

# Vaccination contre les Papillomavirus humains responsables de cancers du col de l'utérus: matière à discussion?

Office fédéral de la santé publique (OFSP), Commission fédérale pour les Vaccinations (CFV)<sup>a</sup> et groupe de travail vaccination HPV<sup>b</sup>

a Membres: C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St-Gall; H. Binz, Soleure; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heininger, Bâle; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne; L. Matter, Bâle; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève; S. Stronski Huwiler, Zurich; P. Trefny, Lucerne; B. Vaudaux, Lausanne. Secrétariat: Office fédéral de la santé publique, section Vaccinations

b 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

Correspondance:  
Dr Virginie Masserey Spicher  
Département fédéral  
de l'intérieur DFI  
Office fédéral de la santé publique  
OFSP  
Division Maladies Transmissibles  
Section Vaccinations  
Schwarztorstrasse 96  
CH-3007 Berne  
Tél. 031 323 87 15  
Fax 031 323 87 95  
[virginie.masserey@bag.admin.ch](mailto:virginie.masserey@bag.admin.ch)  
[www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)

Le premier vaccin contre les Papillomavirus humains (HPV) responsables de la majorité des cancers du col de l'utérus (HPV 16 et 18) a été autorisé en Suisse par Swissmedic en novembre 2006. En juin 2007, l'OFSP et la CFV ont publié les recommandations de vaccination contre le cancer du col de l'utérus pour la Suisse: la vaccination est recommandée comme vaccination de base pour les jeunes filles de 11 à 14 ans, avec un rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 19 ans pendant 5 ans. Cette vaccination fait aussi l'objet d'une recommandation de vaccination complémentaire pour les jeunes femmes dès l'âge de 20 ans, indication à discuter individuellement [1, 2]. Ces recommandations pour la Suisse ont été décidées sur la base d'une analyse approfondie selon des critères prédéfinis [3]. Des recommandations similaires ont été adoptées dans la grande majorité des pays occidentaux. L'OMS soutient l'introduction de cette vaccination dans les programmes nationaux en Europe et a rédigé un document stratégique à l'intention des pays membres afin de faciliter le processus [4]. En effet, plusieurs études ont été publiées concernant l'efficacité de ces vaccins contre les dysplasies du col de l'utérus (néoplasies intraépithéliales [CIN] de stade 2 et 3) dues aux types vaccinaux [5-9]. Les études et la surveillance post-marketing concernant plusieurs dizaines de millions de doses vendues à ce jour ont confirmé le bon profil de sécurité des vaccins [10, 11]. Pourtant, des voix s'expriment dans différents contextes pour mettre en avant l'existence de questions encore ouvertes [12]. Il est normal qu'il y ait des questions ouvertes au moment de l'introduction d'un nouveau vaccin dont les effets réels, en dehors des conditions contrôlées d'une étude clinique («effectiveness»), ne pourront être mesurés qu'après des décennies, étant donné le temps nécessaire au développement d'un cancer suite à une infection HPV. Les questions ouvertes avaient déjà été identifiées et discutées par la CFV, dont les considérations ayant conduit aux recommandations sont accessibles au public ([www.ekif.ch](http://www.ekif.ch)). Ces questions ne remettent pas en question la pertinence des recommandations; la vaccination HPV apportant des bénéfices indi-

viduels et pour la société, il est justifié de rendre ce vaccin sûr et efficace accessible pour toutes les jeunes filles et de le recommander avec toute l'information requise pour une décision éclairée.

Nous nous proposons d'aborder encore une fois ces questions en les commentant à la lumière des connaissances scientifiques actuelles.

## Prévention du cancer

*Le vaccin prévient les lésions précancéreuses mais préviendra-t-il à terme aussi les cancers et les décès?*

Tous les cancers du col de l'utérus résultent de l'évolution d'une infection HPV persistante des cellules cervicales. En prévenant les infections et les modifications cellulaires précancéreuses qui en résultent, on ne peut que prévenir les cancers qui en sont la conséquence. Ceci est formellement démontré par le succès des dépistages: en supprimant les lésions précancéreuses, on prévient les cancers. Bien sûr, cela n'a pas pu être démontré par les études vaccinales disponibles à ce jour, d'une part parce que le suivi n'a pas été assez long, d'autre part parce que les femmes participant à ces études ont été suivies très régulièrement et que toute dysplasie sévère a fait l'objet d'un traitement *lege artis*: il était donc prévu de ne pas observer de cancer, ni dans le groupe vacciné, ni dans le groupe placebo.

## Durée de protection

*Quelle sera la durée de protection?*

La durée de protection est formellement démontrée comme étant d'au moins cinq ans. Plusieurs éléments permettent cependant de prédire une efficacité prolongée. D'une part, l'efficacité vaccinale persiste à >99% après quatre à cinq ans, sans signe de diminution. D'autre part, les taux d'anticorps qui confèrent cette protection restent stables en plateau cinq ans après la vaccination [13]. Enfin, l'induction d'une immunité mémoire a formellement été démontrée, si bien qu'une dose de rappel suffirait, le cas échéant, à ramener la protection à un niveau aussi élevé que juste après la vaccination [14]. Des études incluant plusieurs dizaines d'années de suivi, exigées par les autorités de santé, permettront d'identifier une éventuelle baisse de l'efficacité. Le cas

échéant, il serait alors temps de recommander une vaccination de rappel, comme pour d'autres vaccinations de base telles que celles contre le tétanos ou la diphtérie. Il n'est pas inhabituel dans le domaine de la prévention que des données ne deviennent disponibles que progressivement. Par exemple, la vaccination contre l'hépatite B avait été introduite dans les années 1980 avec une recommandation de rappels, qui ont pu être supprimés par la suite [15]. Pour HPV, les travaux de la CFV ont pris en compte l'éventualité qu'un rappel vaccinal devienne nécessaire. Ceci ne remet pas en cause l'efficacité démontrée de la vaccination pendant plusieurs années et le fait que de nombreuses femmes en bénéficient déjà avant que l'on ait déterminé si des rappels seront nécessaires et à quels intervalles.

### Immunité naturelle

*De nombreuses infections par des virus HPV sont efficacement éliminées par les défenses immunitaires naturelles; la vaccination pourrait-elle affecter l'immunité naturelle?*

L'immunité naturelle induite par une infection n'est pas parfaite, une réinfection par le même type HPV pouvant survenir chez une femme l'ayant auparavant éliminé. Par contre, il est formellement démontré que la vaccination par HPV16/18 augmente l'immunité anti-HPV16/18 des femmes ayant été infectées avant d'être vaccinées (effet rappel) [16], même si cela ne permet pas d'éviter l'évolution d'une infection antérieure à la vaccination [17]. Ni les données disponibles à ce jour, ni les connaissances théoriques du fonctionnement du système immunitaire, ne suggèrent donc qu'un effet négatif soit à craindre.

### Protection des adolescentes

*Comment peut-on recommander la vaccination pour des filles de 11 à 14 ans alors que les études qui ont démontré la protection contre les CIN2/3 ont porté sur des sujets de 16 à 24 ans?*

Il ne serait pas approprié de conduire des études impliquant des examens gynécologiques fréquents chez d'aussi jeunes filles, qui devraient être suivies pendant 5–10 ans. L'enregistrement des vaccins pour les adolescentes a donc été accordé par les autorités (FDA, EMEA, Swissmedic, OMS) sur la base de la démonstration que les anticorps de vaccination, qui confèrent l'immunité anti-HPV, sont induits à des taux au moins aussi élevés chez les jeunes filles de 9 à 16 ans que chez les femmes plus âgées [18]. Il n'y a aucune raison de penser que des taux d'anticorps au moins aussi élevés ne seraient pas tout aussi protecteurs, pour autant qu'ils se maintiennent à un

taux suffisant jusqu'au moment de l'exposition. La durée de maintien des taux d'anticorps à un taux suffisant est continuellement évaluée dans le cadre du suivi des études cliniques. Si un rappel était identifié comme nécessaire, par exemple après 10 ans, celui-ci pourrait être recommandé à temps et aisément rendu accessible en Suisse pour les jeunes femmes de 20 à 30 ans.

### Dépistages

*Comment la vaccination va-t-elle affecter la compliance aux dépistages?*

En attirant l'attention sur le risque de cancer du col, il y a tout lieu de penser que la vaccination va contribuer plutôt à sensibiliser à l'importance des dépistages. Dans le cadre des informations sur la vaccination celle-ci est instamment rappelée puisque la vaccination ne protège pas contre tous les sérotypes responsables de cancers et que des dépistages périodiques restent donc nécessaires.

### Comportement sexuel

*Comment la vaccination va-t-elle affecter le comportement sexuel des jeunes filles?*

La crainte que la vaccination ne conduise à une modification des comportements sexuels a été évoquée en Suisse en 1998, au moment de l'introduction de la vaccination des adolescents contre l'hépatite B. Les études réalisées depuis ont montré que bien qu'environ 68% des adolescents soient vaccinés contre l'hépatite B en Suisse [19], des modifications de l'âge du début des relations sexuelles ou du nombre de partenaires n'ont pas été observées [20].

### Remplacement par d'autres souches

*Comment la vaccination va-t-elle affecter la fréquence des autres souches oncogènes?*

Il n'y a pas de données en faveur d'une compétition des virus qui conduirait à un remplacement des souches évitées par d'autres souches. Les anticorps induits par la vaccination reconnaissent spécifiquement les types vaccinaux et la protection qu'ils confèrent ne s'étend qu'à quelques types très proches (type 31) [21]. Cette spécificité des anticorps restreint l'efficacité des vaccins HPV actuels à la prévention des infections par les HPV 16 et 18 (causes de 70% des cancers du col de l'utérus) – et par le HPV31 (cause de 4% de ces cancers). Dans les études cliniques, il n'a pas été observé que la protection contre les types vaccinaux favorise de manière significative l'infection par d'autres types viraux. Au contraire, les lésions causées par HPV16/18 peuvent faciliter l'infection par d'autres types de HPV (infections mixtes) qui pourraient ainsi être en partie évitées par

la vaccination [22]. Par ailleurs, les virus HPV n'occupent pas une niche écologique particulière, plusieurs virus pouvant infecter les mêmes cellules [22]. Enfin, chaque type HPV a une propension génétique différente à conduire à des infections persistantes et/ou à induire des modifications cellulaires. Ce comportement intrinsèque ne peut être affecté par la vaccination. Celle-ci ne contient d'ailleurs aucun matériel génétique viral.

### Attendre?

*Des études à long terme ne sont pas encore disponibles et l'on débute déjà des programmes à large échelle. Ne vaudrait-il pas mieux attendre?*

Le développement des vaccins HPV a duré plus de dix ans et le recul est largement suffisant quant aux risques d'effets indésirables: le vaccin est dépourvu de matériel génétique viral, il ne peut donc ni transmettre une infection, ni provoquer un cancer. Les mécanismes des effets indésirables sont donc ceux liés aux réactions inflammatoires et immunologiques, qui surviennent dans les heures, les jours ou les semaines après la vaccination. L'intérêt pour cette vaccination a été tel que les données de pharmacovigilance reposent déjà sur plusieurs dizaines de millions de doses. Ainsi, même si la surveillance continue il est peu probable qu'un recul de quelques années supplémentaires modifie l'excellent profil de tolérance de ce vaccin. Attendre les résultats d'études sur plusieurs décades pour en vérifier les effets à long terme sur le risque de lésions précancéreuses et cancéreuses empêcherait plusieurs cohortes de jeunes filles d'en bénéficier, alors que l'efficacité est formellement démontrée pour la prévention des CIN 2/3, et attendue pour les cancers.

### Etudes coûts-bénéfices

Evaluer le rapport coûts-bénéfices nécessite d'avoir recours à des modèles mathématiques de l'évolution naturelle de la maladie en fonction de différentes stratégies d'interventions. Ces analyses choisissent des hypothèses et modélisent l'histoire naturelle au cours d'une vie, l'efficacité du vaccin au cours du temps, l'effet sur les autres souches de HPV ou sur l'immunité naturelle, le comportement sexuel des sujets et de leurs partenaires, la compliance au dépistage, etc. Les hypothèses choisies affectent les résultats de telles études coûts-bénéfices, qui ne peuvent être extrapolées d'un pays à l'autre, et doivent être utilisées en prenant en compte cette influence potentielle. L'éditorial du NEJM [12] nous rappelle ainsi toutes les questions devant être considérées dans l'évaluation du bénéfice économique escompté. Si la décision d'introduire une vaccination dans les programmes nationaux dépend essentiellement

de considérations économiques, alors il peut être prudent de chercher à en savoir plus sur les réponses aux questions ouvertes, car celles-ci peuvent influencer le rapport coûts-bénéfices.

Le modèle utilisé par la CFV dans ses travaux a montré sa capacité à reproduire fidèlement l'épidémiologie des cancers du col de l'utérus en Suisse ([www.ekif.ch](http://www.ekif.ch)). Il a montré que malgré les coûts élevés de cette vaccination (estimés en 2007 à 236 francs par dose au lieu des 140 francs actuels), il existait un rapport favorable entre les coûts et l'efficacité, permettant d'attendre – à terme – un bénéfice économique [23]. Par ailleurs, dans un pays comme la Suisse l'économicité n'est qu'un argument parmi de nombreux autres facteurs considérés au moment d'une décision de recommandation tels que le fardeau de la maladie, l'efficacité et la sécurité vaccinale, les alternatives préventives et thérapeutiques, l'équité d'accès à une mesure bénéfique pour la santé individuelle, etc. Tous ces éléments ayant démontré que la vaccination contre les HPV apporte un bénéfice pour la santé des femmes, les membres de la CFV, et de son groupe de travail HPV, étaient et restent unanimes dans leur soutien à cette vaccination. L'OFSP a fait le nécessaire pour que les documents nécessaires à une information objective soient disponibles et permettent un libre choix éclairé. La CFV et l'OFSP surveillent de près les données scientifiques et ajusteront leurs recommandations en fonction des données nouvelles qui pourraient devenir disponibles.

Depuis la recommandation de vaccination communiquée en juin 2007, des résultats supplémentaires ont démontré une protection étendue aux lésions précancéreuses de la vulve et du vagin [24], ainsi qu'à celles causées par le type HPV 31 responsable en Europe de 10% des lésions précancéreuses et de 4% des cancers du col [21]. D'autres études ont confirmé le risque accru de fausses couches, de naissance prématurée ou de mortalité périnatale après une intervention sur le col utérin [25, 26]. Ainsi, les bénéfices attendus de la vaccination HPV sont encore supérieurs à ceux estimés début 2007.

### Références

- 1 Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et Groupe de travail Vaccination HPV. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). L'essentiel en bref. Bull OFSP. 2007;(25):452-4.
- 2 Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et Groupe de travail Vaccination HPV. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations. Berne: OFSP; 2008.

- 3 Office fédéral de la santé publique et commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Recommandations de vaccination en Suisse: niveaux de recommandation. Bull OFSP. 2005;(45):817-21.
- 4 WHO Regional Office for Europe. Vaccine-Preventable Diseases and Immunization Programme. Preparing for the Introduction of HPV Vaccine in the WHO European Region. Strategy paper. Geneva: WHO; 2008.
- 5 Mao C, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1425.
- 6 Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18/ L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Brit J Cancer.* 2006;95:1459-66.
- 7 The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM.* 2007;356:1915-27.
- 8 Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161-70.
- 9 Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-8.
- 10 [www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/FDA\\_and\\_CDC\\_Information.htm](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/FDA_and_CDC_Information.htm).
- 11 <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/cp-gardasil-072008.htm>.
- 12 Haug CJ. Human papillomavirus vaccination – reasons for caution. *NEJM.* 2008;359:861-2.
- 13 Fraser C, Tomassini JE, Xi L, et al. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine.* 2007;25:4324-33. Epub 2007 Mar 12.
- 14 Olsson SE. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine.* 2007;25:4931-9. Epub 2007 Apr 20.
- 15 European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet.* 2000;355:561-5.
- 16 Villa LL. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.
- 17 Hildesheim A. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 2007;298:743-53.
- 18 Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118:2135-45.
- 19 Office fédéral de la santé publique. La couverture vaccinale en Suisse en 2006. Bull OFSP. 2008; (36):619-24.
- 20 Narring F, Tschumper A, Inderwildi Bonivento L, et al. Santé et styles de vie des adolescents âgés de 16 à 20 ans en Suisse (2002). SMASH 2002: Swiss multicenter adolescent study on health 2002. Raisons de santé 95b. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive; 2004.
- 21 Ault KA. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):S31-3.
- 22 Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis.* 2005;192:1158-65.
- 23 Szucs TD, Largeron N, Dedes KJ, et al. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1473-83.
- 24 Joura EA. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693-702.
- 25 Albrechtsen S. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1350.
- 26 Arbyn M. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.