

Résumé

Introduction

Deux vaccins contre les infections dues à certains papillomavirus (HPV) à haut risque oncogène sont commercialisés en France : Gardasil®, vaccin quadrivalent (HPV de types 6, 11, 16 et 18) depuis novembre 2006 et Cervarix®, vaccin bivalent (HPV de types 16 et 18) depuis mars 2008. Lors de leur commercialisation, ils étaient indiqués 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, pour Gardasil®, des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à certaines infections à papillomavirus humains. La vaccination anti-HPV est remboursée depuis juillet 2007.

Dans le cadre des missions de surveillance du médicament et des produits de santé, l'ANSM a réalisé conjointement avec la CNAMTS une étude pharmacoépidémiologique sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV à partir de l'analyse des bases de données médico-administratives françaises. Cette étude constitue l'un des éléments du dispositif de surveillance nationale et internationale de ces vaccins, en complément du plan de gestion des risques et du suivi national de pharmacovigilance. Son objectif spécifique était de rechercher l'existence d'une éventuelle association entre la vaccination anti-HPV et la survenue d'une maladie auto-immune (MAI) dans une très grande cohorte de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie.

Méthode

Schéma d'étude

Etude observationnelle longitudinale de type exposé (au vaccin anti-HPV) / non exposé parmi les jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 à 2012, identifiées et suivies à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Informations disponibles

Données individuelles sur les remboursements de toutes les dépenses de santé (médicaments et soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale), les séjours hospitaliers (motif d'hospitalisation, actes médicaux, comorbidités) et les affections de longue durée (ALD).

Critères d'inclusion

Pour être incluses dans la cohorte les jeunes filles devaient avoir de 13 à 16 ans entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012, être affiliées au régime général, avoir eu au moins un recours aux soins (visite médicale ou autre prestation) dans les 2 ans précédant l'inclusion, ne pas avoir reçu de vaccin anti-HPV avant leur inclusion et ne pas avoir d'antécédent de MAI.

Suivi dans l'étude

Les jeunes filles ont été incluses dans la cohorte le 1^{er} janvier 2008, ou à leur 13^e anniversaire si celui-ci survenait plus tard. Elles ont été suivies jusqu'au 31 décembre 2013, ou jusqu'à leur 17^e anniversaire

(du fait de la fréquence du changement de régime d'assurance maladie après 17 ans), un changement de régime ou le décès si ces événements survenaient avant.

Exposition

Toute jeune fille ayant bénéficié d'un remboursement de vaccin Gardasil® ou Cervarix® (classe ATC J07BM01 et J07BM02) au cours du suivi a été considérée comme exposée depuis la date de délivrance de la première dose et jusqu'à la fin de son suivi.

Evénements d'intérêt

Quatorze maladies pouvant être dues à un processus auto-immun et pouvant être identifiées à partir des données disponibles ont été sélectionnées avec le comité scientifique de l'étude. Ces 14 maladies, identifiées à partir des données d'hospitalisation et/ou d'ALD et/ou de remboursement de médicaments traceurs, incluaient des affections neurologiques (affections démyélinisantes du système nerveux central et syndrome de Guillain Barré), rhumatologiques (lupus localisé ou systémique, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, myosite ou dermatomyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren), hématologiques (purpura thrombopénique immunologique), endocriniennes (diabète de type 1, thyroïdites, pancréatites) et gastro-intestinales (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque).

Analyses

Le risque relatif de survenue d'une MAI chez les jeunes filles exposées au vaccin anti-HPV comparé aux non exposées a été estimé par un modèle de Cox en prenant l'âge comme échelle de temps et la vaccination anti-HPV comme variable dépendante du temps. Les Hazard ratios (HRs) mesurant l'association entre le vaccin anti-HPV et le risque de MAI ont été estimés pour l'ensemble des 14 MAIs retenues, puis séparément pour chacune d'entre elles. Dans les analyses principales, les HRs ont été ajustés sur l'année d'inclusion, la zone géographique de résidence, la présence de la CMU-c, le niveau de recours aux soins et la présence d'une vaccination autre que anti-HPV avant l'inclusion et en cours de suivi. De nombreuses analyses de sensibilité et par sous-groupes ont été effectuées pour s'assurer de la robustesse des résultats obtenus et rechercher les facteurs ayant un impact sur l'estimation des risques.

Résultats

La cohorte était constituée de 2 256 716 filles répondant aux critères d'inclusion, d'âge moyen de 13,5 ans au début de leur suivi. Près de 33% des filles (n= 842 120) ont été vaccinées au cours du suivi (93% par Gardasil® et 7% par Cervarix®). La durée moyenne de suivi était de 25,3 mois pour les non vaccinées (environ 4,7 millions de personnes années au total) et 19,8 mois pour les vaccinées (environ 1,4 million de personnes années). L'âge moyen à la première dose de vaccin anti-HPV était de 15,0 ans. Pour les jeunes filles ayant reçu 3 doses, le délai médian entre les 2 premières doses était de 2,3 mois (intervalle interquartile, IQR : 1,8-3,4) et celui entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose de 4,1 mois (IQR : 3,4-5,4).

Au cours du suivi, 3 974 cas de MAIs ont été identifiés au total (2 978 chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées). L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI (toutes MAIs confondues) chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux

non vaccinées (Hazard ratio ajusté, HR_a : 1,07 [intervalle de confiance à 95%, IC95% : 0,99-1,16]). Pour 12 des 14 événements d'intérêt étudiés, les analyses effectuées par pathologie n'ont pas non plus montré d'augmentation de risque chez les jeunes filles vaccinées (cf. tableau). Une association statistiquement significative avec le vaccin anti-HPV a été mise en évidence pour deux événements d'intérêt : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (HR_a : 1,19 [IC95% : 1,02-1,39]) et syndrome de Guillain-Barré (SGB) (HR_a : 4,00 [IC95% : 1,84-8,69]).

	Non-exposées		Après vaccination		Analyse univariée ³				Analyse multivariée ⁴			
	N	Incidence standardisée ¹	N	Incidence standardisée ¹	HR ²	IC inf	IC sup	p	HR ²	IC inf	IC sup	p
Affections démyélinisantes du SNC	219	5,8	82	5,9	0,98	0,75	1,29	0,89	1,05	0,79	1,40	0,72
Syndrome de Guillain Barré	21	0,4	19	1,4	3,62	1,73	7,59	<0.001	4,00	1,84	8,69	<0.001
Lupus cutané ou systémique	139	3,4	45	3,2	0,97	0,67	1,39	0,87	1,02	0,70	1,48	0,93
Sclérodémie localisée ou systémique	44	1,1	11	0,8	0,70	0,35	1,39	0,31	0,69	0,34	1,42	0,32
Vascularites	220	4,8	69	5,0	1,07	0,80	1,44	0,64	1,05	0,77	1,43	0,75
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrites juvéniles	308	6,7	99	7,1	1,07	0,84	1,37	0,58	0,98	0,75	1,26	0,86
Myosite ou Polymyosite ou Dermatomyosite	36	1,1	15	1,1	1,04	0,55	1,96	0,91	0,82	0,42	1,59	0,56
Syndrome de Gougerot-Sjögren	13	0,3	5	0,4	1,08	0,35	3,27	0,90	1,00	0,31	3,20	0,99
Purpura thrombopénique immunologique	168	3,7	37	2,7	0,68	0,46	0,99	0,044	0,72	0,49	1,07	0,11
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	647	16,9	293	21,0	1,27	1,09	1,47	0,002	1,19	1,02	1,39	0,032
Maladie coeliaque	148	3,2	40	2,9	0,97	0,66	1,42	0,88	0,87	0,58	1,29	0,48
Diabète de type 1	652	11,5	149	10,7	0,95	0,79	1,16	0,64	1,08	0,88	1,32	0,45
Thyroïdites	272	5,8	87	6,2	1,08	0,83	1,40	0,58	1,05	0,79	1,38	0,75
Pancréatites	190	4,8	68	4,9	0,96	0,71	1,29	0,80	0,85	0,63	1,16	0,31
Tout événement d'intérêt ⁵	2 978	66,8	996	71,6	1,08	1,00	1,17	0,05	1,07	0,99	1,16	0,10

1 Pour 100 000 PA; Standardisation sur la structure d'âge des filles vaccinées ; 2 Hazard Ratio ; 3 Régression de Cox (âge échelle de temps) ; 4 Régression de Cox (âge échelle de temps) ajustée sur l'année d'inclusion, la zone géographique, CMUc, antécédents de recours aux soins et d'autres vaccinations, recours aux soins et autres vaccinations après l'inclusion; ⁵Une fille peut présenter plusieurs Els au cours du suivi, mais seul celui survenant en premier est analysé dans le critère "Tout El".

Pour les MICI, l'analyse de sensibilité réalisée par fenêtres à risque montre que l'association était la plus forte pour la période de 0 à 3 mois suivant la première dose de vaccin anti-HPV, et tendait à diminuer au cours du temps. En outre, lorsque la période de 3 mois suivant la délivrance de la première dose de vaccin était censurée, l'association devenait non significative (HR_a : 1,14 [0,97-1,35]).

L'association avec le SGB était très marquée au cours des 3 premiers mois suivant la dernière dose de vaccin, puis tendait à diminuer au cours du temps tout en restant statistiquement significative. Cette association persistait dans les nombreuses analyses de sensibilité effectuées, y compris après prise en compte de la saisonnalité de la pathologie.

Conclusion

Dans cette très grande cohorte de jeunes filles affiliées au régime général de l'assurance maladie, âgées de 13 à 16 ans, suivies de 2008 à 2013, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation globale du risque de survenue d'une MAI chez celles ayant été remboursées d'au moins une dose de vaccin anti-HPV comparativement aux non vaccinées. Ce résultat global est en accord avec les données actuelles de la littérature concernant l'association entre la vaccination anti-HPV et le risque de MAIs. Pour 2 des 14 événements étudiés, les MICI et le SGB, une association significative avec la vaccination anti-HPV a été mise en évidence. Cette association était particulièrement marquée pour le SGB. La

présente étude est la première étude pharmaco-épidémiologique suggérant une association entre la vaccination anti-HPV et ces deux MAIs ; ces résultats restent donc à confirmer.

En ce qui concerne les MICI, il est probable que la faible association observée soit expliquée par un biais de causalité inverse, par le hasard ou par des facteurs confondants résiduels non pris en compte dans les analyses. De plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination (de manière générale) soit un facteur de risque de ces pathologies. Ce résultat nécessite d'être investigué par d'autres études.

Le résultat concernant l'augmentation du risque de SGB après vaccination anti-HPV paraît robuste au regard des résultats des analyses de sensibilité et en sous-groupes. Si des études ont rapporté une association entre la survenue de ce syndrome et différentes vaccinations, nombre d'autres ne montrent aucune augmentation du risque de SGB chez les personnes vaccinées. Bien que l'augmentation de risque rapportée dans notre étude soit marquée en termes relatifs, nos résultats suggèrent que le nombre absolu de cas qui pourraient être imputables au vaccin anti-HPV est très faible du fait de la rareté du SGB. Ainsi, en faisant l'hypothèse (non établie) que l'association mise en évidence est bien de nature causale, le nombre de cas de SGB attribuables à la vaccination serait de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées.