



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

Vaccins contre le VPH: L'EMA confirme que les faits ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle ces vaccins causent le SDRC ou le STOP.

Les signalements après vaccination correspondent à ce qui pouvait être prévu dans ce groupe d'âge.

Le 19 novembre, l'EMA a terminé son examen des preuves liées aux signalements de ces deux syndromes, le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) chez les jeunes femmes ayant reçu le vaccin contre le virus du papillome humain (VPH). Ces vaccins leur sont administrés afin de prévenir le cancer du col de l'utérus, d'autres cancers liés au VPH et certaines affections précancéreuses. Conformément à ses recommandations initiales, l'EMA a confirmé que les faits n'appuient pas de lien causal entre les vaccins (Cervarix, Gardasil/Silgard et Gardasil 9) et le développement du SDRC ou du STOP. Il n'y a donc aucune raison de modifier les modalités d'utilisation des vaccins ni de modifier les informations sur le produit actuelles.

Le SDRC est un syndrome qui se manifeste par une douleur chronique affectant un membre, tandis que le STOP est une affection caractérisée par une accélération anormale du rythme cardiaque lors du passage à la position assise ou debout et qui est associée aux symptômes suivants: étourdissement, perte de connaissance, faiblesse, maux de tête, courbatures, douleurs, nausées et fatigue. Ils peuvent avoir un effet très néfaste sur la qualité de vie de certains patients. On reconnaît que ces syndromes surviennent dans la population générale, y compris chez les adolescents, qu'ils soient vaccinés ou non.

Les symptômes du SDRC et du STOP peuvent se chevaucher avec ceux d'autres affections, ce qui rend le diagnostic difficile tant dans la population générale que chez les personnes vaccinées. Les estimations disponibles suggèrent toutefois que dans la population générale, environ 150 jeunes filles et jeunes femmes âgées de 10 à 19 ans par million peuvent développer un SDRC chaque année, et au moins 150 jeunes filles et jeunes femmes par million peuvent développer un STOP chaque année. L'évaluation n'a mis en évidence aucune différence de l'incidence globale de ces syndromes chez les jeunes filles vaccinées par rapport à l'incidence attendue dans ces groupes d'âge, même en tenant compte d'une possible sous-déclaration. L'examen a permis d'observer que certains symptômes du SDRC et du STOP peuvent se chevaucher avec le syndrome de fatigue chronique (SFC, également connu sous le nom d'encéphalomyélite myalgique ou EM). De nombreux signalements étudiés dans cette analyse présentent des caractéristiques du SFC et, chez certains patients, tant le STOP que le



SFC avaient été diagnostiqués. Les résultats d'une grande étude publiée ont montré qu'il n'existe aucun lien entre le vaccin contre le VPH et le SFC ont dès lors été particulièrement pertinents.

L'examen de l'Agence a inclus des recherches publiées, des données issues d'essais cliniques et les déclarations des effets indésirables suspectés de patients et de professionnels de la santé, ainsi que des données fournies par les États membres. Le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence (le PRAC) a assumé la responsabilité de l'examen initial. En vue de formuler ses recommandations, il a aussi consulté un groupe d'experts de premier plan de ce domaine et pris en considération des informations détaillées provenant de nombreux groupes de patients qui ont également souligné l'impact possible de ces syndromes sur les patients et leurs familles.

Les résultats du PRAC ont été communiqués au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence, accompagnés d'autres représentations des groupes de patients. Le CHMP a également conclu que les données disponibles n'appuient pas l'hypothèse selon laquelle les vaccins contre le VPH sont à l'origine du SDRC et du STOP. Il n'a par conséquent recommandé aucune modification des conditions de licence ni des informations de produit concernant ces médicaments.

L'examen a reconnu que plus de 80 millions de jeunes filles et de jeunes femmes dans le monde ont désormais reçu ces vaccins; dans certains pays européens, ils ont été administrés à 90 % du groupe d'âge recommandé pour recevoir le vaccin. Selon les prévisions, l'utilisation de ces vaccins devrait prévenir de nombreux cas de cancer du col de l'utérus (cancer à l'entrée de l'utérus, responsable de plus de 20 000 décès en Europe chaque année) ainsi que divers autres cancers et affections causés par le VPH. Les bénéfices des vaccins contre le VPH continuent donc à l'emporter sur les effets secondaires connus. De même que pour tout autre médicament, la sécurité de ces vaccins continuera à faire l'objet d'une surveillance vigilante qui prendra en considération toute nouvelle donnée future relative aux effets secondaires.

La position du CHMP a été communiquée à la Commission européenne qui l'a approuvée et a émis une décision juridiquement contraignante. Le rapport d'évaluation comportant les preuves à l'appui de l'examen de l'Agence est disponible sur le site internet de l'EMA.

Informations à l'usage des patients

- Le VPH (virus du papillome humain) est l'une des causes principales du cancer du col de l'utérus (l'entrée de l'utérus) et d'autres cancers ainsi que d'autres affections telles que les verrues génitales. Les vaccins contre le VPH sont destinés à prévenir de nombreux cas de ces affections.
- Des cas de deux syndromes (le SDRC et le STOP) ont été signalés chez des filles ayant reçu les vaccins contre le VPH. Le SDRC provoque une douleur chronique d'un membre et le STOP est associé à une accélération de la fréquence cardiaque lors du passage à la position debout ainsi qu'à divers symptômes, tels que les suivants: étourdissement, faiblesse, douleurs, sensation de malaise et fatigue. Il a été reconnu que les effets de ces syndromes peuvent être durables chez certaines filles et avoir un effet sévère sur leur qualité de vie.
- Le SDRC et le STOP sont des maladies difficiles à diagnostiquer. Elles ont été observées dans la population générale avant que les vaccins contre le VPH deviennent disponibles. Les symptômes sont souvent similaires à ceux d'autres affections, telles que le syndrome de fatigue chronique.
- Un examen attentif des preuves disponibles a permis de conclure que l'incidence du SDRC et du STOP chez les filles vaccinées n'est pas plus élevée que l'incidence observée dans la population générale (soit environ 150 cas de SDRC et au moins 150 cas de STOP par million chaque année), et qu'il n'existe aucune preuve que ces vaccins peuvent provoquer ces symptômes. L'examen a

tenu compte des cas qui n'ont pas été signalés en tant que SDRC et STOP mais dont les signes et symptômes laissent à penser qu'il s'agissait de ces affections.

- Aucune recommandation n'a donc été émise concernant une modification des modalités d'utilisation des vaccins et il n'a été procédé à aucune modification des informations relatives à la prescription de ces vaccins.
- Les patients ou leur famille nourrissant des inquiétudes devraient consulter leur médecin.

Informations à l'usage des professionnels de la santé

- Une surveillance de routine des déclarations des effets indésirables suspectés a soulevé la question d'une éventuelle association entre l'utilisation des vaccins contre le VPH et deux syndromes, le SDRC et le STOP.
- Le SDRC (syndrome douloureux régional complexe) est défini par une douleur chronique disproportionnée à l'évènement déclencheur (généralement un trauma ou une immobilisation d'un membre) et il est associé à des changements sensoriels, sudoraux, moteurs et dystrophiques. Il est généralement limité à un seul membre.
- On observe généralement des accélérations anormales du rythme cardiaque lors du passage à la position debout, sans présence d'hypotension orthostatique chez les patients souffrant du STOP (syndrome de tachycardie orthostatique posturale). Ces signes s'accompagnent de symptômes (par exemple étourdissement, syncope, faiblesse, maux de tête, courbatures et douleurs chroniques, symptômes gastro-intestinaux et fatigue) qui varient selon le patient.
- Les symptômes, particulièrement du STOP, peuvent se chevaucher avec le syndrome de fatigue chronique et les patients peuvent se voir attribuer un diagnostic à la fois de syndrome de fatigue chronique et de STOP.
- Les estimations disponibles suggèrent que dans la population générale, environ 150 jeunes filles et jeunes femmes âgées de 10 à 19 ans par million peuvent développer un SDRC chaque année, et au moins 150 jeunes filles et jeunes femmes par million peuvent développer un STOP chaque année.
- Cet examen n'a permis de détecter aucune preuve que l'incidence globale de ces syndromes chez les filles vaccinées différait de l'incidence observée pour ces groupes d'âge, même en tenant compte des différents scénarios possibles de sous-déclaration et des déclarations ne remplissant pas pleinement les critères de diagnostic de ces syndromes. Dans la mesure où de nombreux cas signalés présentent des caractéristiques du syndrome de fatigue chronique, les preuves - dont celles issues d'une grande étude publiée¹ - ne montrant aucun lien entre le syndrome de fatigue chronique et les vaccins contre le VPH ont aussi été considérées comme pertinentes.
- Aucune recommandation visant à modifier les informations sur le produit ou à modifier les modalités d'utilisation des vaccins contre le VPH n'a donc été émise. Les bénéfices des vaccins contre le VPH continuent de l'emporter sur les risques. Selon les prévisions, l'utilisation de ces vaccins devrait prévenir de nombreux cas de cancer du col de l'utérus et de divers autres cancers et maladies causés par le VPH.

Les recommandations ci-dessus sont basées sur des analyses des essais cliniques et données après mise sur le marché et ont inclus les revues bibliographiques, des signalements spontanés d'évènements indésirables suspectés, des rapports transmis par les États membres ainsi que des

¹ Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

informations issues d'autres pays et des informations transmises volontairement par le public. L'Agence a aussi consulté un groupe d'experts de ces syndromes et d'experts en neurologie, cardiologie et pharmaco-épidémiologie.

Informations complémentaires concernant le médicament

Les vaccins contre le VPH sont disponibles dans l'Union européenne sous les noms Gardasil/Silgard, Gardasil 9 et Cervarix. Gardasil est autorisé depuis le mois de septembre 2006 et son utilisation est approuvée chez les patients masculins et féminins dans la prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus et de l'anus ainsi que des verrues génitales. Il contient des antigènes (des protéines aidant à la production d'anticorps) contre 4 types de VPH (types 6, 11, 16 et 18). Gardasil 9 (approuvé en juin 2015) est utilisé de façon similaire mais il contient des antigènes contre 9 types de virus (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58). L'utilisation de Cervarix a été approuvée en septembre 2007 chez les femmes et les filles dans la prévention des excroissances précancéreuses et du cancer du col de l'utérus et de la zone génitale. Il contient des antigènes contre les types 16 et 18 du virus. Après leur approbation, les vaccins ont été introduits dans les programmes nationaux d'immunisation de nombreux pays. On estime que plus de 63 millions de filles et femmes dans le monde ont été vaccinées par Gardasil/Silgard et plus de 19 millions par Cervarix.

Informations complémentaires concernant la procédure

L'examen des vaccins contre le VPH a été initié le 9 juillet 2015 par la Commission européenne à la demande du Danemark, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

L'examen a été réalisé, dans un premier temps, par le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le Comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Il a émis un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), en charge des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté les avis finaux de l'Agence. La phase finale de la procédure d'examen a été l'adoption par la Commission européenne d'une décision juridiquement contraignante s'appliquant à l'ensemble des États membres de l'UE à compter du 12/01/2016.

Contactez notre attaché de presse

Monika Benstetter

Tél.: +44 (0)20 3660 8427

Courriel: press@ema.europa.eu