

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Vaccins HPV : y a-t-il des effets secondaires ?

J.-J. BALDAUF *
(Strasbourg)

Un vaccin préventif contre les infections par les papillomavirus humains (HPV) types 16, 18, 6 et 11 a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en septembre 2006 (Gardasil® - Sanofi-Pasteur-MSD), il est commercialisé en France depuis novembre 2006, recommandé depuis le 9 mars 2007 pour « les jeunes filles de 14 ans ainsi que celles de 15-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle », et remboursé depuis juillet 2007. Un second vaccin préventif contre les infections par les types 16, 18 (Cervarix® - Glaxo Smith Kline) a obtenu l'AMM le 20 septembre 2007. Des recommandations ont été faites le 11 janvier 2008 et l'inscription au remboursement par la Sécurité sociale a été publiée au Journal Officiel du 8 juillet 2008. Dans les deux cas, il s'agit d'une vaccination prophylactique qui a pour but de prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 de la capside virale. Ces vaccins préventifs sont basés sur l'auto-assemblage des protéines d'enveloppe L1 des HPV en pseudoparticules virales qui

* Département de Gynécologie et d'Obstétrique - Hôpital de Hautepierre - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - 67098 Strasbourg cedex

conservent les épitopes immunodominants cibles des anticorps neutralisants. Ces vaccins ne contiennent pas d'ADN viral et ne sont, par conséquent, pas infectants.

Les questions concernant la tolérance et l'innocuité de ces deux vaccins préoccupent à la fois les patientes, leurs parents et les professionnels de santé. Début des années 90, une recommandation de vaccination systématique des adolescents contre l'hépatite B a abouti à la vaccination de plus de vingt millions d'adolescents et de jeunes adultes en France. Quelques années plus tard, le signalement de nombreux cas de sclérose en plaques concomitants à la vaccination a jeté le trouble quant à son innocuité, aboutissant à une perte de confiance complète et à l'arrêt de cette politique de vaccination systématique. Aujourd'hui, plus de 10 ans plus tard, aucune preuve scientifique ne permet d'étayer la thèse d'une relation causale entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. Toutefois, aucune étude épidémiologique, même la plus pertinente et la mieux conduite, ne permettra d'exclure totalement ce lien causal. Le débat continuera, spécialement en France où la couverture de cette vaccination est désormais inférieure à 25 %. Les vaccins anti-HPV (Gardasil® et Cervarix®) possèdent des similitudes avec la vaccination anti-hépatite B. Tous deux se font avec un protocole de trois injections en l'espace de 6 mois et incluent un adjuvant. Le succès de la vaccination anti-HPV des jeunes filles françaises (plus de 1 400 000 doses de Gardasil® vendues depuis moins d'un an de remboursement) expose au même risque de coïncidences.

LES RÉSULTATS DE TOLÉRANCE ET D'INNOCUITÉ DES ESSAIS RANDOMISÉS

1. La tolérance du vaccin quadrivalent Gardasil®

La tolérance du vaccin quadrivalent Gardasil® a été évaluée dans 7 études cliniques où au total, 11 778 sujets ont reçu le vaccin [1]. Le taux de réactions locales apparues dans les 5 jours suivant une injection était plus élevé dans le groupe ayant reçu le Gardasil® par rapport à celui ayant reçu un placebo. Douleur et érythème transitoires prédominaient. La majorité des réactions était d'intensité faible à modérée. Cependant, le taux d'effets locaux d'intensité sévère était plus élevé dans le groupe Gardasil®. Globalement, le taux de réactions systémiques rapportées dans les 15 jours suivant une injection était

comparable entre les deux groupes. La majorité des effets indésirables systémiques concernait des céphalées, réactions fébriles et nausées.

Parmi les événements indésirables à caractère immunologique, il a été rapporté :

- un cas de bronchospasme considéré comme imputable au vaccin dans le groupe Gardasil® ;
- sept cas (0,06 %) d'urticaire considérés comme imputables au vaccin dans le groupe Gardasil® et 17 cas (0,18 %) dans le groupe placebo (contenant l'adjuvant aluminique).

Quant aux affections auto-immunes post-vaccinales ciblées dans le cadre du développement clinique, un total de 6 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés parmi les 11 813 sujets ayant reçu Gardasil® et 2 parmi les 9 701 sujets ayant reçu un placebo.

2. La tolérance du vaccin bivalent Cervarix®

La tolérance du vaccin bivalent Cervarix® a été évaluée par des études cliniques incluant 16 142 femmes, dont 79,2 % étaient âgées de 10 à 25 ans ayant reçu au moins une dose de vaccin et des groupes contrôles (Al(OH)₃ ou Havrix® (HAV)) [2]. Les événements secondaires les plus fréquemment rapportés étaient des réactions au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement), tous rapportés plus fréquemment dans le groupe Cervarix®. Parmi les événements secondaires généraux, les myalgies et les arthralgies ont également été rapportées plus fréquemment dans le groupe vacciné Cervarix®. La plupart de ces réactions étaient d'intensité mineure, transitoire, non associées à une maladie systémique et se sont résolues dans les 3 ou 4 jours suivant l'administration du vaccin sans séquelle. L'incidence des événements secondaires locaux et généraux n'augmentait pas de façon cliniquement significative avec les doses successives. La fréquence des sorties d'essai pour un événement indésirable était faible et similaire entre les groupes, confirmant un profil de tolérance acceptable du vaccin Cervarix®.

La fréquence de survenue de maladies potentiellement auto-immunes a été faible et il n'a pas été détecté de regroupement d'événements dans aucun des groupes, ni de regroupement en termes de délai de survenue des événements ou de nombre de doses de vaccin reçues.

Le profil de tolérance de Cervarix® observé chez les sujets avec une infection (antérieure ou en cours) par HPV a été semblable à celui observé chez les sujets qui avaient un test ADN négatif pour les HPV oncogènes ou qui étaient séronégatifs pour les anticorps anti-HPV16 et 18. Au total, aucun risque important n'a été identifié au cours des études cliniques réalisées avec le vaccin Cervarix®.

3. Vaccins et grossesse

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Cependant, lors du programme de développement clinique, 1 115 femmes vaccinées par Gardasil® et 1 151 dans le groupe placebo ont déclaré au moins une grossesse dans les mois qui ont suivi l'injection. Pour les grossesses avec un début estimé dans les 30 jours suivant la vaccination, 5 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe Gardasil® contre 0 cas dans le groupe placebo. Au contraire, pour les grossesses ayant débuté plus de 30 jours après la vaccination, 10 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe Gardasil® contre 16 cas dans le groupe placebo. Les anomalies congénitales observées étaient de nature similaire à celles qui sont généralement observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans.

L'impact de la vaccination par Cervarix® sur les grossesses, survenues par inadvertance au cours des essais cliniques, n'a pas été complètement analysé au moment de l'évaluation car la plupart des grossesses étaient encore en cours et/ou le vaccin était encore en aveugle. Au total, 1 737 grossesses ont été notées dont 769 (44,3 %) ont abouti à la naissance d'un enfant en bonne santé, 210 (12,1 %) à une IVG et 155 (8,9 %) à une fausse couche spontanée. En analysant les grossesses survenues autour de la période de vaccination (i.e. date des dernières règles dans les 30 jours précédant la vaccination ou dans les 45 jours suivant la vaccination), un léger déséquilibre a été observé dans le taux de fausse couche spontanée dans le groupe Cervarix® comparé au groupe HAV720 (11,0 % *versus* 5,7 %, respectivement). Ce déséquilibre n'a pas été observé entre le groupe HPV et le groupe Al(OH)₃ (11,0 % *versus* 13,8 %, respectivement). Le taux de fausse couche spontanée observée après administration du vaccin Cervarix® est proche de la fourchette basse de l'incidence basale (12-22 %) rapportée dans la littérature médicale.

Au total, aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de Gardasil® ou du Cervarix® pendant la grossesse. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander leur utilisation pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

LES ÉTUDES DE PHARMACOVIGILANCE

Les autorités sanitaires sont conscientes du fait que la vaccination d'une grande partie de la population aboutit inévitablement à l'observation de pathologies diagnostiquées immédiatement après les injections. L'analyse épidémiologique devra prendre en compte des incidences pré-vaccinales afin de pouvoir réaliser les comparaisons de « cas observés » *versus* « cas attendus ». La survenue d'un événement ne préjuge pas de la relation de causalité entre la vaccination et cet événement. En effet, de nombreux effets indésirables imputés à la vaccination pourraient être de simples coïncidences.

Au-delà des études de pharmacovigilance reposant sur une déclaration volontaire par le médecin traitant, voire la patiente elle-même, il convient de mener à bien des études d'impact afin de réduire le plus possible les biais de signalement liés à la perception de la sévérité et de l'imputabilité de la pathologie.

1. Risque de base indépendant de la vaccination

Une analyse du risque de base auquel est exposée la population cible en fonction de l'âge des patientes et indépendamment de toute vaccination est très utile. Avec cet objectif, une analyse de la base de données médicales, d'un programme de santé publique en Californie du Nord (Northern California Kaiser Permanent Medical Care Program) a été faite sous la direction d'une vaccinologue et spécialiste d'immunologie néonatale genevoise [3]. Ce relevé de données porte sur l'année 2005, période précédant la vaccination anti-HPV, et concerne 214 896 adolescentes âgées de 9 à 18 ans, et les 221 472 adultes jeunes âgés de 19 à 30 ans. Il permet de quantifier l'association purement temporelle et sans aucune relation de cause à effet entre les différentes affections présumées d'origine auto-immune et une vaccination. De cette base de données a été extrait l'ensemble des pathologies immuno-induites ayant conduit les adolescentes et les adultes jeunes répertoriées dans le registre soit à consulter en urgence, soit à être hospitalisées. La demande de consultation en urgence, voire d'hospitalisation résulte soit du début d'une manifestation, soit d'une exacerbation d'un état pré-existant pour lesquels inévitablement on rechercherait un facteur déclenchant ou une cause. Globalement, le taux de consultation en urgence pour maladie immuno-induite est plus élevé chez les adolescentes (594/100 000) que chez les adultes jeunes (377/100 000). Inversement, le taux d'hospitalisation préjugeant d'une affection plus sévère est sept fois plus élevé chez les adultes jeunes

(389/100 000) que chez les adolescentes (53/100 000). À partir de l'incidence observée pour ces différentes pathologies, il a été calculé leur risque de survenue pour 100 000 patientes durant un jour, une semaine ou 6 semaines. Ces données sont résumées dans le tableau I pour les trois périodes d'observation que l'on peut imaginer faisant suite à une injection vaccinale. Les données rapportées par les auteurs montrent une augmentation très importante du risque de concomitance des affections d'origine auto-immune et de la vaccination avec l'âge des patientes. Ce risque jusqu'à vingt fois supérieur chez les

Tableau I : Taux de maladies auto-immunes observées chez des femmes âgées de 9 à 30 ans (d'après Siegrist et al. [3])

Durée d'observation	Taux pour 100 000		
	1 jour	1 semaine	6 semaines
Adolescentes			
Asthme (C.U.)	2,7	18,8	81,3
Allergie (C.U.)	1,5	10,6	45,8
Diabète (C.U.)	0,4	2,9	12,8
Maladies inflamm. digestives (H)	0,2	1	4,5
Thyroidite (H)	0,1	0,9	4
Lupus érythémateux aigu disséminé (H)	0,1	0,5	2
Sclérose en plaques ou névrite optique (H)	0	0,2	1
Adultes			
Asthme (C.U.)	3	21,2	91,5
Allergie (C.U.)	2,5	17,4	75,3
Diabète (C.U.)	0,6	3,9	17
Thyroidite (H)	2,4	16,6	71,8
Maladies inflamm. digestives (H)	0,3	2	8,8
Lupus érythémateux aigu disséminé (H)	0,3	1,8	7,8
Sclérose en plaques ou névrite optique (H)	0,1	0,7	3
C.U. = consultation aux urgences ; H = hospitalisation			

adultes jeunes est important à prendre en compte pour fixer l'âge de la population cible pour la vaccination. En effet, faute d'arguments épidémiologiques et scientifiques suffisamment puissants pour innocenter la vaccination dans les concomitances plus fréquentes avec l'âge, la suspicion de non-innocuité de ce vaccin pourrait rapidement faire baisser l'adhésion de la population, et ce malgré l'efficacité du vaccin.

L'intérêt de ce type de relevé épidémiologique de données réside dans l'effectif élevé qui permet mieux la détection de pathologies très

rares et qui limite les biais de recrutement liés notamment à des facteurs socio-économiques. La répétition de ce type d'études, après la mise en œuvre de la vaccination et dans les conditions identiques permettra d'étudier l'évolution des taux d'incidence et fournira des renseignements utiles même si leur niveau de preuve n'est pas équivalent à celui des études randomisées. Nul ne peut garantir que la pathologie qui serait éventuellement associée à la vaccination anti-HPV fait partie de la liste des maladies relevées dans cette étude, ni garantir la pertinence de l'extrapolation de ces données propres à la Californie du Nord à d'autres régions du monde et notamment à l'Europe. En effet, la prévalence des infections auto-immunes varie pour la majorité des pathologies en fonction de données ethniques. Ainsi, la sclérose en plaques touche une personne sur 700 aux États-Unis et 1/1 200 en Europe [4], de même le lupus érythémateux disséminé survient chez une américaine sur 2 000 et chez une afro-américaine sur 250 [5]. Il convient par conséquent de favoriser d'autres études de ce type notamment en Europe.

2. Le programme VAERS aux USA

Le programme VAERS pour Vaccin Adverse Event Reporting System est un programme national d'enregistrement des données d'innocuité des vaccins déjà mis sur le marché aux USA. Il est conduit par le Center of Disease Control (CDC) et la Food and Drug Administration (FDA). Le signalement des effets indésirables peut être fait par les patients vaccinés eux-mêmes. Depuis la mise sur le marché du vaccin Gardasil® aux USA, le 8 juin 2006 et jusqu'au 30 avril 2008, plus de 12 millions de doses de Gardasil® ont été vendues sans toutefois qu'on puisse en déduire le nombre exact de personnes vaccinées par une, deux ou trois doses. Durant cette période, le programme VAERS a reçu 7 802 rapports concernant Gardasil®, dont 7 % font état d'effets secondaires sévères (nécessitant une hospitalisation, entraînant le décès, une pathologie permanente ou engageant le pronostic vital) [6]. Ce taux de signalement d'effets secondaires sévères est environ deux fois moins élevé que pour les vaccins en général.

Quinze cas de décès après Gardasil® ont été signalés. Parmi eux, cinq n'ont pu être vérifiés faute d'identifiant fiable. Pour les dix cas restants, aucune relation de cause à effet n'a pu être formellement établie pour Gardasil®. Notons à ce sujet qu'au cours des essais thérapeutiques avant commercialisation, sont survenus aux USA dix décès dans le groupe vacciné par Gardasil® et sept dans le groupe placebo sans que, dans aucun des cas, la vaccination n'ait pu être incriminée. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été informée de la

survenue du décès de deux jeunes femmes, âgées de 18 et 19 ans, qui avaient reçu une dose de Gardasil®. Le lien entre l'administration du vaccin et ces décès n'est pas établi. À ce jour, la cause de ces décès, survenus en Allemagne et Autriche, n'est pas identifiée. Ces deux décès sont survenus parmi environ un million et demi de personnes qui ont été vaccinées en Europe à cette date, soit une incidence non supérieure à celle attendue. À l'issue de la réévaluation des données disponibles sur ce vaccin, l'EMEA considère que le rapport bénéfices/risques de Gardasil® demeure favorable. L'AFSSAPS indique qu'aucun cas similaire n'a été signalé en France depuis la commercialisation du vaccin en novembre 2006 [7].

Le programme VAERS a enregistré 31 cas de maladie de Guillain et Barré après vaccination par Gardasil® aux USA. Dix d'entre eux ont pu être confirmés dont cinq ont fait suite à une vaccination concomitante par Gardasil® et Menactra® (contre la maladie de Lyme). Parmi les 21 autres cas, 9 sont encore en cours d'analyse par les médecins enquêteurs. L'incidence de la maladie de Guillain et Barré confirmée par le programme VAERS se situe dans la fourchette d'incidence attendue chez les patientes âgées de 9 à 26 ans.

Pour le signalement d'affections en relation avec la vaccination interviennent différents facteurs dont la perception personnelle d'imputabilité, la sévérité et l'existence d'autres causes. Cela explique probablement pourquoi, dans le passé, certaines affections comme la sclérose en plaques pour la vaccination contre l'hépatite B, la maladie de Guillain et Barré pour la vaccination contre la maladie de Lyme, ont été incriminées alors qu'elles sont plus de quatre fois moins fréquentes que certaines autres affections d'origine auto-immune telles que la thyroïdite ou le diabète.

3. La pharmacovigilance en France

En France, la pharmacovigilance pour les deux vaccins est coordonnée par l'AFSSAPS. La surveillance nationale pro-active des risques et le suivi des grossesses décelées après une vaccination par Gardasil® ou Cervarix® ont été confiés respectivement au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et au CRPV de Lyon. L'AFSSAPS rappelle que tout effet indésirable grave et/ou inattendu doit obligatoirement être déclaré par les professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance de rattachement géographique (réseau national des 31 CRPV) et aux laboratoires (coordonnées disponibles sur le site internet de l'AFSSAPS : www.AFSSAPS.sante.fr). Par ailleurs, l'AFSSAPS en collaboration avec le CNGOF a mis en place un registre de grossesses, afin de

mieux décrire et analyser le profil de tolérance du vaccin chez les femmes exposées par inadvertance dans le mois précédant la conception et à tout moment de la grossesse.

Le 15 juillet 2008, l'AFSSAPS a communiqué le bilan arrêté à la fin du mois de juin 2008 [8]. Il montre qu'environ 1,4 million de doses de Gardasil® ont été délivrées pour vacciner 800 000 jeunes filles ou jeunes femmes dont 200 000 ont reçu les trois doses. Environ 700 notifications ont été recueillies et analysées. Près de 86 % d'entre elles concernent des effets indésirables connus bénins et transitoires avec une prédominance de réactions au site d'injection. Quelques cas de maladies auto-immunes (démýélinisations aiguës centrales, arthrites et thrombopénies), souvent peu documentés, ont été signalés mais ne permettent pas d'établir un lien de causalité ; leur nombre reste très inférieur au nombre attendu en l'absence de vaccination.

LES PLANS DE GESTION DES RISQUES (PGR)

Aux USA, une étude observationnelle de sécurité suivra 44 000 sujets jusqu'à 6 mois suivant la vaccination par Gardasil®. Les objectifs sont de surveiller et d'évaluer les effets indésirables à court terme, y compris chez la femme enceinte.

En Europe, comme pour toute nouvelle spécialité recevant une AMM, un plan de gestion des risques (PGR) a été soumis à l'EMEA dans le cadre du dossier d'AMM, en complément de la pharmacovigilance classique. Il comprend :

1. Une étude observationnelle pour le suivi à long terme avec le registre nordique du cancer (5 500 patientes vaccinées suivies de 10 à 14 ans), pour évaluer l'efficacité et l'immunogénicité de Gardasil® et l'identification des signaux attendus et inattendus (sécurité à long terme), y compris chez la femme enceinte.
2. Une étude observationnelle réalisée en Norvège qui permettra de mesurer l'impact de la vaccination avec Gardasil® et de décrire et évaluer le profil de tolérance en cas d'exposition pendant la grossesse.
3. Une étude randomisée de phase IV de sécurité et d'efficacité conduite en Écosse, qui suivra plusieurs dizaines de milliers de sujets après vaccination par Cervarix®. Un des objectifs de

cette étude est la surveillance de la survenue éventuelle de maladies auto-immunes.

4. Une étude de phases III/IV en Finlande chez environ 70 000 sujets âgés de 12 à 15 ans (dont près de la moitié des sujets exposés à Cervarix[®], le comparateur étant le vaccin Engerix B[®]), avec randomisation sur les centres. Un des objectifs est également le suivi des éventuelles maladies auto-immunes jusqu'à l'âge de 18-19 ans.

En France, en complément du PGR européen et afin de mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi des deux vaccins dans les conditions réelles d'utilisation, l'AFSSAPS a initié un PGR national adapté et commun en tenant plus particulièrement compte de l'adjuvant AS04.

Un comité d'experts cliniciens et épidémiologistes est chargé d'analyser, si nécessaire, d'éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être déclarés au réseau national des CRPV et de prévoir la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ces vaccins.

Avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) sera réalisée une étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes entrant dans le cadre des Affections de Longue Durée (ALD) sur l'ensemble de la population cible.

LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS

Plusieurs essais cliniques avec pour objectifs respectifs d'étudier le suivi de la prévalence des différents types d'HPV oncogènes, la sécurité et l'immunogénicité chez la femme séropositive au VIH, la co-administration avec d'autres vaccins sont en cours. La vaccination simultanée contre différentes maladies permet d'augmenter la compliance des patientes et de réduire les coûts. Elle est particulièrement judicieuse quand il s'agit de vaccination se faisant selon un protocole identique (nombre de doses et chronologie d'injection). L'immunogénicité et l'innocuité de la vaccination simultanée par Gardasil[®] et le vaccin RecombivaxHB[®] dirigé contre l'hépatite B ont été étudiées chez 1 877 jeunes filles âgées de 16 à 23 ans sans qu'aucun effet secondaire sévère n'ait été imputé à la co-vaccination [9].

LES AUTRES RISQUES POTENTIELS

L'apparition de types mutants ou le remplacement des sérotypes concernés par la vaccination par d'autres sérotypes constituent deux risques potentiels qui pourraient à terme diminuer l'efficacité de la vaccination.

L'apparition de mutants est très peu probable compte tenu du fait que la réplication virale se fait à l'aide des DNA polymérases cellulaires. De surcroît, on constate que l'ensemble des sous-types et variantes de l'HPV 16 actuellement connus dans le monde est neutralisé par le même anticorps [10].

L'augmentation des types d'HPV non concernés par la vaccination ne pourrait avoir lieu que s'il existait une réelle compétition entre les différents types d'HPV en cas d'infection sauvage et que s'il n'existait aucune protection croisée contre ces types d'HPV. Il ne semble pas exister de compétition naturelle dans la mesure où on a constaté une augmentation du risque d'infection pour certains types chez les patientes, séropositives pour d'autres, et cela même après ajustement en fonction de l'activité sexuelle et de l'existence ou non d'autres infections sexuellement transmissibles [11]. Par ailleurs, l'infection préalable par un type d'HPV ne modifie ni le taux de disparition d'une infection par un nouveau type d'HPV, ni la rapidité de cette disparition [12].

L'IMPACT DE LA VACCINATION SUR LE DÉPISTAGE

Dans le contexte de ses recommandations en faveur de la vaccination HPV, la Direction générale de la santé recommande « d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ». Elle a demandé que des études d'impact en santé publique soient menées pour étudier l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses et sur la pratique du dépistage. On peut penser que la formidable campagne d'information du grand public et des professionnels de santé sur l'infection HPV, ses conséquences, la prévention par la vaccination et la nécessaire complémentarité entre vaccination et dépistage du cancer du col aboutira à une

augmentation de la pratique du dépistage. On peut par contre également craindre chez les patientes vaccinées qu'un sentiment exagéré de protection pourrait aboutir à une activité sexuelle plus à risque de contamination ou à une moindre participation au dépistage. Une étude d'impact prospective est actuellement en cours en Alsace où le dépistage organisé offre une bonne opportunité de suivi de la population cible.

CONCLUSION

À la différence des médecins généralistes et des pédiatres, les gynécologues découvrent avec le vaccin anti-HPV l'ensemble des problèmes liés à la vaccination. Ils sont souvent sollicités par les mères dont un des soucis majeurs est l'innocuité de ces vaccins anti-HPV. Dans leur information, ils devront aborder :

- le bon profil de tolérance des deux vaccins établi grâce aux études cliniques dont les effectifs sont cependant insuffisants pour permettre de détecter des effets indésirables très rares ;
- l'ensemble des données de pharmacovigilances qui, pour plus de 13 millions de doses de vaccins vendues, ne fait pas apparaître à ce jour d'effets secondaires graves ;
- les données d'incidence et de prévalence de différentes pathologies dans la tranche d'âge pour laquelle la vaccination est recommandée, et pour lesquelles il faut pouvoir expliquer les notions de co-incidence différentes de la causalité ;
- les études de pharmacovigilance, plans de gestion des risques et études d'impact actuellement en cours en France, en Europe et partout dans le monde.

Résumé

Depuis novembre 2006, plus de 800 000 jeunes filles françaises ont été vaccinées contre certaines infections à papillomavirus humains (HPV) dans le but de réduire le risque de cancer du col de l'utérus. Les mères, dont un des soucis majeurs est l'innocuité de cette vaccination, cherchent souvent conseils auprès de leur gynécologue.

Les profils de sécurité d'emploi du Gardasil® et du Cervarix® ont été définis au moment de leur autorisation de mise sur le marché grâce aux données de tolérance et d'innocuité des essais randomisés, en comparaison avec un placebo ou une vaccination déjà utilisée depuis longtemps.

En France, en complément du Plan de Gestion du Risque (PGR) européen et afin de mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi des deux vaccins dans les conditions réelles d'utilisation, l'AFSSAPS a initié un PGR national. Toutefois, l'analyse épidémiologique des observations de pathologies diagnostiquées immédiatement après les injections de vaccins doit prendre en compte les incidences pré-vaccinales de ces pathologies afin d'établir des comparaisons de « cas observés » versus « cas attendus ».

Bibliographie

- [1] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf>.
- [2] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en6.pdf>.
- [3] Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:979-84.
- [4] Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13:700-22.
- [5] http://www.wrongdiagnosis.com/artic/understanding_autoimmune_disease_niaid.htm.
- [6] <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>.
- [7] <http://www.medicms.be/dt4/gardasil-AFSSAPS2008.htm>.
- [8] <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/070704.htm>.
- [9] Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;26:686-96.
- [10] Pastrana D, Vass W, Lowy D, Schiller J. HPV16 VLP vaccine induces human antibodies that neutralize divergent variants of HPV16. *Virology* 2001;279:361-9.
- [11] Silins I, Kallings I, Dillner J. Correlates of the spread of human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:953-9.
- [12] Silins I, Ryd W, Strand A et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116:110-5.