



Rappel d'information sur Gardasil®

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues, pédiatres, oncologues, centres de référence de vaccination, pharmaciens officinaux et hospitaliers.

Le ministère des affaires sociales et de la santé sur la base des données analysées par ses opérateurs, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa), le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et la Haute autorité de santé (HAS) vous adresse une synthèse des données actuellement disponibles afin de vous permettre de répondre aux interrogations de vos patients.

Gardasil® est un vaccin quadrivalent autorisé par la Commission Européenne et commercialisé en France depuis novembre 2006. Il est indiqué en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales dues aux infections à papillomavirus humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.

Il existe un second vaccin bivalent (Cervarix®), mis sur le marché en 2007, qui protège contre les HPV de génotypes 16 et 18.

Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rappelé le 6 décembre 2013 que les données actuellement disponibles confirment le rapport bénéfice/risque favorable des vaccins contre les papillomavirus.

Les professionnels de santé sont invités à poursuivre les efforts déjà entrepris pour développer la couverture vaccinale en France en suivant les recommandations définies par le HCSP, c'est-à-dire en ciblant les jeunes filles de 11 à 14 ans au plus tôt et notamment avant leur premier rapport sexuel, avec un rattrapage entre 15 et 19 ans révolus : Avis du HCSP

La vaccination ne se substitue pas au frottis cervico-utérin (FCU) de dépistage, qui doit être réalisé tous les 3 ans chez les femmes à partir de 25 ans jusqu'à 65 ans.

Informations complémentaires

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) suivent en continu le rapport bénéfice/risque des vaccins. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) assure le suivi épidémiologique et l'Institut National du Cancer (INCa) celui de

la prévention et du dépistage des cancers. Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), placé auprès du ministère des affaires sociales et de la santé, élabore les recommandations vaccinales. La Haute autorité de santé (HAS) évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché, lorsque le laboratoire qui les exploite souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. Le ministère des affaires sociales et de la santé élabore la politique vaccinale.

Surveillance et effets indésirables de Gardasil®

L'EMA et l'ANSM assurent une surveillance attentive des vaccins contre les papillomavirus à travers notamment le Plan de gestion des risques(PGR), les déclarations d'effets indésirables et la revue de la littérature.

En France, à ce jour, environ 5,2 millions de doses de Gardasil® ont été distribuées depuis sa mise sur le marché. Sur cette période, 435 cas d'effets indésirables graves dont 135 cas de maladies auto-immunes incluant 15 cas de sclérose en plaques (SEP) ont été rapportés au réseau national des CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance) et au laboratoire fabriquant ce vaccin. Le taux de déclaration est stable ainsi que la proportion des maladies auto-immunes (dont les maladies auto-immunes du système nerveux central (SNC)) depuis le début de sa commercialisation.

L'ANSM a mené une étude prospective sur une cohorte de près de 2 millions de jeunes filles nées entre 1992 et 1996 et suivies sur une période allant de 2008 à 2010. Le taux d'hospitalisation pour des maladies auto-immunes¹ (données du PMSI) est similaire chez les jeunes filles vaccinées (2,01 pour 10 000 patients/année) ou non vaccinées (2,09 pour 10 000 patients/année).

Au niveau mondial en mai 2013², plus de 127 millions de doses de ce vaccin avaient été distribuées, et les données de surveillance ne montraient pas d'incidence particulière de maladies auto-immunes du SNC pour Gardasil®, 26 675 effets indésirables graves⁴ rapportés dont 113 cas de SEP.

Bénéfices attendus de la vaccination contre les papillomavirus humains en complément du dépistage.

L'infection par HPV est la maladie sexuellement transmise la plus fréquente dans le monde. Les données épidémiologiques montrent que 50 % des adultes ayant une activité sexuelle seront infectés par ce virus au cours de leur vie. Le pic d'infection est précoce durant la vie sexuelle et le risque d'infection est corrélé avec le nombre de partenaires. En France, le cancer du col de l'utérus qui est responsable de près de 1000 décès par an est dû, dans plus de 70% des cas, à une infection HPV 16 et 18.

La stratégie de prévention globale du cancer du col de l'utérus s'appuie à la fois sur le dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) et sur la vaccination. Le dépistage par FCU, s'il peut mettre en évidence les lésions dues à tout type de HPV, comporte des limites notamment de sensibilité. Aussi, la

¹ Données issues du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information)

Données issues du dernier rapport périodique actualisé de sécurité ou « Periodic Safety Update Report » (PSUR) de mai 2013

⁴ Les critères de gravité au sens de la pharmacovigilance sont : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, malformation ou anomalie congénitale, invalidité ou incapacité importante ou durable, autre situation médicale grave.

⁵ (Markowitz LE, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. J Infect Dis. 2013 Aug;208(3):385-93.)

² (Meshier D, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. Vaccine (2013), sous presse)

prévention primaire par la vaccination contre les génotypes de HPV les plus oncogènes s'intègre de façon complémentaire à la prévention secondaire par FCU.

Les études cliniques réalisées avant la commercialisation et les études épidémiologiques publiées récemment montrent l'efficacité du vaccin en termes de protection et de diminution de la prévalence des infections à papillomavirus humains.

Ainsi, aux Etats-Unis, avec une couverture vaccinale de 30 % environ dans la population des jeunes filles de 14-19 ans, une diminution de 11,5 à 5,1 % de la prévalence des infections HPV ciblées par Gardasil® a été observée entre la période 2003-2006 et la période 2007-2010⁵.

Au Royaume-Uni, où la couverture vaccinale est de 65%, la prévalence de l'infection HPV a chuté de 19 % à 6,5 % chez des jeunes filles⁶.

En France, il est conseillé par le HCSP de vacciner les jeunes filles de 11 à 14 ans au plus tôt et notamment avant leur premier rapport sexuel, avec un rattrapage entre 15 et 19 ans révolus : **Avis du HCSP** .

L'efficacité de la vaccination HPV sur l'incidence des lésions cancéreuses de la sphère génitale ne pourra être démontrée qu'avec un recul de plusieurs années du fait du délai d'évolution de ces pathologies.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou sur le site www.medicaments.gouv.fr .