



La balance bénéfice-risque par rapport à la vaccination anti papillomavirus : revue de littérature

Irina Aneculaesei

► To cite this version:

Irina Aneculaesei. La balance bénéfice-risque par rapport à la vaccination anti papillomavirus : revue de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01402173

HAL Id: dumas-01402173

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01402173>

Submitted on 24 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

ANECULAESEI IRINA

NEE LE 10 SEPTEMBRE 1985 EN FALTICENI (ROUMANIE)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 OCTOBRE 2016

**LA BALANCE BENEFICE-RISQUE PAR RAPPORT A LA
VACCINATION ANTI PAPILLOMAVIRUS - REVUE DE
LITTERATURE**

PRESIDENT DE JURY : PROFESSEUR JEAN LOUP HERMIL

DIRECTEUR DE THESE : DOCTEUR BERTRAND LEFRANCOIS

MEMBRES DU JURY : PROFESSEUR PIERRE CZERNICHOW

MAITRE DE CONFERENCES THOMAS MOUREZ

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>))	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	CRM	MPR Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Jean Loup Hermil,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le président de mon jury. Je vous remercie pour votre soutenance et aide précieuse tout au long de l'internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Bertrand Lefrancois,

Je vous remercie d'avoir dirigé ma thèse. Je vous remercie pour votre amabilité et disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et ma reconnaissance.

A monsieur le Professeur Pierre Czernichow,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance et gratitude.

A monsieur le Docteur Thomas Mourez,

Je vous remercie de siéger à ce jury. Veuillez trouver ici mon estime et ma reconnaissance.

Merci au **Docteur Eglantine Ferrand Devoue** de m'avoir guidé pour structurer et finaliser ma thèse. Merci de m'avoir offert votre temps, vos conseils précieux et votre générosité !

Merci au **Docteur Kamilia Kellou** pour la relecture, pour votre gentillesse et pour votre soutenance ! Vous m'avez inspiré par votre passion et compétence pour la Gynécologie !

Merci à tous mes maitres de stage qui m'ont formé et m'ont permis de prendre confiance en moi, ce qui n'était pas facile !

Merci à mon mari qui a été toujours à côté de moi, qui m'a encouragé et qui m'a toujours dit « je suis très fier de toi » ! Merci pour la patience, pour ton aide inestimable pour la mise en page et pour les cours d'informatique !

Merci à mes parents de Roumanie et des Etats Unis de m'avoir soutenu toutes ces années, malgré le fait qu'on habite sur des terres lointaines ! Merci pour votre confiance, amour, patience et écoute !

Merci à **Liana**, ma belle-sœur et à sa famille qui m'ont accueilli en France tout au début de l'internat ! Ça a signifié beaucoup pour moi à ce moment-là !

Merci à **Diana**, mon amie, car tu a été un modèle de persévérance et courage ! Merci pour ta gentillesse et soutenance !

Merci à ma sœur **Emmy** pour ta noblesse et bonté et à mes frères **Emil** et **Alex** pour votre aide et amabilité !

TABLE DES MATIERES

INDEX DES ILLUSTRATIONS ET DES TABLES.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
 I. INTRODUCTION.....	 15
1. Histoire naturelle du papillomavirus.....	16
2. Epidémiologie.....	19
3. Physiopathologie des infections a HPV.....	19
4. Approche vaccinale.....	21
5. Bénéfices attendus des vaccins anti HPV.....	22
 II. MATERIELS ET METHODES – STRATEGIE DE RECHERCHE	
1. Sources d’information.....	24
2. Critères d’inclusions.....	24
3. Sélection des études.....	25
4. Recueil des données et données recherchées.....	25
5. Analyse des données.....	25
 III. RESULTATS	
1. Sélection des articles.....	26
2. Articles inclus dans la revue et principaux résultats.....	29
 IV. ANALYSE ET DISCUSSION.....	 45
1. Bénéfices de la vaccination contre l’HPV par rapport à la prévention.....	45
2. Bénéfices de sécurité et d’efficacité de la vaccination contre l’HPV.....	46
3. Bénéfices de la vaccination par rapport à des affections associées.....	46
4. Evènements indésirables liés à la vaccination anti-HPV.....	48
5. Evènements indésirables non liés à la vaccination anti-HPV.....	49
6. Des problèmes qui font débat.....	50
7. Forces et limites de la revue.....	52
 V. CONCLUSION.....	 54
 VI. BIBLIOGRAPHIE.....	 57
 VII. ANNEXE.....	 60

INDEX DES ILLUSTRATIONS ET DES TABLES

Index des Illustrations

Figure 1 : Diagramme de sélection et inclusion des articles.....	27
Figure 2 : Classification des articles PubMed.....	28
Figure 3 : Classification des articles ScienceDirect.....	28

Index des Tables

Tableau 1 : Principaux résultats des revues de littérature.....	30
Tableau 2 : Principaux résultats des études de cohorte.....	42
Tableau 3 : Principaux résultats des études cas-témoin.....	43
Tableau 4 : Principaux résultats des études double-aveugle.....	44
Annexe 1 : Principaux résultats des articles des journaux médicaux	60

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIS :	Adénocarcinomes in Situ
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AVC :	Accident Vasculaire Cérébrale
BDSP :	Banque de Données en Santé Publique
CAE :	Condylomes Acuminés Externes
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CIC :	Cancer Invasif du Col
CIN :	Néoplasie Cervicale Intraépithéliale
CLA :	Cutaneous Lymphocyte Antigen
CNAMTS :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CSHPF :	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CTV :	Comité Technique des Vaccinations
CV :	Couverture Vaccinale
EBV :	Epstein-Barr Virus
EGI :	Evènements Graves Indésirables
FCU :	Frottis Cervico-Utérin
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCSP :	Haute Conseil de la Santé Publique
HLA :	Human Leukocyte Antigen
HPV :	Human Papillomavirus
IST :	Infections Sexuellement Transmissibles
LSIL :	Squamous Intraepithelial Lesion
MAPI :	Manifestations post-vaccinales indésirables
NFID :	National Foundation for Infectious Disease
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
SDRC :	Syndrome Douloureux Régional Complexe
SEP :	Sclérose en Plaques
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
STOP :	Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale
SUDOC :	Système Universitaire de Documentation
TEV :	Thromboembolie Veineuse
TLR :	Toll-Like Receptors
TNF :	Tumor Necrosis Factor
VAERS :	Vaccine Adverse Event Reporting System
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP :	Virus-Like Particles
VSD :	Vaccine Safety Datalink

I. INTRODUCTION

Le cancer du col demeure un problème majeur de santé publique, deuxième cause des cancers féminins après le cancer du sein [1]. Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est au second rang des cancers de la femme et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement [2].

En France, le cancer du col de l'utérus est le onzième cancer en termes d'incidence et le quinzième en mortalité, chez la femme. Près de 3 000 nouveaux cas de cancer du col sont diagnostiqués chaque année et le nombre de décès liés à ce cancer est de 1 000 par an. Le pic d'incidence est à 40 ans. Le pic de mortalité est à 50 ans [3,4].

Dans les pays en voie de développement, le cancer du col reste encore le plus souvent le premier des cancers de la femme. Les projections montrent que le nombre des cancers invasifs augmente dans le monde de 120 000 cas tous les dix ans si bien que de 500 000 cas par an actuellement, on risque d'atteindre 1 000 000 en 2050. La recherche actuelle se fait vers des vaccins en injection unique multivalents, probablement moins chers [5].

Dans les pays riches la situation est moins préoccupante mais quels que soient les chiffres, on ne peut s'en contenter car c'est un cancer évitable et nous devons tout faire pour l'éviter [5].

« Que me conseillez-vous docteur ? » « Est-ce que je dois vacciner ma fille contre le cancer de l'utérus ? » « Est-ce qu'il y a des risques, des effets indésirables ? » « Est-ce que vous avez des informations plus claires, je ne sais pas quoi faire.... » « Est-ce qu'il existe des études scientifiques ? »

Ces questions résument la justification de ce travail. Nous sommes souvent confrontés à des situations délicates au cabinet pour lesquelles nous devons avoir un discours clair et argumenté avec nos patients. Ils cherchent auprès de leur médecin des informations claires, faisables, appropriées et loyales.

L'objet de la présente thèse était d'établir une revue de la littérature, afin approfondir et mettre au point le sujet de la vaccination anti Papillomavirus, qui représente une avancée thérapeutique majeure.

1. HISTOIRE NATURELLE DU PAPILLOMAVIRUS

Il est reconnu depuis plus de 150 ans que le risque de cancer du col de l'utérus est en corrélation avec le nombre de partenaires sexuels. Des études in vitro ainsi que des études cliniques ont permis de démontrer que l'infection par certains types de Papillomavirus (HPV) humains initie le cancer du col, le cancer ano-génitale et le cancer oropharyngé. La généralisation du dépistage individuel du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU) a entraîné une réduction spectaculaire de l'incidence du cancer du col et le vaccin contre l'HPV a le potentiel d'éradiquer les cancers HPV induits [6].

Au milieu du 19ème siècle à Vérone, le docteur Domenico Rigoni-Stern a observé que le cancer de l'utérus, tout en étant relativement fréquent chez les femmes vivant en ville, était assez rare chez les religieuses catholiques qui vivaient dans un couvent à la campagne. Quelle était la raison pouvant expliquer cette différence ? Était-ce un miracle ? Est-ce que les prières des religieuses conjuraient la maladie ? Les investigations ont révélé une explication plus prosaïque : le risque de cancer du col était en corrélation avec le nombre des partenaires sexuels. Les prostituées avaient un risque relativement élevé de contracter la maladie, les femmes mariées vivant en ville avaient un risque modéré et les religieuses célibataires (à des rares exceptions) étaient épargnées [6].

Les investigations ont continué et au début du 20ème siècle, des trappeurs de Midwest (Etats Unis) ont observé des lapins malformés avec des cornes. Certains de ces lapins avaient été capturés et transportés à l'Institut Rockefeller à New York pour être observés. Un grand apport a été amené par Richard Shope qui a conduit la recherche. Lorsque les cornes avaient été broyées et qu'un filtrat de cellules avait été inoculé chez les lapins sains, ces derniers développèrent des cornes. L'examen microscopique avait révélé que ces lésions n'étaient pas des cornes mais plutôt des verrues ou des papillomes fortement kératinisés – des tumeurs bénignes des cellules épithéliales. La microscopie électronique avait permis de montrer que ces lésions contenaient un grand nombre de particules virales [6].

Le premier virus découvert était le Papillomavirus. Les verrues produites par le virus sur des lapins de laboratoire, progressaient occasionnellement vers un carcinome à cellules squameuses. Ainsi, les infections à Papillomavirus avaient un potentiel cancérigène [6].

Le virologue allemand Zur Hausen, qui travaillait déjà sur le virus EBV (Epstein-Barr Virus, causant le cancer), a commencé la recherche sur le Papillomavirus dans les verrues génitales humaines. Il a découvert un nouveau type d'HPV, qu'il avait appelé HPV-6, mais qui n'avait pas été retrouvé dans les échantillons de cancer du col de l'utérus. En 1983 Zur Hausen avait publié des preuves que l'HPV-11 était présent dans des échantillons de cancer du col. Maintenant il nous paraît évident qu'il y avait plusieurs types d'HPV. Ils ont poursuivi leur recherche et ont découvert l'HPV-16, qui a été détecté approximativement dans la moitié des cancers du col, puis l'HPV-18, présent dans approximativement un échantillon de cancer du col sur cinq. Il devenait évident que l'infection par ces deux types de virus était étroitement liée au cancer du col de l'utérus—une découverte qui a finalement remporté le prix Nobel à Hausen en 2008 [6].

Au cours des dix années qui ont suivi, plus de preuves ont commencé à affluer, reliant plusieurs types de virus au cancer du col. En 1995, l'étude biologique internationale sur le groupe de cancer du col a été initiée afin d'avoir une idée globale sur le tableau de cette maladie. En utilisant des échantillons provenant de 22 pays, l'HPV avait été retrouvé dans plus de neuf échantillons de cancer du col sur dix (93%) et ce chiffre était conforme à travers le monde [6].

En 1999, un groupe de scientifiques, y compris Cancer Research UK, avait montré que l'infection par HPV était le facteur déclenchant du cancer du col—ce qui reste à ce jour le plus fort lien entre une cause monofactorielle et un cancer spécifique. Les chercheurs ont identifié plus de 100 types différents d'HPV. Heureusement, seulement environ 12 virus sont connus comme étant à haut risque oncogène. Cependant, même chez les femmes infectées par un HPV à haut risque, il est peu probable qu'elles développent un cancer. La plupart vont soit porter le virus sans se rendre compte des symptômes, soit leur système immunitaire va se débarrasser du virus. Pour certaines femmes, sur une longue durée, l'infection persiste et cause des problèmes. Pendant cette période, l'HPV fabrique des protéines qui ciblent la machinerie de cellules du col pour permettre au virus de se reproduire. Cela peut conduire à des cellules qui se développent sans contrôle et qui accumulent des défauts génétiques tout au long de leur développement, éventuellement en entraînant un cancer. Le retard entre l'infection par l'HPV et le développement du cancer a offert une occasion prometteuse pour l'élaboration d'un traitement préventif. Les médecins pouvaient donc repérer les patientes qui

présentaient les premières modifications cellulaires avant même que celles-ci ne développent un cancer [6].

Dans les années 1960, grâce au docteur Georgios Papanicolaou, ces premiers changements cellulaires pouvaient être repérés par le frottis cervical. En 1988, le gouvernement britannique a décidé d'organiser un programme national de dépistage, invitant les femmes à faire un frottis tous les deux ans. Le programme organisé a joué un rôle énorme dans le recul du cancer du col et les chercheurs ont fourni la preuve de l'efficacité de ce dispositif. Le nombre de vies sauvées était estimé à environ 5 000 cas chaque année et la proportion de cancer évités environ les trois quarts [6].

Même lorsque les cellules du col utérin apparaissent comme anormales, cela ne signifie pas nécessairement qu'elles vont conduire à un cancer. Parfois, les cellules anormales peuvent disparaître d'elles même et de ne pas nécessiter de traitement [6].

Les professeurs Jack Cuzick et Anne Szarewski ont découvert qu'ils pouvaient retester des échantillons de cellules cervicales anormales pour l'HPV. Les femmes, avec des cellules limites ou légèrement anormales qui étaient également infectées par les HPV à haut risque, étaient plus à risque de cancer et devaient être soumises à d'autres tests. Les femmes non infectées étaient moins susceptibles de développer un cancer, donc elles pouvaient retourner en toute sécurité vers un dépistage normal tous les trois ans. Ce tri par l'HPV fait maintenant partie intégrante de notre pratique médicale en routine pour le dépistage du cancer du col utérin [6].

La prochaine grande étape consiste à échanger l'ordre des tests, à savoir pratiquer un test HPV en premier pour faire un tri puis analyser les cellules au microscope. Il semble que ce petit changement pourrait avoir un impact important sur l'incidence du cancer du col et des dysplasies sévères. La recherche a démontré que nous pourrions sauver encore plus de vies qu'en l'état actuel des choses. Cela signifie aussi que les femmes doivent faire le dépistage tous les cinq ou six ans (au lieu de trois ans dans le programme actuel). Cette approche est à l'essai en ce moment et on espère qu'elle va devenir une réalité [6].

2. EPIDEMIOLOGIE

La voie sexuelle représente la voie classique de contamination, les infections à HPV étant majoritaires parmi les maladies sexuellement transmissibles. La fréquence la plus élevée d'infection à HPV est observée chez les femmes jeunes. Le début précoce du premier rapport sexuel augmente deux fois le risque de développer un cancer du col utérin. Le cancer du col utérin est très rare chez les femmes vierges. Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents, comparativement à celles ayant un seul partenaire. La fréquence de ces cancers est aussi plus élevée dans la population dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou de maladies sexuellement transmissibles ; elle diminue lorsque le partenaire utilise des préservatifs [7].

Le papillomavirus humain est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante. Les études biologiques et épidémiologiques ont clairement démontré que l'infection HPV est une cause nécessaire mais non suffisante pour le développement d'un cancer du col ou de condylomes acuminés. Plus de 99% des cancers du col contiennent au moins un type d'HPV à haut risque : il s'agit d'HPV 16 et 18 dans 70% des cas. De plus, les HPV à bas risque six et 11 sont responsables d'environ 90% des condylomes acuminés [8].

L'homme est porteur d'HPV le plus souvent de façon asymptomatique. Chez la femme la zone de jonction pavimento-cylindrique du col est particulièrement exposée : elle est fragile permettant l'entrée du virus qui va contaminer les cellules basales en constante activité. Les cellules basales infectées par HPV peuvent se transformer et proliférer constituant des lésions de bas grade puis de haut grade sans que l'on puisse exclure dans certains cas la constitution de lésions d'emblée de haut grade : la régression spontanée des lésions est d'autant moins probable qu'elles sont évoluées [9].

3. PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A HPV

Les HPV sont des petits virus à ADN, non enveloppés, dont les gènes codent pour des protéines précoces (early proteins, E1, E2, E4, E6, E7) qui jouent un rôle de régulation de la réplication virale, du cycle cellulaire et des protéines tardives (late proteins, L1 et L2) qui forment la capside virale (la protéine L1 étant la protéine majoritaire). Il existe plus d'une

centaine de génotypes viraux décrits comme capables d'infecter l'espèce humaine, un HPV étant distinct d'un autre lorsqu'il existe une différence d'au moins 10% au sein des nucléotides de leurs gènes codant le L1 [10].

Les HPV peuvent être classés en deux familles : les virus oncogènes et les virus non oncogènes. La différence de pathogénicité entre les virus appartenant à ces deux familles tient aux protéines virales E6 et E7 qui possèdent ou non la capacité de se lier à des anti-oncogènes cellulaires et d'inhiber ainsi leur activité. La protéine E6 des virus oncogènes a la propriété de se lier à p53 et d'entraîner sa dégradation après ubiquitination ce qui a pour conséquence la perte de la réparation de l'ADN cellulaire lors de sa synthèse. La protéine E7 se lie à pRB (protéine codée par le gène suppresseur du rétinoblastome) ce qui libère les facteurs de croissance E2F qui augmentent la prolifération des kératinocytes infectés et transformés. Les HPV non oncogènes ne possèdent pas ces propriétés [10].

Les HPV présentent un tropisme cutané exclusif ou cutanéomuqueux. Les HPV ont pour cible les kératinocytes basaux des épithéliums malpighiens pluristratifiés. Ils arrivent à leur cible grâce à une brèche de cet épithélium (micro ou macro traumatisme), habituellement au cours d'un rapport sexuel. Sur les kératinocytes basaux existent des récepteurs au HPV, identifiés pour les HPV-6 (intégrine alpha-6) mais moins bien caractérisés pour HPV 16 (glycosaminoglycanes, syndécan-1, héparanes sulfates). Une fois entré dans le kératinocyte basal, l'HPV va persister sous forme épisomale et va se répliquer. Les HPV oncogènes possèdent en plus la capacité de s'intégrer au génome humain. Dans les couches basales de kératinocytes, seules les protéines précoces (dont E6 et E7) sont synthétisées, la production des protéines tardives L1 et L2 nécessitant une maturation du kératinocyte qui se produit lorsque celui-ci migre vers la surface épithéliale. Ainsi l'assemblage et la production des nouveaux virions s'effectuent à la surface de l'épithélium infecté, ce qui permet leur propagation au sein du même épithélium ou leur transmission à un autre individu. Les particules virales peuvent être captées et internalisées par les cellules de Langerhans, qui sont des cellules dendritiques immatures, localisées dans l'épithélium. Bien que le mécanisme exact de phagocytose ne soit pas actuellement pas complètement élucidé, les cellules de Langerhans ont la propriété de migrer vers une structure lymphoïde adjacente, de dégrader les particules virales et de les présenter aux lymphocytes T (CD4+ et CD8+) via leurs molécules HLA de classe II et de classe I. Elles peuvent également transporter des particules virales entières n'ayant pas subi de dégradation jusqu'aux structures lymphoïdes, ce qui permet une

stimulation des lymphocytes B et une production d'anticorps. Les lymphocytes T sont ceux qui recirculent le plus souvent ; après leur stimulation, ils sont redressés vers la zone épithéliale infectée, grâce à certaines de leurs molécules de surface (CLA = cutaneous lymphocyte antigen) et migrent dans l'épithélium jusqu'au contact des kératinocytes infectés (koilocytes) ou tumoraux pour les détruire et/ou inhiber la réplication virale [10].

Il est important de noter qu'il n'y a pas de virémie après l'infection épithéliale. Les anticorps sériques et muqueux apparaissent uniquement à la suite de l'exposition muqueuse, de façon tardive, le plus souvent six à 12 mois après l'infection sans pour autant que cela ait un impact sur l'évolution clinique ultérieure. Ils sont détectés chez 60 à 75% des personnes infectées de façon persistante et ne sont en fait qu'un reflet de l'infection, ne jouant aucun rôle dans la prévention des réinfections. En revanche, l'immunité cellulaire (lymphocytes T spécifiques du HPV) est importante pour l'élimination des kératinocytes infectés, transformés et donc pour le contrôle et la régression des lésions [10].

4. APPROCHE VACCINALE

Le vaccin contre l'HPV a connu des débuts inhabituels. Dans les années 1950, les vétérinaires étaient à la recherche d'un vaccin pour les bovines, pour les protéger contre le papillomavirus bovin, qui peut provoquer des tumeurs chez les vaches. Cette recherche s'est avérée pertinente pour les maladies humaines. Les deux scientifiques largement crédités pour le développement du vaccin contre l'HPV sont le professeur Ian Frazer et le docteur Jian Zhon. Les entreprises avaient acheté le droit de produire des vaccins et après des essais, avaient prouvé qu'ils étaient efficaces dans la prévention de la maladie [11].

Les vaccins contre l'HPV sont maintenant en cours de déploiement dans le monde. Même s'il est trop tôt pour montrer que la vaccination a réduit les taux de cancer, des premiers résultats de l'Ecosse, l'Australie et Danemark, montrent que l'incidence des dysplasies au moment du dépistage est moindre chez les femmes vaccinées [11].

Le fait que les HPV représentent un facteur essentiel dans la genèse de plus de 98% des cancers du col, permet d'envisager une prévention primaire de ce cancer par vaccination prophylactique. Elle a pour but d'induire la synthèse d'anticorps neutralisants, présents au niveau de la muqueuse et des sécrétions du col utérin avant la première exposition au virus.

Le vaccin anti HPV est basé sur la propriété d'auto assemblage spontané des protéines L1 de la capside virale lorsqu'elle est produite en grande quantité dans des cellules eucaryotes, en virus-like particles à la fois très immunogènes et dépourvues d'ADN viral, en conséquence sans risque oncologique [9].

Deux vaccins préventifs contre le Papillomavirus ont été développés par des essais cliniques de phase I, II, III [8] :

- ✓ Cervarix – Un vaccin bivalent, utilisé pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus (16 et 18).
Le schéma de vaccination dépend de l'âge : de neuf à 14 ans inclus, deux doses de 0.5 ml chacune sont nécessaires ; la deuxième dose est administrée entre cinq et 13 mois après la première dose. A partir de 15 ans et plus, trois injections intramusculaires de 0.5 ml chacune sont nécessaires à zéro, un et six mois [12].
- ✓ Gardasil – Un vaccin quadrivalent, utilisé contre les virus HPV 16 et 18 et HPV à bas risque six et 11, un vaccin qui protégerait aussi contre les condylomes.
Le schéma de vaccination dépend de l'âge : de neuf à 13 ans inclus, Gardasil peut être administré selon un schéma en deux doses, 0.5 ml à zéro et puis à six mois. Le vaccin peut également être administré selon un schéma en trois doses et les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. A partir de 14 ans et plus le vaccin doit être administré selon un schéma en trois doses [13].

5. BENEFICES ATTENDUS DES VACCINS ANTI-HPV

Deux objectifs existent en termes de vaccination anti-HPV. Le premier se place dans une optique de vaccination prophylactique, avant que ne survienne la première infection. Dans ce cas, le but du vaccin est de stimuler les acteurs de l'immunité qui vont empêcher le virus d'atteindre sa cible et/ou le détruire très vite avant qu'il n'ait le temps d'infecter les kératinocytes. C'est ce qui est obtenu après la vaccination par la particule vide formée de protéines L1 qui permet l'induction d'une synthèse d'anticorps qui seront présents à la surface de la muqueuse. Ils empêcheront alors la pénétration virale dans les kératinocytes basaux et donc l'infection virale. Il s'agit d'un vaccin stérilisant pour lequel le bénéfice

attendu est d'empêcher l'infection virale chez des individus non porteur du HPV contre lequel est dirigé le vaccin. Il n'y a pas ou peu d'immunité croisée entre les anticorps dirigés contre différents types d'HPV après une vaccination. En effet, le mécanisme de défense immunitaire contre l'HPV est spécifique du type de virus infectant, ce qui constitue un facteur limitant dans le développement d'une stratégie vaccinale [10].

Le deuxième objectif répond à la définition d'un vaccin thérapeutique qui sera administré une fois que l'infection a déjà eu lieu, voire même au stade de tumeur. Il s'agit alors de générer des cellules du système immunitaire (lymphocytes T CD4+ et CD8+ par exemple) qui seront capables de détruire les kératinocytes anormaux et ainsi d'éliminer les lésions. Il s'agit d'un vaccin dont le bénéfice attendu est d'apporter une nouvelle thérapeutique pour les personnes atteintes d'une dysplasie ou d'un cancer du col de l'utérus (immunothérapie). La voie d'administration des vaccins est également très importante en fonction de l'objectif visé : voie muqueuse permettant de stimuler l'immunité muqueuse, voie transcutanée ou intradermique pour cibler les cellules de Langerhans et la stimulation des lymphocytes T [10].

II. MATERIELS ET METHODES - STRATEGIE DE RECHERCHE

1. SOURCES D'INFORMATION

Pour réaliser cette thèse nous avons interrogé plusieurs bases de données. L'accès s'est fait grâce à une connexion via le serveur de l'Université de Médecine et Pharmacie de Rouen.

Nous avons tout d'abord recherché si un travail similaire de thèse avait été fait, dans le Système Universitaire de Documentation (SUDOC), qui recense notamment l'ensemble des thèses produites en France.

L'exploration de la littérature grise s'est faite par une recherche manuelle, en consultant, entre autres, les sites d'agences de santé nationales et internationales (HAS, OMS), les agences du médicament nationales et internationales (ANSM).

Après ces recherches préalables, nous avons réalisé une revue systématique de littérature avec croisement des bases de données PubMed et ScienceDirect.

2. CRITERES D'INCLUSION DANS LES BASES PUBMED ET SCIENCEDIRECT

- Date de publication : 01/01/2005 au 01/01/2016
- Langue : anglais ou français
- Critères de jugement : effets indésirables et bénéfices du vaccin anti-HPV
- Méthodologie des études : essais cliniques randomisés, méta-analyses, revues de littérature, études cas-témoins et études de cohorte
- Mots-clés : human papillomavirus vaccine, adverse effects, HPV, vacciner

3. SELECTION DES ETUDES

La sélection des articles s'est ensuite faite en trois étapes :

- une première analyse par lecture des titres
- une deuxième analyse par lecture du résumé des articles
- puis une troisième analyse par lecture du corps des articles, avec sélection de ceux correspondant aux critères d'inclusion prédéfinis.

4. RECUEIL DE DONNEES ET DONNEES RECHERCHEES

Les articles ont ensuite été lus et analysés à la recherche de données concernant les effets secondaires et les bénéfices de la vaccination anti HPV. Les données extraites ont été classées en différentes catégories :

- titre, auteur(s), revue, année de publication
- pays
- méthodologie
- financement et conflit(s) d'intérêt(s)
- principaux résultats

5. ANALYSE DES DONNEES

Nous avons par la suite réalisé une synthèse par comparaison et rapprochement des données recueillies dans les tableaux, afin d'analyser les résultats.

III. RESULTATS

1. SELECTION DES ARTICLES

Une première interrogation a été faite dans la base de données ScienceDirect :

La requête « HPV » et « vacciner » a permis d'obtenir 175 articles, dont 89 articles disponibles en texte intégral. Après exclusion des doublons, exclusion un à un selon les titres, selon les résumés et après lecture de l'article complet, 11 articles issus de ScienceDirect ont été retenus.

Une deuxième interrogation a été faite dans la base PubMed :

La requête « HPV vaccine » et « adverse effects » dans la base PubMed a permis d'obtenir 351 articles, dont 124 articles disponibles en texte intégral. Les articles retenus de la base PubMed étaient au nombre de 11, après lecture du résumé et puis du texte intégral, en privilégiant les essais cliniques randomisés, les revues de la littérature et les résultats épidémiologiques de grandes cohortes.

Un total de 526 articles a été obtenu par l'interrogation des deux bases de données, dont 213 articles disponibles. A l'issue de leur lecture, 22 articles ont été retenus.

La figure 1 décrit la procédure de sélection des articles.

Les figures 2 et 3 présentent la classification des articles.

Les articles retenus appartenaient aux catégories suivantes :

- 10 revues de la littérature et méta-analyse
- 2 études cas-témoin
- 2 études en double aveugle
- 2 études de cohorte
- 6 articles des journaux médicaux

Figure 1 : Diagramme de sélection et inclusion des articles

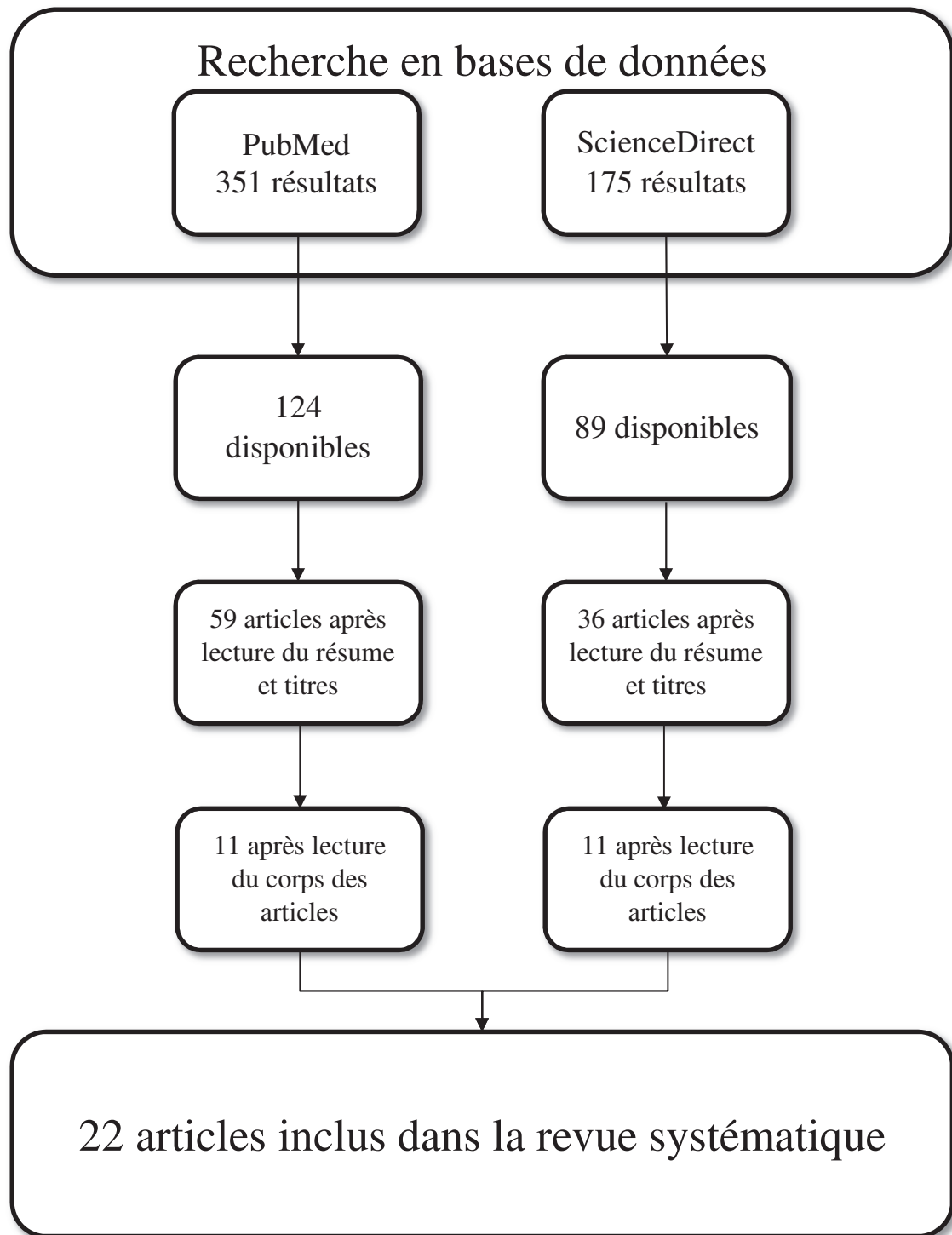


Figure 2 : Classification des articles PubMed

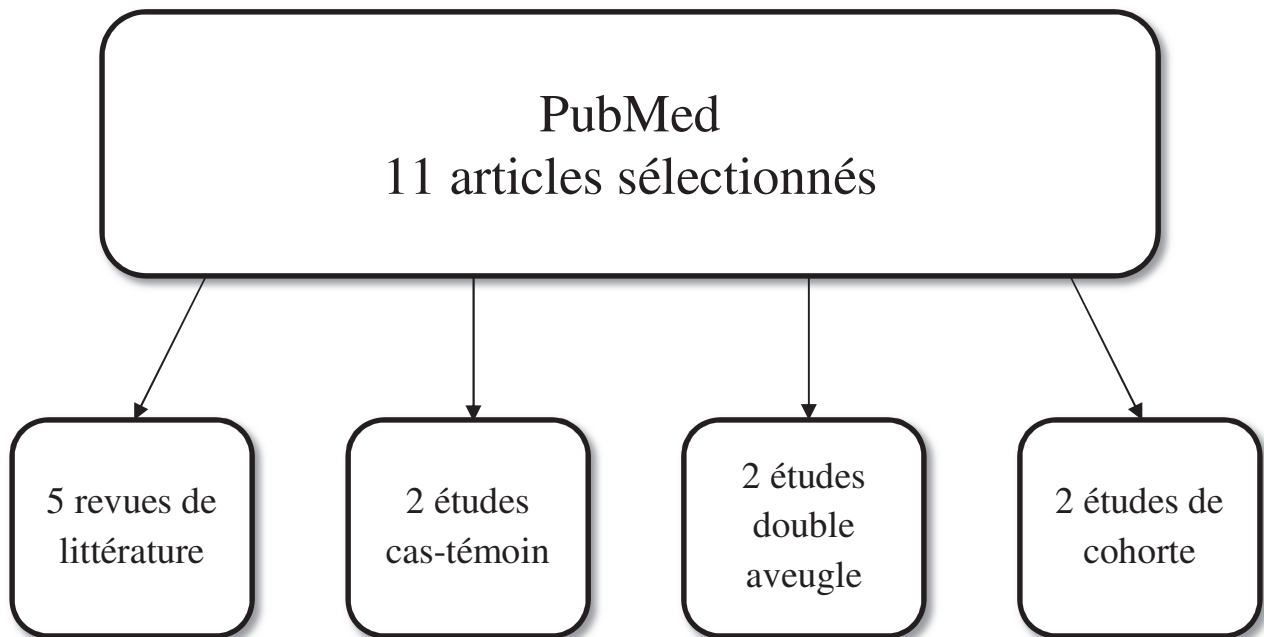
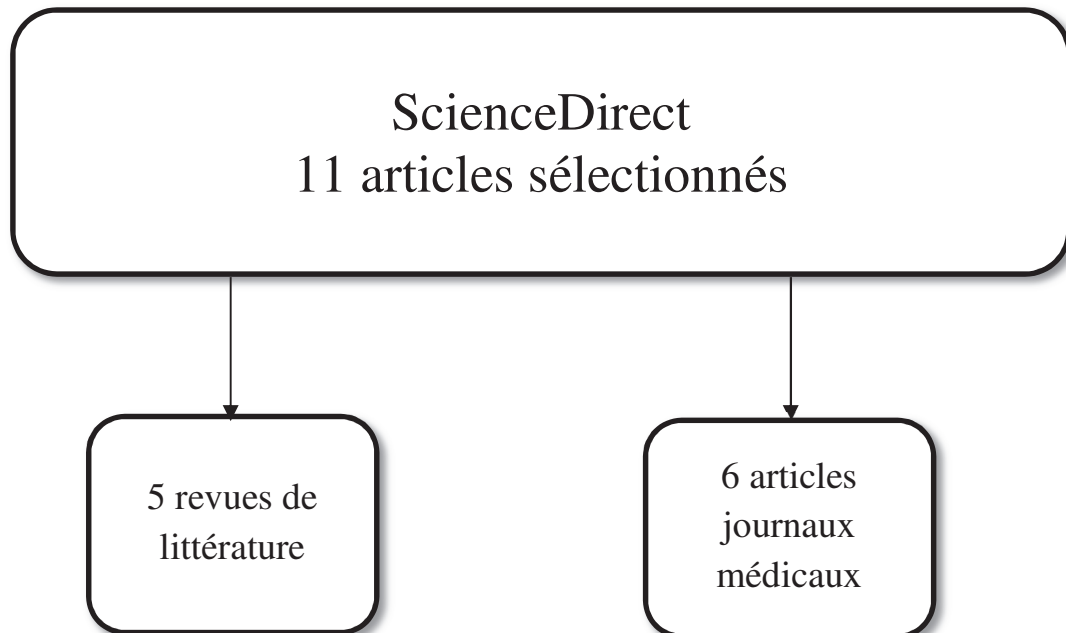


Figure 3 : Classification des articles ScienceDirect



2. ARTICLES INCLUS DANS LA REVUE ET PRINCIPAUX RESULTATS

Les tableaux suivant résument les principales caractéristiques des articles, leur évaluation et les principaux résultats retrouvés.

Les tableaux ont été numérotés selon le type d'étude réalisée. Puis, à l'intérieur de chaque tableau, les articles ont été hiérarchisés en fonction de leur évaluation.

Tableau 1 : Principaux résultats des revues de littérature

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): systematic review and meta-analysis Coelho PLS et al. Rev Paul Pediatr. 2015 Brésil [14]	Revue systématique et méta-analyse NIVEAU DE PREUVE 1	Pas de conflit d'intérêt	-revue réalisée pour identifier et quantifier les effets indésirables associés au vaccin anti HPV chez les adolescents -revue systématique des essais cliniques randomisés de PUBMED, SCIELO ET LILAC -enquête sur l'innocuité du vaccin chez les sujets de moins de 18 ans en comparant les types de papillomavirus humains recombinants 6, 11, 16 et 18 -les méta-analyses ont été effectuées avec les résultats obtenus : douleur, érythème, œdème et fièvre, en utilisant des essais cliniques avec le score maximum Jadad -synthèse des données : quatorze études ont été inclus -les effets indésirables les plus fréquents liés au vaccin contre l'HPV étaient des effets sans gravité (douleur, érythème, œdème et fièvre) -conclusions : le vaccin quadrivalent anti HPV était sans danger et bien toléré -la faible fréquence d'effets indésirables graves encourage l'administration du vaccin dans la population à risque
Vaccination contre le papillomavirus humain J.-L. Brun Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2008 France [15]	Revue de la littérature NIVEAU DE PREUVE 1	Sanofi Pasteur MSD	-revue systématique d'essais randomisés de PubMed, Medline, Pascal, Biosis, Cochrane -la vaccination prophylactique à base de VLP était bien tolérée et efficace -prévient l'infection à HPV 16 et 18 et les lésions cervicales précancéreuses viro-induites -le vaccin quadrivalent permet en outre la prévention des infections par HPV 6 et 11 et de leurs conséquences -le vaccin bivalent pourrait également prévenir les infections par HPV 31 et 45 -l'immunogénicité de la vaccination a été démontrée chez les jeunes femmes de moins de 26 ans -elle a été aussi établie chez les femmes de 26 à 55 ans (vaccination bivalente) et chez les garçons de 10 à 15 ans (vaccination quadrivalente), mais son efficacité reste à prouver -les adolescentes avant le début de leur activité sexuelle sont la cible privilégiée de la vaccination prophylactique -leur réponse immunitaire est excellente et la prévalence de l'infection HPV augmente rapidement au décours des premiers rapports

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-les vaccins sont inefficaces chez les femmes porteuses d'un ADN viral de type 16 et 18 ou ayant des lésions induites par ces même virus -la vaccination pourrait aussi prévenir les dysplasies et les infections provoquées par HPV 16 et 18 chez les femmes ayant éliminé naturellement ces deux virus -la vaccination n'apparaît pas efficace pour prévenir les lésions induites par les autres HPV à haut risque -la vaccination thérapeutique contre les dysplasies cervicales est en cours d'évaluation -la vaccination prophylactique anti-HPV efficace et bien tolérée devrait s'associer au dépistage pour une prévention optimale des cancers du col utérin
Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review Ana Katherine Goncalves et al. The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES 2014 Brésil [16]	Revue systématique quantitative NIVEAU DE PREUVE 1	Pas de conflit d'intérêt	-revue systématique de tous les essais contrôlés randomisés dans lesquels les vaccins contre l'HPV ont été comparés avec le placebo en ce qui concerne la sécurité, la tolérabilité et les effets indésirables -des études ont été cherchées jusqu'au mars 2013 dans les bases de données : PUBMED, EMBASE, SCIELO, CANCERLIT -les rapports de cotes (Odds Ratios) de la plupart des effets indésirables ont été obtenus -ont été inclus 12 rapports impliquant 29 540 sujets -dans le groupe CERVARIX les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : la douleur (OR 3.29), l'œdème (OR 3.14) et l'érythème (OR 2.65) au niveau du site d'injection -la fatigue était l'effet général le plus pertinent observé, suivi par la fièvre, des symptômes gastro-intestinaux et des maux de tête, des myalgies, des vertiges -dans le groupe GARDASIL ont été observés seulement les symptômes généraux (douleur, œdème) -des effets secondaires sévères comme des maux de tête très intenses avec HTA, gastroentérite et bronchospasme dans 0.5% des cas -les vaccins ont été classifiés comme non recommandés pendant la grossesse, car il n'y a pas assez de données pour la sécurité des bébés
Safety of human papillomavirus vaccines: a review Michela Stillo et al. Expert Opin. Drug Saf. 2015 Suède [17]	Revue de littérature Etude double-aveugle NIVEAU DE PREUVE 1	Pas de conflit d'intérêt	-l'efficacité des 2 vaccins a été évaluée par des essais cliniques randomisés -une revue récente effectuée par SCHILLER a montré que les deux vaccins sont très efficaces pour prévenir l'infection persistante et les maladies du col utérin associées au HPV -les résultats d'un grand essai clinique international de troisième phase (VIVIANA) ont démontré que l'administration prophylactique du vaccin chez les filles de 24-45 ans a été très efficace

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-cette étude a confirmé que le vaccin était également très efficace chez les femmes présentant des signes d'infection ancienne HPV 6/11/16/18 mais sans aucun signe d'infection actuelle (ce qui est cohérent avec les données publiées dans autres études) -la revue d'AGORASTOS a évalué les données de pré-homologation résultées de plus de 60 000 femmes qui ont reçu les deux vaccins, en participant dans des différents essais, pour établir la sécurité des vaccins -les réactions locales au niveau du site de l'injection : douleur, érythème, œdème, ont été significativement plus fréquentes chez les femmes qui ont reçu le vaccin que chez les femmes recevant le placebo -des symptômes systémiques : fièvre, nausées, étourdissements ont été observés à une fréquence supérieure à celles qui ont reçu le placebo -les événements indésirables les plus communs rapportés après la vaccination ont été : céphalées, fièvre, dysphagie -dans l'étude de PAAVONEN, les femmes ont décrit dans les 30 premiers jours après la vaccination : asthénie, myalgies -dans l'étude RIVERA-MEDINA phase III, contrôlée, multicentrique, randomisée, ont été rapportés des effets indésirables similaires dans les deux groupes, sans événement indésirable grave lié à la vaccination -dans les études BLOCK la proportion des sujets qui ont signalé un ou plusieurs effets indésirables au niveau du site d'injection a eu la tendance d'être plus élevée après la première injection qu'après les injections ultérieures -les symptômes locaux et généraux ont été jugés comme rares -la douleur au niveau du site d'injection c'était le symptôme le plus fréquemment rapporté allant de 83 à 93.4% dans le groupe des femmes vaccinées et de 75.4 à 87.2% dans le groupe témoin -les symptômes systémiques les plus fréquentes : céphalées, fatigue, syncope vasovagale, symptômes gastro-intestinales, arthralgies, myalgies, éruption cutanée, fièvre -l'étude du VAN KLOOSTER a observé que les filles plus âgées ont déclaré avoir des myalgies, fatigue, apathie, étourdissement, toux, essoufflement, diarrhée, significativement plus souvent que les jeunes filles -l'étude a décrit aussi une différence significative par rapport à la fréquence de la fièvre dans l'échantillon des femmes de 25 ans en comparaison avec un groupe de pré-adolescentes -dans une étude récente VACCINE SAFETY DATA LINK, le taux de syncope après la vaccination était comparable au taux de syncope pour d'autres vaccinations -les syncopes sont souvent associées à l'injection et pour cette raison c'a été recommandé de garder les patients assis pour 15 minutes après la vaccination

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-l'incidence des effets indésirables graves après la vaccination a été décrite dans l'étude SCHWARTZ : appendicite, avortement spontané incomplet, kyste de l'ovaire, une rupture aortique pendant une opération cardiaque -aucun des effets indésirables graves rapportés par les enquêteurs n'a pas été considéré comme lié à la vaccination -KLEIN et autres ont étudié une population de cohorte de 200 000 femmes dont 44 000 ont reçu les trois doses de vaccin ; les résultats de cette grande étude n'ont pas permis de déceler aucune preuve d'effets indésirables graves post vaccination -dans une étude post autorisation du vaccin au Canada aucun nouveau cas de thromboembolie veineuse n'a pas été observé pendant une durée de quatre ans -dans deux études scandinaves ARNHEIM-DAHLSTROM ET SCHELLER le rapport des taux de l'association entre l'exposition au vaccin HPV et la TEV était 0.86 et 0.77 respectivement -de même, aucune association n'a pas été observée dans le sous-groupe analysé en fonction d'âge, incluant seulement les cas traités par anticoagulants ou contraceptifs oraux ou seulement les cas exposés -la survenue du syndrome Guillain Barré (maladie inflammatoire aigue—polyneuropathie démyélinisante) après la vaccination contre l'HPV a été étudiée par de nombreux différents auteurs -les données du CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, collectées à partir de la base de données VAERS, ont indiqué que le nombre des cas était dans la fourchette attendue par hasard dans la population -l'étude de GEE a mené une analyse séquentielle en utilisant les données de VSD pour détecter toute association entre l'exposition au vaccin et les résultats pré-spécifiés qui avaient inclus le SGB -dans une autre grande étude cas-témoin, aucun cas de SGB n'a pas été observé dans le groupe vacciné -la conclusion finale était qu'il n'y avait pas d'argument statistique entre le vaccin contre l'HPV et le SGB -les femmes qui présentent la maladie Lupus Erythémateux Systémique (LES) ont un risque plus élevé de développer des lésions intraépithéliales squameuses au niveau du col -donc, la vaccination contre l'HPV chez les patientes atteintes de LES est particulièrement importante -8 cas rapportés dans la littérature ont suggéré une association entre la vaccination et l'évolution ou l'exacerbation de LES -cependant les études n'ont pas fourni de preuve à l'appui de cette association

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-une étude prospective avec 27 patientes avec LES, montre que ce vaccin est généralement sûr, bien toléré et immunogène chez les patientes LES -à ce moment, tous les éléments de preuve dans la littérature indique la suggestion qu'il pourrait y avoir un lien de causalité entre la vaccination contre l'HPV et l'exacerbation du LES -dans l'étude d'ARNHEIM-DAHLSTROM, trois résultats ont été observés : la maladie de Behcet, la maladie de Raynaud, le Diabète de type 1 -une évaluation plus poussée n'a montré aucune preuve cohérente pour une association causale possible -ces signaux de risque sont relativement faibles et aucune relation temporelle entre l'exposition au vaccin et l'issue n'a pas été évidente -deux grandes études de cohorte, rétrospectives, réalisées par KAISER sur 189 629 femmes qui ont reçu au moins une dose de vaccin anti HPV, n'ont constaté aucune relation vaccin—maladie auto-immune -dans une étude de sept ans de suivi, la mort a été signalée en < 0.07% chez ceux qui ont reçu le vaccin contre HPV et 0.07% dans le groupe de contrôle -une étude randomisée double aveugle, réalisée en Chine par ZHU ne décrit pas de différence dans les taux d'incidence de décès dans le groupe-vaccin et le groupe-témoin -dans certaines études M. STILLO , EXPERT OPINION DRUG SAFETY (2015) avec des cas de manifestations post vaccinales indésirables associés aux 2 vaccins, rapportés par surveillance passive, aucune différence au niveau des taux de mortalité entre les femmes vaccinées et la population générale n'a pas été observée -HARRIS et autres ont observé tous les rapports de MAPI (manifestations postvaccinales indésirables) du 2007-2011 en Ontario, après plus de 600 000 de doses de vaccin distribuées ; le seul décès survenu a été attribué à une condition cardiaque préexistante -des décès observés après la surveillance passive VAERS et rapportés par SLADE et autres ont été décrits comme avoir d'autres causes que la vaccination récente -le Gardasil est le seul vaccin contre l'HPV autorise pour les hommes -les études qui incluent l'innocuité du vaccin dans la population masculine montrent que les effets indésirables les plus fréquents ont été liés au site d'injection et la plupart d'entre eux étaient d'intensité légère -les données de sécurité pour les Etats-Unis ont indiqué par le Centre for Disease Control and Prevention que les réactions au niveau du site d'injection sont signalées moins chez les hommes que chez les femmes : par exemple la douleur a été signalée dans 61.4% des cas chez les hommes et dans 83.9% des cas chez les femmes -moins de 0.1% des individus vaccinés ont présenté des EGI (événements indésirables graves) post vaccination

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-l'incidence des symptômes non attendus, le début d'une nouvelle maladie chronique étaient similaires dans les deux groupes ; entre autres aucun décès survenu au cours de l'étude n'était dû à la vaccination -MUNOZ et autres ont montré dans une étude cas-témoin que la proportion des femmes qui ont déclaré des effets indésirables généraux après la vaccination était comparable entre le groupe vacciné et le groupe placebo -dans l'étude à long terme de LUNA n'ont pas été signalés des EGI -des morts subites ont été également reliées à la vaccination contre l'HPV, mais la majorité de ces rapports ont été réfutés pour avoir une relation causale avec le vaccin anti
A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines Schiller et al. HHS Public Access Vaccine. Author manuscript 2015 USA [18]	Revue de littérature NIVEAU DE PREUVE 1	Pas de conflit d'intérêt	-les 2 vaccins ont présenté des profils de sécurité excellents dans les essais cliniques -des symptômes légers à modérés au niveau du site d'injection, céphalées et fatigue ont été les plus communs effets indésirables dans le groupe vacciné et le groupe de contrôle -ces symptômes ont été transitoires et résolus spontanément, n'ont pas augmenté avec le nombre des doses -dans un essai contrôlé randomisé, comparant directement les deux vaccins, la douleur au niveau du site d'injection était un peu plus élevée avec le Cervarix qu'avec le Gardasil (92.9% et 71.6%) -une analyse groupée de PATRICIA et CVT n'a trouvé aucune augmentation significative de fausses couches dans le groupe vacciné par CERVARIX par rapport au groupe de contrôle -dans une analyse combinée des essais de phase III impliquant le Gardasil, la proportion des femmes ayant eu des naissances vivantes, les avortements spontanés et les malformations congénitales ont été similaires dans le groupe vacciné et le groupe de contrôle -par exemple, le taux d'avortement spontané était de 21.9% dans le groupe vacciné et 23.3% dans le groupe témoin -les anomalies congénitales observées ont été diverses et cohérentes avec celles en généralement vues chez les jeunes femmes -plusieurs études de sécurité post-homologation ont été faites ou elles sont en cours -à ce jour, les résultats sont conformes à ceux des essais cliniques
Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience M.-G. Angelo et al. Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 Belgique [19]	Revue de littérature Pragmatique NIVEAU DE PREUVE 1	GlaxoSmithKline Vaccines Company	-revue réalisée pour résumer la surveillance de sécurité post homologation sur plus de 4 ans d'utilisation systématique du vaccin anti HPV -description des données de surveillance passive post homologation mondiale sur la base de la pharmacovigilance de routine de 18 mai 2007 jusqu'au novembre 2011 et mise en œuvre d'une surveillance renforcée au cour du programme national de vaccination de 2 ans au Royaume-Uni (2008-2010)

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-les résultats des rapports spontanés des pays dans le monde entier ont montré une tendance similaire pour les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination contre l'HPV -aucune tendance pour les maladies auto-immunes potentielles après la vaccination n'a pas été observée -l'incidence de la paralysie de Bell et du syndrome de Guillain-Barré a été dans la fourchette attendue dans la population générale -les partenariats de collaboration entre l'industrie et les organismes de réglementation nationaux ont facilité la notification et le transfert rapide d'informations sur la sécurité, ce qui a permis des réponses rapides en cas d'un événement indésirable ou un problème de sécurité -plus de quatre ans d'expérience post-homologation peuvent donner confiance aux fournisseurs et au public sur le profil de sécurité de vaccins -le profil de sécurité semble être conforme à la déclaration des données pré-homologation : le vaccin contre l'HPV 16/18 présente un profil bénéfice-risque acceptable chez les filles et les adolescentes
Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens—Why such controversy? Mark Donald White Translational Andrology and Urology, Vol 3, No 4 December 2014 USA [20]	Revue de littérature Pragmatique NIVEAU DE PREUVE 1	Pas de conflit d'intérêt	-revue qui résume les bénéfices et les risques de la vaccination contre l'HPV -environ 40 à 50% de toutes les tumeurs du pénis sont dues à une infection HPV, les types viraux 6, 16, 18 prédominant dans respectivement 30.8%, 6.6% et 6.7% -après BACKES les vaccins prophylactiques ciblant les types 16, 18 cancérogènes, pourraient potentiellement réduire d'environ un tiers d'incidence de carcinomes squameux du pénis -il y a des avantages documentés chez des patients de sexe masculin en ce qui concerne une diminution des lésions sexuellement transmissibles grâce à leurs partenaires sexuels féminins qui ont été vaccinés -HARIRI a résumé l'impact des vaccins contre l'HPV, en montrant une réduction modérée des pathologies associées au HPV dans la population vaccinée -MARKOWITZ a détaillé une enquête représentative à échelle nationale qui montre une diminution de 50% de prévalence virale à partir des années 2003-2006 à l'ère post vaccin (2007-2010) -beaucoup d'autres études ont détaillé la baisse significative du diagnostic de verrues génitales, depuis l'introduction des vaccins -les données préliminaires de l'Australie ont montré que l'immunité du groupe peut être un avantage supplémentaire du programme de vaccination -le moment idéal pour commencer la série des vaccins pour les 2 sexes est avant l'âge de commencer le contact sexuel -les données actuelles sur la vaccination contre l'HPV estiment une augmentation de la couverture vaccinale de 5.9% en 2007 à 37.6% en 2013 pour les filles et de 1.3% en 2011 à 13.9% en 2013 chez les garçons

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-le CDC (Centers for Disease Control) a publié un résumé sur les effets indésirables observés dans le JAMA -l'étude a également inclus les EI signalés au VAERS (la première étude à échelle nationale publiée après l'homologation du vaccin) -les résultats étaient similaires aux examens de sécurité des autres vaccins recommandés pour un groupe similaire d'âge (neuf-26 ans) (vaccin contre la méningite, DTP) -dans l'ensemble le vaccin reste sûr et efficace et les avantages continuent à être supérieurs aux risques -les principaux résultats à partir des rapports des données mises à jour en juillet 2014 : 1. plus de 67 000 000 des doses ont été administrées à échelle nationale depuis juin 2006 jusqu'au mars 2014 ; il y avait 25 176 d'événements indésirables rapportés au VAERS 2. 92.4% des événements indésirables n'ont pas été sérieux 3. les événements les plus fréquemment rapportés : syncope ou évanouissement après l'injection, en particulier chez les adolescents, des réactions locales au niveau du site d'injection, des vertiges, des nausées, des céphalées 4. dans le premier rapport il y a avait 12 424 rapports des EI dont 772 ont été décrits comme des EI graves et 32 décès, mais il n'y avait pas d'élément commun qui suggérait que les décès ont été causés par le vaccin ; certains décès ont été attribués au diabète, aux maladies virales, à l'usage des drogues illicites et à l'insuffisance cardiaque 5. il y avait 2 rapports des maladies neurologiques inhabituelles qui étaient des variantes de sclérose latérale amyotrophique, qui ont entraîné le décès des 2 jeunes femmes (constatation en cours d'évaluation par plusieurs centres) 6. une augmentation des rapports des syncopes et d'embolies pulmonaires a été observée par rapport à d'autres vaccins administrés pour les femmes de même âge ; parmi les personnes qui ont présenté un événement thromboembolique, 90% avaient un facteur de risque connu pour ça, tel que la prise de contraceptifs oraux ; les rapports VAERS n'ont pas pu prouver que le vaccin a provoqué cet EI chez les femmes qui présentaient ce facteur de risque
Vaccination anti-HPV : que faut-il croire ? I.-HAU Rainsard Nouveautés en vaccinologie en 2015 (GPIP) Elsevier Masson France [21]	Revue de Littérature Pragmatique NIVEAU DE PREUVE 1		-les résultats des études françaises et internationales n'ont pas révélé jusque-là d'éléments remettant en cause le profil de tolérance de ces vaccins -avec un recul de plus de sept ans et un grand nombre de doses, tant à l'échelon national (5,8 000 000 de doses) qu'international (plus de 170 millions de doses) rien ne permet de retenir l'existence d'un lien de causalité entre cette vaccination et les événements indésirables graves qui lui ont été attribués, en France notamment

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-il faut rappeler que l'âge de révélation des maladies auto-immunes se situe entre 15 et 35 ans, vacciner dans cette tranche d'âge aura comme une conséquence des associations temporelles, ce qui ne veut pas dire qu'il existe un lien de cause à effet -une étude prospective a été réalisée en France à partir des données SNIIRAM (système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) -elle a intéressé une cohorte de jeunes filles de 11-15 ans où le taux d'incidence de neuf maladies auto-immunes n'était pas significativement différent après trois ans de suivi dans la population vaccinée et dans la population non vaccinée (2,14 pour 10 000 personnes versus 2,06 pour 10 000 personnes/année) -une étude récente de cohorte incluant toutes les femmes danoises et suédoises entre 10-44 ans (environ 4 000 000 de femmes dont 800 000 vaccinées) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de sclérose en plaques (SEP) ou autres maladies démyélinisantes dans la population des vaccinées (1.00 IC 95% 0,8-1,26) -l'impact de la vaccination peut, pour le moment, se mesurer sur la prévalence des infections HPV, et les premiers résultats commencent à être publiés sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus -en Australie, où la couverture vaccinale à trois doses est supérieure à 70% chez les jeunes filles de 11-12 ans, la prévalence des HPV vaccinaux a été réduite de 28,7% à 6,7% chez des jeunes femmes de 18-24 ans consultant au centre de planning familial, permettant d'estimer une efficacité vaccinale contre l'infection par les HPV vaccinaux à 73% -dans une étude australienne de cohorte rétrospective d'environ 39 000 jeunes filles qui ont eu un frottis, le taux de détection de lésions histologiques est significativement diminué chez les femmes vaccinées par rapport aux non vaccinées (HR =0,72, (IC 95% : 0,58-0,91) ; l'efficacité vaccinale pour un schéma vaccinal complet a été estimée à 47,5% (IC 95% : 22,7-64,4) -ces données internationales démontrent donc l'efficacité en situation réelle sur la prévalence des infections à HPV et l'incidence des lésions précancéreuses
HPV Vaccine, Is It Really Harmful? Sunghoon Kim J Korean Med Sci 2014 Corée [22]	Revue de littérature Pragmatique NIVEAU DE PREUVE 1		-depuis l'introduction des vaccins contre l'HPV aux Etats-Unis, les événements indésirables liés à la vaccination ont été signalés au VAERS -les plus communs événements signalés : syncope ou évanouissement -sur les 12 424 rapports d'EI, 772 (6%) décrivent les EI graves (y compris 32 rapports de décès) et le reste de 11 652 (93.8%) ont été classés comme non sérieux -les 32 rapports de décès ont été examinés et il n'y avait pas d'indice qu'ils ont été provoqués par les vaccins -dans le cas où il y avait une autopsie, un certificat de décès ou des dossiers médicaux, la cause du décès pourrait être expliquée par des facteurs autres que les vaccins

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-certaines causes de décès ont inclus le diabète, les maladies virales, l'utilisation illicite des drogues, les maladies cardiaques -VSD (Vaccine Safety Data Link American) n'a confirmé aucun risque significatif pour l'un des EI pré-spécifiés après la vaccination : syndrome Guillain Barré, des convulsions, des syncopes, l'appendicite, AVC, thromboembolie veineuse, des réactions allergiques -un total de 600 558 doses de vaccin contre l'HPV ont été administrés au cours de la période d'étude -il n'y avait pas d'augmentation de taux d'anaphylaxie suivant le vaccin contre l'HPV par rapport aux études précédentes VSD -dans le KAISER PERMANENTE, étude de sécurité post-permis, n'a pas été montrée aucune association entre le vaccin GARDASIL et les anomalies congénitales, les fausses couches, les maladies auto-immunes pré-spécifiées, décès ou autre événement important -cette étude a montré que l'infection locale de la peau (cellulite / abcès) peut être éventuellement associée au GARDASIL mais c'a été conclu que les cas sont plus susceptibles d'être causés par des réactions au niveau du site d'injection -dans un relevé épidémiologique hebdomadaire publié en février 2014, le Comité Mondial Consultatif de l'OMS sur la sécurité des vaccins a déclaré que plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées et qu'aucune n'a démontré un lien de causalité entre la vaccination contre l'HPV et l'apparition de la SEP ou autres maladies auto-immunes -le Comité a examiné la sécurité des vaccins contre l'HPV à partir des données recueillies aux Etats Unis, Australie et Japon et a conclu qu'il n'y avait pas de confirmation des symptômes cliniques comme syndrome Guillain Barré, AVC, Thromboembolie Veineuse, Anaphylaxie, réactions allergiques, qui ont été soupçonnées comme des effets indésirables dus à la vaccination contre l'HPV -il n'y a eu aucun rapport des effets indésirables chez les femmes enceintes qui ont été vaccinées avant leur grossesse -en outre, le Comité affirme que les preuves scientifiques disponibles ne soutiennent aucun lien de causalité entre l'aluminium présent dans les vaccins et un risque accru de maladie -selon l'examen attentif des données disponibles, pour les vaccins anti HPV le profil bénéfice-risque reste favorable -à ce jour l'OMS (GACVS) n'a pas trouvé de problème de sécurité qui modifierait aucune des recommandations actuelles pour l'utilisation du vaccin
Vaccination anti-HPV : où en est-on ?	Revue de Littérature Pragmatique	Pas de conflit d'intérêt	-le virus HPV n'est ni transmis par le sperme ni par le sang -l'infection est asymptomatique et transitoire chez la majorité des femmes (clairance virale de 90% dans les 2 ans), mais elle peut persister et induire des lésions précancéreuses

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Un outil clé dans la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus F. Bricaire, C. Bricaire LA REVUE DU PRATICIEN MÉDECINE GÉNÉRALE TOME 29, N° 937, 1 MARS 2015 France [23]	NIVEAU DE PREUVE 1		-elles peuvent régresser ou évoluer après plusieurs années vers le cancer du col de l'utérus -la vaccination s'intègre dans l'arsenal de la prévention, mais elle ne garantit pas une protection absolue -elle ne se substitue pas au dépistage systématique par frottis cervicaux (à pratiquer à partir de l'âge de 25 ans, tous les trois ans jusqu'à 65 ans) -une étude versus placebo chez des jeunes filles africaines montre 100% de séroconversion pour HPV 16 et 18 dans le groupe vacciné -des femmes âgées de 16 à 26 ans (20 583 patientes) ont été incluses dans quatre essais de phases II et III, versus placebo, en double aveugle, évaluant l'efficacité du vaccin quadrivalent sur les lésions CIN 2/3 (néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade), les AIS (adénocarcinome in situ) et les cancers du col de l'utérus -lors d'un suivi moyen de trois ans, ont été observés un CIN 3 dans la population vaccinée, versus 51 CIN 3, 56 CIN 2, sept AIS dans le bras placebo, soit une efficacité de 99% -concernant les verrues génitales, dans les deux ans de suivi, une seule lésion a été décrite chez les patientes vaccinées, contre 91 chez les contrôles (efficacité de 98,9%) -dans une autre étude chez des jeunes filles de 18 à 24 ans suivies en centre de planning familial, la prévalence des génotypes vaccinaux est passée de 28,7% à 5% chez les personnes vaccinées et à 15,8% chez les non vaccinées, suggérant l'induction d'une immunité de groupe -un travail australien montre une réduction de 77% de la prévalence des infections à HPV contenus dans le vaccin, avec une diminution très significative des lésions génitales et cervicales de haut grade -l'équipe de MARKOWITZ a mis en évidence une baisse de 56% de la prévalence des HPV « vaccinaux » aux États-Unis chez des jeunes filles de 14 à 19 ans, après introduction de la vaccination, indépendamment des habitudes sexuelles ou de l'origine ethnique des populations étudiées -une analyse australienne menée en dispensaire a montré une diminution significative des condylomes, entre 2004 et 2011, chez les femmes éligibles au programme vaccinal ; ces lésions sont également moins fréquentes chez les hommes hétérosexuels (immunité de groupe) -la réponse immunitaire est meilleure chez les filles de moins de 14 ans, raison pour laquelle la vaccination est préconisée dès l'âge de 11 ans -idéalement, elle doit avoir lieu avant l'infection : la réponse vaccinale est en effet moins bonne chez les sujets déjà HPV+ -l'efficacité des vaccins sera maintenue dans les prochaines années dans la mesure où les souches responsables des lésions néoplasiques contenues dans le vaccin resteront prédominantes

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
			-la prévalence des différents HPV pourrait se modifier dans le futur, devant conduire à un changement de composition des vaccins ; d'ores et déjà, des augmentations des sérotypes 31, 33, 35, ont été décrites dans certains pays, notamment en Asie -sont d'ailleurs actuellement en préparation des vaccins à neuf valences comportant les sérotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 -aux États-Unis, 56 millions de doses de vaccins quadrivalents ont été utilisés de juin 2006 à mars 2013 et 611 000 doses de vaccins bivalents ont été administrées d'octobre 2009 à mai 2013 -ont été rapportés 21 194 effets indésirables (dont 7,9% qualifiés de sévères : vomissements, fatigue, vertiges, syncopes essentiellement) -aucune étude n'a pu démontrer une relation causale entre vaccination et apparition d'une manifestation auto-immune -dans un travail mené chez des jeunes filles dans 113 centres spécialisés (211 effets indésirables recensés), les odds ratios étaient : 1 pour la sclérose en plaques, 0,8 pour les connectivites, 1,2 pour les diabètes de type 1 -entre 2007 et 2011, 133 effets indésirables ont été rapportés après vaccination de 691 994 jeunes filles américaines (Ontario) : réactions allergiques au point d'injection, rash ; dix étaient sévères, incluant deux réactions anaphylactiques, deux convulsions, une thrombocytopénie et un décès (attribuable à une cardiopathie sous-jacente) -dans une large cohorte de 997 585 jeunes filles de 10 à 17 ans (Danemark et Suède), aucune corrélation n'a été trouvée entre vaccination HPV et maladie auto-immune neurologique ou accident thromboembolique -plus récemment encore dans les mêmes pays, une analyse portant sur près de 4 000 000 de femmes, dont 789 082 avaient reçu au moins une dose de Gardasil, a montré que la vaccination HPV n'était en rien associée à la survenue d'une pathologie démyélinisante quelle qu'elle soit -toutefois, pour de rares cas isolés, une relation de temporalité ne peut pas être exclue : quelques Neuromyérites optiques, une Sclérose en plaques, une Neuromyotonie, deux cas de Vascularites (le premier survenu deux semaines après l'injection, le deuxième trois jours après – chez un patient avec des antécédents d'affection auto-immune), une maladie de Kikuchi- Fujimoto (apparue trois jours après une administration conjointe de vaccin HPV et contre l'Encéphalite japonaise) -toutefois, temporalité ne signifie pas causalité -les essais cliniques avec Cervarix, montrent un taux significatif d'anticorps contre les sérotypes 16 et 18, maintenu pendant plus de cinq ans ; des résultats de maintien de taux sérologiques et d'efficacité clinique ont été confirmés à cinq ans et à huit ans en Europe du Nord et à huit ans aux États-Unis -huit ans après leur commercialisation en France, Gardasil et Cervarix ont fait la preuve de leur efficacité et tolérance

Tableau 2 : Principaux résultats des études de cohorte

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France D. Riethmuller et al. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2009 France [24]	Etude de cohorte- modèle de Markov NIVEAU DE PREUVE 2	Pas de conflit d'intérêt	-les données de ce modèle basé sur les résultats des études EDITH soulignent l'intérêt considérable d'une stratégie vaccinale couplée à la stratégie actuelle de dépistage par frottis cervico-utérin -en considérant une nouvelle fois les impacts minimal et maximal de la vaccination, cela représenterait une baisse de 60 à 72% des cas de CIC, de 36 à 54% des cas de CIN2/3, de 13 à 27% des cas de CIN1 et de 41 à 65% des condylomes acuminés chez la femme -récemment, un groupe de travail sur la vaccination HPV mandaté par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et le Comité technique des vaccinations (CTV) a montré que seules les couvertures vaccinales d'au moins 80% permettraient une réduction significative du nombre de lésions précancéreuses, de cancers et de décès liés aux HPV -le calcul du nombre de sujets nécessaires à vacciner est une mesure efficace pour estimer le bénéfice potentiel de la vaccination HPV car ce calcul tient compte simultanément de l'efficacité du vaccin et de l'incidence de la maladie -hypothèses utilisées dans le modèle : efficacité vaccinale de 100%, durée de protection à vie, vaccination d'une cohorte de 370 000 filles de 14 ans, taux de couverture vaccinale de 100% -cette étude indique qu'entre 130 et 150 adolescentes doivent être vaccinées pour éviter un cas de cancer invasif -ce nombre diminue très largement en fonction de la sévérité des lésions considérées : ainsi, moins de 20 jeunes filles doivent être vaccinées pour éviter un cas de CIN2/3 ou un épisode de condylomes acuminés
Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden L. Dahlström et al. BMJ 2013 Suède Danemark [25]	Etude de cohorte NIVEAU DE PREUVE 2	Pas de conflit d'intérêt	-étude réalisée entre octobre 2006 – décembre 2010 -997 595 filles parmi lesquelles 296 826 ont reçu un total de 696 420 doses de vaccin contre l'HPV -le taux d'incidence n'a pas été significatif pour les effets secondaires neurologiques -il y a avait des associations inverses avec l'épilepsie et la paralysie -il n'y avait pas d'association entre l'exposition au vaccin anti HPV et la thromboembolie -il y avait une association entre l'exposition au vaccin anti-HPV et le syndrome Behcet, la maladie de Raynaud et le Diabète de type 1 -les principaux critères de jugement : incidents diagnostiqués jusqu'à 180 jours après chaque dose de vaccin -cette vaste étude de cohorte n'a trouvé aucune preuve à l'appui d'association entre le vaccin anti HPV et les effets indésirables neurologiques, auto-immuns ou thromboemboliques

Tableau 3 : Principaux résultats des études cas-témoin

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects L. Grimaldi-Bensouda et al. HPV vaccine and autoimmune diseases Journal of Internal Medicine 2013 France [26]	Etude cas-témoin NIVEAU DE PREUVE 3	LA-SER Sanofi Pasteur MSD	-recrutement des filles âgées de 14-26 ans dans 113 centres spécialisés depuis décembre 2007- avril 2011 -211 cas avec des antécédents de maladies auto-immunes + 875 témoins -le Odds ratio ajusté (OR) pour toute utilisation du vaccin anti HPV était de 0,9 , l'intervalle de confiance à 95% (IC) 0,5-1,5 -OR 1,0 (IC 95% 0,4 à 2,6) pour le PTI -OR 0,3 (IC 95% 0.1 à 0.9) pour les maladies systémiques -OR 0,8 (IC 95% 0,3-2,4) pour les maladies conjonctives -OR 1,2 (IC à 95% de 0,4 à 3,6) pour le diabète de type 1 -il n'y avait pas de cas qui présentait le syndrome Guillain Barré ou la Thyroïdite qui a été exposé au vaccin contre l'HPV -au final il n'y avait aucune preuve d'augmentation du risque d'apparition de maladies auto-immunes après la vaccination avec le Gardasil
Immunogenicity and Tolerability to Human Papillomavirus-like Particle Vaccine in Girls and Young Women with Inflammatory Bowel Disease Jacobson et al. Inflamm Bowel Dis. 2013 NIH Public Access USA [27]	Etude cas-témoin NIVEAU DE PREUVE 3	Merck and Co, Inc. National Center for Research Resources, National Institutes of Health to the Children's Hospital Boston General Clinical Research Center Training in Pediatric Gastroenterology and Nutrition	-contexte : les femmes recevant un traitement immunosuppresseur peuvent être à risque accru pour l'infection au HPV et le cancer du col -3 doses de Gardasil ont été administrées pour 37 filles âgées de 9-26 ans présentant une maladie inflammatoire de l'intestin, sous traitement immunosuppresseur -existence d'un groupe de femmes en bonne santé vaccinées déjà par leur médecin traitant -l'âge moyen des patientes était de 15 ans avec 51% sur thérapie anti TNF et 49% sur immun modulateurs -33 de 37 filles ont fini les 3 doses de vaccin -la séropositivité après la 3ème dose était de 100% pour les types 6, 11, 16 et de 96% pour le type 18 -il n'y avait pas de grave événement indésirable imputable aux vaccins -dans la cohorte précédemment vaccinée, la séropositivité était de 100% pour les types 6, 11, 16 et 40% pour le type 18 -les titres ont diminué avec le temps à partir de la 3ème dose -dans cette petite étude de patientes atteintes de maladies inflammatoires intestinales qui bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur, le Gardasil a été immunogène et il n'y avait pas d'évènement défavorable associé

Tableau 4 : Principaux résultats des études double-aveugle

Articles (Titre, Auteur, Date)	Méthodologie	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa Nelly Mugo et al. Human Vaccines & Immunotherapeutics Volume 11 Issue 6 2015 USA [28]	Etude double-aveugle NIVEAU DE PREUVE 2	Merck Ltd Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA.	-cette étude a été conçue pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin quadrivalent chez les femmes d'Afrique sub-Saharienne -pendant 7 mois 250 femmes en bonne santé, VIH -, résidant au Ghana, Kenya, Sénégal ont été inscrites -30 filles âgées de 13 à 15 ans et 120 de 16 à 26 ans ont reçu le vaccin quadrivalent -100 filles âgées de neuf à 12 ans ont été randomisées dans un rapport de 4 :1 pour recevoir soit le vaccin soit le placebo -l'objectif principal était de démontrer que le vaccin est généralement bien toléré lorsqu'il est administré dans un schéma de trois doses -le critère statistique pré spécifié (l'hypothèse primaire d'immunogénicité) a été atteint : la borne inférieure de l'incidence de confiance binomiale 95% sur le taux de séroconversion était à au moins 98% pour chaque type de vaccin anti HPV et tous les sujets ont été séroconvertis après quatre semaines de la troisième dose -selon les groupes de vaccination, les effets indésirables les plus courants étaient au niveau du site d'injection, y compris la douleur, l'enflure et l'érythème -aucun effet indésirable grave n'a pas été signalé -il n'y avait pas de décès -cette étude a démontré que la vaccination contre l'HPV des femmes d'Afrique sub-Saharienne a été hautement immunogène et généralement bien tolérée

IV. ANALYSE ET DISCUSSION

L'analyse des articles inclus dans la revue nous a permis de relever :

- des bénéfices de prévention
- des bénéfices de sécurité
- des bénéfices par rapport à des affections associées (cancers, condylomes génitaux)
- des événements indésirables bénins et sévères
- des événements indésirables non liés à la vaccination anti-HPV
- des problèmes qui font débat

1. BÉNÉFICES DE LA VACCINATION CONTRE L'HPV PAR RAPPORT A LA PRÉVENTION

Plusieurs revues de la littérature d'essais cliniques randomisés concluent au bénéfice de la vaccination en matière de prévention.

D'après J.-L. Brun [15], les vaccins bivalent et quadrivalent se sont avérés efficaces dans la prévention de l'infection persistante à HPV 16 et 18 et des lésions cervicales précancéreuses viro-induites. Le vaccin quadrivalent permet la prévention des infections par HPV 6 et 11 et le vaccin bivalent pourrait prévenir les infections par HPV 31 et 45. La vaccination pourrait aussi prévenir les infections et les dysplasies provoquées par HPV 16 et 18 chez les femmes ayant éliminé naturellement ces deux virus.

Stillo et al. [17] ont également conclu que les deux vaccins contre le HPV sont très efficaces pour prévenir l'infection persistante et les maladies du col utérin associées au HPV.

Bricaire [23] décrit dans une revue pragmatique de la littérature le concept d'immunité de groupe : la diminution de la prévalence des génotypes viraux chez les personnes vaccinées implique une diminution légère chez les personnes non-vaccinées.

2. BENEFICES DE SECURITE ET D'EFFICACITE DE LA VACCINATION CONTRE L'HPV

Le vaccin quadrivalent a un profil de haute immunogénicité et d'innocuité et constitue un moyen efficace de prévention de cancer du col utérin, montre une étude de méta-analyse de Coelho [14]. Une revue d'essais cliniques randomisés, réalisée par Stillo et al. [17], montre que l'administration prophylactique du vaccin Gardasil chez les adolescentes a été très efficace. Cette étude a confirmé que le vaccin était efficace chez les femmes présentant des signes d'infection ancienne (types 6, 11, 16, 18) mais sans aucun signe d'infection actuelle, ce qui est cohérent avec des données publiées dans d'autres études.

Une autre revue d'essais cliniques randomisés, de Schiller [18], décrit que les vaccins anti-HPV ont présenté un profil de sécurité excellent dans les essais cliniques.

Deux revues pragmatiques de littérature, réalisées par Sunghoon [22] et Angelo [19], confirme que selon l'examen attentif des données disponibles pour les vaccins anti-HPV, le profil bénéfice-risque reste favorable. A ce jour l'OMS n'a pas trouvé de problème de sécurité qui ne modifierait aucune des recommandations actuelles pour l'utilisation du vaccin.

Le vaccin reste sûr et efficace dans l'ensemble et les avantages continuent à être supérieurs aux risques, d'après une autre revue pragmatique de White [20].

Bricaire [23] conclut aussi que les vaccins anti-HPV ont fait la preuve de leur efficacité et tolérance.

Une étude de faible niveau de preuve (3) de Mungo [28], a démontré que la vaccination contre l'HPV a été hautement immunogène et généralement bien toléré.

3. BENEFICES DE LA VACCINATION PAR RAPPORT A DES AFFECTIONS ASSOCIEES

D'après White [20] il y a des bénéfices documentés chez des patients de sexe masculin en ce qui concerne une diminution des lésions sexuellement transmissibles grâce à leurs partenaires sexuels féminins qui ont été vaccinés. La même revue montre une diminution significative du

diagnostic de verrues génitales depuis l'introduction des vaccins. Elle suggère que la vaccination pourrait aider à prévenir la propagation des verrues génitales pour les deux sexes, en plus de la prévention des cancers associés aux HPV. Egalement, les vaccins prophylactiques ciblant les types viraux 16 et 18 cancérogènes, pourraient potentiellement réduire d'environ un tiers d'incidence de carcinomes squameux du pénis.

Bricaire [23], dans une revue pragmatique, montre une efficacité de plus de 90% des vaccins anti-HPV par rapport aux verrues génitales et une réduction de plus de 50% de la prévalence des infections à HPV (contenus dans le vaccin), avec une diminution très significative des lésions génitales et cervicales de haut grade.

Une étude de cohorte, de Riethmuller [24], qui n'a pas de preuve scientifique établie et qui se fonde donc sur une présomption scientifique, estime qu'une combinaison des deux stratégies (vaccinale et de dépistage par le frottis cervico-utérin) permettrait une diminution de 60 à 72% des cas de cancer invasif du col, de 36 à 54% des cas de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN2/3), de 13 à 27% des cas de CIN1 et de 41 à 65% des condylomes acuminés chez la femme.

D'après Riethmuller, les couvertures vaccinales d'au moins 80% permettraient une réduction significative du nombre de lésions précancéreuses, de cancers et de décès liés aux HPV. Son étude indique aussi qu'entre 130 et 150 adolescentes doivent être vaccinées pour éviter un cancer invasif, moins de 20 adolescentes pour éviter un cas de CIN2/3 ou un épisode de condylomes acuminés.

Cette étude de cohorte indique qu'il est raisonnable de penser que le vaccin quadrivalent sera encore plus important grâce à une diminution significative du nombre des cancers associés aux HPV, tels que les cancers de la vulve, les cancers du vagin et de l'oropharynx.

Les données actuellement disponibles semblent confirmer une protection à long terme de la vaccination anti-HPV, mais compte tenu du manque du recul à ce jour, la durée exacte ne peut pas être établie.

Le Relevé Epidémiologique Hebdomadaire d'octobre 2014 suggère que les titres d'anticorps restent élevés pendant huit ans au moins pour les vaccins anti-HPV, avec une séropositivité de 100% [33].

4. EVENEMENTS INDESIRABLES LIES A LA VACCINATION ANTI-HPV

Plusieurs revues d'essais cliniques randomisées ont relevé des effets indésirables bénins (transitoires et spontanément résolutifs) et des évènements indésirables sévères.

D'après Coelho [14], et Schiller [18] les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les réactions locales au niveau du site d'injection, sans gravité : douleur, érythème, œdème.

Dans l'étude de Goncalves [16] et dans la revue pragmatique de White [20], nous retrouvons en plus des symptômes locaux, les symptômes systémiques : fièvre, asthénie, vertiges, symptômes vasovagales, céphalées. Egalement, on retrouve des symptômes digestifs et des myalgies.

Dans une étude plus vaste, de Stillo [17], nous retrouvons les symptômes locaux, les symptômes systémiques, les symptômes digestifs (nausées, dysphagie), les symptômes musculaires et articulaires (myalgies et arthralgies), les symptômes cutanés (éruptions, allergies).

D'après Goncalves [16], des évènements indésirables sévères comme des céphalées intenses avec hypertension artérielle, gastroentérite et bronchospasme ont été retrouvés dans 0.5% des cas.

Stillo [17] décrit une association entre les vaccins anti-HPV et les syncopes. D'après son étude, le taux de syncopes après la vaccination anti-HPV était comparable au taux identifié pour les autres vaccinations. Les syncopes sont souvent associées à la vaccination et pour cette raison, ça a été recommandé de garder les patients assis, pour surveillance, pendant quinze minutes après la vaccination.

5. EVENEMENTS INDESIRABLES NON LIES A LA VACCINATION ANTI-HPV

Plusieurs évènements indésirables graves et des morts subites ont été reliées à la vaccination anti-HPV, mais la majorité de ces rapports ont été réfutés pour avoir une relation causale avec le vaccin. Aucun des évènements indésirables graves retrouvés dans la revue d'essais cliniques randomisés, de Stillo [17] n'a été considéré comme lié à la vaccination : appendicite, avortement spontané incomplet, kyste d'ovaire, rupture aortique pendant une opération cardiaque, thromboembolie veineuse. Aucune différence au niveau des taux de mortalité entre les femmes vaccinées et la population générale n'a été observée.

Les décès enregistrés, ont été dus (après investigations, autopsie) soit à une condition cardiaque préexistante soit à des cancers en phase terminale.

La revue pragmatique de White [20], a montré qu'il n'y avait pas d'élément commun qui suggérait que les décès ont été causés par le vaccin. Certains ont été attribués au diabète, aux maladies virales, à l'usage des drogues illicites et à l'insuffisance cardiaque.

D'après Sunghoon [22], il n'y avait pas d'augmentation de taux d'anaphylaxie après la vaccination anti-HPV.

D'après Schiller [18], il n'y a pas eu d'augmentation significative de risque de fausses couches ou des malformations congénitales chez les filles vaccinées par rapport aux non vaccinées. Les anomalies congénitales observées ont été diverses et cohérentes avec celles en généralement rencontrées chez les jeunes femmes.

Une vaste étude de cohorte de Dahlström [25], réalisée sur 997 595 filles parmi lesquelles 296 826 ont été vaccinées contre l'HPV, n'a pas trouvé de preuve d'association entre le vaccin et les évènements neurologiques, auto-immuns ou thromboemboliques.

D'après Sunghoon [22], plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées qui n'ont pas trouvé de lien entre les vaccins anti-HPV et augmentation du risque des maladies auto-immunes. Cette affirmation est soutenue également par la revue pragmatique de littérature de Angelo [19].

Une étude de niveau 3, de Grimaldi-Bensouda [26], n'a pas trouvé de preuve d'augmentation du risque d'apparition de maladies auto-immunes après la vaccination avec le Gardasil.

D'après Jacobson [27], dans une autre étude de faible niveau de preuve 3, le vaccin Gardasil a été immunogène et il n'y avait pas d'évènement défavorable associé, dans une population de patientes atteintes de maladies inflammatoires intestinales qui bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur.

Une revue pragmatique de littérature, de Sunghoon [22], décrit que plusieurs études épidémiologiques ont été réalisés mais il n'y avait pas de confirmation de lien entre la vaccination anti-HPV et le SGB.

Cette affirmation est retrouvée aussi dans des études de niveau 2 de preuve (probable). D'après une étude de cohorte, de Dahlström [25], il n'y avait aucune preuve d'association entre le vaccin anti-HPV et les effets indésirables neurologiques.

D'après le Relevé Épidémiologique Hebdomadaire de décembre 2015, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale n'a identifié à ce jour aucun problème de sécurité vaccinale justifiant une modification de ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin [34].

6. DES PROBLEMES QUI FONT DEBAT

Lien avec les maladies auto-immunes ?

La revue systématique d'essais cliniques de Stillo [17] indique qu'il pourrait y avoir un lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et l'exacerbation du Lupus Erythémateux Systémique, mais pour l'instant il n'y a pas de preuve statistique. Il n'y a pas eu d'autre étude qui a trouvé une association entre les vaccins anti-HPV et le Lupus ou autres maladies auto-immunes. Cette problématique nécessite encore du temps et nous espérons que d'autres études vont apporter plus de preuves. Les femmes qui présentent cette maladie (LES) ont un risque plus élevé de développer des lésions intraépithéliales squameuses du col et donc la vaccination est particulièrement importante.

D'après la revue pragmatique de Rainsard [21], l'âge de révélation des maladies auto-immunes se situe entre 15 et 35 ans ; vacciner dans cette tranche d'âge aura comme une conséquence des associations temporelles, ce qui ne veut pas dire qu'il existe un lien de cause à effet.

Lien avec les maladies neurologiques ?

La survenue du syndrome Guillain Barré (SGB - maladie inflammatoire aigue ou polyneuropathie démyélinisante) après la vaccination contre l'HPV a été étudiée par des nombreux différents auteurs. D'après la revue d'essais cliniques randomisés de Stillo [17] et aussi la revue pragmatique de littérature de Angelo [19], le nombre des cas de SGB était dans la fourchette attendue dans la population générale. La conclusion finale de l'étude était qu'il n'y avait pas d'argument statistique entre le vaccin anti-HPV et le SGB.

Nous nous permettons de citer le résultat d'une étude de cohorte observationnelle entreprise par ANSM et Assurance Maladie sur plus de 2 200 000 de filles, parmi lesquelles environ 840 000 ont été vaccinées contre l'HPV et 1 400 000 n'ont pas été vaccinées [32]. L'étude a voulu estimer l'association entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et la survenue de maladies auto-immunes. Les résultats ont été rassurants et en cohérence avec ceux de la littérature internationale, en montrant que les vaccins anti-HPV n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes. Une association statistiquement significative entre l'exposition aux vaccin anti-HPV et 2 des pathologies étudiées, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et surtout le syndrome Guillain-Barré, a néanmoins été retrouvée. L'étude précise qu'étant donnée la rareté de la maladie, le risque est limité (un à deux cas supplémentaires de SGB pour 100 000 jeunes filles vaccinées). D'après le Relevé Epidémiologique Hebdomadaire réalisé par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale en décembre 2015, [34] ce risque ne s'est pas manifesté dans d'autres études de plus petite taille. S'il existe, est faible et doit être évalué à la lumière des avantages durables procurés par la vaccination en termes de prévention des cancers résultant d'une infection par le HPV.

Est-ce qu'il faut vacciner les hommes ?

D'après l'article « A l'heure du mariage pour tous, peut-on refuser la vaccination HPV pour tous ? » de Descamps [29], publié dans le Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, un programme mixte, incluant filles et garçons, constitue aujourd'hui la prochaine étape pour faire définitivement de la vaccination HPV une véritable vaccination de routine. La vaccination des garçons présente une double légitimité : tout d'abord, la protection directe des garçons et le second argument pour vacciner les garçons est celui de « l'immunité de groupe ». En Europe, on estime chez l'homme à 329 000 le nombre de nouveaux cas de condylomes, à 11 600 celui des cancers ORL HPV-induits, à 1 600 celui des cancers du canal anal et à 1 000 celui des cancers du pénis, toutes localisations liées aux HPV 6, 11, 16, 18.

La vaccination des deux sexes optimise la réduction de la circulation du virus.

Les publications australiennes montrent une quasi-disparition des condylomes chez les femmes de moins de 21 ans, mais aussi chez les hommes hétérosexuels du même âge, à la suite de la mise en place du programme vaccinal de 2007.

Les Etats-Unis, le Canada et l'Australie ont choisi de vacciner les garçons.

Des modélisations mathématiques considèrent que la vaccination des garçons est un moyen efficace de réduire le nombre de cancers du col de l'utérus, en particulier quand la couverture vaccinale des filles est peu élevée.

La vaccination HPV mixte pourrait relancer et optimiser le programme de vaccination contre le cancer du col de l'utérus, offrirait aux garçons une protection directe contre les pathologies à HPV, contre lesquelles ils ne disposent aujourd'hui d'aucune prévention ni d'aucun dépistage et permettrait de mieux prendre en compte les enjeux sociaux et éthiques de l'accès à la santé.

FORCES ET LIMITES DE LA REVUE

Cette revue de littérature nous a permis de faire une synthèse sur les bénéfices de la vaccination contre l'HPV et les possibles événements indésirables qui peuvent survenir après la vaccination.

La profession de médecin généraliste est une mission noble, pleine de responsabilité et en même temps d'amour pour les patients. En cherchant, étudiant et enrichissant nos connaissances nous arrivons à leurs offrir des informations claires, loyales et appropriées. En réalisant ce travail de recherche, nous avons essayé de prouver et de faire comprendre l'efficacité et l'importance vitale des vaccins contre l'HPV et de démontrer la rareté des évènements indésirables.

Nous espérons que ce travail a apporté un recueil synthétisé des preuves scientifiques qui peut aider les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne, en leur fournissant des arguments précis et claires. Devant l'impact négatif réalisé par les réseaux sociaux et les médias par le « mouvement anti-vaccination » nous avons trouvé que la vaccination contre le Papillomavirus est un sujet d'actualité qui mérite toute notre attention.

Nous avons, en tant que médecin et donc acteur de santé publique, la chance d'avoir à disposition deux vaccins extrêmement efficaces, sûrs et bien tolérés. Nous allons devoir faire des efforts, chacun de son côté, pour augmenter la couverture vaccinale, qui est un outil majeur pour diminuer le fardeau de la maladie provoqué par l'HPV.

Ce travail présente néanmoins plusieurs limites. Une limite de ce travail concerne la restriction de langue. Le fait d'avoir sélectionné des articles uniquement en français et en anglais a pu induire un biais de sélection.

Une autre limite est la méthodologie de ce travail qui est une revue de littérature. Une étude à long terme comparant l'efficacité de la vaccination anti HPV chez des femmes vaccinées comparativement à des femmes non vaccinées est nécessaire.

Nous avons écarté de cette revue de littérature certains types d'articles pour des raisons de faible qualité méthodologique. Cela a pu également induire un biais de sélection. Néanmoins, ces articles n'ont été écartés qu'après lecture en intégralité, et il s'avère qu'ils n'apportaient pas d'information supplémentaire ; cela n'a donc eu que peu d'impact.

V. CONCLUSION

Comment parler aux mères et aux adolescentes de l'infection HPV et de vaccins...

Dans la pratique, le plus souvent, la demande d'information sur le vaccin vient de la mère ; mais le médecin peut également parler du vaccin avec sa patiente, s'il sait que cette dernière a une fille en âge de se faire vacciner [30].

L'argument selon lequel le vaccin permettra d'éviter le cancer du col apparaît beaucoup plus convainquant que le contre-argument de promotion de l'activité sexuelle plus précoce et un risque plus élevé des pratiques sexuelles [20].

Il est très important que la sexualité ne soit pas abordée uniquement dans sa dimension dangereuse ; elle doit rester un champ de bonheur et de joie [30].

Il faut également savoir rassurer la mère face aux doutes et aux peurs, comme savoir répondre à la question : « qu'est-ce que je risque à faire vacciner ma fille ? » [30].

Nous devons également aborder le préservatif et expliquer son insuffisance dans la protection contre le Papillomavirus [30]. La petite taille du Papillomavirus (55 nm environ) lui permet des fois de passer à travers la structure du préservatif. Le virus peut être présent aussi au niveau des zones génitales non recouvertes par le préservatif.

Parler de la fréquence de l'infection HPV et de sa différence fondamentale avec l'infection VIH [30].

Pour les parents, restituer des informations objectives et scientifiques à l'adolescente permet de médiatiser la relation qui peut alors s'ouvrir sur autre chose qu'un questionnement intrusif. La jeune fille peut s'intéresser aux messages délivrés sans se sentir atteinte dans son intimité [30].

Ainsi, aborder l'infection HPV par le concept de vaccin est juste et « protecteur » car la notion même de vaccin est médicale et rassurante ; nous nous situons dans la protection de la santé, ce qui est quelque chose de familier. Nous sommes dans le rôle naturel des mères qui

consiste, entre autres, à protéger leurs enfants des maladies. Cela permet dans le cadre de l'infection HPV d'aborder la sexualité plus tard [30].

Le mot vaccin est chargé de représentations très actives ; il transporte avec lui une histoire médicale très positive [30]. Les vaccins anti HPV ont pour but d'induire la synthèse d'anticorps dirigés contre le papillomavirus humain. L'intérêt de cette vaccination est donc d'empêcher l'infection avoir lieu, par les types viraux les plus fréquents 16 et 18 qui causent environ 70% des cancers du col de l'utérus. La vaccination est le seul moyen de se protéger contre le cancer du col utérin. Les vaccins doivent être administrés avant les premiers rapports sexuels.

A contrario, présenter « directement » à la jeune fille le risque de l'infection HPV, la contamination par voie sexuelle, la possible dégénérescence vers un cancer est paradoxalement abstrait et non protecteur comparativement aux représentations imaginaires communes extrêmement positives véhiculées par le signifiant « vaccin » [30].

Les mots transportent avec eux une histoire et des représentations collectives. Pour être « entendu », il est nécessaire de s'appuyer sur la force des mots. Le mot vaccin fait partie de ces mots très chargés positivement et c'est une chance [30].

L'efficacité du vaccin Gardasil sur le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas actuellement être démontrée puisqu'il existe un délai moyen d'au moins 15 ans entre l'infection HPV et la survenue d'un cancer [31].

En revanche, l'efficacité des vaccins contre les papillomavirus humains peut être évaluée de manière indirecte par la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) qui font suite à l'infection (si le virus n'est pas éliminé) et précèdent parfois le stade de cancer invasif [31].

Cervarix et Gardasil sont des vaccins préparés à partir de pseudo particules virales. Ces particules ne contiennent pas d'ADN viral, donc elles ne peuvent ni infecter les cellules, ni se multiplier, ni provoquer de maladie [8].

Le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins n'a identifié à ce jour aucun problème de sécurité vaccinale justifiant une modification de ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin [32].

La pharmacovigilance continuera de jouer un rôle crucial, permettant d'examiner les inquiétudes relatives aux vaccins anti-HPV en s'appuyant sur les meilleurs éléments de preuve possibles [32].

Notre travail a été réalisé dans le but de montrer que le profil bénéfice-risque des vaccins anti-HPV reste favorable. Nous avons voulu montrer que certaines craintes et doutes exprimées par les patients, en ce qui concerne surtout les événements indésirables ne sont pas fondées sur des résultats scientifiques. Au contraire, les études sont rassurantes, indiquant le fait que les vaccins restent sûrs et efficaces et les avantages sont supérieurs aux risques.

Nous avons voulu montrer que l'immunité naturelle peut ne pas suffire à nous protéger durablement et efficacement et que le vaccin anti-HPV est destiné à offrir une immunité contre les maladies provoquées par les infections à HPV.

Se vacciner c'est donc un bénéfice personnel mais aussi collectif. La prévention primaire par la vaccination constitue une révolution médicale ; son utilisation, en association au frottis, pourrait donc considérablement diminuer l'incidence du cancer du col dans le monde.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Monsonégo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus
Gynécologie Obstétrique & Fertilité - 2006 34 189-201
- [2] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au vaccin Gardasil et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus
Journal de pédiatrie et puériculture – 2012 25 (1) 48-53
- [3] Peigue-Lafeuille H. Les vaccins contre les papillomavirus : enjeux et débats
La Revue de médecine interne – 2007 28 805-809
- [4] Guide ALD 30 « Cancer invasif du col utérin » 2010 5-7
- [5] Boulanger J.C Prévention du cancer du col utérin. Dépistage et vaccination : mode d'emploi
Gynécologie Obstétrique & Fertilité – 2011 39 405-406
- [6] DiMaio D. Nuns, Warts, Viruses and Cancer
Yale journal of biology and medicine – 2015 88 127-129
- [7] Riethmuller D, Schaal J.P, Mougin C. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain
Gynécologie Obstétrique Fertilité – 2002 30 139-146
- [8] Rouzier R, Uzan C, Collinet P. Vaccination HPV : principes, résultats et perspectives
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction – 2007 36 13-18
- [9] Lansac J, Rouzier R, Riethmuller D, Levêque J. Faut-il vacciner nos filles contre le cancer du col utérin ?
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction – 2007 36 92-94
- [10] Bourgault-Villada I. Vaccination anti-Papillomavirus Humains : principes et état d'avancement
La Revue de médecine interne – 2007 28 22-27
- [11] Smith E. HPV: the whole story, warts and all
Cancer Research UK Science blog
<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2014/09/16/hpvthewholestorywartsandall/> 2014 1-4
- [12] CERVARIX 20 microgr/20 microgr susp inj en seringue préremplie
<https://www.vidal.fr/medicaments/imprimer/82527/cervarix/> 2016
- [13] GARDASIL susp inj ser
<https://www.vidal.fr/medicaments/imprimer/76438/gardasil/> 2016

- [14] Coelho P.L.S, Calestini G.L, Alvo F.S, Freitas J.M, Castro P.M.V, Konstantyner T
Safety of human papillomavirus 6, 11, 16 and 18 (recombinant): systematic review and meta-analysis
Revista Paulista de Pediatria – 2015 33 (4) 474-482
- [15] Brun J.L Vaccination contre le papillomavirus humain
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction – 2008 37S S155-S166
- [16] Gonçalves A.K, Cobucci R.N, Rodrigues H.M, De Melo A.G, Giraldo P.C Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative Review
The Brazilian Journal of infectious diseases – 2014 18 (6) 651–659
- [17] Stillo M, Santistevé P.C, Lopalco P.L Safety of human papillomavirus vaccines: a review
Expert Opinion Drug Safety – 2015 14 (5) 697-712
- [18] Schiller J.T, Castellsagué X, Garland S.M A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines
HHS Public Access – 2012 30 (0 5) F123–F138
- [19] Angelo M.G, Zima J, Da Silva F.T, Baril L, Arellano F Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience
Pharmacoepidemiology and drug safety 2014 23 456–465
- [20] White M.D Pros, cons, and ethics of HPV vaccine in teens—Why such controversy?
Translational Andrology and Urology – 2014 3 (4) 429-434
- [21] Hau Rainsard I. Vaccination anti-HPV : que faut-il croire ?
Archives de Pédiatrie – 2015 (22) HS2 39-40
- [22] Kim S. HPV Vaccine, Is It Really Harmful?
Journal Korean Med Sci – 2014 29 749-750
- [23] Bricaire C, Bricaire F. Vaccination anti-HPV : où en est-on ?
La revue du praticien médecine générale – 2015 29 (937) 190-191
- [24] Riethmuller D, Prétet J.L, Denis F, Aubin F, Pradat P, Clavel C, Dachez R, Gondry J, Carcopino X, Mougin C Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction – 2009 38 389—395
- [25] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid Asenior
Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study
British Medical Journal – 2013 347 f5906

- [26] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Benichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, Labauge P, Berquin P, Penfornis A, Benhamou P.Y, Nicolino M, Simon A, Viallard J.F, Costedoat-Chalumeau N, Courcoux M.F, Pondarré C, Hilliquin P, Chatelus E, Foltz V, Guillaume S, Rossignol M, Abenhaim L, PGRx-AID Study Group Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects
Journal of Internal Medicine – 2014 275 398–408
- [27] Jacobson D.L, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier L.A, Burchett S.K, Renna H, Lu Y. Immunogenicity and Tolerability to Human Papillomavirus-like Particle Vaccine in Girls and Young Women with Inflammatory Bowel Disease
NIH Public Access Inflammatory Bowel Disease – 2013 19 (7) 1441–1449
- [28] Mugo N, Ansah N.A, Marino D, Saah A, Garner E.IO. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa
Human Vaccines & Immunotherapeutics – 2015 11 (6) 1323-1330
- [29] Descamps P. À l’heure du mariage pour tous, peut-on refuser la vaccination HPV pour tous ?
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction – 2013 42 410—411
- [30] Rouzier R. La prévention du cancer du col de l’utérus
La revue du praticien médecine générale – 2007 21 (788/789) 1041-1042
- [31] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l’utérus
Journal de pédiatrie et de puériculture – 2012 25 48-53
- [32] Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d’information
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé / l’Assurance Maladie – 2015 1-3
- [33] Weekly epidemiological record
World health organization Geneva – 2014 89 (43) 465-492
- [34] Weekly epidemiological record
World health organization Geneva – 2016 91 (3) 21-32

VII. Annexe

Annexe 1 : Principaux résultats des articles des journaux médicaux

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
À l'heure du mariage pour tous, peut-on refuser la vaccination HPV pour tous ? P. Descamps Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2013) 42, 410—411 ELSEVIER MASSON France [29]	Sanofi-Pasteur MSD GSK	-la vaccination HPV est une avancée thérapeutique majeure (plus de 100 000 000 de doses distribuées dans le monde pour le vaccin quadrivalent et 60 000 000 de doses pour le vaccin bivalent depuis 2006) -en France, la couverture vaccinale (CV) reste largement insuffisante : seulement 30% des jeunes filles de 15 à 17 ans ont bénéficié d'un schéma vaccinal complet, malgré les recommandations des experts et les rapports rassurants des différents systèmes de surveillance -les différents rebondissements médiatiques que nous avons vécus en 2010 et en 2011 ont eu un impact très important sur le public -on estime qu'en 2011 la diminution du nombre de nouvelles jeunes filles vaccinées a été d'au moins 50% -la nouvelle recommandation de mai 2013 abaisse l'âge de 14 à 11 ans, « déssexualise » la vaccination et offre aux médecins l'opportunité d'un rendez-vous vaccinal existant (diphtérie-tétanos-coqueluche-polio) -un programme mixte, incluant filles et garçons, constitue aujourd'hui la prochaine étape pour faire définitivement de la vaccination HPV une véritable vaccination de routine -la vaccination des garçons présente une double légitimité : tout d'abord, la protection directe des garçons et le second argument est celui de « l'immunité de groupe » -en Europe, on estime chez l'homme à 329 000 le nombre de nouveaux cas de condylomes, à 11 600 celui des cancers ORL HPV-induits, à 1600 celui des cancers du canal anal et à 1000 celui des cancers du pénis, toutes localisations liées aux HPV 6,11, 16 ou 18 -ces cancers, au contraire du cancer du col, ne font l'objet d'aucun dépistage en population générale -la vaccination des deux sexes optimise la réduction de la circulation du virus -ainsi, les publications australiennes montrent très clairement une quasi-disparition des condylomes chez les femmes de moins de 21 ans, mais aussi chez les hommes hétérosexuels du même âge, à la suite de la mise en place du programme vaccinal de 2007 -les États-Unis, le Canada et l'Australie ont choisi de vacciner les garçons -des modélisations mathématiques considèrent que la vaccination des garçons est un moyen efficace de réduire le nombre de cancers du col de l'utérus, en particulier quand la couverture vaccinale des filles est peu élevée -BRISSE et al. ont démontré que les pays ayant une couverture vaccinale globale inférieure à 50% (ce qui est le cas de la France) peuvent bénéficier de l'introduction des garçons dans le programme vaccinal -selon les auteurs d'une étude canadienne, à couverture égale, la vaccination HPV mixte contribuerait, mieux que la vaccination des seules filles, à limiter les inégalités existant entre les différents groupes sociodémographiques d'une population

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
		-la vaccination HPV mixte pourrait relancer et optimiser le programme de vaccination contre le cancer du col de l'utérus, offrirait aux garçons une protection directe contre les pathologies à HPV, contre lesquelles ils ne disposent aujourd'hui d'aucune prévention ni d'aucun dépistage, et permettrait de mieux prendre en compte les enjeux sociaux et éthiques de l'accès à la santé
La prévention du cancer du col de l'utérus Roman Rouzier et al La revue du praticien médecine générale tome 21, n°788/789, 20 novembre 2007 France [30]	Pas de conflit d'intérêt	-la diminution de l'incidence des cancers du col par le frottis se fait au détriment de l'incidence des lésions pré-invasives qui a fortement augmenté et entraîne une morbidité non négligeable -la prévention primaire par les vaccins HPV, constitués de pseudo-particules virales, va permettre une réduction à moyen terme du nombre de lésions précancéreuses et à plus long terme du nombre de cancers du col de l'utérus -la tolérance de ces vaccins est bonne, et leur immunogénicité, avec un recul de cinq ans, est beaucoup plus importante que l'infection naturelle -chez les femmes naïves, l'efficacité dans la prévention des lésions cervicales pré-invasives est proche de 100% pour les HPV 16 et 18 ; en revanche, la protection est nettement plus faible chez les patientes non naïves (inférieure à 50%) -la diminution de l'efficacité est liée à la présence lors de la vaccination d'une infection HPV 16 ou 18 qui va entraîner une CIN2 ou des lésions plus sévères -lors de l'analyse, ces cas sont comptabilisés, diminuant l'efficacité apparente de la vaccination ; cela souligne l'importance de bien sélectionner la cible vaccinale -il est maintenant établi de manière formelle que les génotypes 16 et 18 du HPV sont responsables de 70% des cancers invasifs du col de l'utérus dans le monde -et toute femme sexuellement active est à risque d'infection par un virus HPV oncogène -si le dépistage par frottis des lésions cervicales a permis de réduire l'incidence des cancers du col, la prévention primaire par la vaccination constitue une révolution médicale -le vaccin Cervarix induit une réponse immunitaire puissante et prolongée, avec des taux d'anticorps sériques au moins 11 fois supérieurs à ceux d'une infection naturelle -l'immunogénicité est encore plus puissante chez les jeunes filles de 10-14 ans par comparaison à celles de 15-25 ans -deux études randomisées, en double aveugle versus contrôle, confirment l'efficacité de Cervarix : -l'étud'HPV-001 a inclus, dès l'année 2003, 1 113 femmes âgées de 15 à 25 ans, naïves de tout contact avec HPV, pour recevoir trois doses, soit du vaccin Cervarix, soit d'un contrôle (Aluminium), suivant un schéma à zéro, un et six mois -l'efficacité et la tolérance ont été évaluées ; une séropositivité, aux anticorps dirigés contre les HPV 16/18, de plus de 98% a été maintenue tout au long de la phase de suivi -Cervarix a montré une efficacité significative vis-à-vis des infections incidentes (96,9%), des infections persistantes à 6 mois (94,3%) et à 12 mois (100%) ; un bon profil de tolérance à long terme a été observé

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
		-l'étud'HPV-008 a évalué l'efficacité de Cervarix, à partir de la première dose, sur un groupe de femmes proche de la population générale -elle a porté sur 15 626 patientes qui ont reçu au moins une dose, soit du vaccin Cervarix®, soit du contrôle -dans une analyse intermédiaire, l'efficacité de Cervarix est confirmée sur la prévention des lésions CIN 2+ (protection vaccinale 100%), puisque qu'aucune lésion du col due à HPV 16 ou 18, dans le cadre de l'analyse additionnelle, n'est retrouvée dans le groupe vacciné contre 20 dans le groupe contrôle -le vaccin Cervarix a démontré sa forte immunogénicité, avec des taux d'anticorps anti-HPV 16 et 18 élevés, se maintenant en plateau jusqu'à cinq ans, et son efficacité (jusqu'à 100%) dans la prévention des infections persistantes (définition à 12 mois) et des lésions de haut grade (CIN 2+) liées à HPV 16 et 18 -son utilisation, en association au frottis, pourrait donc considérablement diminuer l'incidence du cancer du col dans le monde
Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus Journal de pédiatrie et de puériculture (2012) 25, 48—53 ELSEVIER MASSON France [31]	Pas de conflit d'intérêt	-l'AFSSAPS est membre de droit du CTV (Comité Technique des Vaccinations) et de la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CSMT) du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) et cette agence est systématiquement représentée dans les groupes de travail du CTV/HCSP ; de ce fait, les experts du CTV/HCSP ont disposé de la totalité du dossier d'évaluation du vaccin -les experts du groupe de travail n'ont pas connaissance de l'existence de « données cachées » qui, si elles existaient, devraient être immédiatement transmises aux autorités compétentes -l'efficacité du vaccin Gardasil sur le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas actuellement être démontrée puisqu'il existe un délai moyen d'au moins 15 ans entre l'infection HPV et la survenue d'un cancer -en revanche, l'efficacité des vaccins contre les papillomavirus humains peut être évaluée de manière indirecte par la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) qui font suite à l'infection (si le virus n'est pas éliminé) et précèdent le stade de cancer invasif -l'efficacité du vaccin Gardasil pour la prévention des lésions cervicales de haut grade liées aux HPV 16 et 18, génotypes contenus dans le vaccin et responsables d'environ 73% des cancers de col de l'utérus, a été démontrée dans les différentes études randomisées contrôlées -l'efficacité pour la prévention des condylomes liés aux génotypes 6, 11, 16 et 18 contenus dans le vaccin est de 99,0% (IC 95% : 96,2—99,9) dans la population per protocole et de 80,3% (IC 95% : 73,9—85,3) dans la population en intention de traiter -l'efficacité de Gardasil pour la protection contre les lésions vulvaires de haut grade liées aux génotypes 6, 11, 16 et 18 est de 100% (IC 95% : 67,2—100,0) dans la population per protocole et de 73,3% (IC 95% : 40,3—89,4) dans la population en intention de traiter -l'efficacité de Gardasil dans la protection contre les lésions vaginales de haut grade liées aux génotypes 6, 11, 16 et 18 est de 100% (IC 95% : 55,4—100,0) dans la population per protocole et de 85,7% (IC 95% : 37,6—98,4) dans la population en intention de traiter -une équipe australienne a publié en juin 2011 les résultats d'une première étude comparant l'incidence des anomalies du col de l'utérus détectées avant et après le début du programme de vaccination HPV démarré dans les écoles de l'état de Victoria en avril 2007 auprès des jeunes filles âgées de 12 à 13 ans avec un rattrapage jusqu'à 18 ans en 2007—2008

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
		-la couverture vaccinale est évaluée entre 71 et 79%. ; il est observé dans cette étude une diminution significative de l'incidence des lésions précancéreuses de haut grade qui passe de 0,80% à 0,42% chez les jeunes filles âgées de moins de 18 ans entre ces deux périodes -une autre étude australienne réalisée dans huit dispensaires spécialisés dans les infections sexuellement transmissibles (IST) montre, après le démarrage des vaccinations, une baisse de 59% du nombre de diagnostics de condylomes génitaux chez les jeunes femmes résidant en Australie et éligibles à la vaccination HPV - cette même étude montre une diminution significative de l'incidence des condylomes génitaux chez les hommes hétérosexuels (non vaccinés), observation en faveur d'une immunité de groupe induite par une couverture vaccinale élevée et permettant une protection indirecte chez l'homme -une étude plus récente conduite dans un dispensaire renforce cette observation et montre la quasi-disparition des condylomes chez les jeunes femmes et hommes âgés de moins de 21 ans quatre années après le démarrage du programme vaccinal en Australie -les données de la littérature confirment que les vaccins HPV sont dépourvus d'efficacité curative chez les femmes déjà infectées -dans deux analyses visant à évaluer l'impact du vaccin chez des femmes déjà infectées avant la vaccination, le nombre de lésions cervicales de haut grade était plus élevé dans le groupe Gardasil® que dans le groupe placebo, la différence étant loin d'atteindre le niveau de significativité statistique -ce résultat ne permet en aucun cas de conclure à un risque plus élevé de lésions cervicales de haut grade chez les femmes déjà infectées au moment de la vaccination et traduit simplement l'absence d'efficacité curative du vaccin ; de plus, l'actualisation des données à quatre ans d'une des études trouve un nombre comparable de cas dans les deux groupes -les effets indésirables majoritairement rapportés présentent un caractère bénin et transitoire ; il s'agit de douleurs au site d'injection, syncopes vasovagales, vertiges, nausées, céphalées ou poussées d'urticaire -le taux de notifications des cas graves, définis comme ayant conduit à l'hospitalisation du sujet vacciné, est de l'ordre de sept pour 100 000 doses vaccinales ; il s'agit principalement de syncopes vasovagales, de paresthésies et de convulsions -le nombre total de manifestations auto-immunes recueillies (< 6 cas/1 000 000) et bien inférieur à celui attendu dans la population générale sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles dans la littérature ; dans tous les cas, ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination -il n'existe aucun signal de pharmacovigilance dans les différents pays où le vaccin est utilisé, notamment aux États-Unis où le vaccin Gardasil a été le plus administré -en France, le dépistage du cancer du col est recommandé entre 25 et 65 ans tous les trois ans après deux frottis initiaux négatifs à un an d'intervalle ; or, certains cancers sont diagnostiqués après 65 ans ; de plus, l'incidence du cancer du col chez des femmes jeunes âgées de 20 à 29 ans, est en augmentation dans une étude réalisée au Royaume-Uni -le HCSP considère qu'il n'existe actuellement aucune donnée suggérant un caractère potentiellement délétère du vaccin dans certaines catégories de la population, en particulier de risque de survenue de cancer chez des femmes préalablement infectées

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d'information ANSM, Assurance Maladie 13/09/2015 France [32]	Pas de conflit d'intérêt	-les résultats de l'étude réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie, portant sur une cohorte de 2,2 000 000 de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, montrent que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) par Gardasil ou Cervarix n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale -les résultats de l'étude sont rassurants et en cohérence avec ceux de la littérature internationale : l'exposition à la vaccination contre les infections à HPV n'est pas associée à la survenue des 14 pathologies d'intérêt prises dans leur ensemble, ni à celle de 12 de ces maladies auto-immunes étudiées séparément -une association statistiquement significative entre l'exposition aux vaccins contre les infections à HPV et deux des pathologies étudiées, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le syndrome de Guillain-Barré, a néanmoins été retrouvée -ce syndrome est un risque connu et figure d'ailleurs dans l'AMM de Gardasil ; les résultats de l'étude permettent de préciser le risque d'apparition de ce syndrome qui, compte tenu de la rareté de la maladie, est limité : de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires de syndrome de Guillain-Barré pour 100 000 jeunes filles vaccinées -la surveillance renforcée n'a pas mis en évidence d'éléments remettant en cause la balance bénéfice-risque de ces vaccins -en particulier, il n'y a pas, à ce stade, de signes, et ce également dans les données de la littérature française et internationale, d'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes -de plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination (de manière générale) soit un facteur de risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Relevé épidémiologique hebdomadaire Vaccins contre le papillomavirus humain : note de synthèse de l'OMS, octobre 2014 No. 43, 2014, 89, 465–492 Suisse [33]	Pas de conflit d'intérêt	-après administration selon un calendrier en trois doses, les deux vaccins sont hautement immunogènes, les réponses immunitaires les plus fortes étant observées chez des filles de neuf à 15 ans -les titres d'anticorps restent élevés pendant huit ans au moins pour les vaccins anti-HPV, avec une séropositivité de 100% -le vaccin quadrivalent a été évalué dans le cadre de deux études de phase III ; il a été rapporté par ces essais pré-homologation une haute efficacité [100% (IC à 95%: 90,5-100)] contre les lésions de type CIN 3 dues à un HPV-16 ou un HPV-18 chez les bénéficiaires de la vaccination non encore infectés par un HPV -une efficacité clinique contre l'infection et les lésions cervicales, vaginales et vulvaires associées au HPV-16 et au HPV-18 a été démontrée pour le vaccin quadrivalent -indépendamment du type de HPV, l'efficacité était de 43,0% (IC à 95%: 13,0-63,2) contre les CIN 3 chez les personnes sujets de l'analyse en ITT naïfs et de 16,4% (IC à 95%: 0,4-30,0) chez les participants à l'analyse en ITT (l'analyse en intention de traiter) -le vaccin bivalent a été évalué dans deux études de phase III ; on a observé une très bonne efficacité contre l'infection et les lésions cervicales associées au HPV-16 et au HPV-18,50, 56 ; on a également relevé une forte efficacité dans la cohorte totale vaccinée (TVC) naïve, atteignant 93,2% (IC à 95%: 78,9-98,7) contre les CIN 3+, indépendamment du type de HPV -on a relevé une efficacité de 45,6% (IC à 95%: 28,8-58,7) contre les CIN 3, indépendamment du type de HPV

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
		-un autre essai vaccinal a permis de relever une efficacité de 89,8% (IC à 95%: 39,5-99,5) contre les CIN 2+ associées aux HPV-16/18, et de 59,9% (IC à 95%: 20,7-80,8) contre les CIN 2+ associées à des HPV oncogènes autres que les HPV-16/18 -le vaccin quadrivalent, qui contient le HPV-6 et le HPV-11, les types les plus couramment à l'origine des condylomes anogénitaux, lorsqu'il est administré dans le cadre d'un calendrier en trois doses, fournit un haut niveau de protection contre les condylomes chez l'homme et chez la femme et les lésions précancéreuses de la zone anogénitale chez les hommes susceptibles de 16 à 26 ans ; la présence de cette protection a été démontrée sur une durée allant jusqu'à huit ans -des études de l'efficacité vaccinale ont montré que chez les individus naïfs pour les HPV, le vaccin anti-HPV quadrivalent conférerait une protection proche de 100% contre les condylomes anogénitaux associés au HPV-6 et au HPV-11, avec une efficacité d'environ 83% pour l'ensemble des condylomes anogénitaux -les taux de séropositivité chez les personnes vaccinées, infectées par le VIH, sont comparables à ceux des personnes vaccinées séronégatives pour ce virus, qu'elles reçoivent ou non un traitement antirétroviral -lorsqu'ils sont administrés selon des calendriers en trois doses, les deux vaccins anti-HPV fournissent une certaine protection croisée contre des génotypes de HPV non contenus dans le vaccin -deux revues de la littérature (une revue systématique et une revue descriptive) examinant les données sur les vaccins bivalent et quadrivalent administrés selon un calendrier en trois doses ont conclu que les anticorps sériques atteignaient leur niveau maximum peu de temps après la troisième dose, puis se stabilisaient en plateau au bout d'approximativement deux ans et restaient stables pendant au moins cinq ans après la vaccination -l'utilisation systématique du vaccin quadrivalent diminue significativement l'incidence des condylomes anogénitaux ; il existe des preuves d'une diminution des anomalies cervicales de haut grade et des lésions cervicales précancéreuses chez les jeunes femmes adultes -de même, on dispose de données montrant que la vaccination réduit significativement la prévalence de certains types de HPV chez les jeunes femmes adultes au niveau d'une population -le GACVS a conclu en mars 2014 que ces 2 vaccins présentaient toujours un excellent profil d'innocuité -les événements indésirables survenant à la suite d'une vaccination anti-HPV sont généralement peu graves et de courte durée -les données sur l'innocuité de la vaccination anti-HPV pendant la grossesse sont limitées et cette vaccination devra être évitée chez les femmes enceintes -l'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination anti-HPV -les vaccins anti-HPV ne devront en aucun cas être administrés à des personnes ayant subi une réaction allergique sévère à une dose vaccinale antérieure ou à un composant du vaccin.

Articles (Titre, Auteur, Date)	Financement, Conflit d'intérêt	Principaux résultats
Relevé épidémiologique hebdomadaire Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 2 et 3 décembre 2015 No 3, 2016, 91, 21–32 Suisse [34]	Pas de conflit d'intérêt	-depuis la première homologation du vaccin contre le HPV au début 2006, plus de 200 000 000 de doses ont été distribuées à l'échelle mondiale -le GACVS n'a identifié à ce jour aucun problème de sécurité vaccinale justifiant une modification de ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin -le GACVS a examiné les données issues d'une récente étude rétrospective de cohorte de l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé, portant sur les risques de maladies auto-immunes après la vaccination contre le HPV -cette vaste étude, comptant plus de 2 000 0000 de jeunes filles, a conclu que l'incidence de toutes les maladies étudiées était comparable entre les populations vaccinées et non vaccinées, à l'exception du syndrome de Guillain-Barré pour lequel un risque accru a été identifié, essentiellement au cours des trois premiers mois suivant la vaccination -ce risque observé dans les premiers mois après vaccination était très faible (~1 fille vaccinée sur 100 000) et ne s'est pas manifesté dans d'autres études de plus petite taille -ce risque, s'il existe, est faible et doit être évalué à la lumière des avantages durables procurés par la vaccination en termes de prévention des cancers résultant d'une infection par le HPV -malgré les difficultés de diagnostic et de caractérisation du SDRC (syndrome douloureux régional complexe) et du STOP (syndrome de tachycardie orthostatique posturale), l'examen des données pré homologation et post homologation n'apporte aucune preuve d'un lien entre ces syndromes et la vaccination anti-HPV -le SDRC et le STOP ont certains symptômes en commun avec le syndrome de fatigue chronique, pour lequel une étude d'observation publiée n'a trouvé aucune association avec les vaccins anti-HPV -bien que certains cas sévères et durables de STOP aient été signalés, le pronostic de ce syndrome est généralement favorable avec une prise en charge symptomatique, et les symptômes disparaissent souvent avec le temps chez les adolescents -au Japon après examen des données cliniques, le comité national d'experts a conclu que les symptômes n'étaient pas liés au vaccin, mais un consensus sur la reprise de la vaccination contre le HPV n'a pas pu être trouvé : par conséquent, des jeunes femmes demeurent exposées au risque évitable de cancer lié au HPV -comme l'a déjà indiqué le GACVS, les décisions politiques fondées sur des éléments peu probants menant à l'abandon de vaccins efficaces et sans danger peuvent avoir des conséquences préjudiciables -la pharmacovigilance continuera de jouer un rôle crucial, permettant d'examiner les inquiétudes relatives aux vaccins anti-HPV en s'appuyant sur les meilleurs éléments de preuve possibles -l'effet des vaccins anti-HPV sur les conséquences cliniques liées au HPV, y compris les lésions précancéreuses, est bien établi -il convient d'améliorer la notification spontanée des manifestations post vaccinales indésirables afin que les personnes susceptibles de tirer le plus grand avantage de la vaccination puissent être vaccinées dans des conditions adéquates de surveillance de l'innocuité