 2/3) dus aux HPV 6/11/16/18.

Si l'on considère toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, indépendamment de leur statut infectieux et de la présence de lésions du col au début de l'étude, l'efficacité contre les CIN 2/3 et les AIS dus aux HPV 16/18 s'élevait à 44 % (26–58%) respectivement à 17% (1–31%) contre toutes les lésions quel que soit le HPV responsable. L'efficacité dans cette analyse nommée «Intention-to-treat» est ici clairement inférieure, car l'étude comprenait aussi des femmes qui avaient déjà été infectées avant le début de l'étude, ou qui étaient infectées au moment de l'étude et celles qui n'avaient reçu qu'une ou deux doses de vaccin. Elle correspond plus ou moins à l'efficacité observée auprès de la population féminine moyenne âgée de 16 à 26 ans. Mais il faut tenir compte du fait que les femmes ayant eu plus de quatre partenaires sexuels masculins ont été généralement exclues des études, de même que les femmes ayant présenté auparavant un frottis PAP anormal.

La vaccination contre un type de HPV s'avère inefficace si la personne concernée est, ou a été, in-

fectée avec ce même type de HPV avant d'être vaccinée. La vaccination induit des anticorps chez les garçons, mais il n'existe encore aucune donnée permettant de déterminer si ces anticorps sont protecteurs.

Effets indésirables

La sécurité du Gardasil® a été testée, par sept études cliniques, avec un total de 11 778 personnes vaccinées, âgées de 9 à 26 ans et de 9686 personnes de la même classe d'âge ayant reçu un placebo. Des réactions locales, le plus souvent bénignes, ont été observées chez 20 à 80% des personnes vaccinées. Les réactions systémiques les plus fréquentes étaient: fièvre (13%), nausées (7%), nasopharyngite (6%), vertiges (4%) et diarrhée (4%). Seules 102 des 21 464 personnes participant aux études (0,5 %) ont connu un effet indésirable grave, dont les plus fréquents étaient: maux de tête (Gardasil®: 0,03%/ placebo: 0,02%), gastroentérite (0,03% / 0,01%), appendicite (0,02% / 0,01%) et maladie inflammatoire pelvienne (MIP) (0,02% / 0,01%).

Cette sécurité a été confirmée par la surveillance des effets indésirables survenus après l'administration de plus de 600 000 doses de vaccin aux Etats-Unis.

Rapport coût/bénéfices

Selon une analyse coût/bénéfices (modèle de cohorte) effectuée pour la Suisse, sur mandat de la firme, la vaccination contre les HPV présente un rapport coût/bénéfices favorable, avec un coût de 26 000 CHF/QALY, comparable aux autres vaccinations. La vaccination resterait même favorable si une vaccination de rappel s'avérait nécessaire et que le coût augmentait de 45 400 CHF/QALY. Ces calculs sous-estiment le rapport coût/bénéfices si l'on considère qu'ils ne prennent pas en compte les facteurs suivants: immunité de groupe, protection contre les autres types de HPV, répercussions sur les autres pathologies causées par les HPV 6, 11, 16 et 18 (cancers du vagin, de la vulve et de l'anus, etc.) et les coûts indirects. En prenant en considération simplement l'immunité de groupe, le rapport coût/bénéfices est trois fois meilleur.

RECOMMANDATIONS DE VACCINATION

Les recommandations suivantes, élaborées conjointement par la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) se fondent sur une évaluation détaillée des données relatives à tous les critères d'évaluation:

Vaccination recommandée de base pour les adolescentes:

- Vaccination des filles entre 11 et 14 ans (avant le quinzième anniversaire)
- Vaccination de rattrapage entre 15 et 19 ans (durant cinq ans)

Vaccination recommandée complémentaire après l'adolescence:

- recommandée au cas par cas (situation individuelle)
- limite d'âge selon les conditions d'enregistrement du vaccin (26 ans actuellement)

La vaccination des garçons n'est pas recommandée

Schéma de vaccination

3 doses i.m. à 0, 2 et 6 mois. Respecter un délai minimal d'un mois entre la première et la deuxième dose et un délai minimal de trois mois entre la deuxième et la troisième dose.

Administration simultanée de plusieurs vaccins

Le vaccin contre les HPV peut être administré en même temps que celui contre l'hépatite B et celui contre la diphtérie et le tétanos (dT/dTpa). A titre de précaution, il convient toutefois de ne pas administrer la première dose de vaccin contre les HPV en même temps que le vaccin dT/dTpa.

Les vaccinations de rattrapage

Etant effectuées à un âge plus avancé, leur efficacité est moindre et le risque de coïncidence avec un problème de santé (sans lien de cause à effet avec la vaccination) est plus élevé. Au vu de ces deux points, il est nécessaire d'évaluer au cas par cas la pertinence d'une vaccination en fonction des bénéfices attendus et des risques poten-

tiels liés à la vaccination. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel la vaccination HPV ne présenterait plus d'intérêt, celui-ci dépendant en premier lieu de l'anamnèse sexuelle et non de l'âge de la personne concernée.

Actuellement, les **vaccinations de rappel** ne sont pas recommandées, leur nécessité n'ayant pas encore pu être évaluée. Considérant qu'une stabilisation du titre d'anticorps a été observée 5 ans après la vaccination, on peut supposer que la protection pourrait durer pendant encore plusieurs années.

La vaccination constitue une mesure de prévention primaire qui complète la prévention secondaire qu'est le **dépistage**. Elle ne peut en aucun cas le remplacer, puisqu'environ 25% des cancers du col de l'utérus ne sont pas causés par des types de HPV contenus dans le vaccin. Il est indispensable de continuer à se faire examiner régulièrement par son gynécologue, conformément aux recommandations de la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique.

Les contre-indications

Les contre-indications sont une réaction anaphylactique grave lors d'une précédente vaccination, une allergie à l'un des composants du vaccin ou en cas de maladie aiguë sévère.

Mesures de précaution

On ne peut recommander la vaccination aux femmes enceintes étant donné qu'aucune étude n'a été réalisée dans cette situation. La vaccination est possible pendant l'allaitement. De nombreux médicaments passant dans le lait, une certaine réserve doit toutefois être observée.

Prise en charge des coûts de la vaccination

Voir commentaire ci-dessous.

Déclaration des effets indésirables

Les médecins sont tenus de signaler les effets indésirables de la vaccination (EIV). Ils sont notamment dans l'obligation de signaler immédiatement tout EIV potentiellement grave voire mortel ou encore inconnu, tout décès ainsi qu'une éventuelle erreur de fabrication. Le

formulaire correspondant peut être téléchargé à l'adresse suivante: www.swissmedic.ch. Il doit être envoyé à l'un des cinq instituts universitaires de pharmacologie et de toxicologie ou au Centre de pharmacovigilance de Lugano.

Les recommandations complètes sont disponibles sur Internet (www.bag.admin.ch) dans les Directives et recommandations N°21 «Recommandations pour la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV)» et seront publiées sous forme papier en juillet 2007.

Commentaire de l'Office fédéral de la santé publique

La vaccination contre le virus du papillome humain HPV représente un réel progrès dans la prévention d'un cancer humain. Les travaux de la Commission fédérale des vaccinations (CFV), qui reposent sur des critères d'évaluation prédéfinis, incluant des aspects économiques sont très convaincants et permettent de conclure en faveur de la vaccination des jeunes filles et jeunes femmes de notre pays selon les recommandations de la CFV.

Les recommandations de la CFV ne règlent pas le financement des vaccinations: la plupart sont prises en charge par l'assurance obligatoire de soins; quelques unes demeurent à la charge des particuliers. Actuellement, les questions relatives au remboursement et à l'admission du vaccin sur la liste des spécialités sont examinées au cas par cas.

Ainsi, les commissions fédérales compétentes (Commission fédérale des prestations générales et Commission fédérale des médicaments) ont délibéré et reconnu l'efficacité de la vaccination contre HPV lors de leur première session. Leur recommandation est encore conditionnée par l'économicité, laquelle dépend essentiellement du prix final du vaccin. Cela prend tout son sens lorsqu'on considère le prix envisagé par le producteur du vaccin HPV (env. 700 CHF). Les deux commissions, par mandat consultatives, doivent remettre leurs recommandations à l'automne 2007. La décision finale quant au remboursement des coûts par l'assurance obligatoire de soins incombe au Département fédéral de l'intérieur. ■

Commission fédérale pour les vaccinations
Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Sections Vaccinations
Téléphone 031 323 87 06

¹ Membres: C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St. Gall; H. Binz, Soleure; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Bâle; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne; L. Matter, Bâle; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genf; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne.

Secrétariat: Office fédéral de la santé publique, section Vaccinations

² Membres: H. Binz, Soleure; B. Bolliger, St. Gall; D. Desgrandchamps, Baar; E. Ebnöther, Bâle; M. Fehr, Zurich; F. Gurtner, Berne; U. Heininger, Bâle; S. Heinzl, Bruderholz; S. Jambresic, Berne; L. Matter, Bâle; P.-A. Michaud, Lausanne; D. Nardelli, Lausanne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; H. Zimmermann, Berne.