

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Adina DINU

le 10/12/2020

**La vaccination anti-papillomavirus des femmes adultes:
Une revue de littérature**

Directeur de thèse : Docteur Thierry DUNAND

JURY

Président :
Professeur Philippe LAMBERT

Assesseurs:
Docteur Bernard CLARY
Docteur Béatrice FOLCO-LOGNOS
Docteur Thierry DUNAND

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Adina DINU

le 10/12/2020

**La vaccination anti-papillomavirus des femmes adultes:
Une revue de littérature**

Directeur de thèse : Docteur Thierry DUNAND

JURY

Président :
Professeur Philippe LAMBERT

Assesseurs:
Docteur Bernard CLARY
Docteur Béatrice FOLCO-LOGNOS
Docteur Thierry DUNAND

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020
PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CASTELNAU Didier	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CHAPTAL Paul-André	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CIURANA Albert-Jean	LAFFARGUE François	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	CLOT Jacques	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
AYRAL Guy	COSTA Pierre	LAMARQUE Jean-Louis	PUECH Paul
BAILLAT Xavier	D'ATHIS Françoise	LAPEYRIE Henri	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DEMAILLE Jacques	LE QUELLEC Alain	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DESCOMPS Bernard	LESBROS Daniel	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DIMEGLIO Alain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BALMES Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LORIOT Jean	RIOUX Jean-Antoine
BANSARD Nicole	DUJOLS Pierre	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROCHEFORT Henri
BAYLET René	DUMAS Robert	MAGNAN DE BORNIER Bernard	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BILLIARD Michel	DUMAZER Romain	MARY Henri	SAINT AUBERT Bernard
BLARD Jean-Marie	ECHENNE Bernard	MEYNADIER Jean	SANCHO-GARNIER Hélène
BLAYAC Jean Pierre	FABRE Serge	MICHEL François-Bernard	SANY Jacques
BLOTMAN Francis	FREREBEAU Philippe	MION Charles	SEGNARBIEUX François
BONNEL François	GALIFER René Benoît	MION Henri	SENAC Jean-Paul
BOUDET Charles	GODLEWSKI Guilhem	MIRO Luis	SERRE Arlette
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	NAVARRO Maurice	SOLASSOL Claude
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques		THEVENET André
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean		VIDAL Jacques
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude		VISIÉ Jean Pierre
	JAFFIOL Claude		

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	ELEDJAM Jean-Jacques	MOURAD Georges
BLANC François	GROLLEAU RAOUX Robert	PREFAUT Christian
BOULENGER Jean-Philippe	GUERRIER Bernard	PUJOL Rémy
BOURREL Gérard	GUILLOT Bernard	RIBSTEIN Jean
BRINGER Jacques	LANDAIS Paul	SCHVED Jean-François
CLAUSTRES Mireille	MARES Pierre	SULTAN Charles
DAURES Jean-Pierre	MAUDELONDE Thierry	TOUCHON Jacques
DAUZAT Michel	MAURY Michèle	UZIEL Alain
DAVY Marc	MILLAT Bertrand	VOISIN Michel
DEDET Jean-Pierre	MONNIER Louis	ZANCA Michel

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses, maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Eric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FRESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation

LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; Addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

Professeurs des Universités

1^{re} classe :

COLINGE Jacques	Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes
-----------------	--

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila	Biochimie et biologie moléculaire
VISIÉ Laurent	Sociologie, démographie

Professeurs des Universités - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

Professeurs Associés - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel
GARCIA Marc

Professeurs Associés – Médecine

BESSIS Didier	Dermato-vénéréologie
MEUNIER Isabelle	Ophthalmologie

MULLER Laurent	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PERRIGAULT Pierre-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
QUANTIN Xavier	Pneumologie
ROUBERTIE Agathe	Pédiatrie
VIEL Eric	Soins palliatifs et traitement de la douleur

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe	Médecine Vasculaire
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique ; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
SZABLEWSKY Vanessa	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe :

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe :

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés- Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie

Physiologie

BASTIDE Sophie

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

DAIEN Claire

Rhumatologie

GATINOIS Vincent

Histologie, embryologie et cytogénétique

GOULABCHAND Radjiv

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,
médecine générale, addictologie

LATTUCA Benoit

Cardiologie

MIOT Stéphanie

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,
médecine générale, addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOCHE François-Régis

Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

À Monsieur le Professeur Philippe LAMBERT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter sur mon travail. Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Bernard CLARY,

Je vous remercie d'avoir bien voulu me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de tout mon respect.

À Madame le Docteur Béatrice FOLCO-LOGNOS,

Je vous remercie d'avoir bien voulu me faire l'honneur de juger ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de tout mon respect.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Thierry DUNAND,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Pour ton aide, ton accessibilité et tes conseils précieux, sois assuré de trouver ici ma profonde reconnaissance et d'infinis remerciements.

À tous les médecins, infirmières, aides-soignantes, secrétaires, psychologues, assistantes sociales, diététiciennes et autres professionnels que j'ai pu croiser pendant mon internat, merci de m'avoir aidé à grandir en tant que médecin et en tant que personne.

Un immense merci tout particulier aux soignants de l'Hôpital Local d'Uzès, qui ont fait preuve d'une très grande bienveillance envers la petite interne étrangère et timorée que j'étais, je ne pourrais jamais vous expliquer à quel point vous avez changé ma vie !

À tous mes co-internes avec qui j'ai partagé un bout de chemin pendant les années d'internat et qui ont été des modèles de professionnalisme malgré des conditions de travail pas toujours idéales.

À Alexandra Elbakyan, sans qui une grande partie de cette thèse n'aurait pas été ni réalisable, ni réalisée. Merci de ce que vous faites pour la science !

À ma mère, je suis consciente de tous les sacrifices que tu as dû faire pour que j'arrive là où je suis aujourd'hui et je ne pourrais jamais te récompenser. Mais sache que je t'aime même si tu ne le crois plus et que je sais que tu m'aimes aussi, même si de fois tu ne t'en souviens pas.

À ma tante, tu as été ma nounou, ma grande sœur, ma meilleure amie et ma confidente et tu as réussi à faire tant de choses malgré les obstacles que la vie a mis sur ton chemin. Je t'admire.

À mamie, tu me manques tous les jours et je suis sûre que tu serais fière de la femme que je suis et du médecin que je suis devenu. Jamais personne ne m'aimera comme toi tu l'as fait et tu seras toujours mon modèle de conduite dans la vie.

À papi, toi aussi tu me manques et je sais que tu serais tellement fière de moi, toi qui étais bien plus ouvert d'esprit que les gens ne le pensaient et qui m'avais justement appris à ne pas trop me soucier de l'avis des autres.

À Diana, toujours capable de me remonter le moral, de me soutenir et de trouver des choses drôles à partager pour garder notre complicité intacte, même avec tant de distance entre nous.

À Mihaela, ma partenaire de rigolade depuis nos premiers jours étudiants, tu as été là pour le meilleur et pour le pire pendant ces longues années d'études et enfin nous voilà, on y est arrivées !

À Mari, la femme la plus brillante que j'ai la chance d'avoir comme amie : merci pour ton écoute toujours bienveillante, ton aide avec tant de choses, tes délicieux desserts et aussi pour le partage de Katyusha (quand elle veut bien !). Je t'aime de tout mon cœur !

« Les gens qui parlent par oui-dire se trompent presque toujours, parce qu'ils voient du dehors, et qu'ils voient grossièrement. Ils ne savent pas que la nature est plus diverse qu'on ne suppose ; ils ne veulent pas le savoir, car il leur est plus facile de s'indigner que de penser. »

Alexis ou Le traité du vain combat (1929), Marguerite Yourcenar

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	22
1. CONTEXTE.....	22
2. OBJECTIF.....	23
MÉTHODOLOGIE.....	24
1. CRITERES D'ÉLIGIBILITÉ	24
2. SOURCES D'INFORMATION ET STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	24
2.1 PubMed.....	24
2.2 Cochrane Library.....	25
2.3 PDQ Evidence.....	25
2.4 Bibliomab.....	26
2.5 SUDOC.....	26
2.6 BDSP.....	26
2.7 Sociétés savantes françaises.....	27
2.8 Sociétés savantes européennes.....	27
2.9 Sociétés savantes étasuniennes.....	29
2.10 Sociétés savantes canadiennes.....	30
2.11 Sociétés savantes néo-zélandaises.....	30
2.12 Sociétés savantes australiennes.....	31
2.13 Sociétés savantes internationales.....	31
2.14 Revues médicales Prescrire et Exercer.....	32
2.15 Autres sources.....	32
3. SÉLECTION DES DOCUMENTS.....	32
4. ANALYSE DES ARTICLES SÉLECTIONNÉS.....	33
5. ÉVALUATION DES DONNÉES.....	33
RÉSULTATS.....	34
1. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	34
2. DIAGRAMME DE FLUX.....	40
3. TABLEAU RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DES DOCUMENTS SELECTIONNES.....	42
DISCUSSION.....	111
1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	111
1.1 Immunogénicité et persistance de la réponse immune.....	111
• Concernant le vaccin bivalent.....	111
• Concernant le vaccin quadrivalent.....	112
• Concernant le vaccin nonavalent.....	113
• Comparaison entre le vaccin bivalent et quadrivalent.....	113
1.2 Innocuité.....	114

• Manifestations post-vaccinales.....	114
○ Locales.....	114
○ Générales.....	115
• Effets indésirables graves.....	115
• Maladies à composante auto-immune.....	116
• Maladies chroniques.....	117
• Décès.....	117
1.3 Administration pendant la grossesse et l’allaitement.....	117
• Risques maternels.....	118
• Risques foetaux.....	118
1.4 Efficacité dans les essais portant sur la prévention primaire.....	118
• Sur les infections persistantes.....	119
• Sur les infections incidentes.....	120
• Sur les lésions précancéreuses cervicales.....	120
• Sur les lésions précancéreuses extra-cervicales.....	121
○ Anales.....	121
○ Vaginales et vulvaires.....	121
• Sur les lésions génitales bénignes (condylomes acuminés).....	122
1.5 Efficacité dans les essais portant sur la prévention secondaire.....	122
1.6 Efficacité en vie réelle (« effectiveness »).....	123
• Sur les lésions génitales bénignes (condylomes).....	123
• Sur les lésions précancéreuses cervicales.....	124
• Sur la prévalence des génotypes HPV vaccinales.....	124
1.7 Arguments pour et contre la vaccination des femmes adultes.....	124
2. PISTES DE REFLEXION.....	126
3. FORCES ET LIMITES DE CETTE THESE.....	127
4. REFLEXION PERSONELLE.....	128

CONCLUSIONS	129
BIBLIOGRAPHIE.....	130
ANNEXES.....	147
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	162
RESUME.....	163

LISTE DES ABRÉVIATIONS

9vHPV : vaccin anti-papillomavirus nonavalent

4vHPV : vaccin anti-papillomavirus quadrivalent

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

ADN : acide désoxyribonucléique

AIS: adenocarcinoma in situ

aOR : adjusted odds ratio

aPR: adjusted prevalence ratio

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance

ATP : according to protocol

ATP-E : according to protocol for efficacy

ATP-I : according to protocol for immunogenicity

AVC : accident vasculaire cérébral

AVP : accident de la voie publique

CCU : cancer du col de l'utérus

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CIN : cervical intra-epithelial neoplasia

cLIA: competitive Luminex immunoassay

CVT : Costa Rica Vaccine Trial

DDR: date des dernières règles

EI : effets indésirables

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

EP : embolie pulmonaire

FAS: full analysis set

FDA: Food and Drugs Administration

GMT : geometric mean titres

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HPV : human papillomavirus

HR: hazard ratio

hrHPV: high-risk human papillomavirus

HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion

IC : intervalle de confiance

IgG LIA : total IgG Luminex immunoassay

IMG: interruption médicale de grossesse

IR: incidence rate

IRR : incidence rate ratio

ITT : intention to treat

IVG : interruption volontaire de grossesse

LED : lupus érythémateux disséminé

LEEP: loop electrosurgical excision procedure

LGE: lésion génitale externe

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion

LTFU : long-term follow-up

mITT : modified intention to treat

mPPE: modified per protocol for efficacy

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

NO: névrite optique

NRT: naïve to the relevant HPV type

OR: odds ratio

PBNA : pseudovirion-based neutralization assay

PP-E: per protocol for efficacy

PP-I: per protocol for immunogenicity

PPP : per protocol population

PR: prevalence ratio

PRR: proportional reporting ratios

qHPV : vaccin anti-papillomavirus quadrivalent

RCIU : retard de croissance intra-utérine

RR: risk ratio

SA: semaine d'aménorrhée

SAG : Scientific Advisory Group

SCTSS: self-controlled temporal scan statistic

SDRC: syndrome douloureux régional complexe

STPO: syndrome de tachycardie posturale orthostatique

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

TVC : total vaccinated cohort

TVC-E: total vaccinated cohort for efficacy

TVP : thrombose veineuse profonde

VAERS: Vaccine Adverse Events Reporting System

VaIN: vaginal intra-epithelial neoplasia

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

VIN: vulvar intra-epithelial neoplasia

VSD : Vaccine Safety Datalink

INTRODUCTION

1. CONTEXTE

Les papillomavirus humain (HPV ou Human Papilloma Virus en anglais) est une famille de virus à ADN qui compte plus de 140 génotypes différents et dont l'infection se localise au niveau des kératinocytes⁽¹⁾, cellules qui représentent la composante majoritaire de l'épiderme et des muqueuses⁽²⁾.

Le HPV est actuellement l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde et environ 40 souches sont responsable des atteintes génitales chez les femmes⁽³⁾. Elles peuvent induire des lésions bénignes, les condylomes acuminés (HPV6 ou HPV11), ou malignes : dysplasies de bas grade, dysplasies de haut grade, adénocarcinome in situ et finalement des cancers invasifs au niveau du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus (HPV oncogènes, dont le HPV16/18 sont les plus fréquemment impliqués)^(1,3).

En France, le nombre de nouveau cas de cancer de col de l'utérus a connu une baisse depuis les années 1990, surtout dû au dépistage par frottis⁽⁴⁾, mais il reste néanmoins assez élevé, avec environ 3000 nouveau cas par an, dont trois quarts chez des femmes âgées de 25 à 64 ans⁽³⁾. La mortalité liée à ce cancer est de plus d'un millier des femmes chaque année : 1117 décès ont été recensés en 2018⁽⁴⁾.

En revanche, une augmentation du nombre de cas de cancers anaux chez les femmes (1532 en 2018 contre 704 en 2005) a été mise en évidence entre 1990 et 2018⁽⁴⁾. L'explication proposée est l'augmentation du risque d'exposition aux HPV, qui représente le principal facteur de risque des carcinomes épidermoïdes anaux, la recherche ADN HPV étant positive dans 97% des cas de cancers anaux dans une étude française réalisée par Abramowitz et al.⁽⁵⁾ en 2009.

En ce qui concerne les néoplasies vulvaires et vaginales, les données épidémiologiques sont difficilement trouvables car il s'agit des pathologies rares, mais Defossez et al.⁽⁴⁾ estime à 838 les cas de néoplasie vulvaire en France en 2018 et à 162 les cas de néoplasie vaginale. Les infections à HPV sont impliquées dans 40% des cas de dysplasies et néoplasies vulvaire (surtout chez la femme jeune, incidence en voie d'augmentation) et dans 65-70% des cas de dysplasies et néoplasies vaginales⁽⁴⁾.

Une étude par Shield et al.⁽⁶⁾ estimait que 1,8% du nombre total de cancers diagnostiqués en France en 2015 étaient dus aux infections par des souches HPV oncogènes.

Pour lutter contre ces maladies liées aux papillomavirus, plusieurs vaccins ont été développés et sont commercialisés depuis 2006 dans la plupart des pays du monde entier^(7,8). En France, les recommandations officielles mises à jour en mars 2020 préconisent la vaccination de tous les adolescents (filles et garçons) âgés de 11 à 14 ans révolus et le rattrapage vaccinal pour les deux sexes entre 15 et 19 ans révolus⁽⁹⁾.

Malheureusement, le taux de couverture vaccinale chez les jeunes filles de moins de 20 ans était de seulement 23,7% en 2018^(10,11), malgré la prise en charge par l'assurance maladie jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Les raisons de cette faible couverture sont multiples : crainte vaccinale parentale ou

personnelle, méconnaissance des délais de vaccination, représentations liées à la sexualité et son rapport avec cette vaccination, manque de conviction ou d'information de la part des soignants.

Une des conséquences de cette faible couverture est donc la présence d'un nombre important de jeunes femmes âgées de 20 ans ou plus non-immunisées contre le HPV, dont certaines qui se posent la question d'un rattrapage vaccinal tardif : y a-t-il un bénéfice à leur proposer cette vaccination ? Existe-il des risques liés à ce geste ? De plus, parce qu'aucune prise en charge financière n'est préconisée à l'âge adulte, les patientes devront assumer entièrement le coût de cette immunisation (110 euros per dose pour le Cervarix™, 121 euros pour le Gardasil™ et 136 euros pour le Gardasil 9™).

La question est d'autant plus légitime si on prend en compte le fait que des nombreux pays ont des recommandations vaccinales plus larges en termes d'âge, avec par exemple une possibilité de recevoir le vaccin jusqu'à l'âge de 26 ans en Belgique⁽¹²⁾ et en Suisse⁽¹³⁾; depuis octobre 2018, les États-Unis ont étendu l'indication vaccinale anti-papillomavirus jusqu'à l'âge de 45 ans⁽¹⁴⁾. Quelles sont les arguments sur lesquelles reposent ces recommandations différentes ?

Un état des lieux des données de la science s'avère nécessaire pour répondre à ces questionnements.

2. OBJECTIF

Cette thèse est une synthèse de la littérature scientifique internationale qui a pour objectif principal d'évaluer l'indication de la vaccination contre le HPV chez les femmes âgées de 20 ans ou plus.

Son but est de rechercher, analyser et synthétiser les informations relatives aux avantages et inconvénients liées à l'immunisation anti-papillomavirus dans un groupe de femmes adultes et par la suite lister les arguments pertinents pour et contre cette intervention.

MÉTHODOLOGIE

Selon la définition de Cochrane Handbook For Systematic Reviews of Interventions, une revue systématique de la littérature est un travail scientifique « qui vise à réunir toutes les données empiriques qui remplissent des critères d'éligibilité prédéfinis dans le but de répondre à une question de recherche précise. On utilise des méthodes explicites et systématiques qui sont sélectionnées afin de minimiser les biais, permettant ainsi l'obtention des résultats plus fiables à partir desquels des conclusions pourraient être tirées et des recommandations pourraient être faites. »⁽¹⁵⁾

Mon travail n'est pas une revue systématique mais une synthèse des données scientifiques que j'ai cependant réalisée en suivant au plus près les recommandations de la collaboration Cochrane.

La rédaction de cette thèse s'est basée aussi sur les lignes directrices de la grille PRISMA (Annexe 1) pour l'écriture des revues systématiques, ainsi que sur la grille R-AMSTAR (Annexe 2), dans le but d'assurer une qualité méthodologique satisfaisante.

1. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

- **Type d'article** : essais cliniques randomisés contrôlés, études observationnelles, guides thérapeutiques, recommandations de bonne pratique, revues systématiques et méta-analyses, articles de revue
- **Date de publication** : du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2019
- **Pays** : France et pays de niveau socio-économique proche : Canada, Europe, Royaume-Uni, pourtour méditerranéen, Australie, Nouvelle-Zélande, États-Unis
- **Population** : femmes âgées de 20 ans et plus
- **Langues** : anglais, français, roumain

2. SOURCES D'INFORMATION ET STRATÉGIE DE RECHERCHE

2.1 PubMed

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

La base de données a été interrogée le 22/09/2109, 23/09/2019 et 24/09/2019.

- **Equations de recherche** :

- a) (((hvp) OR human papillomavir*) OR papillomavir*) AND vaccine*
- b) (((hvp) OR human papillomavir*) OR papillomavir*) AND vaccinat*
- c) (((hvp) OR human papillomavir*) OR papillomavir*) AND immuniz*
- d) a) OR b) OR c)

- **Filtres :**
- ✚ **Type d'article :** tous
- ✚ **Disponibilité du texte :** résumé
- ✚ **Date de publication :** du 01/01/2006 au 31/12/2019 (fin de la recherche le 24/09/2019, une veille bibliographique à l'aide de l'outil MyNCBI mise en place pour recevoir les nouvelles publications jusqu'au 31/12/2019)
- ✚ **Genre :** Humain
- ✚ **Langues :** Anglais, Français, Roumain
- ✚ **Sexe :** Féminin
- ✚ **Âges :** Adultes de 19 ans et plus

2.2 Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/>

La base de données a été interrogée le 16/10/2019.

- **Equations de recherche :**

- a) (HPV) AND (vaccin*)
- b) (human papilloma vir*) AND (vaccin*)
- c) (papillomavir*) AND (vaccin*)
- d) (HPV) AND (immunization)
- e) (human papilloma vir*) AND (immunization)
- f) (papillomavir*) AND (immunization)
- g) a) OR b) OR c) OR d) OR e) OR f)

- **Filtres:**

- ✚ Recherche avancée
- ✚ Rechercher dans « titre, résumé ou mots-clés »
- ✚ Rechercher des variations usuelles du mot
- ✚ Rechercher dans « revues Cochrane, protocoles Cochrane, essais, réponses cliniques, éditoriaux, collections spéciales »
- ✚ Période : entre 16/10/2019 et 31/12/2019 (fin de la recherche le 17/10/2019, une veille documentaire a été mise en place jusqu'au 31/12/2019)

2.3 PDQ Evidence

<https://www.pdq-evidence.org/>

La recherche a été effectuée le 21/10/2019

- **Equations de recherche :**

- a) (HPV) AND (vaccin*)
- b) (human papilloma vir*) AND (vaccin*)
- c) (papillomavir*) AND (vaccin*)
- d) (HPV) AND (immuniz*)
- e) (human papilloma vir*) AND (immuniz*)
- f) (papillomavir*) AND (immuniz*)
- g) a) OR b) OR c) OR d) OR e) OR f)

2.4 EPPI-Centre database of health promotion research (Bibliomap)

<https://epi.ioe.ac.uk/webdatabases/Intro.aspx?ID=7>

La recherche a été effectuée le 21/10/2019 à l'aide du moteur de recherche proposé par le site et en utilisant les mots-clés « HPV », « papillomavirus » et « vaccin », ainsi que des associations liées par les opérateurs booléens « AND » et « OR ».

2.5 SUDOC







<http://www.sudoc.abes.fr/>

La recherche a été effectuée le 22/10/2019

- **Equations de recherche :**

- HPV vaccin*
- Papillomavir* vaccin*
- Papillommavir* immuni*
- HPV immuni*
- a) ou b) ou c) ou d)

- **Filtres:**

-  Recherche avancée, recherche par index et filtres
-  Rechercher dans « Tous les mots »
-  Rechercher dans toutes les langues et tous les pays
-  Année de publication : « 2006 - »
-  Type de publication : thèses
-  Pas de filtre de localisation

2.6 Banque des données en santé publique (BDSP)





<https://bdsp-ehesp.inist.fr/>

La recherche a été effectuée le 24/11/2019 mais il est important de préciser que cette base des données n'est plus actualisée depuis février 2019.

- **Equations de recherche :**

- (HPV) AND (vaccin*)
- (human papillomavir*) AND (vaccin*)
- (papillomavir*) AND (vaccin*)
- (HPV) AND (immuni*)
- (human papilloma vir*) AND (immuni*)
- (papillomavir*) AND (immuni*)
- a) OR b) OR c) OR d) OR e) OR f)

- **Filtres:**

-  Recherche experte
-  Tout type de document
-  Année de publication : « 2006 – 2018 »
-  Documents de toute origine

2.7 Sociétés savantes françaises

+ Haute Autorité de Santé (HAS)

<https://www.has-sante.fr/>

Dans barre de recherche => recherche simple dans tout le site => HPV vaccin

+ Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Accueil>

Dans barre de recherche « Que recherchez-vous ? » => HPV

+ Agence Nationale de Santé Publique (qui réunit INPES, INVS et EPRUS)

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

Dans la barre de recherche : vaccin HPV, vaccin papillomavirus

Lecture de la page « Infections à papillomavirus » dans la rubrique « Maladies à prévention vaccinale »

Cet organisme gère également le site <https://vaccination-info-service.fr/>, où se trouvent les recommandations vaccinales officielles ; une recherche sur l'espace pro avec les mots-clés « HPV » et « papillomavirus » a été réalisée.

+ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

<https://ansm.sante.fr/>

Recherche dans tout le site avec les mots clés « vaccin HPV » et « vaccin papillomavirus »

+ Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)

<http://www.cngof.fr/>

Une recherche a été effectuée à l'aide du moteur de recherche qui se trouve sur la page d'accueil du site, en utilisant les mots-clés « HPV », « papillomavirus » et « vaccin ».

+ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

<http://www.infectiologie.com/>

La recherche a été effectuée à l'aide du moteur de recherche proposé par le site, en employant les mots-clés « HPV » et « papillomavirus ».

2.8 Sociétés savantes européennes

+ European Centre for Disease Prevention and Control (E-CDC)

<https://www.ecdc.europa.eu/en/home>

Une recherche manuelle a été effectuée « Home > All topics: A to Z > Human papillomavirus »

+ European Society of Gynecology (ESG)

<https://www.esgynecology.org/>

Une recherche manuelle a été effectuée sur le site.

 **European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)**

<https://www.esgo.org/>

La recherche sur le site a été réalisée à l'aide du moteur de recherche présent sur la page d'accueil, en utilisant les mots-clés « HPV », « vaccin » et « papillomavirus ». Une recherche manuelle a également été effectuée.

 **European Medicines Agency (EMA)**

<https://www.ema.europa.eu/en>

La recherche sur le site a été réalisée le 25/11/2019 à l'aide du moteur de recherche présent sur la page d'accueil, en utilisant les mots-clés « HPV », « vaccin » et « papillomavirus », en sélectionnant les catégories « Human » et « Corporate » et les articles publiés entre 01/01/2006 et 25/11/2019.

 **Service public fédéral (SPF) Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement (Belgique)**

<https://www.health.belgium.be/fr>

Une recherche par mots-clés « HPV » et « papillomavirus » a été réalisée à l'aide du moteur de recherche proposé sur la page principale du site

 **National Health Service (NHS) (Angleterre)**

<https://www.nhs.uk/>

Une recherche à l'aide des mots-clés a été réalisée en utilisant le moteur de recherche proposé par le site.

 **Department of Health and Social Care (Angleterre)**

<https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health-and-social-care>

Une recherche à l'aide des mots-clés « HPV » et « papillomavirus » a été réalisée en utilisant le moteur de recherche proposé par le site.

 **Office fédéral de la santé publique (OFSP) (Suisse)**

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble du site et surtout dans les rubriques « Vivre en bonne santé > Vaccinations et prophylaxies » et « Maladies de A à Z > Papillomavirus humain ».

 **InfoVac (Suisse)**

<https://www.infovac.ch/fr/>

Une recherche manuelle a été effectuée sur l'ensemble du site

✚ **Robert Koch Institut (RKI) (Allemagne)**

https://www.rki.de/EN/Home/homepage_node.html

Une recherche manuelle de la version anglaise du site a été réalisée, notamment dans la catégorie « Infectious Disease > Standing Committee on Vaccination (STIKO) ».

✚ **National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (Hollande)**

<https://www.rivm.nl/en>

Une recherche à l'aide des mots-clés sur la version anglaise du site a été réalisée

✚ **Ministère de la Santé (portail santé « Santé.lu ») (Luxembourg)**

<http://sante.public.lu/fr/index.php>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble du site

✚ **Statens Serum Institut (SSI) (Danemark)**

<https://en.ssi.dk/>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble du site en version anglaise, ainsi qu'une recherche par mots-clés « HPV » et « papillomavirus ».

✚ **National Immunisation Office (Irlande)**

<https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble du site.

✚ **Norwegian Institute of Public Health (NIPH)(Norvège)**

<https://www.fhi.no/en/>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble de la version anglaise du site et surtout dans la partie « Content A-Z > HPV vaccine for young women ». Une recherche par mots-clés a également été effectuée.

2.9 Sociétés savantes étasuniennes

✚ **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**

<https://www.cdc.gov/>

Une recherche manuelle a été effectuée sur le site : dans la section « All A-Z topics » => « Human Papillomavirus (HPV) Vaccination & Cancer Prevention » => « Information for Healthcare Professionals ».

✚ **U.S Food and Drug Administration (FDA)**

<https://www.fda.gov/>

A l'aide du moteur de recherche présent sur la page d'accueil j'ai recherché parmi les ressources du site avec les mots-clés « HPV vaccine » et « papillomavirus vaccine ».

✚ **American Gynecological & Obstetrical Society (AGOS)**

<https://agosonline.org/>

Une recherche manuelle a été réalisée sur tout le site.

✚ **US Department of Health and Human Services (HHS)**

<https://www.hhs.gov/>

Une recherche manuelle a été effectuée sur le site : dans la section « A-Z index » => « HPV Vaccination (Human Papillomavirus Vaccination) », qui ensuite ouvre un lien vers le site <https://www.vaccines.gov/diseases/hpv> « HPV (Human papillomavirus) ».

✚ **Infectious Disease Society of America (IDSA)**

<https://www.idsociety.org/>

La recherche a été effectuée à l'aide des mots-clés « HPV » et « vaccine » introduits dans le moteur de recherche proposée sur la page principale du site.

2.10 **Sociétés savantes canadiennes**

✚ **Public Health Agency of Canada**

<https://www.canada.ca/en/public-health.html>

Une recherche a été effectuée sur la page principale du site avec les mots-clés « HPV », « papillomavirus » et « vaccine ».

✚ **The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SGOC)**

<https://www.sogc.org/>

Une recherche manuelle a été effectuée sur le site de cette société savante et plus particulièrement sur le site connexe <https://www.hpvinfo.ca/>

✚ **The Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC)**

<https://g-o-c.org/>

La recherche manuelle a été effectuée sur l'ensemble du site, notamment dans la partie « Resources » => « For Clinicians/Health Care Professionals ».

2.11 **Sociétés savantes néo-zélandaises**

✚ **The Immunisation Advisory Centre (IMAC)**

<https://www.immune.org.nz/>

La recherche a été menée à l'aide du moteur de recherche présent sur la page principale du site, en utilisant les mots-clés « HPV », « papillomavirus » et « vaccine ».

✚ **Ministry of Health**

<https://www.health.govt.nz/>

La recherche a été menée à l'aide du moteur de recherche présent sur la page principale du site, en utilisant les mots-clés « HPV » et « papillomavirus ».

✚ **The New Zealand HPV Project**

<https://www.hpv.org.nz/>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble du site, notamment dans la partie dédiée aux professionnels de santé « Health Professionals ».

✚ **New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE)**

<https://www.medsafe.govt.nz/>

Les mots-clés « HPV » et « papillomavirus » ont été introduits dans le moteur de recherche présent sur la page d'accueil du site.

2.12 Sociétés savantes australiennes

✚ **Department of Health**

<https://www.health.gov.au/>

Le site a été interrogé à travers le moteur de recherche présent sur la page d'accueil en utilisant les mots-clés usuelles, « HPV » et « papillomavirus ».

✚ **Australian Immunization Handbook**

<https://immunisationhandbook.health.gov.au/>

Ce « manuel d'immunisation » est également géré par le ministère australien de la santé. Une recherche manuelle, ainsi qu'une recherche par mots-clés ont été réalisées.

✚ **National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS)**

<http://www.ncirs.org.au/>

Une recherche manuelle, ainsi qu'une recherche par mots-clés (« HPV », « papillomavirus ») a été réalisée.

✚ **The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)**

<https://ranzocg.edu.au/>

Une recherche à l'aide des mots-clés « HPV », « papillomavirus » et « vaccine » a été menée.

2.13 Sociétés savantes internationales

✚ **International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)**

<https://www.igo.org/>

Une recherche a été réalisée à l'aide du moteur de recherche proposé par la page d'accueil en utilisant les mots-clés « HPV » et « papillomavirus »

 **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**

<https://www.who.int/>

Une recherche manuelle a été réalisée sur l'ensemble du site et notamment dans les rubriques « Immunization, Vaccines and Biologicals » => « HPV Vaccine Introduction Clearing House »

 **HPV Information Centre**

<https://hpvcentre.net/index.php>


Une recherche manuelle sur l'ensemble du site a été réalisée.

 **HPV World (HPVW)**

<https://www.hpvworld.com/>


Une recherche manuelle a été réalisé sur l'ensemble du site.

2.14 Revue médicales Prescrire et Exercer

 **Revue « Prescrire »**

<https://www.prescrire.org/Fr/Summary.aspx>

Une recherche sur l'application « Prescrire » a été effectuée à l'aide des mots-clés « HPV » et « papillomavirus ».

 **Revue « Exercer »**

<https://www.exercer.fr/>

Une recherche à l'aide des mots-clés « HPV » et « papillomavirus » a été réalisé en utilisant le moteur de recherche présent sur la page d'accueil du site.

2.15 Autres sources

La bibliographie de chaque article sélectionné a été lue en intégralité à la recherche des références supplémentaires qui n'auraient pas ressorti lors de la recherche initiale.

3. SÉLECTION DES DOCUMENTS

Les documents obtenus à partir des équations de recherche sur chaque base de données ont été triés initialement sur lecture de leur titre, ensuite sur lecture du résumé et finalement après lecture du texte intégral, le but étant de conserver seulement ceux qui était en relation avec la question de recherche.

Ont été donc exclus :

- Les doublons
- Les documents dont le titre ne répond pas au sujet
- Les documents dont le résumé ne répondent pas au sujet
- Les documents dont le texte intégral est en langue autre qu'anglais, français ou roumain
- Les documents portant sur la vaccination anti-HPV chez la population masculine
- Les documents portant sur la vaccination thérapeutique
- Les documents sans texte intégral disponible

4. ANALYSE DES ARTICLES SÉLECTIONNÉS

Les articles retenus après ce processus de sélection ont été ensuite analysés par lecture attentive du texte intégral et ils ont été intégrées dans un tableau contenant les données d'identification (titre, auteur, date, pays, base de données), la source de financement, le type d'article, l'évaluation de la qualité méthodologique et les principaux résultats détaillées.

5. ÉVALUATION DES DONNÉES

Pour chaque article sélectionné une évaluation de la qualité méthodologique a été réalisée en utilisant des grilles de lecture reconnues et validées.

- ✚ Les grilles **PRISMA**⁽¹⁶⁾ (Annexe 1) et **R-AMSTAR**⁽¹⁷⁾ (Annexe 2) pour l'évaluation des revues systématiques et des méta-analyses
- ✚ La **grille AGREE II**⁽¹⁸⁾ pour l'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Annexe 3)
- ✚ La **grille STROBE**⁽¹⁹⁾ pour l'évaluation des études observationnelles (Annexe 4)
- ✚ L'**échelle de Jadad**⁽²⁰⁾ pour apprécier la qualité d'un essai contrôlé randomisé (Annexe 5)

Je me suis appuyée aussi sur le guide conçu en 2000 par ANAES⁽²¹⁾ pour l'analyse de la littérature et gradation des recommandations, qui comporte des grilles de lecture d'articles claires et faciles à utiliser.

RÉSULTATS

1. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

1.1 Recherche PubMed

Les équations de recherche ont retrouvé 3634 articles, auxquelles se sont rajoutés 144 articles reçus durant la veille bibliographique (fin 31/12/2019). Après lecture du titre, 1013 documents ont été retenus, dont 323 documents ont été ensuite triés sur leur résumé. La lecture intégrale des textes a permis la sélection de 77 articles inclus dans l'analyse finale.

1.2 Recherche Cochrane Library

Les équations de recherche ont retrouvé 1241 articles, auxquelles se sont rajoutées 39 articles reçus durant la veille bibliographique (fin 31/12/2019). Après lecture du titre, 307 documents ont été retenus, dont 62 ont été ensuite triés sur leur résumé (137 documents ont été exclus après lecture du résumé et 107 étaient des doublons). Parmi eux, pour 18 documents je n'ai pas pu obtenir l'accès au texte intégral et 38 ne correspondaient pas à ma question de recherche, donc seulement 6 textes ont été sélectionnés et inclus dans l'analyse finale.

1.3 Recherche PDQ Evidence

Les équations de recherche ont retrouvé 79 articles. Après lecture du titre, **aucun** n'a été retenu.

1.4 Recherche EPPI-Centre database of health promotion research (Bibliomap)

Les équations de recherche ont retrouvé 7 articles. Après lecture du titre, **aucun** n'a été retenu.

1.5 Recherche SUDOC

Les équations de recherche ont retrouvé 288 documents. Après lecture du titre, 13 documents ont été retenus, dont 5 thèses ont été triés sur leur résumés. Finalement **aucune** n'a été retenue : 4 exclues après lecture du contenu et une n'ayant pas de texte intégral disponible.

1.6 Recherche BDSP

Les équations de recherche ont retrouvé 1999 résultats. Après lecture du titre, 34 documents ont été sélectionnés, dont 13 ont été retenus sur leur résumé. Il y avait 5 doublons et parmi les 8 textes lus en intégralité **aucun** n'a été inclus dans l'analyse finale.

1.7 Recherche sociétés savantes françaises

HAS

Les équations de recherche ont retrouvé 69 résultats dans plusieurs sections : « Recommandations et Guides », « Médicaments, dispositifs et actes médicaux », « Documents usagers », « Articles et actualités » et « Avis et Décisions ». Parmi eux, 4 documents ont été retenus après lecture du titre mais écartés après lecture intégrale.

HCSP

Le mot-clé « HPV » a retourné 21 résultats, dont 14 ont été retenus après lecture du titre mais éliminés après lecture intégrale.

Agence Nationale de Santé Publique (qui réunit INPES, INVS et EPRUS)

Les équations de recherche ont retrouvé 58 résultats, dont 2 ont été retenues sur lecture du titre mais éliminés après lecture intégrale.

Sur le site annexe **vaccination-info-service.fr**, sur l'espace professionnel 26 résultats ont été obtenus, dont 2 retenus après lecture du titre

ANSM

Les équations de recherche ont retrouvé 126 résultats, dont 6 ont été retenus sur lecture du titre mais écartés après lecture intégrale.

CNGOF

En utilisant le mot-clé « HPV », 71 résultats ont été obtenus mais aucun n'a été retenu. Avec le mot-clé « papillomavirus », 19 résultats ont été retrouvés, 6 ont été retenus sur lecture du titre mais aucun n'a été inclus dans l'analyse finale car 4 textes écartés sur lecture intégrale et 2 exclus car pas d'accès. Finalement, le mot-clé « vaccin » a retourné 48 résultats dont 8 retenus sur lecture du titre mais qui n'ont pas été inclus dans l'analyse finale (4 exclus après lecture intégrale et 4 exclus car impossibilité d'accéder à leur contenu intégral)

SPILF

Le mot-clé « HPV » a retourné 97 résultats, dont aucun n'a été retenu, tout comme le mot-clé « papillomavirus » qui a obtenu 71 résultats, tous exclus sur lecture du titre.

1.8 Recherche sociétés savantes européennes

E-CDC

Les équations de recherche ont retrouvé 23 résultats, dont 8 ont été retenus sur lecture du titre mais exclus après lecture intégrale.

ESG

Aucun article pertinent n'a été retrouvé.

ESGO

Les équations de recherche ont retrouvé 13 résultats, dont aucun document n'a été retenu après lecture du titre.

EMA

Les équations de recherche ont retrouvé 441 résultats, dont 8 documents ont été sélectionnés après lecture du titre et 1 a été inclus dans l'analyse finale après lecture intégrale.

SPF

Les équations de recherche ont retrouvé 55 résultats, parmi lesquels 2 documents ont été initialement retenus sur lecture du titre et 1 a été sélectionné après lecture intégrale.

NHS

133 résultats ont été retrouvés grâce aux équations de recherche et 1 document a été retenu sur lecture du titre, mais il a été exclu ensuite après lecture intégrale.

Department of Health and Social Care

Parmi les 183 résultats obtenus après la recherche, 4 ont été sélectionnés sur leur titre mais 1 seul a été inclus dans l'analyse finale après lecture intégrale.

OFSP

4 documents ont été retenus à la fin de la recherche sur lecture du titre mais 3 ont été exclus après lecture intégrale et 1 seul a été intégré dans l'analyse finale.

InfoVac

Après la recherche manuelle 1 document a été initialement retenu et ensuite écarté sur lecture intégrale.

RKI

1 document a été initialement sélectionné à la suite de la recherche effectuée mais exclu après lecture intégrale.

RVMI

38 résultats ont été retrouvée en utilisant les équations de recherche, dont 1 document a été sélectionné sur lecture du titre ; il a été ensuite exclu après lecture intégrale.

Sante.lu

2 documents ont été retenus initialement mais n'ont pas été inclus dans l'analyse finale.

SSI

Les recherches ont retrouvé 49 résultats, dont 2 documents ont été sélectionnés sur le titre mais exclus après lecture du texte.

National Immunisation Office

1 document a été retenu à la fin de la recherche sur lecture du titre mais écarté après lecture complète.

NIPH

Parmi les 31 résultats, 3 documents ont été retenus initialement et 1 a été inclus dans l'analyse finale.

1.9 Recherche sociétés savantes étasuniennes

CDC

5 documents retenus initialement après lecture du titre mais exclus ensuite sur lecture intégrale.

FDA

Les mots-clés « HPV vaccine » ont retourné 183 résultats, dont 7 documents retenus sur le titre ; après lecture intégrale, 1 seul a été inclus dans l'analyse finale.

AGOS

Aucun document n'a été retenu après la recherche.

HHS

Aucun document n'a été retenu après la recherche.

IDSA

Aucun des résultats retrouvés par l'équation de recherche n'a pu être exploité car le site demande une souscription pour accéder au contenu

1.10 Recherche sociétés savantes canadiennes

Public Health Agency of Canada

Les équations de recherche ont retrouvé 414 résultats, dont 20 ont été retenus sur lecture du titre et 2 ont été inclus dans l'analyse finale après lecture intégrale.

SGOC

Aucun document n'a été retenu après la recherche.

GOC

1 seul document a été retenu sur le titre mais exclus ensuite sur lecture intégrale.

1.11 Recherche sociétés savantes néo-zélandaises

IMAC

Les équations de recherche ont retrouvé 42 résultats, dont 6 ont été retenus sur lecture du titre et ensuite exclus sur lecture intégrale.

Ministry of Health

Les équations de recherche ont retrouvé 29 résultats, dont 3 ont été retenus après lecture du titre et 1 a été inclus dans l'analyse finale.

The New Zealand HPV Project

3 documents ont été retenus après la recherche manuelle du site mais ont ensuite été écartés après lecture intégrale.

MEDSAFE

Les équations de recherche ont retrouvé 170 des résultats, dont 6 ont été retenus après lecture du titre mais tous ont été exclus après lecture intégrale.

1.12 Recherche sociétés savantes australiennes

Department of Health

Les équations de recherche ont retrouvé 70 résultats ; 4 documents ont été retenus sur lecture du titre mais écartés après lecture intégrale.

Australian Immunization Handbook

La recherche a retrouvé 1 document exploitable mais il a été abandonné après la lecture intégrale.

NCIRS

À la suite de la recherche effectuée 2 documents ont été sélectionnés sur lecture du titre mais aucun n'a été inclus dans l'analyse finale.

RANZCOG

Les équations de recherche ont trouvé 10 résultats, parmi lesquels 1 document a été initialement sélectionné après lecture du titre ; il a été ensuite exclu sur lecture intégrale.

1.13 Recherche sociétés savantes internationales

FIGO

Les équations de recherche ont retrouvé 292 résultats, dont 2 documents ont été retenus après lecture du titre ; 1 seul été inclus dans l'analyse finale après lecture intégrale.

OMS

À la suite de la recherche effectuée, 10 résultats ont été retenus sur lecture du titre, mais aucun n'a été inclus dans l'analyse finale.

HPV Information Centre

10 documents ont été retenus initialement sur lecture du titre ; tous ont été ensuite exclus après lecture intégrale.

HPVW

Le site contient 87 articles sur le HPV ; après lecture du titre et du résumé, 4 documents ont été sélectionnés mais après lecture intégrale aucun n'a été inclus dans l'analyse finale.

1.14 Recherche revues médicales Prescrire et Exercer

Prescrire

Les équations de recherche ont retrouvé 59 résultats, dont 10 ont été retenus sur lecture du titre et 1 a été inclus dans l'analyse finale.

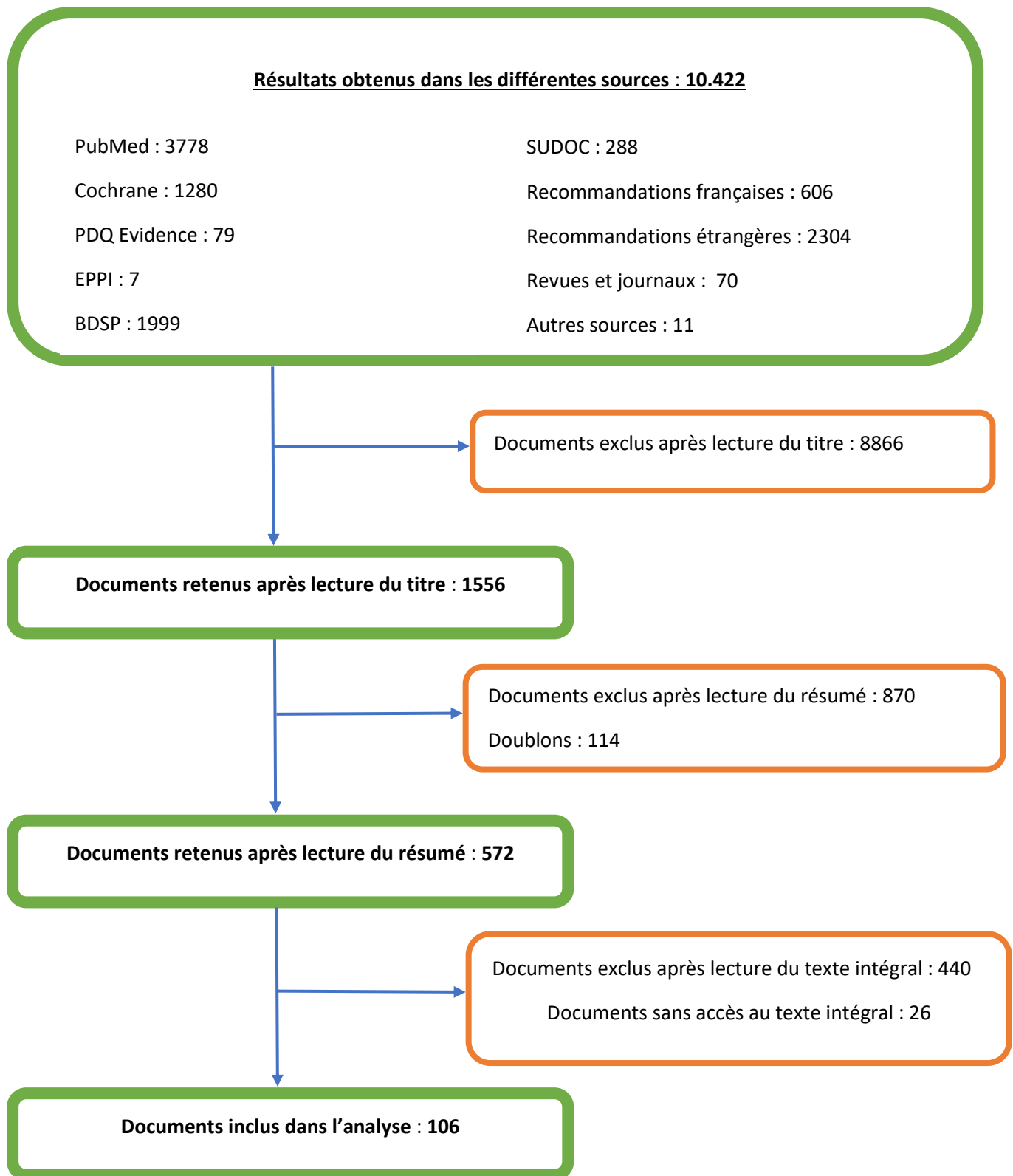
Exercer

Les équations de recherche ont retrouvé 11 articles, dont 1 a été sélectionné sur lecture du titre mais exclu après lecture intégrale.

1.15 Autres sources

La bibliographie de chaque article a été lue et 11 documents supplémentaires ont été inclus dans l'analyse finale.

2. DIAGRAMME DE FLUX



Les raisons pour exclure les articles après lecture intégrale ont été :

- ✚ Les résultats étaient trop éloignés de la question de recherche
- ✚ L'étude était un modèle théorique ou mathématique de type analyse cout-efficacité, car les résultats de ce type d'article sont très pays-dépendants et difficilement applicable à la situation française
- ✚ Les articles rapportaient des analyses intérimaires d'un même essai ; ils ont été lus mais seulement la version finale ou celle avec le suivi le plus long ont été retenues
- ✚ Les essais portaient sur des populations spéciales : VIH-positives, post-transplant, porteuses de maladies auto-immunes, patientes insuffisantes rénales terminales/en dialyse
- ✚ Il s'agissait des résultats « bruts » des essais cliniques (« raw clinical data ») publiées sur les sites dédiés : clinicaltrials.gov, [EU Clinical Trials Register](https://european-clinical-trials-register.europa.eu/)
- ✚ Les analyses portaient sur des sous-groupes déjà inclus dans des études plus larges car il y avait une redondance des données
- ✚ Les études portaient sur des vaccins monovalents
- ✚ Les études étaient incluses dans des méta-analyses, donc risque de redondance des données

3. TABLEAU DES CARACTÉRISTIQUES DES DOCUMENTS SÉLECTIONNÉS

Titre, auteur, date	Base de données	Pays	Financement	Méthode	Evaluation	Résultats détaillées
<p>Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age Adams et al.; Vaccine, 2009 (22)</p>	PubMed	Royaume-Uni	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Reprend les résultats des études réalisées par Harper et al. (23), Villa et al. (24), ainsi que les résultats des essais PATRICIA (25) et FUTURE II (26) :</p> <p>Population incluse : femmes âgées de 15 à 26 ans</p> <p>L'efficacité du vaccin contre l'infection HPV persistante et le CIN2/3 était de 90% pour le vaccin bivalent et de presque 100% pour le quadrivalent chez les femmes HPV naïves (HPV ADN-négatives et séronégatives) ; le taux de séroconversion était de 98% dans pour les deux vaccins</p> <p>Les femmes sexuellement actives étaient soit HPV16/18-naïves soit infectées par une seule de ces souches et pourraient bénéficier de la protection offerte par le vaccin contre les autres souches.</p> <p>Pour les femmes HPV ADN-négatives mais séropositives (infection HPV guérie), l'efficacité du vaccin était de 95% contre les lésions cervicales et les condylomes ; les femmes déjà exposées qui ont éliminé l'infection pourraient bénéficier du vaccin car les anticorps naturels n'offrent pas une protection suffisante et de longue durée</p> <p>Le rattrapage vaccinal des femmes plus âgées pourrait réduire le délai d'apparition des résultats bénéfiques sur la prévalence des néoplasies cervicales, qui serait longue si la vaccination est réservée uniquement aux adolescentes.</p> <p>Pour la plupart des femmes sexuellement actives, la vaccination anti-HPV peut offrir au moins une protection partielle contre les souches vaccinales, voir une protection totale pour celles qui sont HPV ADN -négatives ; pour ces femmes il existe un bénéfice individuel important de la vaccination, même si une prise en charge par les programmes gouvernementaux ne peut pas avoir lieu du fait du mauvais rapport cout-efficacité.</p>
<p>Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-ASo4-adjuvanted vaccine clinical trial programme Angelo et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 (27)</p>	PubMed	Plusieurs pays	GlaxoSmith Kline Vaccines	Analyse combinée des essais cliniques	Pas d'évaluation	<p>Analyse des résultats de 42 essais cliniques randomisés portant sur l'innocuité du vaccin CERVARIX.</p> <p>Suivi : jusqu'à 8.4 ans</p> <p>Population : 31.173 adolescentes et femmes adultes (9-72 ans) ont reçu le vaccin anti-HPV seul, 2166 (9-25 ans) ont reçu le vaccin anti-HPV coadministré avec un autre vaccin et 24.241 (8-68 ans) ont reçu un placebo.</p> <p>96.704 doses de vaccin administrées en total</p> <p>Manifestations post-vaccinales indésirables : 30,8% dans le groupe HPV seul, 29,7% dans le groupe contrôle et 48,1% dans le groupe coadministration ; le plus souvent il s'agissait de céphalées, infections rhinopharyngées et infections sexuellement transmissibles.</p> <p>Effets indésirables sévères : 7,9% dans le groupe HPV seul, 9,3% dans le groupe contrôle, 1,3% dans le groupe coadministration ; le plus souvent : appendicite, fausses couches spontanées, réactions anaphylactiques.</p> <p>Maladies à possible médiation immunitaire : 0,2% dans les trois groupes, sans surrisque détecté chez les femmes immunisées avec HPV seul par rapport aux contrôles pour chaque maladie immunitaire recensée</p> <p>Décès : 25 décès dans les groupes vaccinés (HPV seul ou coadministration) et 20 décès dans le groupe contrôle ; le plus fréquents : suicide, AVP, néoplasies ; 1 seul cas a été considéré comme ayant une relation possible avec la vaccination anti-HPV sans qu'une relation cause-effet puisse être clairement établie</p> <p>Effets sur la grossesse : 10.467 grossesses recensées durant les études, majoritairement dans le groupe 15-25 ans (9521), 875 chez les >26+ ans.</p>

						<p>L'issue la plus fréquente a été la naissance normale (73,9%), suivie des fausses couches (11,2%) et des IVG (6,5%), sans différences significatives entre les 3 groupes.</p> <p>Une analyse par tranches d'âge a été réalisée (9-14 ans, 15-25 ans et >26 ans) : absence de différences significatives entre les groupes</p>
<p>Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial Paavonen et al., The Lancet. 2007 (25)</p>	PubMed	Plusieurs pays	GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin bivalent, ainsi que de la persistance de la réponse immune après son utilisation, à travers un essai randomisé contrôlé et son suivi à long terme (LTFU) = étude PATRICIA</p> <p>Population : 18.644 femmes âgées de 15 à 25 ans à l'exclusion des femmes enceintes ou allaitantes, des femmes ayant des antécédents de maladie cervicale ou de condylomes génitaux ou ayant eu plus de 6 partenaires sexuels.</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (9319 personnes qui ont reçu le vaccin bivalent) et « contrôle » (9325 qui ont reçu le vaccin anti-hépatite A) - en double aveugle - la durée de l'étude initial était de 18 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 3,2 ans - critère de jugement principal : CIN2+ associé aux souches HPV16/18 - critères de jugement secondaires : infection HPV16/18 persistante à 6 mois et 12 mois, CIN1+, associés avec les souches HPV16/18, ainsi que l'immunogénicité et l'innocuité vaccinale - un contrôle gynécologique avec frottis et test HPV ont été faits à Jo/M6/M12/M18 puis tous les ans jusqu'à la fin de l'étude - sérologie réalisée à Jo avant l'administration de la 1^{ère} dose et au M6/M7/M12/M18 puis tous les ans (avec ELISA) - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection ; les effets adverses graves et les grossesses ont été rapportés sur toute la durée de l'étude - l'analyse primaire sur l'efficacité a été réalisée dans la cohorte TVC-E (total-vaccinated-cohort for efficacy) : HPV ADN-négatives à Jo et M6 et séronégatives à Jo, ayant reçu les 3 doses et ayant un suivi adéquat (n=7788 « vaccin » et 7838 « contrôle ») - l'analyse d'immunogénicité a été réalisée sur une cohorte ATP-I (according-to-protocol for immunogenicity) : HPV ADN-négatives à Jo et M6 et séronégatives à Jo, ayant reçu les 3 doses et ayant des sérologies utilisables (n=1095 « vaccin » et 1006 « contrôle ») - dans le LTFU une analyse d'efficacité a été réalisée sur la cohorte TVC (total vaccinated cohort) : ayant reçu au moins une dose de vaccin, quelque que soit leur statut sérologique et ADN HPV à Jo - dans le LTFU, l'efficacité vaccinale a été stratifiée par tranche d'âge : 15-17 ans, 18-20 ans et 21-25 ans <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen des femmes : 20 ans - environ 92% des femmes ont reçu les trois doses de vaccin - 70% des femmes ont été suivies jusqu'au M18 - seulement 3% des femmes dans les deux groupes étaient séropositives et HPV ADN-positives pour l'HPV16 et 1% pour l'HPV18 - environ 10% des femmes dans les deux groupes avaient des frottis anormaux à Jo : ASC-US/LSIL (9%) et HSIL/néoplasie/adénocarcinome (1%) <p>a) Efficacité pour la cohorte TVC-E dans l'étude initial</p> <ul style="list-style-type: none"> -efficacité contre les CIN2+ pour les deux souches vaccinales 16/18 à M18 : 90,4% (IC : 53,4 - 99,3), avec 93,3% (IC : 47 - 99,9) efficacité contre le HPV16 (et 83,3% pour le HPV18 mais qui n'était pas statistiquement significative) -efficacité contre les CIN1+ pour les deux souches vaccinales 16/18 à M18 : 89,2% (IC : 59,4 - 98,5), avec 88,9% (IC : 44,6 - 99,2) efficacité contre le HPV16 et 90,9% (IC : 22,1 - 99,9) efficacité contre le HPV18 - pour les infections persistantes à 6 mois à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 80,4% (IC : 70,4- 87,4) et de 75,9% (IC : 47,7 - 90,2) pour les infections persistantes à 12 mois - il y avait aussi une efficacité contre les infections persistantes à 6 mois avec des souches HPV oncogènes non-vaccinales : 59,9% (IC : 2,6 - 85,2) pour le HPV45, 36,1% (IC : 0,5 - 59,5) pour le HPV31 et 31,6% (IC : 3,5 - 51,9) pour le HPV52
<p>Efficacy of Human Papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer in Young Women: Final Event-Driven Analysis of the Randomized, Double-Blind PATRICIA Trial Apter et al., Clin Vaccine Immunol, 2015 (28)</p>				Suivi d'un essai randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	

						<p>b) Efficacité pour la cohorte TVC-F dans le LTFU (tranche 21-25 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les infections persistantes à 6 mois à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 87,6% (IC : 76,7- 94,1) ; elle était de 49,1% (IC : 28,6 - 64,1) pour les souches HPV31/33/45/51 et de 36,1% (IC : 23,3 - 46,9) quelle que soit la souche HPV oncogène - pour les infections persistantes à 12 mois à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 75,7% (IC : 48,9- 89,7) ; elle était de 59,2% (IC : 29,8 - 77,1) pour les souches HPV31/33/45/51 et de 31,2% (IC : 10,8 - 47,1) quelle que soit la souche HPV oncogène -efficacité contre les CIN1+ pour les deux souches vaccinales HPV16/18: 88,8% (IC : 5 - 98,9), avec 93,6% (IC : 55,9 - 99,9) efficacité contre le HPV16 (et 52,1% pour le HPV18 mais qui n'était pas statistiquement significative) -efficacité contre les CIN2+ pour les deux souches vaccinales HPV16/18 : 100% (IC : 62,9 - 100) - pas d'efficacité statistiquement significative pour les CIN3+ <p>c) Efficacité pour la cohorte TVC dans le LTFU (tranche 21-25 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les infections persistantes à 6 mois à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 42,8% (IC : 30,8- 52,8) ; elle était de 19,9% (IC : 5,1 - 32,3) pour les souches HPV31/33/45/51 et de 14,9% (IC : 6,3 - 22,7) quelle que soit la souche HPV oncogène - pour les infections persistantes à 12 mois à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 31,6% (IC : 12,4- 46,7) ; elle était de 20,3% (IC : 0,1 - 36,5) pour les souches HPV31/33/45/51 et de 12% (IC : 0,5 - 22,2) quelle que soit la souche HPV oncogène - pas d'efficacité statistiquement significative pour les CIN1+/CIN2+/CIN3+ <p>d) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - plus de 99,5% de toutes les femmes dans la cohorte ATP-I avaient montré une séroconversion au M7 - dans le LTFU, toutes les femmes dans le groupe « vaccin » étaient encore séropositives à HPV16/18 au M36 - concernant les GMT, les titres chez les femmes vaccinées étaient de 300 à 200 fois plus hauts que ceux obtenus après une infection ; le pic était atteint à M7 puis il y avait eu une diminution progressive jusqu'à atteindre un plateau vers M18 <p>e) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo surtout en ce qui concerne la douleur (90,5% vs 78%), l'érythème (43,8% vs 27,6%) et l'œdème (42% vs 19,8%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes et les plus fréquentes étaient les céphalées, l'asthénie et les myalgies - 3,5% des femmes dans chaque groupe ont rapporté des effets adverses graves, aucun lié à la vaccination - 1350 grossesses ont été recensées, dont 10% se sont finies par une fausse couche dans le groupe « vaccin » et 7% dans le groupe « contrôle » ; le taux d'anomalies congénitales était de 1% dans les deux groupes - 1 décès a été recensé dans le groupe « vaccin » et 4 dans le groupe « contrôle » sans lien de causalité avec la vaccination anti-HPV <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin bivalent présente une bonne immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 15 à 25 ans - l'efficacité au fil du temps est bonne mais plus basse pour les femmes vaccinées après 21 ans - la persistance de la réponse immune à long terme est très bonne
<p>Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015 Arana et al., Vaccine. 2018 (29)</p>	PubMed	Etats-Unis	Aucun	Étude observationnelle	STROBE : 18/34	<p>Analyse descriptive des effets indésirables après l'administration du vaccin anti-HPV quadrivalent rapportés dans le registre américain de surveillance post-vaccinale VAERS.</p> <p>19.760 signalements entre 2009 et 2015 (pour un nombre de 60.421.220 de doses administrées), dont 11.890 concernant des femmes : 2439 (20%) dans la tranche d'âge 18-26 et 173 (1,5%) chez les > 26 ans</p> <p>10.983 (92.3%) ont été des effets indésirables mineurs : syncope, nausée, céphalée</p> <p>911 (7.7%) ont été des effets indésirables majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fatigue/nausée/vertiges nécessitant une hospitalisation

						<p>- syndrome de Guillain-Barré : 10 cas confirmés</p> <p>- réactions anaphylactiques : 33 cas rapportés, dont 10 probablement en rapport direct avec la vaccination</p> <p>- syndrome douloureux complexe régional : 15 cas rapportés, dont seulement 2 présentant des symptômes au niveau du bras où le vaccin a été administré</p> <p>- insuffisance ovarienne primaire : 17 cas rapportés dont seulement 2 ayant été diagnostiqués par un médecin</p> <p>- syndrome de tachycardie orthostatique posturale : 8 cas recensés</p> <p>- décès : 20 cas recensés, aucun n'étant imputable directement à la vaccination</p> <p>Conclusions : absence des effets adverses nouveaux ou inattendus pendant la période analysée</p>
<p>Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors</p> <p>Arbyn et al., Cochrane Database Syst Rev, 2018 (30)</p>	Cochrane	Belgique, Royaume-Uni	Aucun	Revue systématique	Pas d'évaluation	<p>Objectif : évaluer l'efficacité contre les dysplasies cervicales et les infections à HPV16/18, ainsi que et les risques des vaccins anti-papillomavirus chez les jeunes filles et femmes</p> <p>Population : 73.428 femmes âgées de 15 à 45 ans</p> <p>Méthode :</p> <ul style="list-style-type: none"> - revue de la littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés contrôlés et utilisation de la grille GRADE pour évaluer la qualité des preuves - critères de jugement prises en compte : dysplasies cervicales de haute grade (CIN2+, CIN3+, adénocarcinome in situ) liées aux souches HPV vaccinales ou aux autres souches HPV et effets indésirables graves des vaccins - une analyse en fonction du statut HPV ADN avant la vaccination a été réalisée - des RR (=risk ratios) ont été calculés - les femmes concernées par l'analyse étaient celles qui ont reçu au moins une dose vaccinale <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 26 essais inclus dans plusieurs études : * concernant un vaccin monovalent HPV16 : Koutsky et al.(31), Mao et al.(32), Rowhani-Rahbar et al.(33) * concernant le vaccin bivalent : Konno et al.(34-36), Harper et al.(23,37), GlaxoSmithKline Vaccine Study Group(38), De Carvalho et al.(39), Sow et al. (40), Zhu et al.(41,42), Herrero et al.(43), Ngan et al.(44), Bhatla et al.(45), Kim et al.(46,47), Lim et al. (48), Paavonen et al.(25,49), Lehtinen et al.(50), Szarewski et al.(51), Wacholder et al. (52), Skinner et al. (53) * concernant le vaccin quadrivalent : Yoshikawa et al.(54), Kang et al.(55), Villa et al.(24,56,57), Mugo et al. (58), Garland et al.(59), Munoz et al.(60), FUTURE II Study Group (26,61), Castellsagué et al.(62), Munoz et al.(63) <ul style="list-style-type: none"> - en général, les études avaient un risque bas de biais - la plupart des femmes avaient moins de 26 ans ; seulement 3 études ont inclus des femmes âgées de plus de 25 ans <p>a) Cancer cervical</p> <ul style="list-style-type: none"> - la durée des études ne permettait pas de conclure sur la prévention de la néoplasie cervicale <p>b) Efficacité pour les femmes HPV ADN-négatives à l'inclusion dans les études (quel que soit le génotype HPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduction du risque de dysplasies associés avec HPV16/18 pour les femmes âgées de 15 à 26 ans : RR=0,01, IC=0-0,05 pour le CIN2+ et RR=0,01, IC= 0-0,10 pour le CIN3+, haut niveau de preuve ; pour le AIS, RR= 0,10 IC= 0,01 - 0,82, niveau de preuve modéré - la vaccination anti-HPV réduit le risque de CIN2+ quel que soit la souche HPV, RR= 0,37, IC : 0,25 - 0,55, niveau de preuve élevé ; il y a aussi une réduction des AIS indépendamment du type HPV, avec RR=0,1, IC : 0,01 - 0,76 mais niveau de preuve modéré - concernant la réduction du risque de CIN3+, elle est différente en fonction du vaccin utilisé *RR= 0,08, IC : 0,03 - 0,23 pour le vaccin bivalent, niveau de preuve haut * RR= 0,54, IC : 0,36 - 0,82 pour le vaccin quadrivalent, niveau de preuve modéré

					<p>c) Efficacité pour les femmes HPV16/18 ADN-négatives à l'inclusion dans les études</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduction du risque de dysplasies associés avec HPV16/18 pour les femmes âgées de 15 à 26 ans : RR=0,05, IC=0,03-0,10 pour le CIN2+ ; pour les femmes âgées de plus de 24 ans, la réduction du risque est moins marquée, avec RR=0,30, IC : 0,11-0,81, niveau de preuve modéré - pour le CIN3+ liée aux HPV16/18, RR=0,05, IC= 0,02-0,14, haut niveau de preuve ; pour le AIS lié aux HPV16/18, RR= 0,09 IC= 0,01 – 0,72, niveau de preuve modéré - il y a aussi une efficacité pour les CIN2+ indépendamment du génotype HPV impliqué, avec RR= 0,41, IC : 0,32–0,52 <p>d) Efficacité pour toutes les femmes quel que soit leur statut HPV ADN à l'inclusion dans les études</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduction du risque de dysplasies associés avec HPV16/18 pour les femmes jeunes : RR=0,46, IC=0,37-0,57 pour le CIN2 le CIN3+, haut niveau de preuve ; pour le AIS, RR=0,35, niveau de preuve élevé - en ce qui concerne les dysplasies liées à toutes les souches HPV oncogènes, pour le CIN2+ RR=0,70, IC : 0,58–0,85 et pour le AIS RR=0,32, IC : 0,15–0,67), haut niveau de preuve -l'efficacité contre le CIN3+ dépend du vaccin utilisé : * RR=0,55, IC : 0,43–0,71 pour le vaccin bivalent * RR= 0,81, IC : 0,69–0,96 pour le vaccin quadrivalent - pour les femmes âgées de 24 à 45 ans, il y a des preuves de qualité modérée montrant une absence d'efficacité concernant le CIN2+ lié aux HPV16/18 ou aux autres souches HPV (RR 0,74, IC : 0,52–1,05 et RR 1,04, IC : 0,83–1,30 respectivement) <p>e) Effets adverses graves</p> <ul style="list-style-type: none"> - aucune différence entre les groupes « vaccin » et les groupes « placebo » quel que soit l'âge des femmes : RR= 0,98; IC= 0,92–1,05, niveau de preuve haut - le nombre de décès était généralement bas, mais plus important dans le groupe de femmes plus âgées, sans qu'une tendance quelconque soit évidente et sans lien démontré avec la vaccination <p>f) Effets sur la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour celles qui ont eu une grossesse pendant les études, absence de surrisque de fausse couche (RR =0,88, IC : 0,68–1,14), preuve de haute qualité - les effets sur les anomalies congénitales et la mortalité sont incertaines (RR 1,22, IC : 0,88 – 1,69 et RR 1,12, IC : 0,68 – 1,83, respectivement), preuves de qualité modérée <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il y a des preuves de haute qualité et haute certitude concernant la protection contre les dysplasies de haut grade offerte par les vaccins anti-papillomavirus chez les femmes âgées de 15 à 26 ans - l'effet protecteur est plus marqué pour les lésions associées aux souches HPV vaccinales ; il est également plus important pour les femmes hrHPV ADN-négatives ou HPV16/18 ADN-négatives que pour les femmes sélectionnées sans prendre en compte leur statut HPV - il y a des preuves de qualité modérée concernant la réduction des CIN2+ chez les femmes plus âgées, à condition qu'elles soient HPV16/18 ADN-négatives - absence de surrisque d'effet adverse grave après l'immunisation - le risque des effets négatifs sur la grossesse ne peut pas être écarté, mais il était similaire entre les femmes vaccinées et les groupes « contrôle » en ce qui concerne les fausses couches 	
<p>HPV vaccination in women over 25 years of age: Asian Cervical Cancer Prevention Advisory Board Recommendations Basu et al., J Obstet Gynaecol Res. 2009 (64)</p>	PubMed	Inde, Chine, Singapour	The Asian Cervical Cancer Prevention Advisory Board et GlaxoSmith Kline	Synthèse de recommandations	Pas d'évaluation (pas d'accès à la méthodologie)	<p>Le Groupe Consultatif Asiatique sur la Prévention du Cancer Cervical (ACCPAB) plaide en faveur de l'adoption des mesures préventives contre les infections par HPV, y compris la vaccination, pour les femmes sexuellement actives dans le but de les protéger contre le cancer du col de l'utérus quelle que soit leur âge.</p> <p>La vaccination est recommandée pour toutes les femmes âgées de plus de 25 ans qui n'ont pas encore eu de rapports sexuels. Pour les >25 ans et qui sont sexuellement actives, une vaccination reste possible même sans dépistage préalable du cancer de col de l'utérus (CCU).</p> <p>Si un dépistage a été réalisé et qu'il est négatif, une vaccination doit être proposée ; si le dépistage est positif, la vaccination reste possible après prise en charge des lésions cervicales.</p>

<p>Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection Beachler et al., J Natl Cancer Inst, 2016 (65)</p>	<p>PubMed</p>	<p>Plusieurs pays</p>	<p>National Cancer Institute, US National Institutes of Health Office of Research on Women's Health GlaxoSmith Kline Biologicals</p>	<p>Essai randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD :4/5</p>	<p>Analyse réalisée dans le cadre de l'étude CVT (Costa Rica Vaccine Trial)</p> <p>Objectif : évaluer l'efficacité du vaccin bivalent pour la prévention des infections HPV et des pathologies liées dans des sites extra-cervicaux (anal/oral)</p> <p>Population : femmes âgées de 18 à 25 ans, en bonne santé, non-enceintes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1 :1 dans le groupe « vaccin »(vaccin bivalent) ou « placebo » (vaccin contre l'hépatite A) - en double aveugle - suivi médian : 52,4 mois - les spécimens orales et anales ont été collectées lors de la dernière visite (4^{ème} année de suivi) chez 4186 femmes : 2094 femmes dans le groupe « vaccin » et 2092 femmes dans le groupe « placebo », représentant la « cohorte totale analysée » (l'équivalent de la population ITT dans l'étude initial : pas d'exclusion sur le statut HPV ADN, la sérologie HPV ou le nombre des doses reçues) ; cette cohorte a été divisée en deux sous-groupes : femmes séropositives mais HPV ADN-négatives (35,9%) et femmes HPV ADN-positives quelle que soit leur sérologie (11,2%) - environ 70% des femmes dans les deux groupes étaient âgées de 20 à 25 ans - une « cohorte naïve » de 1919 femmes (équivalent de population ATP dans l'étude initial) a été réalisée en excluant les femmes HPV ADN - positives ou séropositives à Jo et/ou ayant nécessité des traitements cervicaux pour dysplasies pendant la période de suivi post-vaccination : 970 femmes dans le groupe « vaccin » et 949 femmes dans le groupe « placebo » - critère de jugement principal : prévalence de l'infection multisite (cervicale/anale/orale) HPV16/18 4 ans après l'immunisation ; les chiffres de prévalence sont ensuite utilisés pour estimer l'efficacité vaccinale (pas de spécimens anaux et oraux collectées au début de l'étude donc impossible de calculer l'efficacité contre l'infection persistante) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le groupe « vaccin », les femmes ayant une infection cervicale à HPV16/18 avaient moins de chances d'en avoir une au niveau oral/anal que les femmes dans le groupe « contrôle » <p>* Dans la « cohorte totale »</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité vaccinale multisite (cervicale/anale/orale) contre HPV16/18 : 64,8% (IC : 54,8-72,8) 4 ans après l'immunisation ; - l'efficacité vaccinale cervicale : 76,4% (IC : 67-83,5) - l'efficacité vaccinale anale : 62,1% (IC : 47,3-73,1) - pour le sous-groupe des femmes séropositives mais HPV ADN - négatives : efficacité multisite = 57,8% (IC : 34,4-73,4), cervicale = 76,5% (IC : 54,6-88,8), anale = 54,4% (IC : 22,4-73,9) - pour le sous-groupe des femmes ADN HPV-positives au niveau cervical, il n'y avait pas d'efficacité vaccinale multisite ou anale/orale <p>* Dans la « cohorte naïve »</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité vaccinale multisite (cervicale/anale/orale) contre HPV16/18 : 83,5% (IC : 72,1-90,8) 4 ans après l'immunisation ; - l'efficacité vaccinale cervicale : 89,4% (IC : 79-95,2) - l'efficacité vaccinale anale : 85,1% (IC : 68,4-93,8) <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bonne efficacité du vaccin bivalent contre les infections multisite à HPV16/18 chez les femmes non-exposées à ces souches auparavant, ainsi que chez les femmes ayant éliminé l'infection avant la vaccination - la vaccination pourrait être bénéfique pour les femmes même après le début de leur vie sexuelle en leur offrant une protection à tous/quelques sites anatomiques à risque
<p>Clinical Trial and Post-Licensure Safety Profile of a Prophylactic Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1</p>	<p>PubMed</p>	<p>Etats-Unis</p>	<p>Merck Research Laboratories</p>	<p>Synthèse de littérature</p>	<p>Pas d'évaluation</p>	<p>Evaluation de 5 essais contrôlés randomisés portant sur l'innocuité du vaccin GARDASIL, ainsi que des données issues du registre américain de surveillance post-vaccinale VAERS (Vaccine adverse event reporting system) entre 2006 et 2008.</p>

<p>Virus-Like Particle Vaccine Block et al., <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 (66)</p>						<p>21.464 participants (femmes âgées de 9 à 26 ans, hommes adolescents) randomisés dans les essais cliniques, suivis jusqu'à 5.8 ans (médiane : 3.6 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de différence concernant la fréquence des effets adverses graves et des décès entre le groupe vacciné et le groupe placebo - tous les décès dans le groupe vaccination (11) ont été jugés comme n'ayant pas de rapport avec la vaccination (AVP et suicide étant les plus fréquents) - réactions anaphylactiques : 7 dans le groupe vacciné et 2 dans le groupe placebo ; 5 cas parmi le groupe vacciné attribués à des causes non-vaccinales - maladies à possible médiation immunitaire : 2.4% dans les deux groupes <p>Entre 2006 et 2009, 25.000.000 doses administrées et 14.072 signalements recensés dans le VAERS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 93% des cas ont été des manifestations indésirables mineurs - décès : 26 cas confirmés, sans relation avec la vaccination - Guillain-Barré : 12 cas confirmés, association temporelle avec la vaccination, sans association causale démontrable - maladie thrombo-embolique : 31 cas, fréquence plus importante que pour d'autres vaccins mais présence concomitante d'autres facteurs de risque de TVP <p>Conclusion : la vaccination anti-HPV avec le vaccin quadrivalent était généralement bien tolérée.</p>
<p>HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer Bosch et al., <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2016 (67)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Proposition d'élargir la vaccination anti-HPV de routine à toutes les femmes de moins de 30 ans et de faire un au moins un test HPV de dépistage à 30 ans ou plus, dans le but d'accélérer la baisse de l'incidence du cancer cervical.</p> <p>Prend en compte les résultats de deux essais de phase III concernant la vaccination des femmes âgées de jusqu'à 55 ans réalisées par Castellsagué et al. (62) et Skinner et al. (53) (FUTURE III et VIVIANE, respectivement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la protection offerte par la vaccination contre l'infection persistante et ses complications pré-néoplasiques et néoplasiques était très importante pour toutes les femmes qui étaient HPV ADN-négatives pour les souches vaccinales au moment de la vaccination, qu'elles soient séronégatives ou pas. - chez les femmes infectées (HPV ADN-positives), le vaccin offre une protection contre l'infection par les autres souches vaccinales et contre la réinfection par la même souche - chez toutes les femmes incluses dans les deux études (population ITT), la protection vaccinale contre le cancer du col de l'utérus était d'environ 50% <p>Le concept « HPV-FASTER » : vacciner toutes les femmes âgées de 25 à 45 ans (voire 50 ans) et faire un dépistage par le test HPV à celles de 30 ans et plus lors de la même visite médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90-95% des femmes seront HPV ADN-négatives et donc l'efficacité du vaccin sera de l'ordre de 83-90% (similaire à celle observée dans la population PPP dans les essais cités) - les 5 à 10% qui sont HPV ADN positives seraient prises en charge de façon adaptée (poursuite des investigations et/ou traitement si nécessaire), ce qui réduira de 90% le risque de réinfection et de > 90% la mortalité liée au cancer cervical <p>Leurs arguments pour vacciner toutes les femmes sans attendre les résultats des tests HPV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la vaccination des femmes HPV-positives ou ayant une lésion précancéreuse est sans danger - la vaccination n'a pas d'incidence sur le traitement ou le suivi des cas CIN 2+ - il est plus pratique d'administrer la première dose de vaccin et de faire le test HPV lors de la même consultation pour les femmes âgées de > 30 ans - en cas d'infection par un type d'HPV, la vaccination reste efficace contre les autres souches HPV vaccinales, surtout car ces femmes sont à risque accru de développer d'autres cancers ano-génitaux
<p>Effectiveness of HPV vaccination in women reaching screening age in Italy</p>	PubMed	Italie	Istituto Toscano Tumori	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 3/5	<p>L'innocuité du vaccin bivalent mise en évidence dans la même étude a été rapportée par Levi et al. (69)</p> <p>Objectif : évaluation de l'efficacité du vaccin bivalent</p>

Population : 832 femmes âgées de 25 ans domiciliées en Florence et qui consultaient pour leur premier frottis de dépistage après avoir reçu une lettre d'invitation

Méthodes :

- randomisation simple 1 : 2 des femmes qui avaient répondu entre avril 2010 et décembre 2011 : 271 dans le groupe « vaccin » (frottis + Cervarix) et 561 dans le groupe « contrôle » (frottis seulement)
- 82,3% (n=223) et 76,6% (n=430) des femmes dans le groupe « vaccin » et « contrôle » ont été suivies jusqu'à M30
- inclusion de toutes les femmes quel que soit leur expérience sexuelle
- un frottis avec test HPV et une sérologie ont été réalisés pour les femmes dans le groupe « vaccin » à Jo et M30 ; pour les femmes dans le groupe « contrôle » seulement des frottis ont été réalisés
- analyses réalisées sur 3 groupes :
 - * toutes les femmes vaccinées quel que soit leur statut HPV à Jo
 - * femmes vaccinées + ADN HPV16/18-négatives à Jo
 - * femmes vaccinées + ADN HPV-négatives à Jo pour toutes les souches HPV oncogènes

Résultats :

- dans le groupe « vaccin », 20,8% (n=54) des femmes avaient des infections hrHPV et parmi elles, 19 avaient des co-infections (minimum 2 souches hrHPV) ; la souche HPV la plus fréquente était le HPV16

a) Toutes les femmes vaccinées quel que soit leur statut HPV ADN à Jo

- une réduction statistiquement significative post-vaccination a été observée concernant les infections prévalentes composites à HPV31/33/45 (6,5% dans « contrôle » vs 2,1% dans « vaccin », $p=0,02$), ainsi que pour celles aux HPV16/18/31/33/45 (12,8% vs 5,3%, $p < 0,01$ et aux HPV16/18/31/33/45/52/58/39 (16,7% vs 9,6%, $p=0,02$)
- pas de réduction significative statistiquement pour les souches HPV16 ou HPV18 analysées à part
- absence de réduction statistiquement significative pour les taux des frottis anormaux entre le groupe « vaccin » et le groupe « contrôle »

b) Femmes vaccinées et HPV16/18 ADN-négatives à Jo

- réduction statistiquement significatives des infections prévalentes à tous les souches hrHPV (21,4% dans le groupe « contrôle » vs 12% dans le groupe « vaccin », $p < 0,01$), ainsi que la souche HPV16 seule (6,7% vs 0,6%, $p < 0,01$), les souches HPV31/33/45 (6,5% vs 1,7%, $p=0,02$), les souches HPV16/18/31/33/45 (12,8% vs 2,3%, $p < 0,01$) et les souches HPV16/18/31/33/45/52/58/39 (16,7% vs 6,3%, $p < 0,01$)
- absence de réduction statistiquement significative pour les taux des frottis anormaux entre le groupe « vaccin » et le groupe « contrôle »

c) Femmes vaccinées et HPV ADN-négatives à Jo pour toutes les souches HPV oncogènes

- réduction statistiquement significatives des infections prévalentes à tous les souches hrHPV (21,4% dans le groupe « contrôle » vs 7,1% dans le groupe « vaccin », $p < 0,01$), ainsi que la souche HPV16 seule (6,7% vs 0%, $p < 0,01$), les souches HPV31/33/45 (6,5% vs 0%, $p < 0,01$), les souches HPV16/18/31/33/45 (12,8% vs 2,3%, $p < 0,01$) et les souches HPV16/18/31/33/45/52/58/39 (16,7% vs 3,9%, $p < 0,01$)
- absence de réduction statistiquement significative pour les taux des frottis anormaux entre le groupe « vaccin » et le groupe « contrôle »

d) Sérologie avant et après la vaccination dans le groupe « vaccin »

- à Jo, 52% des femmes dans le groupe « vaccin » étaient séropositives à au moins une souche HPV, le plus souvent HPV6/16/39/58
- après vaccination, la séroconversion pour le HPV16 était de 100% et pour le HPV18 de 98,8%
- les taux d'anticorps anti-HPV16/18 à M30 étaient hautes chez les femmes ayant eu une séroconversion après vaccination

Conclusions :

- le vaccin bivalent semble efficace pour les femmes âgées de 25 ans si elles sont HPV16/18 négatives au moment de la vaccination
- le vaccin bivalent semble offrir une protection croisée contre les HPV31/33/45
- bonne immunogénicité après vaccination et persistance de la réponse immunitaire à M30
- la réalisation d'un test HPV avant la vaccination pourrait sélectionner les femmes qui auraient le plus des bénéfices

<p>HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives Castellsagué et al., Gynecol Oncol. 2009 (70)</p>	<p>PubMed</p>	<p>Espagne, Allemagne</p>	<p>GlaxoSmith Kline Biologicals</p>	<p>Synthèse de la littérature</p>	<p>Pas d'évaluation</p>	<p>Le risque d'acquérir une nouvelle infection HPV est maximal chez les femmes âgées de 20 à 30 ans et diminue avec l'âge, mais il reste néanmoins important pour toutes les femmes ayant une activité sexuelle qu'elle que soit leur âge.</p> <p>Plusieurs études montrent que 5 à 15% des femmes adultes sexuellement actives sont infectées par une nouvelle souche HPV oncogénique chaque année, dont 1 à 2% par le HPV 16/18.</p> <p>Le risque d'avoir une infection HPV persistante et de développer des dysplasies de haut grade et des néoplasies augmente avec l'âge.</p> <p>Les anticorps naturellement acquis après une infection sont détectés chez seulement 50% des femmes et ont généralement un faible taux. En plus, la durée de protection offerte est courte : des études ont montré que les femmes séropositives avaient le même risque d'infection que les femmes séronégatives après 5 à 7 ans de suivi.</p> <p>L'étude initial de Schwarz et al. (71) sur des femmes âgées de 15 à 55 ans montrait une bonne immunogénicité même pour les cas les plus âgées, avec un taux d'anticorps au moins 8 fois supérieur à celui observé après une infection. Le profil de sécurité et de tolérance était également très bon.</p> <p>L'essai de Munoz et al. (63) sur des femmes de 24-45 ans montre une efficacité de 83% contre l'infection ou les dysplasies liées à l'HPV 16/18 dans la population per-protocole. L'analyse en intention-de-traiter montre une efficacité moindre car ces femmes ont déjà une infection HPV persistante ou des dysplasies, mais peuvent quand même bénéficier de la protection contre les souches de HPV vaccinales pour lesquelles elles sont naïves.</p> <p>Les auteurs considèrent que le dépistage HPV par PCR ADN avant la vaccination est trop coûteux et peu pratique, parce que seulement 1% des femmes ont une co-infection HPV16/18 et n'auront aucun bénéfice à la suite de la vaccination.</p> <p>Les auteurs concluent aussi qu'un rattrapage vaccinal des femmes âgées de plus de 25 ans ne peut pas être financé par les autorités publiques à cause d'un mauvais rapport cout-efficacité mais qu'une vaccination individuelle auto-financée doit être évoquée avec elles. Si les ressources des différents pays le permettent, le financement public d'un rattrapage vaccinal des jeunes de moins de 25 ans est indiqué.</p>
<p>Using risk factors to predict human papillomavirus infection: Implications for targeted vaccination strategies in young adult women Dempsey et al., Vaccine. 2008 (72)</p>	<p>PubMed</p>	<p>États-Unis</p>	<p>Ambulatory Pediatric Association Young Investigator Grant</p>	<p>Étude observationnelle</p>	<p>STROBE : 21/34</p>	<p>Objectif : évaluation de la faisabilité d'une vaccination anti-HPV ciblée chez les jeunes femmes, en utilisant des facteurs de risque</p> <p>Population : 3276 femmes âgées de plus de 18 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypothèse : les facteurs de risque d'infection par le HPV pourraient être utilisées pour sélectionner les femmes qui auront le plus de bénéfices après une vaccination anti-HPV - utilisation des données d'une étude longitudinale sur la santé des adolescents et jeunes adultes ; parmi ces personnes, un test HPV urinaire avait été fait chez des jeunes femmes âgées de plus de 18 ans et qui étaient sexuellement actives -critère de jugement principal : positivité du test HPV pour les souches HPV6/11/16/18 -critère de jugement secondaire : positivité pour d'autres souches HPV - évaluation de 6 facteurs de risque associées avec l'acquisition d'une infection HPV/d'une maladie liée à l'HPV : * avoir un partenaire sexuel masculin âgé d'au moins 2 ans de plus que la femme * avoir plus de 3 partenaires sexuels * avoir eu un nouveau partenaire sexuel au cours de l'année précédente * avoir utilisé des drogues (marijuana, cocaïne, etc.) au cours de l'année précédente * avoir eu des relations sexuelles sous l'influence de l'alcool * ne pas avoir été mariée <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la plupart des femmes incluses avaient entre 19 et 24 ans - 9,4% étaient positives pour au moins une des 4 souches HPV vaccinales ; seulement 0,4% des femmes étaient infectées par 2 souches vaccinales et aucune n'était infectée par les 4 souches

						<p>- parmi les facteurs de risque considérés, le plus rare (14%) était le fait d'avoir des relations sexuelles sous l'influence de l'alcool et le plus fréquent (72%) était d'avoir un partenaire sexuel plus âgé</p> <p>- les facteurs de risque significativement associés avec le risque d'avoir une infection HPV avec une souche vaccinale étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> * partenaire sexuel plus âgé (OR : 2,64, IC : 1,75-3,98, p<0,0001), * >3 partenaires sexuels (OR : 2,13, IC : 1,52-3,00, p<0,0001), * avoir un nouveau partenaire sexuel dans l'année précédente (OR : 2,49, IC : 1,72-3,61, p<0,0001) * l'utilisation des drogues (OR : 1,65, IC : 1,22-2,22, p=0,001) <p>- la même analyse associée à des covariables (âge, race, éducation, revenus) a rendu les mêmes résultats sauf pour la consommation des drogues qui n'était plus statistiquement significative</p> <p>- concernant le nombre de facteurs de risque présents, malgré le fait que le risque d'avoir une infection HPV était maximal chez les femmes ayant 5 ou 6 FDR, même le fait d'en avoir seulement 2 augmentait jusqu'au 7 fois le risque d'une infection HPV</p> <p>- toutefois, l'analyse ROC ne montrait pas de seuil dans le nombre de facteurs de risque qui pourrait permettre de prédire le risque d'avoir une infection HPV</p> <p>- la vaccination basée sur les facteurs de risque pourrait empêcher des femmes qui auront des bénéfices d'être immunisées : 95% des femmes qui avaient rapporté un partenaire sexuel plus âgé n'avaient pas d'infection HPV au moment de l'étude ; des résultats similaires ont été mis en évidence pour les autres facteurs de risque</p> <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cibler la vaccination anti-HPV chez les jeunes femmes sexuellement actives sur des facteurs de risque comportementaux n'est pas une stratégie efficace - tous les femmes âgées de moins de 26 ans devraient être vaccinées
<p>Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years Einstein et al., Hum Vaccin. 2009 (73)</p>	PubMed	États-Unis	GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD: 5/5	<p>Objectifs : comparer l'immunogénicité et de l'innocuité des vaccins bivalent et quadrivalent, ainsi que la persistance de la réponse immunitaire à travers un essai randomisé contrôlé et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 1106 femmes âgées de 18 à 45 ans, à l'exclusion des femmes enceintes ou allaitantes, des femmes ayant des antécédents de dysplasie cervicale, de maladie auto-immune ou prenant un traitement immunomodulateur</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stratification des participantes dans 3 tranches d'âge : 18-26 ans (37,7%), 27-35 ans (32,2%) et 36-45 ans (30,1%) et randomisation 1 : 1 dans le groupe « Cervarix » ou le groupe « Gardasil » - en double aveugle - la durée de l'étude initial était de 7 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 5 ans - critère de jugement principal : réponse sérologique par induction des anticorps contre le HPV16/18 après l'administration de 3 doses de vaccin bivalent ou quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans pour l'étude initiale et la persistance de la réponse immunitaire à 5 ans pour le LTFU -critères de jugement secondaires : la réponse sérologique à M7 parmi les deux groupes pour les femmes âgées de 27 à 45 ans - anticorps mesurés en utilisant le PBNA (pseudovirion-based neutralization assay) pour les deux vaccins - sérologie réalisée à Jo, M6/M7/M12/M18/M24/M48/M60 - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection ; les EI graves et les grossesses ont été recensés pendant toute la période de l'étude - l'analyse initiale sur l'immunogénicité a été réalisée sur la population ATP (according to protocol) : HPV ADN-négatives et séronégatives à Jo, ayant reçu les 3 doses et ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection (n=370 « Cervarix », n=364 « Gardasil ») - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi adéquat (population TVC = total vaccinated cohort) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 920 (83%) des participantes ont reçu les trois doses et ont été suivies jusqu'au M7 dans l'étude initiale ; 421 d'entre elles ont été suivies jusqu'au 5 ans dans le LTFU - à Jo, environ 75 % des femmes incluses dans l'étude étaient séronégatives pour le HPV16 et 88% pour le HPV18, tous âges confondus - âge moyenne des femmes : 30,5 ans
<p>Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV 6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial Einstein et al., Hum Vaccines Immunother. 2014 (74)</p>				Suivi d'un essai randomisé contrôlé	JADAD: 5/5	

					<p>a) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de séroconversion à M7 était de 100% pour toutes les femmes dans la cohorte ATP, à l'exception des 2 femmes âgées de 27 à 35 ans dans le groupe « Gardasil » (absence de séroconversion pour le HPV18) - concernant les GMT, les titres ont atteint le pic à M7 pour toutes les tranches d'âge quel que soit le vaccin utilisé, mais les valeurs absolues étaient plus élevées dans le groupe « Cervarix » par rapport au « Gardasil » dans toutes les tranches d'âge <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - les effets indésirables locaux étaient plus fréquents dans le groupe « Cervarix » (95,5%) que dans le groupe « Gardasil » (85,1%), notamment la douleur (92,9% vs 71,6%), l'érythème (44,3% vs 25,6%) et l'œdème (36,5% vs 21,8%) - les effets indésirables généraux le plus rapportés étaient l'asthénie, la céphalée et la myalgie, plus fréquents dans le groupe « Cervarix » - les EI graves ont été similaires parmi les deux groupes : 8% « Cervarix » et 6,7 % « Gardasil » ; les plus fréquents étant la dépression, l'hypertension et l'hypothyroïdisme - seulement 2 EI grave ont été considérés comme potentiellement en rapport avec la vaccination : une crise tonico-clonique après la 3^{ème} dose de Cervarix et une fausse couche 47 jours après la 1^{ère} dose de Gardasil - 1,3% des femmes dans le groupe « Cervarix » et 2,4% dans le groupe « Gardasil » ont eu un diagnostic de maladie auto-immune pendant le suivi (surtout hypothyroïdie), considérés sans rapport avec la vaccination -172 grossesses ont été recensées, dont environ 72% se sont finies par la délivrance d'un enfant vivant, 15% par une fausse couches et 5% par une IVG - 1 décès a été enregistré: carcinome rénal métastatique, sans rapport avec la vaccination <p>c) Persistance de la réponse immune à M6o</p> <ul style="list-style-type: none"> -parmi les personnes ayant participé au LTFU, 421 étaient dans la cohorte TVC et 315 dans la cohorte ATP (159 « Cervarix » et « 156 « Gardasil ») -les taux de séropositivité générales restaient hauts pour le HPV 16 dans les deux groupes (>95%) quelle que soit la tranche d'âge - pour le HPV 18, le taux était > 98% dans le groupe Cervarix pour toutes les tranches d'âge mais était plus bas dans le groupe « Gardasil » : 76,9% pour les 18-26 ans, 61,1% pour les 27-35 ans et 74,5% pour les 36-45 ans - concernant les GMT, après un pic à M7 et un déclin progressif, un plateau était atteint vers M18-M24 ; les valeurs suivant la vaccination avec Cervarix restaient plus élevées que celles après Gardasil pour le HPV16 (entre 7,8 et 2,3 fois plus hautes, en fonction des tranches d'âge) et le HPV18(entre 12,1 et 7,8 fois plus) - les GMT post-vaccinales pour le HPV16 étaient beaucoup plus importantes que ceux obtenus après une infection naturelle quel que soit le vaccin utilisé ou l'âge des participantes ; pour le HPV18, les GMT induits par Cervarix sont restés au-dessus des valeurs associées à l'infection naturelle, alors que les GMT induits par Gardasil sont tombées en dessous de ce seuil - un modèle mathématique pour calculer la persistance de la réponse immune à 20 ans a été également réalisé ; il estimait que les anticorps anti-HPV16 obtenus après la vaccination bivalente ou quadrivalente resteraient au-dessus des taux naturellement acquis pour toutes les femmes dans toutes les tranches d'âge, mais que les anticorps anti-HPV18 allaient descendre en dessous de ces taux chez les femmes vaccinées par Gardasil - les GMT prédits à 20 ans après la vaccination par Cervarix restaient plus importants que ceux prédits pour Gardasil dans toutes les tranches d'âge <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les vaccins bivalent et quadrivalent présentent une bonne immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 18 à 45 ans ; la réponse immunitaire semble plus marquée après administration du Cervarix durant toute la période de suivi - la persistance de la réponse immune est bonne et le modèle mathématique prédit qu'elle serait encore présente 20 ans après la première dose de vaccin, surtout chez les femmes vaccinées avec Cervarix
--	--	--	--	--	---

<p>Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy Faber et al., Vaccine. 2019 (75)</p>	PubMed	Danemark	The Mermaid project (Mermaid II)	Étude observationnelle (étude de cohortes)	STROBE : 25/34	<p>Etude de population sur les effets adverses de l'administration involontaire du vaccin anti-HPV quadrivalent chez les femmes enceintes (fausse couches, mort-né, grossesse ectopique ou molaire, mortalité infantile)</p> <p>Concerne toutes les grossesses recensées en Danemark entre 2006 et 2014 chez des femmes nées entre 1975 et 1992</p> <p>Période d'exposition : 4 semaines avant le début de la grossesse jusqu'à l'interruption de la grossesse en cas d'IVG, IMG ou fausse couche et jusqu'à la naissance pour la mortalité périnatale</p> <p>522.705 grossesses incluses dans l'analyse : 479.298 chez des femmes non-vaccinées, 7.487 chez des femmes qui ont reçu au moins une dose pendant la grossesse et 35.920 chez des femmes vaccinées uniquement avant le début de la grossesse</p> <p>Médiane d'âge des femmes exposées : 25,5 ans et des femmes non-exposées : 28,5</p> <p>Pourcentage des fausses couches : entre 1,1% et 1,6% chez les non-exposées versus 0,8% à 1,1% chez les exposées. Pas de différence significative en fonction du nombre des doses reçues chez les vaccinées.</p> <p>Pourcentage des enfants mort-nés : 0,31% chez les femmes non-exposées et 0,29% chez les femmes exposées</p> <p>Pourcentage de mortalité infantile : 0,25% chez les femmes non-exposées et 0,23% chez les femmes exposées</p> <p>La vaccination contre le HPV n'est pas recommandée pendant la grossesse mais en cas d'exposition involontaire les données de sécurité sont rassurantes.</p>
<p>Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink Gee et al., Vaccine. 2017 (76)</p>	PubMed	États-Unis	Centers for Disease Control and Prevention	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 19/34	<p>Aux Etats-Unis, le vaccin anti-HPV est recommandé pour toutes les filles et les femmes âgées de 11 à 26 ans. Le vaccin utilisé est quasi-toujours le quadrivalent et les données du VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) ne montre pas de surrisque de Guillain-Barré après immunisation.</p> <p>Le Vaccine Data Safety Link est une collaboration entre le CDC (Centers for Disease Control) et plusieurs services de santé impliqués dans la surveillance post-homologation des vaccins. Cette étude décrit les données recensées par le VDS entre 2006 et 2015 concernant les cas de Guillain-Barré survenues après vaccination par qHPV.</p> <p>Population : tous les personnes (hommes et femmes) ayant reçu le vaccin quadrivalent entre aout 2006 et décembre 2015.</p> <p>Intervalle de survenue de l'effet adverse : 1 à 42 jours après l'immunisation</p> <p>Nombre des doses administrées : 2.773.185, dont 1.900.370 chez des femmes</p> <p>7 cas potentiels décrits, 4 chez des femmes et 3 chez des hommes ; après vérification des dossiers médicaux des 7 cas, seulement 1 a été confirmé comme étant un syndrome de Guillain-Barré, chez un homme.</p> <p>L'incidence d'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré dans les 42 jours suivant une immunisation par le vaccin anti-HPV quadrivalent chez les deux sexes est de 0,36 cas per un million des doses, ce qui est similaire au taux généralement attendu dans la population non-exposée.</p>
<p>HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature Genovese et al., J Prev Med Hyg. 2018 (77)</p>	PubMed	Italie	Aucun	Revue systématique et méta-analyse	R-AMSTAR : 32/44 PRISMA :20/27	<p>Objectif : établir ou non un rapport de causalité entre l'immunisation par le vaccin anti-HPV bivalent ou quadrivalent et l'apparition des maladies auto-immunes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - revue systématique pour identifier tous les essais cliniques qui explorait la relation entre la vaccination anti-HPV et les maladies auto-immunes - interrogation des principales bases des données : PubMed, Sciverse Scopus, Web of knowledge et Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials par deux chercheurs indépendants - évaluation de la qualité des études avec l'échelle de Jadad

						<p>- extraction des données concernant le nombre de personnes ayant développé une maladie auto-immune dans le groupe vaccin et le groupe placebo et calcul du odds ratio (OR) et de l'intervalle de confiance (IC)</p> <p>- utilisation d'un modèle à effets aléatoires pour combiner statistiquement les données, ainsi que les test I2 et Q Cochran pour évaluer l'hétérogénéité des études incluses ; une méta-analyse a été réalisée ensuite</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 études ont été sélectionnées pour être incluses dans la méta-analyse : Geier et al.(78), Verstraetena et al. (79), Block et al. (66), Grimaldi-Bensouda et al. (80), Angelo et al. (27) et Willame et al.(81) - 3 sur le vaccin bivalent, 3 sur le quadrivalent - qualité méthodologique satisfaisante pour les études sélectionnées sauf celle de Geier et Verstraetena, où les informations concernant la randomisation et l'insu étaient manquantes - 492.109 personnes âgées de 9 à 26 ans, dont 243.289 dans le groupe vaccin et 248.820 dans le groupe contrôle - les pathologies auto-immunes les plus fréquentes étaient d'origine musculosquelettiques (LED), neurologiques et endocrinologiques (thyroïdites) - les résultats de la méta-analyse démontraient que ces maladies n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe vaccin que dans le groupe contrôle : OR = 1,038 pour un IC : 0,689-1,562 - le test Cochran Q et Higgins montraient beaucoup d'hétérogénéité entre les différentes études - l'analyse du graphique en forêt montre que toutes les études concluent à une absence de surrisque, à l'exception de l'étude de Geier, ou le OR était de 2,186 pour un IC entre 1,757 et 2,720 ; la rigueur méthodologique de l'étude est néanmoins très douteuse (Jadad=0) <p>Conclusion : absence de relation de causalité entre l'utilisation des vaccins anti-HPV bivalent et quadrivalent et l'apparition des maladies auto-immunes identifiée dans cette méta-analyse. Il est impératif d'informer correctement la population concernée par ces vaccins pour améliorer la couverture vaccinale nationale et internationale.</p>
<p>Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population</p> <p>Giuliano et al., Gynecol Oncol. 2019 (82)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Merck Sharp & Dohme Corp.	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Objectifs : évaluation de l'efficacité du vaccin nonavalent sur l'infection HPV persistante et les dysplasies de haut grade résultantes, par rapport à une cohorte placebo utilisée dans les études FUTURE I et II</p> <p>Population : 14.215 femmes âgées de 16 à 26 ans pour l'étude gvHPV et 17.600 femmes des mêmes âges pour les deux études sur le qHPV, à l'exclusion des femmes ayant des antécédents de frottis anormal ou de dysplasie cervicale et ayant plus de 4 partenaires sexuels</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour des raisons éthiques, l'étude phare sur le vaccin nonavalent a été réalisée contre le vaccin quadrivalent et non contre placebo, donc son efficacité absolue par rapport à toutes les souches vaccinales n'a pas été évaluée - pour palier à ce problème, les résultats obtenues dans le groupe « gvHPV » sur le vaccin nonavalent rapportés par Joura et al. (83) ont été comparés avec le groupe « placebo » dans les essais FUTURE I (84) et FUTURE II (26) - la méthodologie des 3 études était similaire - 7106 femmes ont reçu le vaccin nonavalent et 8812 faisaient partie du groupe « placebo » - critères de jugement principaux : maladies cervicales, vaginales et vulvaires de haut grade liées aux HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 (comprenant les dysplasies et néoplasies cervicales, vulvaires et vaginales) - un frottis avec test HPV a été réalisé à J0, M7 puis tous les 6-12 mois jusqu'à la fin de l'étude - l'analyse l'efficacité a été réalisée sur la population mITT(=modified intention to treat), qui comprenait toutes les participantes ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour qui il y avait au moins une mesure de l'efficacité pour un des critères de jugement, quel que soit leur statut HPV (infectées et non-infectées) ; - une autre analyse a été réalisées sur le sous-groupe de femmes qui étaient ADN HPV-négatives pour 14 souches HPV à J0 (n = 4365 gvHPV et 5887 placebo) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> -âge moyenne des femmes : 21,9 ans

					<p>- la plupart des participantes étaient HV ADN-négatives pour les 4 souches qHPV (environ 84%), les 5 nouvelles souches dans le gvHPV (environ 83%) et toutes les souches dans le gvHPV (environ 73%)</p> <p>- seulement 2 femmes étaient positives pour tous les HPV dans le vaccin quadrivalent et aucune n'était positive pour toutes les souches dans le nonavalent</p> <p>a) Efficacité dans la population HPV ADN-négative pour 14 HPV à Jo</p> <p>- l'efficacité a été estimée sur la réduction du risque de maladie en utilisant le gvHPV par rapport au placebo</p> <p>- pour la maladie cervicale liée aux 9 souches vaccinales, la réduction du risque était de 98,4% (IC : 96 - 99,5) quelle que soit la gravité de la pathologie</p> <p>- pour les néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN2+), l'efficacité était de 98,2% (IC : 93,6 - 99,7) quel que soit le génotype HPV vaccinal</p> <p>- la réduction de la maladie vulvaire/vaginale générale était de 94,9% (IC : 90,4-97,5), la réduction des condylomes était de 94,3% (IC : 89-97,6) et la réduction des dysplasies vulvaires/vaginales de haut grade était de 100% (IC : 85,7- 100)</p> <p>- la nécessité d'une biopsie cervicale pour des lésions liées aux 9 souches vaccinales a été réduite de 95,1% (IC : 92,6-97) et la conisation de 97,8% (IC : 93,4-99,4)</p> <p>b) Efficacité dans la population mITT</p> <p>- pour la maladie cervicale générale liée aux HPV6/11/16/18, la réduction chez les femmes HPV ADN-négatives pour les 9 souches vaccinales était de 99% et de 100% en ce qui concerne les CIN ; pour les souches HPV31/33/45/52/58, la réduction pour la maladie générale était de 96,9% et pour les CIN de 95,3%</p> <p>- l'incidence de la maladie cervicale liée aux souches HPV31/33/45/52/58 était fortement réduite chez les femmes HPV ADN - positives pour HPV6/11/16/18 (95,1%)</p> <p>- la maladie cervicale liée aux souches HPV6/11/16/18 était aussi très réduite chez les femmes ADN HPV-positives pour les autres 5 souches vaccinales : 97,4%</p> <p>Conclusions :</p> <p>- confirmation de l'efficacité concernant les HPV31/33/45/52/58 déjà mise en évidence dans l'étude phare</p> <p>- très bonne efficacité contre les HPV6/11/16/18 comparée au placebo</p> <p>- pour les femmes HPV ADN-positives pour une souche avant la vaccination, l'efficacité reste haute contre les autres souches vaccinales</p> <p>- la plupart des femmes sexuellement actives avec une infection HPV sont positives à seulement une ou deux souches et restent donc susceptibles à des nouvelles infections qui pourraient être enrayerées par la vaccination nonavalente</p>
<p>Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States Grant et al., Vaccine. 2011 (85)</p>	PubMed	États-Unis	Aucun	Article de revue	<p>Pas d'évaluation</p> <p>Reprend les résultats de l'essai FUTURE III (62) : immunisation des femmes âgées de 25 à 45 ans avec le vaccin quadrivalent, qui montre une efficacité vaccinale de 88,7% contre les lésions génitales externes et les CIN liées aux HPV6/11/16/18 dans la population per-protocole (PPP). L'immunogénicité était très bonne aussi, avec des taux de séroconversion > 97% pour toutes les souches vaccinales.</p> <p>Reprend aussi l'étude réalisé par Schwarz et al. (71) (une partie de l'essai VIVIANE qui au moment de la rédaction de ce texte était encore en cours) sur l'immunogénicité du vaccin bivalent chez les femmes âgées de 15 à 55 ans, qui était très bonne même chez les femmes les plus âgées.</p> <p>La prévalence des infections à HPV dans la population américaine était de 26,8% chez les femmes de 14 à 59 ans ; la prévalence la plus haute était mise en évidence dans la tranche 20-24 ans (44,8%). Malgré le fait que la prévalence HPV tous types confondus était haute, la prévalence de souches vaccinales était de seulement 3,4%.</p> <p>Une infection par HPV de haut risque détectée chez les femmes de plus de 30 ans est plus souvent une infection persistante par rapport aux femmes plus jeunes. Toutefois, des études ont montré que la durée de persistance après une nouvelle infection par HPV est similaire parmi les femmes âgées de <20 à 50+ ans ; une autre étude n'a pas retrouvé de différence entre le risque de progression d'une infection hrHPV persistante vers CIN2/3 chez les femmes de 34+ ans par rapport aux femmes de 18-33 ans.</p>

						<p>Les anticorps naturels développés après la clairance spontanée d'une infection à HPV ne semblent pas offrir une protection durable contre la réinfection par la même souche virale en cas d'exposition à risque (lors d'un nouveau partenaire sexuel).</p> <p>Le rapport cout-efficacité de la vaccination des femmes adulte est plutôt mauvais, mais très variable en fonction des modèles proposés ; toutefois, l'extension de la vaccination de routine chez ces femmes ne semble pas avoir des bénéfices en termes de santé publique.</p> <p>L'acceptabilité de la vaccination anti-HPV est bonne dans la population des femmes adultes, influencée par les connaissances sur l'HPV et les recommandations faites par leur médecin.</p> <p>Les auteurs concluent qu'il est évident que certaines femmes adultes auront des bénéfices à être vaccinées contre le HPV mais qu'au moment de l'écriture de cet article il était difficile de déterminer les critères pour la sélection de ces femmes.</p>
<p>Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance Grimaldi-Bensouda et al., J Autoimmun. 2017 (86)</p>	PubMed	France	GlaxoSmith Kline Biologicals SA	Étude observationnelle (étude cas-témoin)	STROBE : 24/34	<p>Objectif : évaluation du risque de maladie auto-immune après l'utilisation du vaccin anti-HPV</p> <p>Population : femmes âgées de 11 - 26 ans vivant en France et ayant eu une vaccination anti-HPV entre avril 2008 et octobre 2014</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude cas-témoin, 4 témoins : 1 cas - 6 maladies auto-immunes prises en compte pour les cas : diabète de type I, démyélinisation centrale/sclérose en plaques, connectivites (LED, arthrite juvénile, arthrite rhumatoïde etc.), syndrome de Guillain-Barré, thyroïdite auto-immune et purpura thrombocytopénique idiopathique - les antécédents de vaccination anti-HPV ont pu être confirmés pour 92% des cas et pour 95% des témoins - les délais entre la vaccination (quelle que soit la dose) et l'apparition de la maladie ont été définis comme étant de 2 mois pour le Guillain-Barré, 6 mois pour le purpura et 24 mois pour les autres - des facteurs de confusion ont été pris en compte : âge, antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune, contraception oestro-progestative, autres vaccinations - analyse multivariée par régression logistique, avec obtention des OR (odds ratio) et IC 95% (intervalle de confiance) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 478 cas certains et 32 cas possible, ainsi que 1953 témoins correspondants - âge moyen des cas : 20,1 ans - 95,3% des participantes ont été vaccinées avec le vaccin quadrivalent - 10,9% des cas et 22,5% des témoins ont été exposées à la vaccination anti-HPV ; OR : 0,58 (IC : (0,41-0,83) pour toutes les maladies auto-immunes confondues - pour la thyroïdite auto-immune et la sclérose en plaques, un effet protecteur du vaccin semble être présent, OR : 0,35 (IC : 0,13-0,92) et 0,31 (IC : 0,13-0,73) respectivement - pour les connectivites (OR : 0,84 (IC : 0,41-1,73) et le diabète de type I (OR : 0,61 (IC : 0,32-1,17) il existe aussi un effet protecteur mis en évidence mais qui n'est pas statistiquement significatif - absence d'association entre le purpura auto-immune et le vaccin, OR : 1,17 (IC : 0,56-2,41) - calcul impossible pour le Guillain-Barré car aucun cas recensé avec exposition au vaccin anti-HPV - cet « effet protecteur » pour certaines pathologies pourrait être expliqué par le fait que les femmes ayant des antécédents familiaux de maladie auto-immune ont évité la vaccination, mais aussi par un effet protecteur intrinsèque du vaccin <p>Conclusion : absence de surrisque de maladie auto-immune après la vaccination anti-papillomavirus chez des jeunes femmes</p>
<p>Decreased Management of Genital Warts in Young Women in Australian General Practice Post Introduction of National HPV</p>	PubMed	Australie	Australian Government Department of Health GlaxoSmith Kline Merck	Étude observationnelle (étude transversale)	STROBE : 24/34	<p>Objectif : déterminer l'efficacité en vie réelle (=effectiveness) du vaccin quadrivalent sur la prise en charge des condylomes génitaux</p> <p>Population : 1.175.879 personnes âgées de 15 à 50 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre juillet 2007 et décembre 2009 un rattrapage vaccinal HPV gratuit pour les femmes âgées de 18 à 26 ans a été institué en Australie ; la

<p>Vaccination Program: Results from a Nationally Representative Cross-Sectional General Practice Study Harrison et al., PLoS One. 2014 (87)</p>						<p>couverture vaccinale pour les femmes âgées de 20 à 26 ans avait augmentée, allant de 30% en 2007 à 44% en 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation de registres de prise en charge en médecine générale - comparaison entre la fréquence de la gestion des condylomes durant la période « pré-programme » (juillet 2002 – juin 2006) et la période « post-programme » (juillet 2008 – juin 2012), puis en fonction des années financières (juillet 2000-juin 2007 et juillet 2007-juin 2012) - 3 tranches d'âge : 15-27 ans (n = 43.596/42.393), 28-49 ans (n = 99.477/98.550) et >50 ans (n = 186.015/205.046) - la fréquence de la gestion de l'herpès génital et de la vaginite bactérienne a été utilisée comme comparateur pour les femmes <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pendant la période « pré-programme », la tranche d'âge 15-27 ans avait le plus haut taux de traitement des condylomes parmi les 3 tranches d'âge ; pour la période « post-programme », le taux avait baissé de 61% pour la même tranche d'âge, sans changement pour les femmes plus âgées - il n'y avait pas de changement similaire pour les pathologies de contrôle - une diminution significative dans la fréquence de gestion des condylomes pour les femmes éligibles pour la vaccination anti-HPV a été évidente <p>Conclusion : le vaccin quadrivalent a entraîné une diminution de la nécessité de traitement des condylomes chez les femmes qui étaient en âge d'être immunisées (15-27 ans)</p>
<p>Prevention of Persistent Human Papillomavirus Infection by an HPV16/18 Vaccine: A Community-Based Randomized Clinical Trial in Guanacaste, Costa Rica Herrero et al., Cancer Discov. 2011 (43)</p>	PubMed	Costa Rica États-Unis	U.S. National Cancer Institute NIH Office of Research on Women's Health	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Connu sous le nom de « Costa Rica Vaccine Trial » ou CVT</p> <p>Objectif : mesurer l'efficacité du vaccin bivalent contre l'infection HPV persistante à 1 an dans une zone de forte incidence (Costa Rica)</p> <p>Population : 7466 femmes âgées de 18 à 25 ans, non-enceintes, en bonne santé, sans antécédents d'hépatite A ou de vaccination contre l'hépatite A ; pas d'exclusion initiale sur le nombre de partenaires sexuels, statut HPV ou cytologie.</p> <p>Période : juin 2004-décembre 2005</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1 : 1 dans le groupe « vaccin » ou « placebo » (vaccin contre l'hépatite A) - en double aveugle - suivi annuel pendant 50,4 mois - population ATP : femmes qui ont reçu les trois doses, HPV ADN négatives à l'inclusion dans l'étude, sans biopsie ou traitement des lésions cervicales avant la visite à M6 (2635 dans le groupe « vaccin » et 2677 dans le groupe « placebo ») - population ITT : toutes les femmes randomisées, quel que soit leur statut HPV ou le nombre des doses reçues (3727 dans le groupe « vaccin » et 3739 dans le groupe « placebo ») - critères de jugement principaux : l'infection HPV16/18 persistante à 1 an, protection croisée contre les HPV31/33/45 - l'efficacité vaccinale a été stratifiée en fonction des covariables : âge, âge au premier rapport sexuel, statut HPV (ADN et sérologie), nombre des partenaires sexuels <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité vaccinale contre l'infection HPV16/18 persistante à 12 mois a été de 90,9% dans la population ATP (IC : 82-95,9) et de 49% dans la population ITT (IC : 38,1-58,1) - l'efficacité contre l'infection HPV31/33/45 persistante à 12 mois était de 44,5% (IC : 17,5-63,1) - l'efficacité contre toutes les souches oncogéniques était d'environ 10% dans les deux cohortes (ATP et ITT) - dans la population ATP, l'efficacité était similaire quel que soit l'âge des participantes (p=0,362) - dans la population ITT l'efficacité variait en fonction de l'âge : <ul style="list-style-type: none"> * 68,9% (IC : 53,1-79,9) chez les 18-19 ans * 42,8% (IC : 17,9-60,6) chez les 20-21 ans * 51,5% (IC : 28,4-67,7) chez les 22-23 ans * 21,8% (IC : -16,9- 47,9) chez les 24-25 ans - une augmentation de l'efficacité vaccinale a été observé au fil du temps : elle avait atteint 100% après 34 mois dans la cohorte ATP et 90% après 46 mois dans la cohorte ITT ; ceci est dû au fait qu'il y a très peu, voire pas de nouveau cas d'infection dans le groupe « vaccin »

						<p>alors que dans le groupe « placebo » le nombre de cas augmentait progressivement</p> <p>Conclusion : il y a un bénéfice évident de la vaccination avec Cervarix contre l'infection HPV16/18 persistante à 1 an chez les jeunes femmes, mais il diminue avec l'âge et le nombre de partenaires sexuels</p>
<p>Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study Herweijer et al., Int J Cancer. 2016 (88)</p>	PubMed	Suède	Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme GlaxoSmith Kline Swedish Foundation for Strategic Research	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 23/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (= effectiveness) du vaccin quadrivalent contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2+/3+)</p> <p>Population : toutes les femmes âgées de 13 à 29 ans (n=3.126.790) vivant en Suède du janvier 2006 au décembre 2013, à l'exception des femmes ayant des antécédents de CIN2+/CIN3+ avant le début de l'étude ou ayant été vaccinées avec Cervarix</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude de cohorte basée sur les registres nationaux qui contiennent des informations démographiques et sanitaires de tous les résidents suédois ; utilisation des registres de vaccination (Swedish HPV Vaccination Register) et de surveillance du cancer (Swedish Cancer Register) - les éléments recherchés étaient le premier diagnostic de CIN2+, CIN3+ et AIS (adénocarcinome in situ) - deux tranches d'âge différentes : 13-22 ans (frottis réalisés à leur demande après le début de leur vie sexuelle) et 23-29 ans (frottis réalisés dans le cadre du dépistage national), car facteurs de risque différents - estimation des ratios de taux d'incidence (IRR=incidence rate ratio) en fonction du statut vaccinal (non-vaccinée ou partiellement vaccinée vs vaccination avec 3 doses), utilisation de la régression de Poisson - les femmes partiellement vaccinées étaient considérées comme non-vaccinées jusqu'à l'administration de la 3^{ème} dose - l'analyses étaient aussi stratifiées en fonction de l'âge au moment de la vaccination : moins de 16 ans, 17-19 ans et 20-29 ans <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.333.691 femmes = 7.252.096 personne-années - suivi moyen : 5,2 ans pour les non-vaccinées et 2,8 pour les vaccinées - seulement 0,7% (n=9227) des femmes avaient débuté la vaccination entre 20 et 29 ans ; parmi elles, 124 avaient un diagnostic de CIN2+, représentant 0,6% des cas totales des CIN2+ et 66 avaient un diagnostic de CIN3+ (0,5% des CIN3+ totales) - IR CIN2+ total pour l'immunisation entre 20 et 29 ans : 513 (IC: 430 - 612) per 100.000 personne-années, avec un IRR de 0,78 (IC : 0,65 - 0,93), p = 0,006; l'efficacité vaccinale était alors de 22% - IR CIN3+ total pour l'immunisation entre 20 et 29 ans : 268 (IC: 210 - 341) per 100.000 personne-années , avec un IRR de 0,75 (IC: 0,59 - 0,95), p = 0,019; l'efficacité vaccinale était alors de 25% - les IRR pour le CIN2+ et CIN3+ étaient plus basses pour les femmes vaccinées avant 16 ans (0,25 et 0,16, respectivement) et entre 17 et 19 ans (0,54 et 0,43, respectivement) <p>Conclusion : le vaccin quadrivalent est efficace dans la prévention des lésions de haut grade, surtout si la vaccination est initiée avant 16 ans</p>
<p>Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment Hildesheim et al., Am J Obstet Gynecol. 2016 (89)</p>	PubMed	Costa Rica États-Unis	U.S. National Cancer Institute GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4 / 5	<p>Basé sur l'étude Costa Rica Vaccine Trial (CVT)</p> <p>Objectif : déterminer si la vaccination anti-papillomavirus des femmes ayant déjà eu un traitement chirurgical pour dysplasies cervicales pourrait réduire le risque de récurrence</p> <p>Population : femmes âgées de 18 à 25 ans ayant été initialement incluses dans l'étude CVT</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les méthodes de l'étude CVT ont déjà été décrites (43) - environ 78 % des femmes incluses dans cette étude avaient plus de 20 ans - 2 groupes prises en compte pour cette étude : * femmes qui avaient une ou plusieurs infections HPV à Jo du CVT et qui ont été randomisées, vaccinées et suivies pendant environ 4,74 ans (n=1711, dont 859 dans le groupe « vaccin » et 852 dans le groupe « contrôle ») * femmes qui ont été randomisées, vaccinées et qui pendant le suivi ont subi une conisation et qui ont été suivies après ce traitement (n=311, dont 142 dans le groupe « vaccin » et 169 dans le groupe « contrôle »)

						<p>Résultats :</p> <p>a) Effet de la vaccination anti-HPV16/18 sur les infections prévalentes au moment de l'immunisation (femmes HPV ADN-positives à Jo)</p> <p>- la vaccination ne change pas l'évolution des infections présentes au moment de la vaccination : absence de clairance de l'infection, pas de prévention de la progression vers CIN1+ ou CIN2+, quel que soit le type vaccinal (HPV16/18/31/33/45 ou autre souche oncogène)</p> <p>b) Effet de la vaccination anti-HPV16/18 sur le taux d'infection HPV et lésions cervicales après conisation</p> <p>- 1,6% des femmes incluses dans cette analyse ont eu un CIN2+ découvert après conisation et 31,4% des femmes avaient plus d'une infection HPV à Jo ; parmi elles, 69,8% des infections et 20% des CIN2+ étaient dues à des nouvelles souches HPV absentes avant le traitement</p> <p>- absence d'effet significatif de la vaccination anti-HPV16/18</p> <p>- une efficacité vaccinale a été observée pour les femmes exposées à de nouvelles infections HPV après traitement : 72,9% (IC : 29-90) pour le HPV31/33/45 et 36,7% (IC : 1,5-59) pour les HPV oncogènes quel que soit la souche ; il y avait aussi une efficacité positive mais non-statistiquement significative pour le HPV16/18 de 57,9% (IC : -43 à 88)</p> <p>Conclusion : le bénéfice lié à la vaccination anti-HPV après conisation est limité aux femmes avec dysplasies dues aux nouvelles infections HPV acquises après traitement</p>
<p>Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial Hildesheim et al., Vaccine. 2014 (90)</p>	PubMed	Costa Rica États-Unis	U.S. National Cancer Institute GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Fait partie de l'étude connue sous le nom de « Costa Rica Vaccine Trial » ou CVT</p> <p>Objectif : mesurer l'efficacité du vaccin bivalent contre les dysplasies sévères (CIN2+) associées à l'infection par HPV16/18 ou autre souche HPV à haut risque</p> <p>Population : 7466 femmes âgées de 18 à 25 ans, non-enceintes, en bonne santé, sans antécédents d'hépatite A ou de vaccination contre l'hépatite A ; pas d'exclusion initiale sur le nombre de partenaires sexuels, statut HPV ou cytologie.</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1 : 1 dans le groupe « vaccin » ou « placebo » (vaccin contre l'hépatite A) - en double aveugle - des frottis et des test HPV ont été réalisées à Jo, M6, puis tous les ans pendant 53,8 mois ; certaines femmes ont eu aussi une sérologie à M7 avec ELISA - critère de jugement principal : CIN2+ associée à l'infection HPV16/18 incidente (après la 3^{ème} dose vaccinale) -critères de jugement secondaires : CIN2+ associée à l'infection incidente par une autre souche HPV oncogène, persistance de la protection vaccinale, immunogénicité et innocuité durant les 4 années de suivi - population ATP-E (according to protocol for efficacy analysis): femmes qui ont reçu les trois doses, HPV ADN-négatives à Jo et M6, sans biopsie ou traitement des lésions cervicales pendant la période de vaccination ; 2635 dans le groupe « vaccin » et 2677 dans le groupe « placebo » - population ITT (intention to treat, utilisée pour l'analyse d'innocuité) : toutes les femmes randomisées, quel que soit leur statut HPV ou le nombre des doses reçues ; 3727 dans le groupe « vaccin » et 3739 dans le groupe « placebo » - population ATP-I (according to protocol for immunogenicity analysis) : sous-groupe de la population ATP-E avec sérologie réalisée à M7 ; (733 femmes) - les effets secondaires mineurs ont été recensés pendant 7 jours post-vaccination et les EI graves pendant toute la période de suivi <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité vaccinale contre la dysplasie sévère CIN2+ due à HPV16/18 a été de 89,8% (IC : 39,5-99,5) et celle contre la dysplasie CIN2+ due aux autres souches oncogènes a été de 59,9% (IC: 20,7-80,8) - l'efficacité contre les infections incidentes à HPV16/18 était de 79,5% (IC : 74-84) pour toute la période de l'étude mais moindre au M12 (57,1%) et plus importante au M48 (82,6%)

						<p>- les effets secondaires mineurs locales et générales étaient similaires entre les deux groupes : 68% dans le groupe « vaccin » et 67,4% dans le groupe « placebo »</p> <p>- les EI graves étaient aussi comparables : 24,5% dans le groupe « vaccin » et 23,8% dans le groupe « placebo », dont peu attribuables à la vaccination (réaction anaphylactique)</p> <p>- 8 décès ont été recensés dans le groupe « vaccin » et 7 dans « placebo », aucun en lien avec l'immunisation (suicide, AVP, néoplasie)</p> <p>- concernant l'immunogénicité, les GMT (geometric mean titers) ont atteint le pic à M7, puis ont diminué progressivement et sont restés relativement stables 12 à 24 mois après la vaccination</p> <p>- 100% des participantes dans le groupe « vaccin » avaient des anticorps HPV16/18 après 3 doses et toutes sont restées séropositives à M48</p> <p>Conclusion : le vaccin bivalent a une bonne efficacité et immunogénicité contre les infections incidentes et les dysplasies associées aux HPV16/18 et aux autres souches oncogéniques.</p>
<p>A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women Joura et al., N Engl J Med. 2015 (83)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Merck & Co	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin nonavalent, ainsi que de son efficacité concernant l'infection HPV persistante et les dysplasies liées, à travers un essai randomisé contrôlé en double aveugle et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 14.215 femmes âgées de 16 à 26 ans, à l'exclusion des femmes ayant des antécédents de frottis anormal ou de dysplasie cervicale et ayant plus de 4 partenaires sexuels</p>
<p>Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial Huh et al., Lancet Lond Engl. 2017 (91)</p>				Suivi d'un essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « 9vHPV » (7106 femmes qui ont reçu le Gardasil 9) et « 4vHPV » (7109 qui ont reçu le Gardasil) - en double aveugle - la durée de l'étude initial était de 30 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 6 ans - critères de jugement principaux : maladies cervicales, vaginales et vulvaires de haut grade liées aux HPV31/33/45/52/58 (comprenant les dysplasies et néoplasies cervicales, vulvaires et vaginales) et non-infériorité des GMT anti-HPV6/11/16/18 par rapport à ceux obtenus avec le vaccin quadrivalent - critères de jugement secondaires : infection persistante à HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58, innocuité et persistance de la réponse immune à 6 ans - sérologie réalisée à Jo, M3/M7/M12/M24/M36/M42/M60 (cLIA = compétitive Luminex immunoassay) - un frottis avec test HPV a été réalisé à Jo/M7/M12 puis tous les 6 mois jusqu'au M54 - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 15 jours après chaque injection ; les EI graves et les grossesses ont été recensés pendant toute la période de l'étude - l'analyse initiale sur l'immunogénicité a été réalisée sur la population PP-I (per protocol for immunogenicity) : ayant reçu les 3 doses, ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection et qui étaient HPV ADN-négative à Jo et M7 et séronégatives à Jo dans l'étude initial - l'analyse sur l'efficacité a été réalisée sur la population PP-E (per protocol for efficacy) : ayant reçu les 3 doses et qui était séronégatives et HPV ADN -négative à Jo et M7 - une analyse secondaire sur l'efficacité a été réalisée aussi sur la population mITT(modified intention to treat), qui comprenait toutes les participantes ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour qui il y avait au moins une mesure de l'efficacité pour un des critères de jugement, quel que soit leur statut HPV (infectées et non-infectées) - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> -âge moyenne des femmes : 21,9 ans - 38,3% des femmes incluses dans l'étude étaient séropositives à Jo et 27,5% avaient au moins un test HPV ADN positif, quelle que soit la souche (vaccinale et non-vaccinale) <p>a) Efficacité dans la population mITT</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité a été estimée sur la réduction du risque de maladie en utilisant le 9vHPV par rapport au qHPV - pour la maladie cervicale/vulvaire/vaginale chez les femmes HPV ADN-négatives à Jo, la réduction du risque était de 42,5% (IC : 7,9 -

					<p>65,9) quelle que soit la souche HPV (100%, IC : 70,4 - 100 pour les souches vaccinales) ; pas de réduction pour les femmes HPV ADN-positives</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les néoplasies intra-épithéliales, l'adénocarcinome in situ et le cancer cervical, la réduction globale du risque pour les femmes HPV ADN-négatives à J0 était de 39,7% (IC : 1,8 - 64,3) quel que soit le génotype HPV (elle était de 100%, IC : 70,3 - 100 pour les souches vaccinales) ; absence de réduction pour les femmes HPV ADN-positives <p>b) Efficacité dans la population PPE</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la maladie cervicale/vulvaire/vaginale la réduction du risque liée aux HPV31/33/45/52/58 était de 96,7% (IC : 80,9 - 99,8) dans l'étude initial et de 97,7% (IC : 93,3 - 99,4) dans le LTFU - pour les néoplasies intra-épithéliales, l'adénocarcinome in situ et le cancer cervical, la réduction du risque lié aux HPV31/33/45/52/58 était de 96,7% (IC : 79,5 - 99,8) dans l'étude initiale et de 98,2% (IC : 93,7 - 99,7) dans le LTFU - pour l'infection persistante à 6 mois, la réduction du risque lié aux HPV31/33/45/52/58 était de 96% (IC : 94,4 - 97,2), constante sur toute la durée de l'étude <p>c) Immunogénicité et persistance de la réponse immune</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de séroconversion à M7 était de 99,6% pour les femmes dans la cohorte PP-I qui avaient reçu le vaccin nonavalent pour toutes les souches HPV vaccinales ; à M60, entre 77,5% et 100% (variation en fonction du type HPV) des femmes dans cette cohorte ayant participé au suivi étaient toujours séropositives - concernant les GMT pour les anticorps anti-HPV6/11/16/18, les titres obtenus dans le groupe « 9vHPV » à M7 étaient similaires à ceux obtenus dans le groupe « qHPV » - les GMT ont diminué progressivement jusqu'au M36 puis ils ont atteint un plateau jusqu'à la fin de l'étude ; ils restaient néanmoins similaires entre les deux vaccins <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe « 9vHPV » que dans le groupe « qHPV » (90,7% vs 84,9%), surtout en ce qui concerne la douleur (89,9% vs 83,5%), l'érythème (34% vs 25,6%) et l'œdème (40% vs 28,8%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 55,8% 9vHPV vs 54,9% qHPV ; le plus fréquentes étaient l'asthénie, la myalgie, l'hyperthermie et la céphalée - 233 EI graves ont été rapportés dans le groupe « 9vHPV » et 183 dans le groupe « qHPV », sans lien avec la vaccination ; les plus fréquentes : IVG, fausses couches, appendicite - 1 seul cas d'anaphylaxie liée à un autre médicament (fer intraveineux) - 10 décès enregistrés (5 dans chaque groupe), non-imputables aux vaccins : suicide, néoplasie, AVP, hémorragie cérébrale - 1192 grossesses dans le groupe « 9vHPV » et 1129 dans l'autre groupe, ayant les mêmes taux de naissance d'un enfant vivant, fausses couches, prématurité et anomalies congénitales <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin nonavalent a une immunogénicité et efficacité similaires au vaccin quadrivalent pour les maladies liées aux HPV6/11/16/18 ; il présente une très bonne immunogénicité et efficacité concernant les HPV31/33/45/52/58 - le profil de sécurité est très bon quel que soit le vaccin utilisé - la persistance de la réponse immune est bonne à 6 ans et l'efficacité est constante pour tous les critères de jugement
<p>Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases Hviid et al., J Intern Med. 2018 (92)</p>	PubMed	Danemark Suède	Novo Nordisk Foundation SFO, Karolinska Institutet Danish Medical Research Council	Étude observationnelle (étude de cohorte)	<p>STROBE : 22/34</p> <p>Objectif : comparer les taux de maladies chronique sévères dans les cohortes des femmes adultes vaccinées et non-vaccinées contre le papillomavirus</p> <p>Population : toutes les femmes âgées de 18 à 44 ans (n=3.126.790) vivant en Suède et au Danemark de l'octobre 2006 au juin 2013</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude de cohorte basée sur les registres nationaux qui contiennent des informations démographiques et sanitaires de tous les résidents danois et suédois ; utilisation des registres de vaccination - les données concernent essentiellement le vaccin quadrivalent car l'emploi du vaccin bivalent est très rare et le vaccin nonavalent n'était pas disponible pendant la période analysée - évaluation de 45 possibles effets advers graves

					<p>- estimation des ratios de taux d'incidence (IRR=incidence rate ratio) en fonction du statut vaccinal, utilisation la régression de Poisson</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen au moment de la vaccination : 24,6 ans - 18% des femmes danoises et 2% des femmes suédoises ont reçu au moins une dose de vaccin -suivi :319.298 personne-années dans la cohorte vaccinée et 16.067.162 personne-années dans la cohorte non-vaccinée - 7 effets indésirables importants ont été identifiés comme ayant des IRR augmentées en rapport avec la vaccination quadrivalente : thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque, lupus érythémateux localisé, pemphigus vulgaris, maladie d'Addison, maladie de Raynaud et autres encéphalites ou myélites - après réalisation des analyses de sensibilité, seulement la maladie cœliaque présente un risque statistiquement significatif après la vaccination qHPV ; ceci semble être expliqué par le phénomène de « démasquage » (unmasking en anglais) car cette pathologie a une forte prévalence dans les pays du Nord mais elle est sous-diagnostiquée. <p>Conclusion : le vaccin quadrivalent anti-HPV a un bon profil de sécurité chez les femmes âgées de 18 à 44 ans</p>
<p>Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data Joura et al., BMJ. 2012 (93)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Merck, Sharp, & Dohme	Analyse rétrospective d'un essai clinique randomisé	<p>Pas d'évaluation</p> <p>Objectif : déterminer si la vaccination anti-papillomavirus 4vHPV des femmes ayant déjà eu un traitement pour dysplasies cervicales, un diagnostic de dysplasies vulvaires/vaginales de haut grade et/ou de condylomes pourrait réduire le risque de maladie subséquente</p> <p>Population : 2054 femmes âgées de 15 à 26 ans incluses initialement dans deux études phare concernant le qHPV (FUTURE I (84) et II(26)), qui ont reçu au moins une dose de vaccin ou placebo et qui ont été traitées ou ont eu un diagnostic de pathologie génitale liée aux HPV pendant la durée de l'étude</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la définition de la maladie HPV subséquente = toute pathologie liée à l'infection HPV diagnostiquée minimum 60 jours après le traitement ou le diagnostic initial - dans les essais initiaux il n'y avait pas de test HPV ou de frottis réalisés avant la randomisation - randomisation 1 :1 dans les essais initiaux en deux groupes : « vaccin » et « placebo » et suivi tous les 6-12 mois après la vaccination - dans cette analyse ont été incluses 587 femmes dans le groupe « vaccin » et 763 dans le groupe « placebo » - critère de jugement principal : les maladies liées aux infections HPV chez les femmes ayant déjà eu un traitement pour une lésion génitale - toutes les pièces de biopsie ou d'excision ont eu un test HPV ADN <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la plupart des femmes dans le groupe « vaccin » incluses dans cette analyse ont reçu 3 doses de qHPV - 763 femmes dans le groupe « placebo » ont eu un traitement pour une maladie liée à l'infection HPV (quelle que soit la souche) par rapport aux 587 femmes dans le groupe « vaccin » - le groupe « placebo » était plus à risque d'avoir une maladie HPV subséquente <p>a) Femmes vaccinées ayant eu une chirurgie cervicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réduction du risque indépendamment du génotype HPV était de 46,2% (IC : 22,5-63,2) quelle que soit la pathologie génitale liée à l'HPV ; elle était significative aussi pour CIN1+ (48,3%, IC : 19,1 - 67,6), condylomes (63%, IC : 10,3 - 86,6), CIN2+ (64,9%, IC: 20,1 - 86,3) et CIN3+ (73,5%, IC: 3,4 - 95,2) - la réduction du risque pour les souches HPV vaccinales était de 79,1% (IC : 49,4 - 92,8) quelle que soit la pathologie et de 89% (IC : 54,9-98,7) pour les condylomes ; il y avait une réduction du risque pour les CIN1+/2+/3+ et pour les maladies vaginales et vulvaires mais sans signification statistique car le nombre de cas était très bas <p>b) Femmes vaccinées ayant eu un diagnostic de pathologie vulvaire ou vaginale</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réduction du risque indépendamment du génotype HPV était de 35,2% (IC : 13,8-51,8) quelle que soit la pathologie génitale liée à l'HPV ; elle était significative aussi pour CIN1+ (46,3%, IC : 22 - 63,7) - la réduction du risque pour les souches HPV vaccinales était de 64,4% (IC : 41,6 - 79,3) quelle que soit la pathologie, de 71,8% (IC :

						<p>39,5-88,5) pour les CIN1+ et de 60,4% (IC : 19,1 -82,3) pour les condylomes</p> <p>Conclusion :</p> <p>- la vaccination anti-HPV ne prévient pas la progression vers la maladie chez les femmes déjà infectées au moment de l'immunisation, mais peut réduire le risque de récurrence chez les femmes déjà traitées</p>
<p>Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? Kang et al., Gynecol Oncol. 2013 (94)</p>	PubMed	Corée du Sud	Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School	Essai contrôlé non-randomisé ouvert	Pas d'évaluation	<p>Objectif : déterminer si la vaccination anti-papillomavirus 4vHPV des femmes ayant déjà eu une conisation pour CIN2/3 pourrait réduire le risque de récurrence des dysplasies de haut grade</p> <p>Population : 737 femmes âgées de 20 à 45 ans traitées par conisation avec LEEP pour dysplasies cervicales, ayant des résultats des tests HPV ADN avant et après la conisation, non-vaccinées avant l'intervention et suivies pendant minimum 2 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après discussion avec les patientes, constitution de deux groupes : un groupe « vaccin » (qHPV + suivi, n=360) et un groupe « contrôle » (qui ont bénéficié seulement du suivi sans vaccination, n=377) - essai ouvert - déroulé entre août 2007 et juillet 2010 - tous les 6 mois un frottis, un test HPV et une coloscopie étaient réalisés, pour une durée totale de 2 ans, puis annuellement jusqu'à 3,5 ans ; en cas de positivité HPV ADN ou de frottis anormal récurrent, une biopsie était effectuée - une biopsie positive (CIN2/3) à M3 post-conisation était considérée comme une dysplasie résiduelle ; une biopsie positive après M6 était considérée comme une récurrence - critère de jugement principal : CIN2/3 après conisation <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'âge moyen des participantes était de 36,7 ans dans les deux groupes - avant le traitement, dans le groupe « vaccin » il y avait 197 des cas de CIN2/3 liés aux HPV vaccinales et 163 liés à d'autres HPV oncogènes ; dans le groupe « contrôle », les nombres étaient de 211 et 166, respectivement - dans le groupe « vaccin » 9 femmes ont eu des récurrences : 4 dues à l'HPV16, 1 à HPV18 et 4 à d'autre souches HPV - dans le groupe « contrôle » 27 femmes ont eu des récurrences : 13 liées à l'HPV16, 5 à l'HPV18 et 9 à d'autre souches oncogènes - le délai moyen de récurrence était de 14,8 mois (6-48 mois) - pour les dysplasies liées aux souches vaccinales, le groupe « contrôle » a eu un taux de récurrence significativement plus élevé que le groupe « vaccin » : 8,5% vs 2,5%, p < 0,05 - toutes les femmes ayant développé une récurrence avaient la même souche HPV que celle responsable de la lésion initiale (avant la conisation) - en utilisant la régression de Cox, le HR (hazard ratio) de récurrence était plus grand pour les femmes n'ayant pas reçu de vaccination : HR=2,840, IC : 1,335-6,042, p<0,01 <p>Conclusion : les femmes qui n'ont pas bénéficié d'une vaccination en prévention primaire pourraient bénéficier d'une vaccination en prévention secondaire après conisation pour éviter une récurrence de la dysplasie de haut grade</p>
<p>Risk of Spontaneous Abortion After Inadvertent Human Papillomavirus Vaccination in Pregnancy Kharbanda et al., Obstet Gynecol. 2018 (95)</p>	PubMed	États-Unis	Centers for Disease Control and Prevention National Institute of Health	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 27/34	<p>Objectif : évaluer le risque de fausse couche après immunisation par le vaccin anti papillomavirus quadrivalent utilisant le Vaccine Safety Datalink (VSD)</p> <p>Population : 2800 femmes âgées de 12 à 27 ans qui ont eu des grossesses s'achevant entre janvier 2008 et novembre 2014</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - données reçues à partir de 7 centres faisant parti du VSD - inclusion de toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin qHPV dans une des trois périodes définies comme étant à risque : <ul style="list-style-type: none"> * période distale : 16-22 semaines avant la DDR (date des dernières règles) ; n=919, utilisé comme groupe contrôle * période péri-gestationnelle : 42 jours avant DDR ; n= 986 * pendant la grossesse : à partir de la DDR jusqu'à 19 semaines de grossesse ; n=895

						<p>- exclusion des interruptions médicales de grossesse, ainsi que des femmes ayant pris des médicaments à risque de fausse couche à partir de 6 mois avant la grossesse</p> <p>- la cohorte finale a été comprise de femmes ayant eu une fausse couche entre 6SA et 22SA, un enfant mort-né entre 20SA et 43SA ou un enfant vivant.</p> <p>- calcul des rapports de risque (hazard ratio=HR) ajustées en fonction de l'âge, niveau social, consommation médicale avant la grossesse, obésité avant la grossesse, tabagisme, nombre des doses de vaccin HPV reçues et race</p> <p>Résultats :</p> <p>- parmi les grossesses incluses dans la cohorte, 2007 (71%) ont eu lieu chez des femmes âgées de 20 à 27 ans</p> <p>- HR de fausse couche après vaccination par le qHPV : 1,07 (IC : 0,82-1,41) pendant la période péri-gestationnelle et 1,04 (IC : 0,77-1,41) pendant la grossesse</p> <p>- la vaccination avec 2 ou 3 doses de qHPV avant ou pendant la grossesse n'était pas un facteur de surrisque de fausse couche comparée avec la vaccination avec une seule dose</p> <p>Conclusion : il n'y a pas de risque supplémentaire de fausse couche chez les femmes immunisées avec le vaccin quadrivalent avant ou pendant la grossesse</p>
<p>Six-year multi-centre, observational, post-marketing surveillance of the safety of the HPV-16/18 ASo4-adjuvanted vaccine in women aged 10-25 years in Korea Kim et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 (96)</p>	PubMed	Corée du Sud	GlaxoSmith Kline Biologicals SA	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 22/34	<p>Objectif : surveillance post-homologation de l'innocuité du vaccin anti-papillomavirus bivalent</p> <p>Population : 3084 femmes âgées de 10 à 25 ayant reçu au moins une dose de vaccin bivalent dans 48 centres sur le territoire de la Corée du Sud entre juillet 2008 et juillet 2014</p> <p>Méthodes :</p> <p>- les effets adresses ont été recensés sur des carnets de surveillance et classifiées comme « attendus » (décrits dans la notice du vaccin) ou « inattendus »</p> <p>Résultats :</p> <p>- 632 (20,5%) femmes ont rapporté au moins un effet adverse, avec un nombre total des EI de 1154</p> <p>- 322 (10,4%) ont rapporté une douleur au site de l'injection, qui était l'EI « attendu » le plus fréquent</p> <p>- parmi les effets adresses « inattendus », la dysménorrhée et la vaginite étaient les plus fréquentes, sans qu'une relation de causalité soit établie avec la vaccination</p> <p>- 4 effets secondaires graves ont été recensés : gastroentérite, interruption de grossesse, exostose et amygdalite, également sans lien de causalité établi avec l'immunisation</p> <p>Conclusion : le vaccin bivalent présente un profil de sécurité acceptable chez les femmes coréennes âgées de 10 à 25 ans</p>
<p>Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 ASo4-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7 Konno et al., Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2009 (97)</p>	PubMed	Japon	GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin bivalent, ainsi que de son efficacité concernant l'infection HPV16/18 persistante et les dysplasies liées, à travers un essai randomisé contrôlé et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 1035 femmes âgées de 20 à 25 ans, à l'exclusion des femmes enceintes et des femmes ayant des antécédents de frottis anormal ou de traitement pour dysplasie de haut grade</p> <p>Méthodes :</p> <p>- randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (516 femmes qui ont reçu le Gardasil) et « contrôle » (519 qui ont reçu le vaccin contre l'hépatite A) = population TVC =total vaccinated cohort</p> <p>- en double aveugle</p>

<p>Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women Konno et al., Hum Vaccines Immunother. 2014 (36)</p>				<p>Suivi d'un essai randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD : 5/5</p>	<p>- la durée de l'étude initial était de 7 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 4 ans - critère de jugement principal : infection HPV16/18 persistante à 12 mois pour l'étude initiale et les dysplasies cervicales CIN1+ liées à l'infection par le HPV16/18 pour le LTFU - critères de jugement secondaires : infection incidente à HPV16/18, dysplasies cervicales associées aux autres souches oncogènes, immunogénicité, innocuité et persistance de la réponse immune à 4 ans - sérologie réalisée à Jo, M6/M7/M12/M18/M24/M36/M48 (ELISA) - un frottis avec test HPV a été réalisé à Jo/M6/M12/M24/M36/M48 - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection ; les EI graves et les grossesses ont été recensés pendant toute la période de l'étude - l'analyse initiale sur l'immunogénicité a été réalisée sur la population ATP-I (according to protocol for immunogenicity) : ayant reçu les 3 doses, ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection, qui étaient HPV ADN-négatives à Jo et M6 dans l'étude initiale et qui sont restées HPV ADN-négatives à la fin de l'étude - L'analyse sur l'efficacité a été réalisée sur la population ATP-E (according to protocol for efficacy) : ayant reçu les 3 doses, ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection et qui étaient HPV ADN-négatives à Jo et M6 - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 806 (78%) des participantes ont reçu les trois doses et ont été suivies jusqu'à 4 ans dans le LTFU - âge moyen des femmes : 22,5 ans - 72,9% des femmes incluses dans l'étude étaient séronégatives pour le HPV16 et HPV18 à Jo et seulement 6,3% étaient séropositives pour les deux souches - de façon similaire, 90,1% de toutes les femmes étaient HPV16/18 ADN-négatives à Jo, 6,5% était HPV16-positives et 4% HPV18-positives <p>a) Immunogénicité et persistance de la réponse immune</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de séroconversion à M7 était de 100% pour les femmes dans la cohorte ATP-I qui avaient reçu le vaccin bivalent (n=413) ; à M48, toutes les femmes dans cette cohorte ayant participé au suivi (n=303) étaient toujours séropositives - concernant les GMT, les titres étaient compris entre 3805,4 EL.U/ml et 7441 EL.U/ml dans le groupe vaccin et entre 4,4 EL.U/ml et 5,4 EL.U/ml dans le groupe placebo (en dessous du seuil de positivité) à M7 - les GMT ont diminué progressivement jusqu'au M18 puis ils ont atteint un plateau jusqu'à la fin de l'étude (entre 473 et 1283 EL.U/ml) ; ils étaient néanmoins 20 fois plus hauts que les titres obtenus après une infection naturelle <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo, surtout en ce qui concerne la douleur (99,2% vs 42%), l'érythème (88,9% vs 56,3%) et l'œdème (78,3% vs 32,4%) - les effets indésirables généraux le plus fréquents étaient l'asthénie (66,7% vaccin et 58,7% placebo), la myalgie (51,2% vaccin, 25% placebo) et la céphalée (48,8% vaccin, 43,4% placebo) - 7 EI graves ont été rapportés dans le groupe « vaccin » et 9 dans le groupe « contrôle », sans lien avec la vaccination - 1 fausse couche a été enregistrée 2 semaines après la vaccination et a donc été considérée comme ayant un possible lien avec l'immunisation <p>c) Efficacité contre l'infection HPV16/18 incidente</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les femmes séronégatives à Jo dans la cohorte ATP-E, l'efficacité vaccinale sur toute la période de l'étude était de 79,8% (IC : 53,5-92,4) contre le HPV16, de 73,1% (IC : 39,4-89,4) contre le HPV18 et de 80,8% (IC : 63,9-90,6) contre les deux souches ensemble - pour toutes les femmes de la cohorte ATP-E, quel que soit leur statut sérologique, elle était de 79,3% (IC : 54,6-91,7) contre le HPV16, de 74,4% (IC : 45-89,2) contre le HPV18 et de 79,6% (IC : 63,3-89,5) contre les deux souches ensemble <p>d) Efficacité contre l'infection HPV16/18 persistante</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour toutes les femmes de la cohorte ATP-E, quel que soit leur statut sérologique, l'efficacité vaccinale était de 100% (IC : 74,5-100) pour les souches HPV16/18 ensemble ou séparément
--	--	--	--	--	--------------------	--

						<p>e) Efficacité contre les dysplasies cervicales associées à l'infection HPV16/18 -l'efficacité contre le CIN1+ et CIN2+ était de 100% sur toute la durée de l'étude, quel que soit le statut sérologique initial des femmes dans la cohorte ATP-E</p> <p>f) Efficacité contre les dysplasies cervicales associées à l'infection avec d'autres souches HPV oncogènes - l'efficacité contre le CIN1+ associé à d'autres souches oncogènes était de 63,4% (IC : 28,8-82,3) et de 77,3% (IC : 30,4 -94,4) contre le CIN2+ pour toutes les femmes dans la cohorte ATP-E indifféremment de leur statut sérologique</p> <p>g) Efficacité contre les dysplasies cervicales quelle que soit le type HPV dans la cohorte TVC (total vaccinated cohort, l'équivalent de la population ITT) - 56,7% (IC : 32,8-72,6) contre le CIN1+ - 54,9% (IC : 20,5-75,3) contre le CIN2+</p> <p>Conclusions : - le vaccin bivalent présente une bonne efficacité et immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 20 à 25 ans - la persistance de la réponse immune est bonne et comparable à celle retrouvée dans plusieurs études internationales</p>
<p>Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial Kreimer et al., Lancet Oncol. 2011(98)</p>	PubMed	Costa Rica États-Unis	U.S. National Cancer Institute NIH Office of Research on Women's Health	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Analyse réalisée dans le cadre de l'étude CVT (Costa Rica Vaccine Trial)</p> <p>Objectif : évaluer l'efficacité du vaccin bivalent contre l'infection anale à HPV16/18 Population : femmes âgées de 18 à 25 ans, en bonne santé, non-enceintes</p> <p>Méthodes : - randomisation simple 1 :1 dans le groupe « vaccin » ou « placebo » (vaccin contre l'hépatite A) - en double aveugle - suivi médian : 52,4 mois - les spécimens anaux ont été collectées lors de la dernière visite (4^{ème} année de suivi chez 4210 femmes : 2103 femmes dans le groupe « vaccin » et 2107 femmes dans le groupe « placebo », représentant la « cohorte totale analysée » (l'équivalent de la population ITT dans l'étude initial : pas d'exclusion sur le statut HPV ADN, la sérologie HPV ou le nombre des doses reçues) - environ 70% des femmes dans les deux groupes étaient âgées de 20 à 25 ans - une « cohorte restreinte » de 1989 femmes (équivalent de population ATP dans l'étude initial) a été réalisée en excluant les femmes HPV ADN-positives ou séropositives à Jo, les femmes ayant reçu moins de 3 doses ou ayant nécessité des traitements cervicaux pour dysplasies pendant la période de suivi post-vaccination : 1003 femmes dans le groupe « vaccin » et 986 femmes dans le groupe « placebo » - critère de jugement principal : prévalence de l'infection anale HPV16/18 4 ans après l'immunisation ; les chiffres de prévalence sont ensuite utilisés pour estimer l'efficacité vaccinale (pas de spécimens anaux collectés au début de l'étude donc impossible de calculer l'efficacité contre l'infection persistante) - une comparaison avec l'efficacité vaccinale contre l'infection cervicale a été également réalisée</p> <p>Résultats : * Dans la « cohorte totale » - efficacité vaccinale anale contre HPV16/18 : 62% (IC : 47,1-73,1) 4 ans après l'immunisation ; l'efficacité vaccinale cervicale correspondante : 76,4% (IC : 67-83,5) - efficacité vaccinale anale croisée contre HPV31/33/45 : 49,4% (IC : 30,3-63,6) ; l'efficacité vaccinale cervicale correspondante : 45,2% (IC : 27,7-58,7) * Dans la « cohorte restreinte » - l'efficacité vaccinale anale : 83,6% (IC : 66,7-92,8), similaire à l'efficacité vaccinale cervicale : 87,9% (IC : 77,4-94) - efficacité vaccinale anale croisée contre HPV31/33/45 : 61,8% (IC : 42,8-75) ; l'efficacité vaccinale cervicale correspondante : 51,3% (IC : 31,9-65,5)</p>

						Conclusion : bonne efficacité du vaccin bivalent contre les infections anales à HPV16/18, ainsi qu'une protection croisée contre les HPV31/33/45
<p>Reduced Prevalence of Vulvar HPV16/18 Infection Among Women Who Received the HPV16/18 Bivalent Vaccine: A Nested Analysis Within the Costa Rica Vaccine Trial Lang Khus et al., J Infect Dis. 2014 (99)</p>	PubMed	Costa Rica États-Unis	U.S. National Cancer Institute	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Analyse réalisée dans le cadre de l'étude CVT (Costa Rica Vaccine Trial)</p> <p>Objectif : estimer la réduction de la prévalence de l'infection à HPV16/18 au site vulvaire par rapport au site cervical après le vaccin bivalent, ainsi que définir les facteurs de risque de cancer vulvaire dans le groupe contrôlé</p> <p>Population : femmes âgées de 18 à 25 ans, en bonne santé, non-enceintes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1 :1 dans le groupe « vaccin » ou « placebo » (vaccin contre l'hépatite A) - en double aveugle - suivi médian : 52,4 mois - les spécimens vulvaires ont été collectés lors de la dernière visite (4^{ème} année de suivi chez 5404 femmes, mais un test ADN HPV a été réalisé chez les premières 1044 : 508 femmes dans le groupe « vaccin » et 536 femmes dans le groupe « placebo », représentant la « cohorte totale analysée » (l'équivalent de la population ITT dans l'étude initial : pas d'exclusion sur le statut HPV ADN, la sérologie HPV ou le nombre des doses reçues) - environ 71% des femmes dans les deux groupes étaient âgées de 20 à 25 ans - une « cohorte restreinte » (équivalent de la population ATP) n'a pas pu être réalisée par manque de pouvoir statistique suffisant pour cette analyse - critère de jugement principal : prévalence de l'infection vulvaire à HPV16/18 4 ans après l'immunisation - une comparaison avec l'efficacité vaccinale contre l'infection cervicale a été également réalisée - les facteurs de risque pour le cancer vulvaire ont été évalués seulement dans le groupe « placebo », en utilisant la régression logistique <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité vaccinale vulvaire contre HPV16/18 : 54,1% (IC : 4,9-79,1) 4 ans après l'immunisation ; l'efficacité vaccinale cervicale correspondante : 45,8% (IC : 6,4-69,4) - les facteurs de risque d'infection vulvaire à HPV : jeune âge (aOR : 0,5 chez les >28 ans vs 22-23 ans), célibat (aOR : 2,3 comparé aux femmes mariées ou en couple stable) et nombre des partenaires sexuels (aOR : 3,6 pour >6 partenaires comparé à un seul partenaire) <p>Conclusion : bonne efficacité du vaccin bivalent contre les infections vaginales dues aux HPV16/18, similaire à l'efficacité retrouvée au niveau cervical</p>
<p>Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25-year-old Tuscan women Levi et al., Hum Vaccines Immunother. 2013 (69)</p>	PubMed	Italie	Tuscan Tumor Institute	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 3/5	<p>Objectif : évaluation de l'innocuité du vaccin bivalent</p> <p>Population : femmes âgées de 25 ans domiciliées en Florence et qui consultaient pour leur premier frottis de dépistage après avoir reçu une lettre d'invitation</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1 :2 des femmes qui avaient répondu entre avril 2010 et décembre 2011 - 271 dans le groupe vaccin (frottis + Cervarix) et 561 dans le groupe contrôle (frottis seulement) - chaque participante dans le groupe vaccin devait remplir un carnet de surveillance des effets secondaires ressenties après chaque dose - l'hypothèse nulle : absence de différence entre la fréquence des effets secondaires suivant chacune des trois doses - les résultats étaient aussi comparés avec ceux obtenus dans une autre étude après la vaccination des jeunes filles <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 186 des femmes ont retourné le carnet de surveillance après chacune des trois doses : 616 carnets ont été remplis - les effets aderses les plus fréquents ont été la douleur locale (83,4% des doses), l'œdème au site de l'injection (20,8%) et l'hyperthermie (14,6%)

						<p>- les résultats ont été comparés avec ceux obtenus dans une étude d'innocuité du Cervarix chez des pré-adolescentes ; une différence statistiquement significative a été retrouvée pour la douleur locale et l'hyperthermie, les deux étant plus fréquentes chez les femmes de 25 ans</p> <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin bivalent ne présente pas des effets secondaires graves ou inattendus - l'extension de la vaccination chez les femmes qui consultent pour leur premier frottis de dépistage permettrait l'obtention d'une meilleure couverture vaccinale et aurait un impact important sur la morbi-mortalité liée à l'infection par le HPV
<p>Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females Li et al., Vaccine. 2012 (100)</p>	PubMed	Chine	Merck Sharp & Dohme Corp.	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin quadrivalent, ainsi que de la persistance de la réponse immunitaire après son utilisation, à travers un essai randomisé contrôlé en double aveugle et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 500 femmes âgées de 9 à 45 ans et 100 garçons âgés de 9 à 15 ans, à l'exclusion des femmes enceintes, des femmes ayant des antécédents de frottis anormal ou de CIN 1+ et des femmes ayant plus de 4 partenaires sexuels</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (302 personnes qui ont reçu le Gardasil) et « contrôle » (298 qui ont reçu un placebo avec seulement l'adjuvant présent) - en double aveugle - la durée de l'étude initiale était de 7 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 3,5 ans - critère de jugement principal : réponse sérologique par induction des anticorps contre le HPV6/11/16/18 après l'administration de 3 doses de vaccin quadrivalent - sérologie réalisée à J1 avant l'administration de la 1^{ère} dose et au M7 ; pour ceux qui ont accepté de participer au LTFU, une nouvelle sérologie a été réalisée à M42 - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 15 jours après chaque injection ; au M2, M6 et M7 les participants ont été évalués pour dépister l'apparition des pathologies ou des effets indésirables graves - l'analyse primaire sur l'immunogénicité (comparaison des titres géométriques moyens = GMT) a été réalisée sur la population per-protocole (PPP) : ayant reçu les 3 doses, ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection et sans antécédents d'immunodépression ou de traitement pouvant interférer avec la réponse immunitaire - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 588 (98%) des participants ont reçu les trois doses et ont été suivis jusqu'au M7 dans l'étude initial et 468 jusqu'au 3,5 ans <p>a) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les deux groupes, les personnes séropositives à une des souches HPV vaccinales ont été exclues de l'analyse sur l'immunogénicité pour la souche respective à J1 - utilisation du cLIA (competitive Luminex immunoassay) - concernant les GMT, les titres étaient compris entre 426 mMU/ml et 2336 mMU/ml dans le groupe vaccin et entre 7 mMU/ml et 11m MU/ml dans le groupe placebo (en dessous du seuil de positivité) - le taux de séroconversion dans le groupe vaccin était >99% pour les HPV 11/16/18 et de 96,7% pour le HPV6 <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin (21,9%) que dans le groupe placebo (13,4%), surtout en ce qui concerne la douleur (20,2% vs 13,1%), le prurit (4% vs 0,7%) et l'œdème (3% vs 0,7%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 28,8% vaccin et 27,5% placebo ; le plus fréquents étaient l'hyperthermie (23,5% vaccin et placebo), les infections respiratoires des voies aériennes supérieures (6% vaccin et 4,4% placebo), l'asthénie (5,6% vaccin, 7,4% placebo) et la céphalée (5,3% vaccin, 6% placebo)
<p>Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up Huang et al., Vaccine. 2018 (101)</p>	Autre source			Suivi à long terme d'un essai randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	

						<p>c) Persistance de la réponse immune</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les personnes ayant participé au LTFU, 241 était dans le groupe « vaccin » et 227 dans le groupe « placebo » - utilisation du cLIA et du IgG LIA (total IgG Luminex immunoassay) - les GMT des femmes du groupe vaccin à M42 en cLIA étaient à la hauteur de 6-15% de leur valeur initiale à M7 - les GMT du groupe placebo étaient toujours en dessous du seuil de positivité - les taux de séropositivité générale avec cLIA restaient néanmoins hauts, allant de 88,8% à 97,3% pour les HPV 6/11/16 ; pour le HPV 18, le taux avait baissé à 53,6% ; la séropositivité en IgG LIA pour le HPV18 était plus importante (82%) que celle obtenue avec cLIA - de plus, alors que la séropositivité HPV6/11/16 était haute dans tous les groupes d'âge, il y avait une baisse marquée de séropositivité pour le HPV18 avec l'âge, passant de 84,6% dans la tranche 9-15 ans à 61,1% dans la tranche 16-26 ans et à 37,6% dans la tranche 27-45 ans ; <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin quadrivalent présente une bonne immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 9 à 45 ans - la persistance de la réponse immune est bonne et comparable à celle retrouvée dans plusieurs études internationales - l'IgG LIA est plus sensible que le cLIA et probablement plus adéquate pour évaluer la réponse immune au fil du temps
<p>Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy Lipkind et al., Obstet Gynecol. 2017 (102)</p>	PubMed	États-Unis	Centers for Disease Control and Prevention	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 27/34	<p>Objectif : évaluer le rapport entre l'utilisation du vaccin anti-HPV quadrivalent avant ou pendant la grossesse et la survenue des effets adverses obstétricaux concernant la mère ou l'enfant</p> <p>Population : 9554 femmes âgées de 13 à 27 ans à la fin de la grossesse qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin anti-papillomavirus dans leur vie, à l'exception de celles qui avaient reçu le vaccin pendant le 3^{ème} trimestre</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation du Vaccine Safety Datalink (VSD) - durée de l'étude : janvier 2007 – septembre 2013 - exclusions des grossesses chez les femmes ayant eu des traitements tératogènes, avec antécédents de néoplasie pendant la grossesse, ainsi que des enfants avec anomalies chromosomiales - les grossesses « exposées » étaient celles ayant eu une vaccination anti-HPV pendant la période péri-conceptionnelle (2 semaines avant ou après la date des dernières règles, n=720) ou pendant la grossesse (à partir de 2SA jusqu'à 28SA, n=638) - les grossesses « non-exposées » étaient chez les femmes qui avaient été vaccinées avec Gardasil entre 4 et 18 mois avant le début de la grossesse ; n= 8196 - les effets adverses concernant l'enfant étaient le retard de croissance intra-utérin et la prématurité (avant 37 SA), ainsi que 50 anomalies congénitales - les effets adverses concernant la mère étaient la chorioamniotite, le diabète gestationnel et les pathologies hypertensives (éclampsie, prééclampsie et hypertension gestationnelle) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les femmes enceintes ayant reçu le vaccin quadrivalent pendant la période péri-conceptionnelle ou entre 2SA et 28SA, environ 63% avaient entre 20 et 27 ans - la plupart des femmes du groupe « exposées » ont reçu seulement une dose vaccinale pendant la grossesse - absence de surrisque de chorioamniotite, diabète gestationnel ou hypertension chez les femmes « exposées » par rapport aux femmes « non-exposées » - de façon similaire, il n'y avait pas d'augmentation du risque de RCIU ou de prématurité : 7,4% de prématurité et 11,7% de RCIU chez les enfants nés des grossesses « exposées » pendant la période péri-conceptionnelle, 7,9% et 11,8% pour l'exposition pendant la grossesse et 7,6% et 11,1% pour les grossesses « non-exposées » - il n'y avait pas non plus de surrisque d'anomalie congénitale chez les enfants nés des grossesses « exposées » et « non -exposées » <p>Conclusion : absence de preuve d'une augmentation du risque des effets adverses maternelles ou infantiles en rapport avec la vaccination anti-papillomavirus administrée par inadvertance immédiatement avant ou pendant la grossesse</p>

<p>Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014 Liu et al., Vaccine. 2016 (103)</p>	<p>PubMed</p>	<p>Canada</p>	<p>Alberta Ministry of Health</p>	<p>Étude observationnelle (étude de cohorte)</p>	<p>STROBE : 22/34</p>	<p>Etude de cohorte ayant pour but de détecter les effets indésirables liés à la vaccination anti-HPV (majoritairement par vaccin quadrivalent) chez des femmes âgées de 9 ans et plus 195.270 femmes ont reçu minimum une dose de vaccin entre juin 2006 et novembre 2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5,9% (11.551) dans la tranche d'âge 20-24 ans, - 2,7% (5351) dans celle de 25-29 ans - 0,9% (1725) dans celle de 30-34 ans - 0,4% (874) dans celle de 35-39 ans - 0,3% (583) dans celle de 40-44 ans - 0,2% (403) dans celle de 45+ ans <p>198 (<0.1%) des effets adverses post-vaccination recensés chez toutes les femmes vaccinées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réactions allergiques : 90 cas - éruption cutanée : 32 cas - douleur/œdème : 23 cas - 5 cas ont eu besoin d'une hospitalisation, dont 3 cas avec un diagnostic de maladie thrombo-embolique, mais présence concomitante d'autres facteurs de risque de TVP <p>Taux d'effets adverses post-vaccination : 37,4/100.000 doses</p> <p>Conclusion : les effets indésirables à la suite de la vaccination anti-HPV sont peu fréquents et similaires à ceux recensés dans d'autres pays</p>
<p>Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial Munoz et al., Lancet Lond Engl. 2009 (63)</p>	<p>PubMed</p>	<p>Colombie États-Unis</p>	<p>Merck & Co, Inc</p>	<p>Essai clinique randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD : 5/5</p>	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin quadrivalent, ainsi que de la persistance de la réponse immunitaire après son utilisation, à travers un essai randomisé contrôlé en double aveugle et son suivi à long terme (LTFU) = étude FUTURE III</p> <p>Population : 3819 femmes âgées de 24 à 45 ans à l'exclusion des femmes enceintes, des femmes ayant des antécédents de maladie cervicale ou condylomes génitaux et des femmes immunodéprimées</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (1911 personnes qui ont reçu le Gardasil) et « contrôle » (1908 qui ont reçu un placebo avec seulement l'adjuvant présent) - stratification dans deux tranches d'âge : < 34 ans et 35+ ans - en double aveugle - la durée de l'étude initiale était de 24 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 6 ans - critères de jugement principaux dans l'étude initial : infection persistante à 6mois et maladie cervicale/vaginale/vulvaire bénigne et maligne associée aux souches HPV6/11/16/18 et aux seules souches HPV16/18 - critères de jugement principaux dans le LTFU : la dysplasie cervicale et des condylomes liés aux HPV6/11/16/18, ainsi que les CIN2+ liées aux HPV16/18 - un contrôle gynécologique avec frottis et test HPV ont été faites à Jo/M7/M12/M18/M24/M30/M36/M42/M48/M72 - sérologie réalisée à J1 avant l'administration de la 1^{ère} dose et à M7/M12/M24/M48 - utilisation du CLIA (competitive Luminex immunoassay) - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 15 jours après chaque injection - l'analyse primaire sur l'efficacité a été réalisée dans la cohorte PPE (per-protocole efficacité) : HPV ADN-négatives à Jo et M7 et séronégatives à Jo, ayant reçu les 3 doses et ayant un suivi adéquat (n=1631 « vaccin » et 1620 « placebo ») - des analyses ont été également réalisées sur une cohorte NRT (naïve to the relevant type) comprise des femmes HPV ADN-négatives, ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi après Jo, ainsi que sur la cohorte ITT (en intention de traiter) : les femmes ayant eu au moins une dose de vaccin quel que soit leur statut HPV ADN initial - dans le LTFU, les femmes vaccinées lors de l'essai initial étaient incluses dans le groupe « vaccination précoce » et les femmes qui initialement ont reçu le placebo et qui ensuite ont accepté d'être vaccinées dans le groupe « rattrapage vaccinal »
<p>Long-Term Follow-up Observation of the Safety, Immunogenicity, and Effectiveness of Gardasil™ in Adult Women Luna et al., PloS One. 2013 (104)</p>				<p>Suivi d'un essai randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD : 5/5</p>	<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen des femmes : 34,3 ans - 99,9% des femmes étaient sexuellement actives - 7,9% des femmes étaient HPV ADN-positives pour une/plusieurs souches vaccinales et 29,8% étaient séropositives dans l'étude initiale (= « vaccination précoce » dans le LTFU)

					<p>- dans le groupe « rattrapage vaccinal », 24,3% des femmes étaient ADN HPV-positives à au moins une souche vaccinale et 47,4% étaient séropositives</p> <p>- 90% des femmes étaient susceptibles à 3 ou 4 souches HPV vaccinales</p> <p>- parmi les femmes HPV ADN-positives, seulement 1% étaient infectées avec 2 souches et <1% avec 3 souches ; aucune n'était infectée par les 4 souches</p> <p>a) Immunogénicité</p> <p>- presque toutes les femmes dans le groupe « vaccin » avaient montré une séroconversion à M7 : 98% pour le HPV6 et HPV11, 99% pour le HPV16 et 97% pour le HPV18</p> <p>- à M72, les taux de séropositivité étaient : 89,1% anti-HPV6, 92,1% anti-HPV11, 97,3% anti-HPV16 et 45,3% anti-HPV18 (en utilisant cLIA) ; pour le HPV16 et HPV18, les pourcentages étaient plus hauts en utilisant les IgG totaux (99,8% et 81,5%, respectivement)</p> <p>- concernant les GMT, les titres chez les femmes de 24-34 ans et 35-45 ans étaient comparables avec les taux observés chez les femmes de 16 à 23 ans pour le HPV16 et un peu plus basses pour les HPV6/11/18</p> <p>- les femmes qui étaient séropositives pour une certaine souche avaient des taux d'anticorps plus élevés à M24 pour la même souche (mémoire immunologique)</p> <p>b) Efficacité pour la cohorte PPE</p> <p>- pour toutes les souches vaccinales : 90,5% (IC : 73,7 - 97,5) quel que soit l'âge des femmes, 91,8% (IC : 67,1 - 99,1) pour les 24-34 ans et 88,6% (IC : 51,9 - 98,7) pour les 35-45 ans</p> <p>- pour le HPV16/18 : 83,1% (IC : 50,6 - 95,8) quel que soit l'âge des femmes, 85% (IC : 33,8 - 98,4) pour les 24-34 ans et 80,6% (IC : 9,1 - 97,9) pour les 35-45 ans</p> <p>- pour le HPV 6/11 l'efficacité était de 100% pour toutes les femmes</p> <p>- dans le LTFU, un seul cas de CIN2 lié à l'HPV16 a été détecté</p> <p>c) Efficacité pour la cohorte NRT</p> <p>- pour toutes les souches vaccinales : 74,6% (IC : 58,1 - 85,3) quel que soit l'âge des femmes, 73% (IC : 42,3 - 88,6) pour les 24-34 ans et 68% (IC : 7,3 - 90,9) pour les 35-45 ans</p> <p>- pour le HPV16/18 : 71,6% (IC : 47,6 - 85,5) quel que soit l'âge des femmes, 85% (IC : 33,8 - 98,4) pour les 24-34 ans et 80,6% (IC : 9,1 - 97,9) pour les 35-45 ans</p> <p>- pour le HPV 6/11 : 80,2% (IC : 51,7 - 93,3) quel que soit l'âge des femmes et 90,6% (IC : 61,7 - 98,9) pour les 24-34 ans</p> <p>- dans le LTFU, 3 cas de CIN2+ lié à l'HPV16 ont été détectés, ainsi qu'un cas de condylome lié à l'HPV6 ; tous les cas étaient déjà recensés dans l'étude initiale</p> <p>d) Efficacité pour la cohorte ITT</p> <p>- pour toutes les souches vaccinales : 30,9% (IC : 11,1 - 46,5) quel que soit l'âge des femmes, 73% (IC : 42,3 - 88,6) pour les 24-34 ans et 68% (IC : 7,3 - 90,9) pour les 35-45 ans</p> <p>- pour le HPV16/18 : absence d'efficacité statistiquement significative</p> <p>- pour le HPV 6/11 : 47,1% (IC : 11,4 - 69,2) quel que soit l'âge des femmes</p> <p>- dans le LTFU, 36 cas de condylomes ou de dysplasies liés aux souches HPV vaccinales ont été détectés, mais tous étaient déjà recensés dans l'étude initiale</p> <p>e) Innocuité</p> <p>- la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin (86,9%) que dans le groupe placebo (81,2%), surtout en ce qui concerne la douleur</p> <p>- les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 59,2% vaccin et 60% placebo</p> <p>- 3 effets adverses graves ont été rapportés dans le groupe « vaccin » et 7 dans le groupe « placebo », aucun n'ayant de lien de causalité avec la vaccination (gastroentérite, tuberculose pulmonaire, vertiges, pyélonéphrite)</p> <p>Conclusions :</p> <p>- le vaccin quadrivalent présente une bonne immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 24 à 45 ans</p> <p>- l'efficacité au fil du temps est très bonne, avec très peu de cas de maladies liées aux HPV vaccinaux</p> <p>- absence de remplacement viral</p> <p>- l'IgG LIA est plus sensitive que le cLIA et probablement plus adéquate pour évaluer la réponse immunitaire au fil du temps</p>
--	--	--	--	--	--

<p>Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination Machalek et al., J Infect Dis. 2018 (105)</p>	PubMed	Australie	Australian Government Department of Health HPV Surveillance Fund	Étude observationnelle (étude transversale)	STROBE : 26/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne la prévalence des HPV</p> <p>Population : femmes âgées de 18-35 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le calendrier vaccinal usuel : vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans - rattrapage vaccinal gratuit entre 2007 et 2009 pour les filles et les femmes âgées de 12 à 26 ans : 55% des femmes ont reçu au moins 1 dose de vaccin et 32% ont reçu les trois doses - 1^{ère} cohorte (« pré-vaccin ») : femmes âgées de 18 à 35 ans entre novembre 2005 et avril 2007, n=275 - 2^{ème} cohorte (« post-vaccin A ») : femmes âgées de 18 à 24 ans entre 2010 et 2012 - 3^{ème} cohorte (« post-vaccin B ») : femmes âgées de 18 à 35 ans entre janvier et octobre 2015, n=381 - réalisation des frottis avec test HPV ADN - utilisation de la régression binomiale pour estimer les PR (prevalence ratio), les taux de prévalence de chaque génotype HPV entre les différentes cohortes <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - concernant la 3^{ème} cohorte, dans la tranche d'âge 25-35 ans en 2015 (n=181, qui au début de la campagne de rattrapage vaccinal avaient donc entre 16 et 26 ans), 18,2% étaient non-vaccinées, 41,4% étaient partiellement vaccinées et 40,3% étaient complètement vaccinées - comparaison avec les femmes âgées de 25 à 35 ans dans la 1^{ère} cohorte - pour les souches HPV6/11/16/18, baisse de la prévalence entre la 1^{ère} et la 3^{ème} cohorte, allant de 11,8% à 1,1%, respectivement ; aPR= 0,10 (IC : 0,02-0,41, p= 0,001) => baisse de prévalence de 90% - une moindre baisse de la prévalence a été aussi observée pour toutes les souches hrHPV : 26,2% dans la 1^{ère} cohorte à 16% dans la 3^{ème}, aPR= 0,58 (IC : 0,38-0,88, p=0,01), ainsi que pour toutes les souches HPV, de 43,9% à 26%, aPR=0,57 (IC : 0,42-0,77, p<0,001) <p>Conclusion : diminution importante de la prévalence des génotypes HPV vaccinaux (6/11/16/18) chez les femmes adultes vaccinées dans le cadre du programme de rattrapage par rapport aux femmes non-vaccinées</p>
<p>Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada Mahmud et al., J Clin Oncol. 2014 (106)</p>	PubMed	Canada	GlaxoSmith Kline, Sanofi-Aventis, Pfizer	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 15/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne le taux de dysplasies cervicales</p> <p>Population : 13.135 femmes âgées de plus de 15 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prise en compte des femmes résidant en Manitoba entre aout 2006 et mars 2010 - le calendrier vaccinal usuel à partir de 2008 : vaccination des filles âgées de 11 à 12 ans - entre 2006 et 2008 le vaccin quadrivalent était accessible pour les femmes âgées de 9 à 26 qui pourraient assumer le cout - cohortes appariées : une cohorte « vaccinée » comprenant toutes les femmes âgées de 9 ans à 26 ans ayant reçu au moins une dose de vaccin quadrivalent entre aout 2006 et mars 2010 ; chaque femme vaccinée était ensuite appariée avec 3 femmes non-vaccinées pour constituer la cohorte « non-vaccinée » - la période « suivi » était de mai 2001 à avril 2011 - utilisation de la courbe Kaplan-Meier pour déterminer l'incidence cumulative des dysplasies cervicales (ASCUS, LSIL, HSIL) pour les deux cohortes - utilisation du modèle de Cox pour estimer les HR (=hazard ratio) de condylome ano-génitaux pour les femmes vaccinées par rapport aux femmes non-vaccinées - analyses stratifiées par âge au moment de l'inclusion dans l'étude et par antécédents de frottis anormal

						<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38,8% des femmes dans la cohorte « vaccinée » avaient plus de 20 ans à l'inclusion dans l'étude : 27,7% entre 20 et 24 ans, 7,9% entre 25 et 29 ans et 3,2% 30 ans et plus ; 12,5% des femmes avaient des antécédents de frottis anormal et 13% avaient reçu une seule dose de vaccin - la probabilité cumulative de LSIL et HSIL était un peu plus élevée dans la cohorte « non-vaccinée » vs celle « vaccinée » : 3,7% et 2,6% vs 3,3% et 2,3%, respectivement ; la probabilité d'ASC-US était similaire à 2,8% - concernant l'efficacité vaccinale, elle était statistiquement significative chez les plus de 18 ans seulement pour l'ASC-US (56%, IC : 12-78) chez les femmes ayant eu des antécédents de frottis anormal <p>Conclusion : absence de réduction du risque de dysplasies cervicales chez les femmes adultes (> 18 ans)</p>
<p>Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices</p> <p>Meites et al., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 (107)</p>	PubMed	États-Unis	Aucun	Synthèse des recommandations	Pas d'évaluation	<p>En juin 2019, l'ACIP a étendu les recommandations de vaccination contre le HPV à toutes les personnes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus.</p> <p>Depuis fin 2016, seulement le vaccin nonavalent est distribué aux Etats-Unis et depuis 2018 il est homologué pour les personnes âgées de 9 à 45 ans.</p> <p>L'initiation de la vaccination après 26 ans n'est pas recommandée par l'ACIP, car les avantages en matière de santé publique sont minimaux.</p> <p>Certaines personnes âgées de 27 à 45 ans ayant une vaccination anti-HPV considérée comme inadéquate (doses manquantes, calendrier d'administration ne respectant pas les délais) pourront toutefois se voir proposées un rattrapage vaccinal, en tenant compte des considérations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un nouveau partenaire sexuel est un facteur de risque d'infection par le HPV quel que soit l'âge - les adultes sexuellement actives ont été exposées à quelques, mais pas nécessairement toutes les souches vaccinales - les personnes dans un couple monogame de longue durée ont peu de chance d'avoir une nouvelle infection par HPV - l'efficacité en vie réelle du vaccin peut être basse chez les personnes ayant des multiples facteurs de risque d'infection par le HPV : partenaires sexuels multiples, antécédents d'infection par des souches vaccinales, ainsi que chez les personnes immunodéprimées <p>La vaccination n'est pas recommandée pendant la grossesse mais un test de grossesse avant la vaccination n'est pas nécessaire.</p> <p>L'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination anti-HPV.</p>
<p>Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine</p> <p>Monsonogo et al., Vaccine. 2010 (108)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Sanofi Pasteur MSD	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Des études épidémiologiques ont montré que les femmes âgées de 16 à 25 ans sont les plus à risque de se faire contaminer par le HPV et de développer une dysplasie ou un cancer plus tard dans la vie.</p> <p>Mais si le risque d'acquérir une infection par une souche HPV est important, la probabilité d'une infection concomitante par toutes les 4 souches vaccinales est faible ; dans les études pivot avec le Gardasil (FUTURE I et FUTURE II notamment, âge des femmes : 16-26), le taux de co-infection par toutes les souches vaccinales était de 0,1%, alors que 72% des femmes étaient naïves pour les quatre types HPV.</p> <p>Plusieurs études (FUTURE I et II, Villa et al. (24)) ont démontré que la vaccination des femmes adultes sexuellement actives fournit une excellente protection contre les infections et les pathologies liées aux infections avec des souches vaccinales pour lesquelles elles sont ADN HPV-négatives.</p> <p>Il existe aussi des études (Olsson et al. (109)) qui montrent une efficacité vaccinale de 100% chez les femmes séropositives aux souches HPV vaccinales (donc ayant déjà éliminée naturellement une infection) vaccinées avec Gardasil contre les pathologies liées à une réactivation ou une réinfection avec la même souche, par rapport aux femmes séropositives mais non-vaccinées.</p> <p>L'innocuité du vaccin quadrivalent a été démontrée dans plusieurs études (Garland et al. (59), FUTURE II, Munoz et al.(63)), les effets adverses les plus fréquentes étaient ceux locaux, comme la douleur au point d'injection.</p> <p>Le fait que, d'après les résultats des différentes études, la plupart des femmes âgées de 16 à 26 ans pourraient bénéficier de la vaccination</p>

						<p>anti-HPV représente un argument éthique en faveur de l'immunisation de celles-ci.</p> <p>En Australie, après l'introduction en 2007 d'un programme de rattrapage vaccinal pour toutes les femmes âgées de moins de 27 ans, le taux de condylomes ano-génitaux chez les femmes âgées de moins de 28 ans a fortement diminué (Farley et al. (110).</p> <p>Les auteurs concluent que l'inclusion des jeunes femmes âgées de 18 à 26 ans dans les programmes de vaccination anti-HPV devrait être systématique.</p>
<p>Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials</p> <p>Moreira et al., Pediatrics. 2016 (111)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Merck & Co.	Analyse combinée des essais cliniques	Pas d'évaluation	<p>Analyse des résultats de 7 essais randomisés de phase III portant sur l'innocuité du vaccin Gardasil 9TM comparé au GardasilTM</p> <p>Suivi : entre 7 et 72 mois</p> <p>Population : 15.875 personnes âgées de 9-26, dont 62,7% étaient âgées de 18 à 26 ans et 79,7% étaient des femmes ; tous les participants qui ont reçu minimum une dose ont été inclus dans l'analyse</p> <p>Manifestations post-vaccinales locales :</p> <ul style="list-style-type: none"> * chez les femmes, taux similaires dans la tranche d'âge 9-15 ans et 16-26 ans * chez les 16-26 ans : les plus fréquentes étaient la douleur locale (89,9%), l'érythème (34%) et l'œdème (40%), plus fréquentes avec le vaccin nonavalent qu'avec le quadrivalent (83,5%, 25,6% et 28,8% respectivement, p : < 0.001 pour les trois EI) <p>Manifestations post-vaccinales générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> * chez les 16-26 ans : les plus fréquentes étaient l'hyperthermie (14,6%) et la céphalée (5%) ; fréquences similaires retrouvées à la suite de la vaccination avec GardasilTM <p>Effets indésirables sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 2,3% de toutes les personnes ayant reçu le vaccin nonavalent ont rapporté des EI graves, le plus souvent : appendicite, fausses couches spontanées, interruptions volontaires de grossesse * 0,2% des personnes vaccinées avec Gardasil 9TM ont eu une syncope (94% étaient des femmes) * 1 seul cas de réaction anaphylactique a été recensé, sans rapport avec le vaccin <p>Maladies à possible médiation immunitaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> * chez les 16-26 ans : 3,9% dans le groupe gvHPV et 3,6% dans le groupe qHPV ; le plus souvent arthralgie (gvHPV : 1,8% et qHPV : 1,7%) et pathologie thyroïdienne (gvHPV : 1,2% et qHPV : 1%) * 2 femmes (1 gvHPV et 1 qHPV) ont été diagnostiquées avec un syndrome douloureux régional complexe, en rapport avec des traumatismes antérieurs à la vaccination * 2 femmes qui ont reçu le vaccin nonavalent ont présenté un syndrome de tachycardie posturale orthostatique, jugé également sans lien avec l'immunisation <p>Décès : 7 femmes sont décédées dans le groupe gvHPV, aucun des décès n'ayant de rapport avec la vaccination (suicide, leucémie, AVP, choc hémorragique sur tumeur ovarienne rompue, morte subite)</p> <p>Effets sur la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1546 grossesses recensées durant les études, majoritairement dans le groupe 16-26 ans (1482) * l'issue la plus fréquente a été la naissance normale (80,1%), suivie des fausses couches (9,1%) et des IVG (9,6%), sans différences significatives entre le groupe gvHPV et le groupe qHPV. * des anomalies congénitales ont été rapportées de façon sporadique et sans lien prouvé avec la vaccination <p>Conclusion : le vaccin nonavalent est généralement bien toléré et présente un profil de sécurité similaire au vaccin quadrivalent, même si les EI locales sont plus fréquents</p>
<p>Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine</p>	PubMed	Afrique	Merck & Co	Essai randomisé contrôlé	JADAD : 3/5	<p>Objectif : évaluer l'immunogénicité, la tolérance et l'innocuité du vaccin quadrivalent à travers un essai randomisé contrôlé contre placebo (contenant seulement l'adjuvant)</p>

<p>in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa Mugo et al., Hum Vaccines Immunother. 2015 (58)</p>						<p>Population : 250 femmes âgées de 9 à 26 ans (dont 120 âgées de 16 à 26 ans) sans antécédents de frottis anormal ou de condylomes génitaux, non-enceintes et ayant eu maximum 4 partenaires sexuels</p> <p>Méthodes : - seulement les filles âgées de 9 à 12 ans ont été randomisées 4 : 1 dans le groupe « vaccin » (n=80) ou « placebo » (n=20) - un frottis et un test HPV ont été réalisés chez tous les femmes sexuellement actives à J1 (29,3% des femmes âgées de 13 à 26 ans) - pour l'analyse d'immunogénicité une population per protocole (PPP) était utilisée : ayant eu les 3 doses, HPV-naïves et ayant eu une sérologie à M1 et M7 ; utilisation du CLIA (competitive Luminex immunoassay) - pour l'analyse de l'innocuité, les participantes ont reçu un carnet de surveillance pour noter les effets indésirables survenus après chaque dose vaccinale</p> <p>Résultats : - les taux de séroconversion étaient de 100% pour toutes les souches vaccinales à M7 (IC : 98-100) - 87,4% des femmes dans la tranche d'âge 16-26 ont rapportée des effets indésirables locales à la suite de la vaccination, les plus fréquentes étant la douleur, l'érythème et l'œdème - 61,3% ont signalé aussi des effets adverses générales, notamment fièvre, céphalée et douleur abdominale. - il n'y a pas eu des effets indésirables graves ni de décès</p> <p>Conclusion : le vaccin quadrivalent a une bonne immunogénicité et tolérance chez les femmes de 9 à 26 ans de l'Afrique subsaharienne</p>
<p>Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008-2011 Naleway et al., Vaccine. 2016 (112)</p>	PubMed	États-Unis	Centers for Disease Control and Prevention.	Étude observationnelle (self-controlled case-series)	STROBE : 25/34	<p>Objectif : évaluer la possibilité d'une association entre la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et l'immunisation anti-HPV avec le vaccin quadrivalent</p> <p>Population : personnes âgées de 9 à 26 ans ayant eu un diagnostic de possible MTEV entre janvier 2008 et décembre 2011 et ayant reçu au moins une dose de vaccin qHPV pendant cette période</p> <p>Méthodes : - utilisation des données reçues à travers le Vaccine Safety Datalink (VSD), une collaboration entre 9 organismes de santé et le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) - analyse self-controlled case-series (série de cas auto-contrôlée) avec calcul des ratios de taux d'incidence (IRR=incidence rate ratio) utilisant la régression de Poisson - les facteurs de confusion (autres facteurs favorisant la MTEV) ont été pris en compte : néoplasie, hypercoagulabilité congénitale, grossesse, chirurgie lourde, voyage long, tabagisme, contraception hormonale - période d'exposition : 1-60 jours post-vaccination</p> <p>Résultats : - 1.240.000 des doses de qHPV administrées à 650.737 personnes pendant la période surveillée - 313 personnes avec un diagnostic de MTEV ont été détectées, dont 291 avaient des dossiers médicaux consultables : 156 des cas ont été confirmés (87 TVP, 58 EP et 16 les deux) - parmi les 156 cas confirmés, 10% (n=16) ont eu lieu pendant la période d'exposition de 1-60 jours après vaccination et 90% (n=140) en dehors de cette période - 45% (n=70) des cas confirmés étaient dans la tranche d'âge 18-22 et 31%(n=49) dans la tranche 23-26 ; 98% des cas ont été recensés chez des femmes - 97% des cas avaient au moins un facteur de risque de MTEV - le risque de MTEV était de IRR : 0,74 (IC : 0,35-1,58) parmi les personnes dans la tranche d'âge 19-26 ans pour la période d'exposition de 1-60 jours post-vaccination</p> <p>Conclusion : absence de surrisque de MTEV à la suite de la vaccination avec qHPV chez les personnes âgées de 9 à 26 ans</p>

<p>Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial Harper et al., The Lancet. 2004 (37)</p>	<p>Autres sources</p>	<p>Plusieurs pays</p>	<p>GlaxoSmith Kline Biologicals SA</p>	<p>Essai clinique randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD : 5/5</p>	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin bivalent, ainsi que de la persistance de la réponse immune après son utilisation à travers un essai randomisé contrôlé en double aveugle et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 1113 femmes âgées de 15 à 25 ans à l'exclusion des femmes ayant des antécédents de maladie cervicale, de condylomes génitaux ou ayant eu plus de 6 partenaires sexuels</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - déroulé entre juin 2001 et novembre 2010 - randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (560 personnes qui ont reçu le vaccin bivalent) et « contrôle » (553 qui ont reçu un placebo avec seulement l'adjuvant présent) - en double aveugle - la durée de l'étude initiale était de 27 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 9,4 ans - critère de jugement principal : infection incidente avec les souches HPV16/18 - critères de jugement secondaires : infection HPV16/18 persistante à 6 mois et 12 mois, LSIL, CIN1+, néoplasie cervicale ou adénocarcinome associés avec les souches HPV16/18, ainsi que l'immunogénicité et l'innocuité vaccinale - un contrôle gynécologique avec frottis et test HPV ont été faits à Jo/M6/M12/M18 puis tous les ans jusqu'à la fin de l'étude - sérologie réalisée à Jo avant l'administration de la 1^{ère} dose et au M1/M6/M7/M12/M18 puis tous les ans (ELISA) - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection - l'analyse primaire sur l'efficacité a été réalisée dans la cohorte ATP-E (according-to-protocol for efficacy) : HPV ADN-négatives à Jo et M6 et séronégatives à Jo, ayant reçu les 3 doses et ayant un suivi adéquat (n=366 « vaccin » et 355 « placebo ») - des analyses d'efficacité ont été également réalisées sur une cohorte ITT (en intention de traiter) : les femmes ayant eu au moins une dose de vaccin quel que soit leur statut HPV ADN et leur sérologie à Jo - l'analyse d'immunogénicité a été réalisée sur une cohorte ATP-I (according-to-protocol for immunogenicity) : HPV ADN-négatives à Jo et M6 et séronégatives à Jo, ayant reçu les 3 doses et ayant des sérologies utilisables (n=384 « vaccin » et 344 « placebo ») - un modèle mathématique a été utilisé pour prédire la persistance de la réponse immune à 20 ans
<p>Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine Naud et al., Hum Vaccines Immunother. 2014 (113)</p>	<p>PubMed</p>			<p>Suivi d'un essai randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD</p>	<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen des femmes : 20,4 ans - environ 93% des femmes ont reçu les trois doses de vaccin - 85% des femmes (n=958) ont été suivies jusqu'au M18 <p>a) Efficacité pour la cohorte ATP-E</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité contre les infections incidentes pour les deux souches vaccinales 16/18 à M18 : 91,6% (IC : 64,5 - 98), avec 100% (IC : 79,4 - 100) efficacité contre le HPV16 (et 72,3% pour le HPV18 mais qui n'était pas statistiquement significatif) - pour les infections persistantes à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 100% (IC : 47- 100) - dans le LTFU 399 femmes ont été suivies jusqu'à M113 - dans le LTFU aucun nouveau cas d'infection incidente à HPV16/18 n'a été mis en évidence dans le groupe « vaccin », contre 9 dans le groupe « contrôle » => efficacité vaccinale de 100% (IC : 66,1 - 100) - en prenant en compte toute la durée de l'étude l'efficacité vaccinale pour l'infection incidente était de 95,6% (IC : 86,2 - 99,1) - à M113 il n'y avait pas de nouveau cas d'infection HPV16/18 persistante à 6 ou 12 mois dans le groupe « vaccin » vs 4 cas et 1 cas, respectivement, dans le groupe « contrôle » => efficacité de 100% mais sans signification statistique car nombre de cas trop bas ; l'efficacité pour toute la durée de l'étude était aussi de 100% avec IC : 84,1 - 100 pour l'infection persistante à 6 mois et IC : 61,4 - 100 pour celle persistante à 12 mois <p>b) Efficacité pour la cohorte ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> - efficacité contre les infections incidentes pour les deux souches vaccinales ensemble à M27 : 83% (IC : 62 - 92,4), avec 82,7% (IC : 55,2 - 93,3) efficacité contre le HPV16 et 82,1% (IC : 38,8 - 94,7) contre le HPV18 - pour les infections persistantes à HPV16/18, l'efficacité vaccinale était de 95,1% (IC : 63,5- 99,3)

						<p>- pour les ASC-US/LSIL/HSIL, l'efficacité vaccinale dans l'étude initial était de 92,9% (IC : 70-98,3) pour les deux souches HPV16/18 ensemble</p> <p>- dans le LTFU, l'efficacité vaccinale contre les dysplasies cervicales liées aux HPV16/18 (ASCUS/LSIL/HSIL) était de 100% mais sans pouvoir démontrer une signification statistique ; l'efficacité sur la durée de l'étude était de 97,1% (IC : 82,5 - 99,9) pour l'ASC-US, 95% (IC : 68 - 99,9) pour le LSIL et 100% (IC : 45,2 - 100) pour le HSIL</p> <p>c) Immunogénicité</p> <p>- presque toutes les femmes dans la cohorte ATP-I avaient montré une séroconversion à M7 : 100% pour le HPV16 et 99,7% pour le HPV18</p> <p>- dans le LTFU, 304 femmes ont été suivies jusqu'au M113 et toutes les femmes dans le groupe « vaccin » étaient encore séropositives à HPV16/18</p> <p>- concernant les GMT, les titres chez les femmes vaccinées étaient de 80 à 100 fois plus hauts que ceux obtenus après une infection ; le pic était atteint à M7 puis il y avait eu une diminution progressive jusqu'à atteindre un plateau vers M18 ; à M113 les taux étaient toujours environ 10 fois plus élevés que ceux obtenus de façon naturelle</p> <p>- en utilisant un modèle mathématique, la persistance de la réponse immune pourrait durer jusqu'à 32,3 ans pour le HPV16 et 20,5 ans pour le HPV18</p> <p>d) Innocuité</p> <p>- la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin (94%) que dans le groupe placebo (87,7%), surtout en ce qui concerne la douleur (93,4% vs 87,2%), l'érythème (35,6% vs 24,3%) et l'œdème (34,3% vs 21%)</p> <p>- les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 86,3% vaccin et 85,9% placebo et les plus fréquents étaient les céphalées et l'asthénie</p> <p>- 103 grossesses ont été recensées, dont 4 se sont finies par une fausse couche dans le groupe « vaccin » et 8 dans le groupe « contrôle »</p> <p>Conclusions :</p> <p>- le vaccin bivalent présente une bonne immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 15 à 25 ans</p> <p>- l'efficacité au fil du temps est très bonne, toute comme la persistance de la réponse immune à long terme</p>
<p>Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions FUTURE II Study Group, N Engl J Med. 2007 (26)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Merck & Co	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin quadrivalent, ainsi que de son efficacité sur les dysplasies cervicales de haut grade à travers un essai randomisé contrôlé en double aveugle et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 12.167 femmes âgées de 16 à 23 ans, à l'exclusion des femmes ayant des antécédents de frottis anormal, enceintes ou ayant plus de 4 partenaires sexuels</p>
<p>Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine Nygard et al., Clin Vaccine Immunol. 2015 (114)</p>		Danemark, Suède, Norvège et Islande		Suivi d'un essai randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	<p>Méthodes :</p> <p>- randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (6087 femmes qui ont reçu le Gardasil) et « placebo » (6080 qui ont reçu seulement l'adjuvant)</p> <p>- en double aveugle</p> <p>- la durée de l'étude initiale était de 36 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 12 ans</p> <p>- critère de jugement principal composite dans l'étude initiale : dysplasie cervicale de haut grade, adénocarcinome in situ, néoplasie cervicale liées aux HPV16/18</p> <p>- sérologie réalisée à Jo/M7/M24/M48/M108 par cLIA (competitive Luminex immunoassay) et IgG LIA (total IgG Luminex immunoassay)</p> <p>- un frottis avec test HPV a été réalisé à Jo/M7/M12/M24/M36/M48</p> <p>- les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 15 jours après chaque injection ; les EI graves et les grossesses ont été recensés pendant toute la période de l'étude</p> <p>- l'analyse initiale sur l'immunogénicité a été réalisée sur la population PP-I (per protocol for immunogenicity) : ayant reçu les 3 doses, ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection et qui étaient HPV ADN-négatives à Jo et M7 et séronégatives à Jo dans l'étude initiale</p> <p>- L'analyse sur l'efficacité a été réalisée sur la population PP-E (per protocol for efficacy) : ayant reçu les 3 doses et qui étaient séronégatives à Jo et HPV ADN-négatives à Jo et M7</p> <p>- une analyse secondaire sur l'efficacité a été réalisée aussi sur la population ITT (intention to treat), qui comprenait toutes les</p>
<p>A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries Kjaer et al., Clin Infect Dis. 2018 (115)</p>	Cochrane			Suivi d'un essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 4/5	

					<p>participantes ayant reçu au moins une dose de vaccin, quel que soit leur statut HPV (infectées et non-infectées)</p> <ul style="list-style-type: none"> - une autre analyse a été réalisée sur une cohorte mPPE (modified per-protocol) qui était HPV ADN-négative et séronégative à Jo pour une souche HPV particulière, quel que soit le nombre de doses reçues - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> -âge moyen des femmes : 20 ans - 14 % des femmes incluses dans l'étude étaient séropositives à Jo (HPV16 ou HPV18) et environ 12,5% avaient au moins un test HPV16/18 ADN positif -11% des femmes avaient des frottis anormaux à Jo <p>a) Efficacité dans la population PPE (10.565 femmes dans l'étude initiale)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la dysplasie cervicale de haute grade/AIS/néoplasie cervicale dues aux HPV16/18, l'efficacité du vaccin était de 98% (IC : 86 - 100) dans l'étude initiale : 1 cas de CIN3 dû à l'HPV16 dans le groupe « vaccin » - dans le LTFU, l'efficacité vaccinale a été estimée en comparant l'incidence des CIN2+ dans le groupe « vaccin » suivi jusqu'à 12 ans et l'incidence attendue dans une cohorte non-vaccinée à l'aide des données historiques - pendant le LTFU (12 ans) il n'y a pas eu des cas de CIN2+ liés à l'HPV16/18 dans cette cohorte => efficacité vaccinale de 100% <p>b) Efficacité dans la population mPPE (11.508 femmes dans l'étude initiale)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la dysplasie cervicale de haute grade/AIS/néoplasie cervicale dues aux HPV16/18, l'efficacité du vaccin était de 95% (IC : 85 - 99) dans l'étude initiale : 1 cas de CIN2 et 2 cas de CIN3 dues à l'HPV16 dans le groupe « vaccin » <p>c) Efficacité dans la population ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la dysplasie cervicale de haute grade/AIS/néoplasie cervicale dues aux HPV16/18, l'efficacité du vaccin était de 44% (IC : 26 - 58) dans l'étude initiale ; la plupart des cas dans le groupe « vaccin » étaient dus aux infections HPV16/18 présentes avant l'immunisation -toutefois, les cas de CIN2+ et néoplasies ont atteint un plateau dans le groupe « vaccin » mais ont continué d'augmenter progressivement dans le groupe « placebo » <p>d) Immunogénicité et persistance de la réponse immune</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de séroconversion à M7 était de >99% pour les femmes dans la cohorte PP-I qui avaient reçu le vaccin quadrivalent pour toutes les souches HPV vaccinales ; à M108, la plupart étaient encore séropositives : 94,4% pour le HPV6, 95,5% pour le HPV11, 99,1% pour le HPV16 et 60% pour le HPV18 - les taux de séropositivité à M108 étaient plus élevés pour l'analyse avec IgG LIA : 97,6% pour le HPV6, 96,3% pour le HPV11, 100% pour le HPV16 et 91,4% pour le HPV18 - concernant les GMT, à M7 ils étaient de 517,6 mMU/ml pour les anti-HPV6, de 736,3 mMU/ml pour les anti-HPV11, de 2.213 mMU/ml pour les anti-HPV16 et de 420,9 mMU/ml pour les anti-HPV18 - les GMT ont diminué progressivement jusqu'au M48 puis ils ont atteint un plateau jusqu'à la fin de l'étude ; à M108, ils étaient de 89,3 mMU/ml pour l'anti-HPV6, de 85,2 mMU/ml pour l'anti-HPV11, de 348,3 mMU/ml pour l'anti-HPV16 et de 32,5 mMU/ml pour l'anti-HPV18, ce qui représentait entre 70% et 93% des taux à M48 (avec cLIA) <p>e) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe « vaccin » que dans le groupe « placebo » (84,74% vs 77,9%), surtout en ce qui concerne la douleur (83% vs 75,8%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 61,4% « vaccin » vs 60% « placebo » - 45 EI graves ont été rapportés dans le groupe « vaccin » et 54 dans le groupe « placebo », sans lien avec la vaccination - 1 seul cas d'hypersensibilité a été rapporté dans le groupe « placebo » - 1053 grossesses dans le groupe « vaccin » et 1106 dans l'autre groupe, ayant les mêmes taux de naissance vivante, fausses couches, prématurité et anomalie congénitales
--	--	--	--	--	---

						<p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin quadrivalent présente une bonne immunogénicité et un profil de sécurité acceptable - la persistance de la réponse immune à 9 ans est bonne et son évaluation par IgG LIA montre des valeurs plus élevées qu'avec le cLIA - l'efficacité à 10 ans était extrêmement bonne car aucun cas de dysplasie cervicale de haut grade n'avait été enregistré pendant ce temps
<p>Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States Ojha et al., Hum Vaccines Immunother. 2014 (116)</p>	PubMed	États-Unis	National Cancer Institute American Lebanese Syrian Associated Charities	Étude observationnelle	STROBE : 19/34	<p>Objectif : évaluer le risque de développer un syndrome de Guillain-Barré après immunisation avec le vaccin quadrivalent</p> <p>Population : personnes âgées de 9 à 26 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation du registre américain de surveillance post-vaccinale VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) - évaluation des possible cas rapportés entre janvier 2010 et décembre 2012 - pour qu'un cas suspect soit potentiellement lié à la vaccination anti-HPV il devrait se produire entre 0 et 42 jours suivant l'immunisation (période de plausibilité biologique) - comparaison entre le nombre de cas de Guillain-Barré rapportés après la vaccination avec Gardasil et la vaccination avec d'autres produits - estimation des taux de signalement proportionnel (PRR : proportional reporting ratios) en fonction du sexe et de l'âge : significatif si supérieur ou égal à 2 <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 14.822 signalements dans le VAERS durant l'étude, dont 4670 après la vaccination quadrivalente ; le syndrome de Guillain-Barré était listé comme effet adverse dans 45 des signalements, dont 9 (0,19%) suivant l'immunisation par Gardasil et 36 suivant d'autres immunisations. - parmi les 9 cas rapportés, 5 était des femmes (PRR : 0,55, IC : 0,20-1,5) et seulement 2 était dans la tranche d'âge 18-26 ans (PRR : 0,39, IC : 0,09-1,7) ; <p>Conclusion : le syndrome de Guillain-Barré n'est pas rapporté plus fréquemment après la vaccination anti-qHPV ; en fait, il est signalé moins fréquemment qu'après d'autres immunisations</p>
<p>Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial Panagiotou et al., BMJ. 2015 (117)</p>	PubMed	Costa Rica États-Unis	National Institute of Health	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 22/34	<p>Analyse réalisée dans le cadre de l'étude CVT (Costa Rica Vaccine Trial)</p> <p>Objectif : évaluer l'effet de la vaccination anti-HPV avec le vaccin bivalent sur le risque de fausse couche</p> <p>Population : 7466 femmes âgées de 18 à 25 ans incluses dans l'étude initiale et 2836 femmes incluses à la fin de l'étude initiale pour compenser la perte du groupe « contrôle » due au cross-over (vaccination HPV offerte aux femmes qui initialement étaient dans le groupe placebo)</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation simple 1 :1 dans le groupe « vaccin » ou « placebo » (vaccin contre l'hépatite A) - en double aveugle - le critère de jugement principal était la fausse couche (interruption involontaire de la grossesse avant 20 SA) à l'exclusion des grossesses molaires et grossesses extra-utérines (IVG également pas prises en compte) - les grossesses « exposées » étaient celles survenant chez les femmes incluses dans le groupe « vaccin » de l'étude initiale ou qui avaient accepté d'être vaccinées contre le HPV à la fin de l'étude (après M48) - les grossesses « non-exposées » étaient celles chez les femmes incluses dans le groupe « contrôle » dans l'étude initiale (et finies avant le cross-over), chez les femmes de ce groupe qui avaient refusé la vaccination anti-HPV à la fin de l'étude et chez les femmes dans la cohorte non-vaccinée recrutée lors de cette analyse - la période d'exposition à risque : date de conception 90 jours avant ou après la vaccination anti-HPV; la comparaison a été réalisée entre les taux des fausses couches pour les grossesses « exposées » qui ont débuté 89 jours avant ou après la vaccination et les taux des fausses couches pour toutes les grossesses « non-exposées »

						<p>- une comparaison des taux de fausses couches entre toutes les grossesses « exposées » (sans tenir compte de l'intervalle de 90 jours) et « non-exposées » a été aussi réalisée</p> <p>- pour évaluer aussi une éventuelle baisse de la fertilité due à la vaccination anti-HPV, une comparaison a été réalisée entre le nombre des grossesses débutées avant la vaccination/chez les femmes ayant reçu le vaccin contre l'hépatite A/chez les femmes non-vaccinées (« non-exposées ») et après la vaccination (« exposées »)</p> <p>- les auteurs ont réalisé aussi une méta-analyse du risque de fausse couche concernant les essais CVT et PATRICIA</p> <p>Résultats :</p> <p>- 6621 grossesses ont été évaluées : 3394 « exposées » et 3227 « non-exposées »</p> <p>- 13,3% (IC : 12,2-14,4) des grossesses « exposées » à n'importe quel moment à la vaccination HPV se sont finies par des fausses couches, similairement aux grossesses « non-exposées » : 12,8% (IC : 11,7-14)</p> <p>- absence de surrisque de fausse couche pour les femmes ayant eu une vaccination anti-HPV à <90 jours avant la date de conception, y compris dans les analyses ajustées pour l'âge au moment de la conception et l'âge au moment de la vaccination</p> <p>- absence de rapport entre la vaccination anti-HPV et le nombre total de grossesses (RR : 0,98, IC : 0,93-1,03)</p> <p>- concernant la méta-analyse, le RR final était de 1,11 (IC : 0,82-1,51), non-statistiquement significatif (p=0,243)</p> <p>Conclusion : la vaccination avec Cervarix n'est pas liée à un surrisque de fausse couche pour les grossesses conçues moins de 90 jours après cette immunisation</p>
<p>Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing ASo4 Adjuvant Pedersen et al., J Adolesc Health. 2007 (118)</p>	Autre source	Plusieurs pays	GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai clinique ouvert	JADAD : 3/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin bivalent, ainsi que de la persistance de la réponse immunitaire à travers un essai ouvert randomisé et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 616 femmes âgées de 10 à 25 ans, à l'exclusion des femmes enceintes ou allaitantes, des femmes ayant des antécédents de maladie auto-immune ou prenant un traitement immunomodulateur et ayant eu maximum 6 partenaires sexuels</p> <p>Méthodes :</p> <p>- stratification des participantes dans 2 tranches d'âge : 10-14 ans (n=158), 15-25 ans (n=458) et administration des 3 doses de vaccin bivalent</p> <p>- essai ouvert randomisé</p> <p>- la durée de l'étude initiale était de 7 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 4 ans</p> <p>- le critère de jugement principal pour l'étude initiale était la consistance de la réponse sérologique par induction des anticorps contre le HPV16/18 après l'administration de 3 doses de vaccin bivalent dans 3 lots différents</p> <p>-le critère de jugement principal pour le LTFU était la persistance de la réponse immunitaire à 4 ans</p> <p>- sérologie réalisée à Jo et M7/M18/M24/M36/M48 (ELISA)</p> <p>- les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection ; les EI graves et les grossesses ont été recensés pendant toute la période de l'étude</p> <p>- l'analyse initiale sur l'immunogénicité a été réalisée sur la population ATP-I (according to protocol for immunogenicity) : ayant reçu les 3 doses, qui étaient séronégatives à Jo pour la souche HPV investiguée et ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection (n=403 femmes dans la tranche d'âge 15-25 ans)</p> <p>- dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi adéquat (population TVC = total vaccinated cohort)</p> <p>Résultats :</p> <p>- 95% des participantes ont reçu les trois doses et 169 d'entre elles ont été suivies jusqu'au 4 ans dans le LTFU</p> <p>- 75% des femmes incluses dans l'étude étaient séronégatives pour le HPV16 et HPV18 à Jo et seulement 6% étaient séropositives pour les deux souches dans la tranche d'âge 15-25 ans</p> <p>- âge moyenne des femmes dans le groupe 15-25 ans : 20,2 ans</p> <p>a) Immunogénicité et persistance de la réponse immunitaire</p> <p>- le taux de séroconversion à M7 était de 100% pour les toutes les femmes dans la cohorte ATP-I qui étaient séronégatives à Jo, quel que</p>
<p>Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 ASo4 adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women Petaja et al., Int J Cancer. 2011 (119)</p>	PubMed			Suivi d'un essai clinique ouvert	JADAD : 3/5	<p>- 95% des participantes ont reçu les trois doses et 169 d'entre elles ont été suivies jusqu'au 4 ans dans le LTFU</p> <p>- 75% des femmes incluses dans l'étude étaient séronégatives pour le HPV16 et HPV18 à Jo et seulement 6% étaient séropositives pour les deux souches dans la tranche d'âge 15-25 ans</p> <p>- âge moyenne des femmes dans le groupe 15-25 ans : 20,2 ans</p> <p>a) Immunogénicité et persistance de la réponse immunitaire</p> <p>- le taux de séroconversion à M7 était de 100% pour les toutes les femmes dans la cohorte ATP-I qui étaient séronégatives à Jo, quel que</p>

					<p>soit leur âge ; à M48, toutes les femmes dans cette cohorte ayant participé au suivi (n=143) étaient toujours séropositives</p> <ul style="list-style-type: none"> - concernant les GMT, les titres ont atteint le pic à M7 pour toutes les tranches d'âge ; pour les 15-25 ans ils étaient de 7292 EU/ml (IC : 6623,7-8029,7) pour le HPV16 et de 3318,8 EU/ml (IC : 3023,1-3643,5) pour le HPV18 - les GMT ont diminué progressivement jusqu'au M18 (atteignant un taux d'environ 16% des valeurs initiales) puis ils ont atteint un plateau jusqu'à la fin de l'étude ; ils étaient néanmoins entre 39,8 (HPV16) et 20,7 (HPV18) fois plus hauts que les titres obtenus après une infection naturelle <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les 15-25 ans, les effets indésirables locaux les plus fréquents étaient la douleur (85,5%), l'érythème (39,5%) et l'œdème (33,4%) ; les taux étaient similaires à ceux retrouvés chez les adolescentes -pour la tranche 15-25 ans, les effets indésirables généraux le plus fréquents étaient l'asthénie, la myalgie et la céphalée (environ 30% des femmes) -19 EI graves ont été recensés parmi les femmes âgées de 15 à 25 ans : sinusite, myocardite, péricardite, coup de chaleur, ulcère gastrique, diabète de type I et menace d'avortement ; aucun n'a été considéré comme étant en rapport avec la vaccination -44 grossesses ont été recensées dans la tranche d'âge 15-25 ans, dont 38 finis par délivrance d'un enfant vivant, 1 fausse couche, 4 IVG et 1 IMG <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin bivalent présente une bonne efficacité et immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 10 à 25 ans - la persistance de la réponse immune est également satisfaisante
<p>Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years Petras et Adamkova, Vaccine. 2015 (120)</p>	PubMed	République tchèque	Aucun	Étude observationnelle (étude transversale)	<p>STROBE : 20/34</p> <p>Objectif : déterminer l'impact du vaccin quadrivalent chez les femmes ayant des facteurs de risque de condylomes génitaux</p> <p>Population : 19.199 femmes âgées de 16 à 40 ans</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - recrutement aléatoire parmi des volontaires consultant dans des cabinets médicaux à travers le pays - environ 91% des femmes avaient plus de 21 ans au moment de l'étude - parmi les femmes choisies, 9,7% (1855) avaient eu une vaccination anti-HPV et 5,7% (1086) avaient reçu le vaccin quadrivalent - basé sur un questionnaire auto-administré - les femmes ayant eu une immunisation par qHPV étaient dans le groupe « exposé », les femmes non-vaccinées dans le groupe « non-exposé » et les femmes vaccinées par Cervarix étaient distribuées parmi les deux groupes - déroulé entre janvier 2013 et mars 2014 -analyse réalisée en fonction de l'année de l'immunisation et de l'année d'acquisition des condylomes <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge moyen des femmes : 30,9 ans - seulement 3,2% des femmes vaccinées ont reçu moins de 3 doses - la prévalence des condylomes était de 0,6% (IC : 0,3- 1,3) chez les femmes ayant reçu le vaccin quadrivalent, de 6,1% chez les femmes non-vaccinées et de 6,9% chez les femmes ayant reçu le vaccin bivalent - l'efficacité du vaccin quadrivalent était de 88,9% (75,6-94,9) chez les femmes ayant reçu les 3 doses et de 90,4% (IC : 79,2-95,6) chez toutes les femmes vaccinées avec Gardasil quel que soit le nombre des doses - l'efficacité vaccinale chez les femmes ayant reçu le qHPV et ayant un partenaire sexuel avec diagnostic de condylomes génitaux était de 98,8% (IC : 93,0-99,8) - l'efficacité vaccinale chez les femmes ayant reçu le qHPV et ayant eu elles-mêmes des antécédents de condylomes était de 89% (IC : 38,6-98,0) - absence de protection contre les condylomes offerte par la vaccination bivalente <p>Conclusion : les femmes non-immunisées contre le HPV et ayant des antécédents personnels de condylomes génitaux ou ayant des partenaires sexuels avec un diagnostic de condylome auraient des bénéfices en termes de protection (contre une nouvelle lésion ou une récurrence) à être vaccinées avec le qHPV ou le gvHPV</p>

<p>Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease Pieralli et al., Arch Gynecol Obstet. 2018 (121)</p>	<p>PubMed</p>	<p>Italie</p>	<p>Fondazione Cassa di Risparmio di Florence</p>	<p>Essai randomisé ouvert</p>	<p>JADAD : 3/5</p>	<p>Objectif : déterminer si la vaccination anti-papillomavirus 4vHPV des femmes ayant déjà eu un traitement pour dysplasies cervicales pourrait réduire le risque de récurrence</p> <p>Population : 178 personnes âgées de moins de 45 ans traitées pour dysplasies cervicales, ayant un frottis, un test HPV et une colposcopie normales 3 mois après la fin du traitement ; exclusion des femmes enceintes ou ayant une immunosuppression (VIH notamment)</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisation 1 :1 dans le groupe « vaccin » (qHPV + suivi, n=89) ou « contrôle » (qui ont bénéficié seulement du suivi classique, n=89) - essai ouvert - déroulé entre novembre 2013 et octobre 2014 - tous les 6 mois un frottis, un test HPV et une colposcopie avec biopsies étaient réalisés, pour une durée totale de 3 ans ; une biopsie positive était considérée comme une récurrence et un test HPV était réalisé pour vérifier le génotype - critère de jugement principal : survie sans maladie - critère de jugement secondaire : taux de cytologie anormale et persistance de la cytologie anormale (persistance définie comme anomalie présente sur deux frottis successives réalisées à 6 mois d'intervalle) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les 178 femmes incluses, 30 avait eu un traitement pour dysplasies de bas grade et 148 avait eu une conisation pour dysplasies de haut grade - dans le groupe « vaccin » la moyenne d'âge était de 32,1 ans (23-44 ans) et de 31,8 ans (23-44 ans) dans le groupe « contrôle » - 3 femmes (3,4%) dans le groupe « vaccin » ont eu des récurrences de bas grade contre 12 (13,5%) dans le groupe « contrôle » (dont 8 de bas grade et 5 de haut grade) - dans le groupe « vaccin » les souches HPV impliquées dans les récurrences étaient : 1 cas HPV16, 1 cas HPV18 et HPV33 et 1 cas HPV31 - dans le groupe « contrôle », les souches étaient : 1 HPV6, 1 HPV53, 1 HPV52/55, 6 HPV16, 2 HPV18, 1 HPV31 - la courbe Kaplan-Meier montrait une différence statistiquement significative (p=0,0147) concernant la survie sans maladie entre les deux groupes - le test de Fisher montrait aussi que la vaccination anti-HPV était un moyen efficace de réduire le risque de récurrence (p=0,0279) - durant la période de suivi, 7 femmes ont eu un frottis anormal dans le groupe « vaccin » et 23 dans le groupe « contrôle » - aucun des 7 frottis anormaux du groupe « vaccin » n'a été persistant à 6 mois, alors que dans le groupe « contrôle », 9 cas ont été persistants à 6 mois (39,1%) ; la vaccination anti-HPV a donc réduit le taux de frottis anormaux ainsi que leur persistance à 6 mois (p<0,05) - le génotypage viral réalisé pour les cas de récurrence a montré que les souches impliquées étaient en grand partie celle comprises dans le vaccin nonavalent et donc qu'une vaccination avec Gardasil 9™ aurait pu réduire encore plus le nombre des récurrences dans le groupe « vaccin » <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les femmes qui n'ont pas bénéficié d'une vaccination en prévention primaire pourraient bénéficier d'une vaccination en prévention secondaire chez les femmes ayant déjà eu un traitement pour une pathologie liée à l'infection par HPV
<p>Why Consider Human Papillomavirus Vaccination in Older Women? Poppe et al., Gynecol Obstet Invest. 2010 (122)</p>	<p>PubMed</p>	<p>Belgique</p>	<p>Aucun</p>	<p>Article de revue</p>	<p>Pas d'évaluation</p>	<p>Reprend les résultats de 3 grandes essais cliniques sur le vaccin quadrivalent : FUTURE I (59), II (84) et III (63) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FUTURE I (femmes âgées de 16 à 24 ans) : l'analyse en intention-de-traiter (ITT) montre une réduction des lésions vulvaires et périnéales de 34%, ainsi qu'une réduction des lésions cervicales de 20%, toutes les souches HPV vaccinales et non-vaccinales confondues ; 14,3% de ces femmes avaient des résultats positifs pour l'ADN des certaines souches HPV vaccinales. L'analyse de la population-per-protocole (PPP) démontrait une efficacité de 100%. - FUTURE II (femmes âgées de 16 à 26 ans) : dans la population ITT, l'efficacité du vaccin était de 44% contre les lésions CIN2/CIN3, les adénocarcinomes in situ et le cancer cervical dues aux souches HPV vaccinales et de 18% pour les mêmes affections dues à toutes les souches HPV confondues. En cas de sérologie positive anti-HPV16/18 avec ADN négatif, la vaccination renforçait la réponse immunitaire naturelle

						<p>et aucun cas de lésion attribuable aux souches vaccinales n'a été détectée pendant le suivi (3 ans après la dernière dose)</p> <p>-FUTURE III (femmes âgées de 24 à 45 ans) : l'efficacité dans l'analyse PPP était de 92% ; 67% des femmes étaient séronégatives et ADN-négatives pour les 4 souches vaccinales, 1% étaient infectées par 2 souches vaccinales et < 1% étaient infectées par toutes les souches vaccinales. Les taux d'anticorps après vaccination étaient similaires à ceux retrouvés chez les femmes plus jeunes.</p> <p>Reprend aussi les résultats de l'étude VIVIANE (71) qui montre une bonne tolérance et immunogénicité du vaccin bivalent chez des femmes âgées de 15 à 55 ans. Malgré une réduction des taux d'anticorps avec l'âge, ceux-ci étaient toutefois de 84 à 57 fois plus élevés que ceux retrouvés après une infection naturelle.</p> <p>Des études épidémiologiques ont montré une forte prévalence de l'HPV chez les femmes de < 25 ans, mais aussi chez les > 45 ans. Le pourcentage d'infection HPV persistante était plus élevée chez les femmes de plus de 40 ans que chez les femmes plus jeunes et le risque relatif de développer une lésion était en conséquence plus important chez ces femmes.</p> <p>Une étude par Viscidi et al. (123) sur 7046 femmes âgées de 18 ans et plus avait mis en évidence le fait que les anticorps développés après une infection naturelle avec une souche HPV ne protégeaient pas d'une nouvelle infection ni par la même souche HPV, ni par une autre.</p> <p>L'essai clinique PATRICIA (25) portant sur le vaccin bivalent et réalisé sur 18.644 femmes âgées de 15 à 25 ans, y compris sexuellement actives, avait montré que seulement 21% avait des signes d'infection HPV (séroposivité ou présence d'ADN HPV), donc jusqu'à 80% des participantes étaient vulnérables et pourraient donc profiter d'une vaccination anti-HPV.</p> <p>En conclusions, les auteurs sont en faveur d'une vaccination des femmes adultes et sexuellement actives car le risque de développer une infection par papillomavirus reste important, mais elles seront obligées de supporter les frais de cette vaccination.</p>
<p>Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 ASo4- adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years Schwarz et al., Vaccine. 2009 (71)</p>	PubMed	Allemagne Pologne	GlaxoSmith Kline	Essai clinique ouvert non-randomisé	Pas d'évaluation	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin bivalent, ainsi que de la persistance de la réponse immune à travers un essai ouvert non-randomisé et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 666 femmes âgées de 15 à 55 ans, à l'exclusion des femmes enceintes ou allaitantes, des femmes ayant des antécédents de maladie auto-immune ou prenant un traitement immunomodulateur</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stratification des participantes dans 3 tranches d'âge : 15-25 ans (n=229), 26-45 ans (n=226) et 46-55 (n=211) ans et administration des 3 doses de vaccin bivalent - essai ouvert - la durée de l'étude initiale était de 24 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 10 ans - critère de jugement principal : réponse sérologique par induction des anticorps contre le HPV16/18 après l'administration de 3 doses de vaccin bivalent pour l'étude initiale et la persistance de la réponse immune à 10 ans pour le LTFU - sérologie réalisée à Jo, M2/M7/M12/M18/M24 puis une fois par an jusqu'à la 10^{ème} année (ELISA) - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection ; les EI graves et les grossesses ont été recensés pendant toute la période de l'étude - l'analyse initiale sur l'immunogénicité a été réalisée sur la population ATP-I (according to protocol for immunogenicity) : ayant reçu les 3 doses et ayant eu une sérologie valide après la 3^{ème} injection - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi adéquat (population TVC = total vaccinated cohort) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 644 (96%) des participantes ont reçu les trois doses et 451 d'entre elles ont été suivies jusqu'à 10 ans dans le LTFU
<p>Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 ASo4-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age Schwarz et al., Cancer Med. 2017 (124)</p>				Suivi d'un essai clinique ouvert non-randomisé	Pas d'évaluation	

					<p>- 72,4% des femmes incluses dans l'étude étaient séronégatives pour le HPV16 et HPV18 à J0 et seulement 6% étaient séropositives pour les deux souches, tous âges confondus</p> <p>- âge moyen des femmes : 35 ans</p> <p>a) Immunogénicité</p> <p>- le taux de séroconversion à M7 était de 100% pour les toutes les femmes dans la cohorte ATP-I qui étaient séronégatives à J0, quel que soit leur âge ; à M24, toutes les femmes dans cette cohorte ayant participé au suivi (n=520) étaient toujours séropositives</p> <p>- concernant les GMT, les titres ont atteint le pic à M7 pour toutes les tranches d'âge</p> <p>- les GMT ont diminué progressivement jusqu'à M18 puis ils ont atteint un plateau jusqu'à la fin de l'étude ; ils étaient néanmoins 10 fois plus hauts que les titres obtenus après une infection naturelle</p> <p>- la diminution des GMT était plus marquée pour les femmes plus âgées, mais les valeurs absolues restaient hautes</p> <p>b) Innocuité</p> <p>- les effets indésirables locaux étaient la douleur (environ 90%) l'érythème (environ 50%) et l'œdème (environ 40%) ; ils étaient plus fréquents dans la tranche d'âge 15-25 ans que chez les 46-55 ans</p> <p>- les effets indésirables généraux le plus fréquents étaient l'asthénie, la myalgie et la céphalée (environ 50% des toutes les femmes incluses)</p> <p>- les EI graves ont été similaires dans les 3 tranches d'âge, les plus fréquents étant la bronchite (n=8), la dépression (n=6) et l'hypertension (n=5) ;</p> <p>- un seul EI grave a été considéré comme potentiellement en rapport avec la vaccination : une névrite optique apparue 9 jours après la vaccination chez une femme de 27 ans, résolutive après traitement par corticoïdes</p> <p>-15 grossesses ont été recensées, dont 11 finis par délivrance d'un enfant vivant, 1 fausse couche et 1 IVG ; 2 perdues de vue</p> <p>- 2 décès ont été enregistrés : leucémie lymphocytaire chronique et néoplasie pulmonaire, sans rapport avec la vaccination</p> <p>c) Persistance de la réponse immune</p> <p>- parmi les personnes ayant participé au LTFU, 470 étaient dans la cohorte TVC (142 dans la tranche 15-25 ans, 172 dans 26-45 ans et 156 dans 46-55 ans) et 451 dans la cohorte ATP-I</p> <p>- le taux de séropositivité restait haut pour le HPV 16, à environ 96,3% quelle que soit la tranche d'âge</p> <p>- pour le HPV 18, le taux était de 99,2% dans le groupe 15-25 ans, 93,7% dans le groupe 26-45 ans et 83,8% dans le groupe 46-55 ans</p> <p>- concernant les GMT, pour les anti-HPV16 les taux après 10 ans étaient plus bas (157,4 EU/ml) chez les 46-55 ans que chez les 25-45 ans (334,4 EU/ml) et les 15-25 ans (965,4 EU/ml) ; l'évolution a été similaire pour les anti-HPV18, mais les valeurs étaient plus basses (69,7 EU/ml, 115,4 EU/ml et 321,1 EU/ml, respectivement)</p> <p>- toutefois, les GMT dans toutes les tranches d'âge restaient 3 (HPV18) à 5 (HPV16) fois plus élevés que ceux présents après une infection naturelle</p> <p>- un modèle mathématique pour calculer la persistance de la réponse immune à 30 ans a été également réalisé ; il estimait que les anticorps anti-HPV16 obtenus après la vaccination resteraient au-dessus des taux naturellement acquis à vie pour les femmes âgées de 15 à 45 ans et pour au moins 31 ans pour les femmes de 46 à 55 ans</p> <p>- concernant les anticorps anti-HPV18, le modèle mathématique préconisait une persistance des valeurs post-vaccinales supérieures aux valeurs naturelles pendant toute la vie pour les 15-25 ans, pendant 25 ans pour les 25-45 ans et pendant 3,8 ans pour les plus de 46 ans</p> <p>Conclusions :</p> <p>- le vaccin bivalent présente une bonne efficacité et immunogénicité et un profil de sécurité convenable chez des personnes âgées de 15 à 55 ans</p> <p>- la persistance de la réponse immune est bonne et le modèle mathématique prédit qu'elle serait encore présente 30 ans après la première dose de vaccin</p> <p>- les femmes dans les groupes d'âge qui ne sont pas la cible des programmes de vaccination anti-HPV gouvernementales pourraient néanmoins avoir un bénéfice important en cas de vaccination individuelle</p>
--	--	--	--	--	---

<p>Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study Silverberg et al., Lancet Child Adolesc Health. 2018 (125)</p>	PubMed	États-Unis	US National Cancer Institute	Étude observationnelle (étude cas-témoin)	STROBE : 21/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne le taux de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN2+ et CIN3+) en fonction de l'âge à la 1^{ère} dose et du nombre des doses</p> <p>Population : 26.130 femmes âgées de 18 à 26 ans ayant bénéficié d'un frottis entre 2006 et 2014, à l'exclusion des femmes ayant eu une hystérectomie</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le calendrier vaccinal usuel : vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 12 ans - rattrapage vaccinal : jeunes filles et femmes âgées de 13 à 26 ans - étude cas-témoin avec appariement 1 : 5 (1 cas et 5 témoins) - stratification par tranches d'âge au moment de la 1^{ère} dose : 14-17 ans, 18-20 ans et > 21 ans ; stratification aussi par nombre des doses - calcul du rapport des taux (RR=rate ratio) et du OR (odds ratio) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4357 cas de CIN2+, dont 1849 cas de CIN3+ et 21.773 témoins - 10% des cas (n=429) et 11% des témoins (n=2408) ont eu une vaccination HPV ; parmi les cas, 2% ont été vaccinés entre 14 et 17 ans, 3% entre 18 et 20 ans et 5% après 21 ans - pour les cas, 5% ont eu 3 doses, 2% 2 doses et 3% une dose - les femmes âgées de 14-17 ans et 18-20 ans à la première dose ont bénéficié d'une protection contre les CIN2+ : OR = 0,62 (IC : 0,46-0,83) et OR = 0,76 (IC : 0,61-0,94), respectivement ; les femmes âgées de plus de 21 ans lors du début de la vaccination n'étaient pas protégées, OR : 0,98 (IC : 0,84-1,13) - même après ajustement par rapport aux covariables, le OR CIN2+ pour les femmes vaccinées à plus de 21 ans était de 0,92 (IC : 0,75-1,14) pour celles ayant reçu 3 doses et de 0,95 (IC : 0,78-1,17) pour celles ayant reçu une ou deux doses - des résultats similaires ont été obtenus pour le CIN3+, avec OR : 0,92 (IC : 0,73-1,17) pour les femmes vaccinées à plus de 21 ans ; après ajustement par rapport aux covariables il n'y avait pas de protection mise en évidence pour ces femmes, indépendamment du nombre des doses reçues <p>Conclusion : absence d'efficacité contre les CIN2+ chez les femmes vaccinées après 21 ans</p>
<p>Place de la vaccination anti-papillomavirus après 25 ans Simon et Poppe, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 (126)</p>	PubMed	France	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Reprenant les mêmes arguments détaillés dans un autre article écrit par les mêmes auteurs (122), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> * le risque d'une infection par le HPV est présente après 25 ans aussi, avec une plus grande probabilité de persistance de l'infection, induisant des complications à type de dysplasies de haut grade * l'infection naturelle guérie ne protège pas d'une réinfection * l'immunogénicité et le profil de sécurité de la vaccination sont similaires entre adolescentes et femmes plus âgées <p>Plaident pour un dépistage par frottis avant la vaccination chez les plus de 25 ans, avec proposition d'immunisation si pas de dysplasie ou de cellules atypiques</p>
<p>Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? Skinner et al., Med J Aust. 2008 (127)</p>	PubMed	États-Unis	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>La présence d'un deuxième pic de prévalence du HPV chez les femmes de 45 ans a été mise en évidence dans plusieurs études de population et plusieurs explications ont été proposées, comme la réactivation d'une infection latente ou l'acquisition d'une nouvelle infection lors d'un contact sexuel avec un nouveau partenaire.</p> <p>Chez les femmes plus âgées l'infection par le HPV est plus souvent persistante et le risque de développer une dysplasie ou un cancer est plus élevé que chez les femmes jeunes.</p> <p>L'incidence annuelle de nouvelle acquisition d'HPV est estimée entre 5% et 10%, selon les études, chez les femmes âgées de 25 à 80 ans.</p> <p>Les femmes ayant une infection en cours par une souche HPV vaccinale seront protégées contre les autres souches. Les femmes séropositives mais qui ont éliminé l'infection auront un effet « booster » des anticorps à la suite de la vaccination. La vaccination des femmes ayant une dysplasie n'aggrave pas les lésions mais ne favorise pas la guérison.</p> <p>Les femmes traitées chirurgicalement pour un cancer du col de l'utérus et chez qui une exérèse du cervix a été réalisée peuvent</p>

						<p>encore profiter de la vaccination pour prévenir les lésions vulvaires, vaginales et anales liées à l'HPV.</p> <p>Si les femmes de plus de 26 ans veulent avoir une protection contre le cancer du col de l'utérus en plus du dépistage régulier par frottis et peuvent financer leur vaccination, le potentiel pour un bénéfice individuel de cette immunisation est important.</p> <p>En raison de l'absence des test HPV validés et facile d'utilisation au moment de la parution de cet article, les auteurs se positionnent contre un dépistage par PCR ADN avant la vaccination des femmes âgées de plus de 26 ans.</p>
<p>Fall in Genital Warts Diagnoses in the General and Indigenous Australian Population Following Implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program: Analysis of Routinely Collected National Hospital Data Smith et al., J Infect Dis. 2015 (128)</p>	PubMed	Australie	National Health and Medical Research Council Australia The National Centre for Immunisation Research and Surveillance	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 27/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (=effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne le taux de condylomes ano-génitaux avant et après l'implémentation de l'immunisation</p> <p>Population : 39.350 personnes âgées de 12 à 69 ans ayant été hospitalisées avec un diagnostic de condylomes ano-génitaux entre 1999 et 2011</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - couverture vaccinale estimée à 17% - 41% pour les femmes âgées de 18 à 26 ans, vaccinées dans le cadre du programme de rattrapage - stratification en fonction du sexe et de l'âge : 12-17 ans, 18-26 ans, 27-30 ans et 31-69 ans - le pourcentage de couverture vaccinale pour les 18-26 ans était de 45% et pour les 27-30 ans de 25% en 2011 (versus 74% pour les 12-17 ans) - utilisation de la régression de Poisson et de la régression binomiale négative pour les analyses statistiques <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> -24.811 cas de condylomes ano-génitaux chez des femmes - l'âge médian des femmes était de 26 ans -l'âge médian à l'admission avait augmenté après l'introduction du Gardasil, passant de 25 ans à 30 ans - la réduction des taux de condylomes entre la période pré-vaccin (2006-2007) et la période post-vaccin (2010-2011) était de : <ul style="list-style-type: none"> * 89,9% (IC : 84,6-93,4) pour les femmes âgées de 12 à 17 ans * 72,7% (IC : 67-77,5) pour les femmes âgées de 18 à 26 ans * 42,1% (IC : 26,1-54,6) pour les femmes âgées de 27 à 30 ans -chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, le taux d'admission pour condylomes ano-génitaux avait baissé de 1,7% (IC : 0,4-3) entre juillet 1999 et juin 2004 et de 11,4% (IC : 5,5-16,9) entre juillet 2004 et juin 2008, mais la réduction la plus importante a eu lieu entre juillet 2008 et juin 2011 : 31,8% (IC : 28,4-35,2) <p>Conclusion : mise en évidence d'une réduction importante du taux de condylomes ano-génitaux dans la population âgée de 18 à 30 ans après l'implémentation de la vaccination anti-HPV</p>
<p>Safety and Immunogenicity of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: A Randomized Trial in 10-25-Year-Old HIV-Seronegative African Girls and Young Women Sow et al., J Infect Dis. 2013 (40)</p>	PubMed	Afrique	GlaxoSmith Kline	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectif : évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin bivalent à travers un essai randomisé contrôlé contre placebo (contenant seulement l'adjuvant)</p> <p>Population : 676 femmes âgées de 10 à 25 ans sans antécédents de frottis anormal ou de condylomes génitaux, ayant eu maximum 6 partenaires sexuels, non-enceintes, VIH-négatives</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - essai déroulé entre octobre 2007 et juillet 2010 - randomisation 2 :1 dans le groupe « vaccin » (n=450) ou « placebo » (n=226) - en double aveugle - stratification par tranche d'âge : 10-14 ans et 15-25 ans (65,7% des femmes incluses) - des visites de contrôle ont été réalisées à J0, M1/2/4/6/7/10/12 -le critère de jugement principal a été la réponse immunologique contre le HPV16/18 1 mois après la fin de la 3^{ème} dose (à M7) - les critères de jugement secondaires ont été la réponse immunitaire à M2 et M12 et l'innocuité durant tout l'essai - pour l'analyse d'immunogénicité une population per protocole (ATP=according to protocol) était utilisée : ayant eu les 3 doses et des sérologies utilisables ; 2 cohortes ont été créées, une pour l'analyse à M7 (n=561) et une à M12 (n=547) - pour l'analyse de l'innocuité, des carnets de surveillance ont été utilisés pour noter les effets indésirables locales et générales pendant 30 jours

					<p>suitant chaque dose vaccinale ; les effets indésirables graves et les grossesses ont été enregistrés pendant 12 mois</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la plupart des femmes dans la cohorte ATP étaient séronégatives à Jo pour le HPV16/18 (79,2%) <p>a) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - toutes les femmes vaccinées dans la cohorte ATP qui étaient séronégatives à Jo ont eu une séroconversion pour le HPV16/18 à M2 qui était aussi présente à M7 - à M12, la persistance de l'immunogénicité était de 100% pour le HPV16 et de 99,7% pour le HPV18 (1 seule fille de 13 ans était redevenu séronégative) - concernant les GMT (geometric mean titers), les titres étaient déjà élevés à M2 chez les femmes initialement séronégatives dans les deux tranches d'âge et augmentaient entre M2 et M7 ; dans la tranche d'âge 15-25 ans les valeurs à M7 étaient en moyenne 1,7 fois moins élevées que chez les jeunes filles de 10-14 ans - entre le M7 et le M12 il y avait une baisse des GMT d'environ 80% dans les deux tranches d'âge - chez les femmes séropositives à Jo, les GMT augmentaient après la vaccination (M7) à des taux similaires à ceux retrouvés chez les participantes séronégatives et suivaient la même courbe de dégression à M12 - dans le groupe placebo il n'y avait pas d'effet observé sur les GMT quel que soit le statut sérologique initial <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin (59,7%) que dans le groupe placebo (43,1%), surtout en ce qui concerne la douleur (55,9% vs 38,7%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes (vaccin et placebo): 35,1% ; les plus fréquents étaient l'hyperthermie (13,4% vaccin et placebo) et la céphalée (14,7% vaccin, 17% placebo) - il n'y a pas eu de décès enregistrés à M12 - 24 grossesses ont été rapportées durant les 12 mois : 14 ont donné naissance à des enfants vivants (dont 4 prématurés) , 6 IVG, 2 fausses couches, 1 grossesse était extra-utérine et une autre a été perdue de vue ; aucun des cas de prématurité ou de fausse couche n'était considéré comme lié à l'immunisation par le vaccin anti-HPV <p>Conclusion : le vaccin bivalent a une bonne immunogénicité et tolérance chez les femmes africaines de 10 à 25 ans</p>
<p>Evaluation of optic neuritis following human papillomavirus vaccination Sridhar et al., Hum Vaccines Immunother. 2017 (129)</p>	PubMed	États-Unis	U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research	Étude observationnelle (étude de cohorte et Self-Controlled Temporal Scan Statistic)	<p>STROBE : 20/34</p> <p>Objectif : évaluer le risque de développer une névrite optique après immunisation avec le vaccin anti-papillomavirus</p> <p>Population : femmes âgées de 9 à 26 ans vaccinées entre janvier 2007 et avril 2012</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation d'un registre de surveillance médicale incluant > 60 millions personnes - des facteurs de confusion ont été pris en compte : âge, autres vaccinations, antécédents de maladie auto-immune - deux types d'analyse sur l'innocuité du vaccin ont été utilisées : self-controlled temporal scan statistic (SCTSS) et cohorte rétrospective appariée - pour le SCTSS, une période d'exposition a été définie du J1 à J60 post-vaccination et comparée avec une période non-exposée du J60 à J120 - pour la cohorte appariée, deux groupes ont été constitués : le groupe « exposé » ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-HPV et le groupe « non-exposé » ayant reçu d'autres vaccinations mais pas le anti-HPV <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 144 cas potentiels de névrite optique (NO), dont 4 cas confirmés, 36 cas probables et 36 cas sans suffisamment d'information pour trancher - le nombre des femmes ayant reçu le Cervarix était faible (2614) donc impossible de tirer une conclusion sur une possible association ; seulement l'exposition au Gardasil a été utilisée pour les analyses <p>a) Pour le SCTSS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 434.906 personnes ont été vaccinées avec au moins une dose de Gardasil

					<p>- 80 cas potentiels de NO, dont 49 pendant la période d'exposition et 31 pendant la période non-exposée ; l'analyse n'a pas été restreinte aux seuls cas de NO confirmée car 1 seulement a eu lieu pendant la période étudiée</p> <p>- analyse primaire réalisée séparément pour chacune des trois doses de vaccin : pas de risque statistiquement significatif après la 1^{ère} et la 3^{ème} dose, risque potentiellement significatif 20-52 jours après la 2^{ème} dose (18 cas), RR : 3,39, p=0,03</p> <p>- l'analyse secondaire, qui prenait en compte des restrictions temporelles entre les 3 doses de vaccin, n'a pas montré de surrisque significatif après aucune des doses (absence de cluster des cas)</p> <p>b) Pour la cohorte appariée</p> <p>- groupe « exposé » et « non-exposé » : 327.918 femmes dans chacun ; 2% dans le groupe « exposé » avaient des antécédents de maladie auto-immune par rapport aux 1% dans l'autre groupe</p> <p>- 36 cas potentiels dans le groupe « exposé » et 32 dans le groupe « non-exposé »</p> <p>-les analyses non-ajustée et ajustée n'ont pas décelée de risque statistiquement significatif de NO après la vaccination anti-HPV</p> <p>- il existe un surrisque de NO chez toutes les femmes ayant des antécédents de maladie auto-immune, quel que soit leur groupe d'attribution (exposées ou non)</p> <p>Conclusion : absence d'arguments pour une association causale entre la vaccination anti-HPV et l'apparition d'une névrite optique</p>
<p>An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety Vichnin et al., <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2015 (130)</p>	PubMed	Plusieurs pays	Merck & Co	Synthèse de littérature	<p>Pas d'évaluation</p> <p>Synthèse des études de surveillance concernant l'innocuité du vaccin quadrivalent après son homologation dans plusieurs pays à travers le monde.</p> <p>🚩 Surveillance active</p> <p>a) Études financées par les autorités de santé et les organisations de recherche</p> <p>1. Utilisant le VSD = Vaccine Safety Datalink</p> <p>- système de surveillance américain, données concernant > 9.000.000 personnes</p> <p>- reprend l'étude de Gee et al. (131) concernant les femmes âgées de 9 à 26 ans qui avaient reçu le qHPV entre 2006 et 2009 (600.558 doses) pour évaluer le risque d'effets secondaires graves après cette immunisation; les auteurs concluaient qu'il n'y avait pas de surrisque de maladies graves, à l'exception de la MTEV pour laquelle d'autres études devraient être faites pour confirmer ou infirmer cette alerte.</p> <p>2. Utilisant les registres nationaux au Danemark et Suède</p> <p>- reprend les études faites par Arnheim-Dahlstrom et al. (concernant des adolescentes de 10 à 17 ans) et Scheller et al. (132,133) (concernant des femmes âgées de 10 à 45 ans)</p> <p>- les études de Scheller et al. concernent le risque de MTEV et de sclérose en plaques et autres pathologies démyélinisantes réalisées chez > 1.500.000 femmes entre 2006 et 2013 n'ont pas mis en évidence de surrisque après la vaccination par Gardasil : IRR MTEV = 0,77 (IC : 0,53-1,11) et IRR SEP : 0,90 (IC : 0,70-1,15)</p> <p>3. Utilisant les données d'un grand consortium de santé : Kaiser Permanente</p> <p>- reprend l'étude de Langer-Gould et al.(134) qui investiguait l'association entre le vaccin quadrivalent et la sclérose en plaques et autre maladies démyélinisantes chez les femmes âgées de 9 à 26 ans entre 2008 et 2011</p> <p>- absence de preuve d'une association jusqu'à 3 ans après la vaccination, avec OR : 1,05 (IC : 0,62-1,78)</p> <p>b) Etudes financées par Merck et Sanofi-Pasteur et révisées par des comités d'experts extérieurs</p> <p>1. Protocole V501-031 aux Etats-Unis</p> <p>- résultats des études rapportées par Klein et al. (135) et Chao et al. (136)</p> <p>- dans l'étude de Klein et al., 189.629 femmes ont reçu au moins une dose de qHPV et ont été suivies entre 2006 et 2008 ; après plusieurs analyses, seulement la syncope et les infections cutanées étaient plus fréquentes après la vaccination : OR=6 (IC : 3,9-9,2) et 1,8 (IC : 1,3 - 2,4), respectivement</p> <p>- dans l'étude de Chao et al., la même cohorte des femmes a été suivie pour détecter l'apparition de nouvelles maladies auto-immunes dans les 6 mois suivant l'immunisation ; il n'y a pas eu d'incidence accrue sauf pour la thyroïdite de Hashimoto (IRR : 1,29, IC : 1,08-1,56) mais qui a été considérée comme un « faux signal » car aucune des autres maladies auto-immunes thyroïdiennes n'ont eu des incidences augmentées</p>

						<p>2. Utilisation du programme franco-canadien de surveillance et d'évaluation pharmaco-épidémiologique des facteurs de risque de maladies rares (PGRx)</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'étude a été réalisée par Grimaldi-Bensouda et al. (80) chez des femmes françaises âgées de 14 à 26 ans pour évaluer l'incidence des maladies auto-immunes après vaccination par qHPV entre 2007 et 2011 - étude cas (n=321) - contrôle (n=1653) prenant en compte plusieurs pathologies (démýélinisation centrale, lupus, arthrite rhumatoïde, connectivites, thyroïdite auto-immune, purpura thrombocytopénique idiopathique) qui n'a pas démontré de surrisque après l'utilisation du vaccin quadrivalent. <p>3. Suivi à long terme des essais cliniques (LTFU = long-term follow-up) : protocole V501-019</p> <ul style="list-style-type: none"> - reprend les résultats rapportées par Munoz et al. (63) et Luna et al. (104) chez les femmes âgées de 24 à 45 ans : aucun effet adverse grave liée à la vaccination anti-papillomavirus <p>✚ Surveillance passive</p> <p>a) VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System</p> <ul style="list-style-type: none"> - registre de surveillance passive entretenu par les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et la FDA (Food and Drugs Administration) - analyse des études réalisées par Slade et al. (137), Stokley et al. (seulement adolescentes de 10 à 17 ans) qui ne retrouvent pas des effets adverses graves associés à l'immunisation avec le vaccin quadrivalent - reprend aussi une étude de Moro et al. (138) concernant les effets indésirables après administration du vaccin chez des femmes enceintes: absence de surrisque en cas d'administration par inadvertance pendant la grossesse <p>b) Le Program Australien de Surveillance</p> <ul style="list-style-type: none"> - reprend les études réalisées par Brotherton et al.(139) et Crawford et al. (140) concernant l'anaphylaxie, la syncope et les crises convulsives post-vaccination, respectivement, sans retrouver une fréquence plus élevée que celle vue avec d'autres vaccins <p>c) Le Registre de Surveillance des Grossesses sous qHPV</p> <ul style="list-style-type: none"> - créé et maintenu par Merck et Sanofi-Pasteur entre 2006 et 2012 - données utilisées dans l'étude de Dana et al.(141) : absence de preuves d'un lien causal entre la vaccination anti-HPV pendant la grossesse ou 1 mois avant la date de conception et les fausses couches, anomalies congénitales ou autres pathologies materno-fœtales - contient aussi les données d'innocuité rapportées dans plusieurs essais cliniques et recensées par Garland et al. (142) (incluant les essais FUTURE I, II et III), qui, de façon similaire, ne retrouvait pas d'effet adverse inquiétant lié à la vaccination pendant la grossesse <p>Conclusion : pendant les 9 ans écoulés depuis l'homologation du vaccin quadrivalent dans des nombreux pays, aucune étude n'a mis en évidence des effets secondaires graves ou inattendus après son utilisation</p>
<p>Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 ASo4-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study Skinner et al., Lancet Lond Engl. 2014 (53)</p>	PubMed	Plusieurs pays	GlaxoSmith Kline Biologicals SA.	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectif : évaluer l'immunogénicité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin bivalent chez les femmes de 26 à 45 ans à travers un essai randomisé contrôlé et son suivi à long terme (LTFU) = étude VIVIANE</p> <p>Population : 5752 femmes âgées de 26 à 45 ans en bonne santé, sans antécédents de maladies auto-immunes, non-enceintes ou allaitantes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - essai déroulé entre février 2006 et janvier 2014 - randomisation 1:1 dans le groupe « vaccin » (n=2881) ou « contrôle» (n=2871, placebo contenant seulement l'adjuvant) = TVC=cohorte totale vaccinée - une stratification en fonction de l'âge a été réalisée, avec trois tranches d'âge : 26-35 ans et 36-45 ans et >45 ans - en double aveugle

<p>Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study Wheeler et al., Lancet Infect Dis. 2016 (143)</p>				<p>Suivi d'un essai randomisé contrôlé</p>	<p>JADAD : 5/5</p>	<p>- une sérologie a été réalisée à Jo/M7 puis tous les 6 mois jusqu'au M24 et ensuite tous les ans (avec ELISA) - frottis tous les 12 mois et test HPV tous les 6 mois jusqu'au M84 dans le LTFU</p> <p>-les critères de jugement principaux : infection HPV16/18 persistante à 6 mois ou CIN1+ liée aux HPV16/18</p> <p>- les critères de jugement secondaires : infection persistante à 12 mois, ASC-US+, CIN1+, CIN2+ liées aux HPV16/18 ou aux autres HPV oncogènes, immunogénicité et innocuité</p> <p>- pour l'analyse d'efficacité une population per protocole (ATP-E=according to protocol for efficacy) a été utilisée : 4505 femmes séronégatives à Jo et HPV ADN-négatives à Jo et M6 pour la souche investiguée, ayant eu les 3 doses (2264 dans le groupe « vaccin » et 2241 dans le groupe « contrôle ») ; dans le LTFU le nombre des femmes était de 4407 à M84</p> <p>- une analyse d'efficacité a été aussi réalisée sur une cohorte TVC-E (=total vaccinated cohort for efficacy) : 4985 femmes ayant reçu au moins une dose vaccinale, séronégatives et HPV ADN-négatives à Jo (2505 dans le groupe « vaccin » et 2480 dans le groupe « contrôle ») ; dans le LTFU le nombre des femmes était de 4917 à M84</p> <p>- pour l'analyse d'immunogénicité une cohorte ATP-I (according to protocol for immunogenicity) a été utilisée, représentant un sous-groupe de la cohorte ATP-E pour lequel il y avait des sérologies utilisables et régulières (1039 femmes à M84)</p> <p>- pour l'analyse d'innocuité, des carnets de surveillance ont été utilisés pour noter les effets indésirables locaux et généraux pendant 30 jours suivant chaque dose vaccinale ; les effets indésirables graves et les grossesses ont été enregistrés pendant toute la durée de l'étude</p> <p>Résultats :</p> <p>- âge moyen des femmes : 37 ans</p> <p>-la durée du suivi dans l'étude initiale était de 48 mois et dans le LTFU jusqu'au 7 ans</p> <p>- 30% des femmes dans la cohorte ATP-E étaient séropositives pour HPV16 et 28% pour HPV18 à Jo</p> <p>- 15% des femmes dans chaque tranche d'âge avaient des antécédents d'infection ou de maladie liée aux HPV</p> <p>- la plupart des femmes (78%) avaient entre 1 et 5 partenaires sexuels et >81% d'entre elles avaient eu un nouveau partenaire dans l'année précédente</p> <p>- dans le LTFU, l'efficacité vaccinale a été généralement plus haute à M84 que celle mise en évidence à M48 ; il y avait aussi des valeurs d'efficacité qui sont devenues statistiquement significatives dans le LTFU alors qu'elles ne l'étaient pas dans l'étude initiale par manque de nombre suffisant des cas</p> <p>- le nombre de cas de CIN1+ et d'infection persistante à 6 mois a été le même à M48 et à M84 dans le groupe « vaccin » mais il avait presque doublé dans le groupe « contrôle »</p> <p>a) Efficacité dans la population ATP-E</p> <p>- pour l'infection persistante à 6 mois ou le CIN1+ dus aux HPV16/18, l'efficacité générale du vaccin était de 81,1% (IC : 52,1 - 94) dans l'étude initiale (M48) et de 90,5% (IC : 78,6 - 96,5) dans le LTFU (M84) ; l'efficacité par tranche d'âge dans l'étude initiale était de 83,5% (IC : 45 - 96,8) pour les 26-35 ans et de 77,2% (IC : 2,8 - 96,9) pour les 36-45 ans</p> <p>-l'efficacité générale du vaccin dans l'étude initiale était de 82,9% (IC : 53,8 - 95,1) pour l'infection persistante à 6 mois et de 93,7% (IC : 71,5 - 99,5) pour les ASC-US+ ; à M84 elle était de 91,4% (79,4 - 97,1) et de 93,8% (79,9 - 98,9), respectivement</p> <p>- une efficacité vaccinale a été mise en évidence aussi pour des souches HPV non-vaccinales : 79,1% (IC : 27,6 - 95,9) pour le HPV31 et 76,9% (IC : 18,5 - 95,6) pour le HPV45 à M48 ; à M84, l'efficacité était de 65,8% (IC : 24,9 - 85, 8) et 70,7% (IC : 34,2 - 88,4), respectivement</p> <p>- dans le LTFU une efficacité statistiquement significative a été rapportée pour les CIN1+ : 83,7% (21,9 - 98,5)</p> <p>b) Efficacité dans la population TVC-E</p> <p>- pour l'infection persistante à 6 mois ou le CIN1+ dus aux HPV16/18, l'efficacité générale du vaccin était de 74% (IC : 45,4 - 88,9) dans l'étude initiale et de 86,5% (IC : 74,4 - 93,6) dans le LTFU</p> <p>-l'efficacité du vaccin dans l'étude initiale était de 77,4% (IC : 49,7 - 91,1) pour l'infection persistante à 6 mois et de 86,1% (IC : 59,8 - 96,5) pour les ASC-US+ ; à M84, elle était de 88,1% (IC : 76,1 - 94,7) et de 89,2% (IC : 73,9 - 96,4), respectivement</p> <p>- dans le LTFU une efficacité statistiquement significative a été rapportée pour les CIN1+ : 75,5% (IC : 19,8 - 94,5)</p>
--	--	--	--	--	--------------------	--

						<p>c) Efficacité dans la population TVC (équivalente de l'ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour l'infection persistante à 6 mois ou le CIN1+ dus aux HPV16/18, l'efficacité générale du vaccin était de 43,9% (IC : 23,9 - 59) dans l'étude initiale ; l'efficacité par tranche d'âge était de 35,4% (IC : 5,8 - 56,1) pour les 26-35 ans et de 53,4% (IC : 15,7 - 75,2) pour les 36-45 ans - l'efficacité générale du vaccin dans l'étude initiale était de 47% (IC : 25,4 - 62,7) pour l'infection persistante à 6 mois et de 57,2% (IC : 32,9 - 73,3) pour les ASC-US+ - dans le LTFU, l'efficacité contre les CIN1+ était de 48,1% (IC : 13,4 - 69,6) <p>a) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de séroconversion à M7 dans la cohorte ATP-I était de 100% pour le HPV16 et HPV18 - à M48, toutes les femmes étaient encore séropositives à HPV16, quel que soit leur âge ; pour le HPV18, les femmes de 26-35 ans étaient séropositives à 100%, celles de 36-45 ans à 99% et celles de plus de 46 ans à 97% - les taux d'anticorps étaient plus élevés chez les femmes initialement séropositives que chez les séronégatives - à M84, >95% des femmes étaient toujours séropositives - les GMT ont atteint un pic à M7 et ensuite sont descendus jusqu'à un plateau qui s'est maintenu pendant toute la durée de suivi <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe « vaccin » (85%) que dans le groupe « contrôle » (67%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes (vaccin et contrôle), à environ 10% - 17 décès enregistrés, aucun lié à la vaccination - 715 grossesses ont été rapportées, dont environ 70% dans chaque groupe terminées par des naissances normales ; le taux de fausses couches était identique entre le groupe « placebo » et le groupe « vaccin » : 19% <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin bivalent a une bonne immunogénicité et tolérance chez les femmes âgées de 26 à 45 ans - son efficacité est bonne et elle a augmentée entre M48 et M84 car le nombre de cas dans le groupe « contrôle » a augmenté progressivement alors que dans le groupe « vaccin » il n'y avait pas de nouveau cas entre M48 et M84
<p>Early Evidence of the Effectiveness of the Human Papillomavirus Vaccination Program Against Anogenital Warts in Manitoba, Canada: A Registry Cohort Study</p> <p>Willows et al., Sex Transm Dis. 2018 (144)</p>	PubMed	Canada	Merck Canada Inc	Étude observationnelle (étude de cohortes appariées)	STROBE : 15/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne le taux de condylomes ano-génitaux</p> <p>Population : 31.464 personnes âgées de plus de 9 ans ayant reçu le vaccin quadrivalent dans le cadre du calendrier vaccinal usuel ou en rattrapage entre 2006 et 2013</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le calendrier vaccinal usuel : vaccination des filles âgées de 11 à 12 ans - rattrapage vaccinal 2012-2014 : filles et femmes âgées de 9 à 26 ans considérées « à haut risque » par leur médecin traitant (début précoce de la vie sexuelle, partenaires sexuels multiples, antécédents d'IST, grossesse dans l'adolescence, immunodépression) - cohortes appariées : une cohorte « vaccinée » comprenant toutes les femmes âgées de 9 ans à 26 ans ayant reçu au moins une dose de vaccin quadrivalent entre septembre 2006 et mars 2013 ; chaque femme vaccinée était ensuite appariée avec 3 femmes non-vaccinées pour constituer la cohorte « non-vaccinée » - la période « suivi » était d'août 2001 à mars 2013 - utilisation de la courbe Kaplan-Meier pour déterminer l'incidence cumulative des condylomes ano-génitaux pour les deux cohortes - utilisation du modèle de Cox pour estimer les HR (=hazard ratio) de condylome ano-génitaux pour les femmes vaccinées par rapport aux femmes non-vaccinées - analyses stratifiées par âge au moment de la vaccination, nombre de doses et activité sexuelle (femmes présumées comme étant actives sexuellement en cas d'antécédent de IST, grossesse ou contraception hormonale) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - seulement 9,4% des femmes dans la cohorte « vaccinée » avaient été immunisées entre 19-24 ans et seulement 3,6% après 25 ans ; en plus,

						<p>les femmes plus âgées avaient majoritairement reçu seulement 1 ou 2 doses de vaccin</p> <ul style="list-style-type: none"> - les femmes vaccinées à 19 ou plus avaient des taux de condylomes ano-génitaux plus importants que les femmes appariées dans la cohorte « non-vaccinée », avec un RR (rapport des taux) de 3,1, (IC : 2,4-4) ; celles qui avaient eu 3 doses de vaccins avaient un moindre taux d'incidence que les femmes ayant eu 1 ou 2 doses - le risque de condylomes ano-génitaux était plus important chez les femmes vaccinées après 19 ans, avec HR= 2,8, IC : 2,1-3,7 (HR : 2,5 pour les femmes ayant eu les 3 doses et 3,7 pour les femmes ayant eu une seule dose) <p>Conclusion : absence de réduction du risque de condylome ano-génitaux chez les femmes vaccinées après 19 ans</p>
<p>Is viral status needed before vaccination? Wright and Bosch, Vaccine. 2008 (145)</p>	PubMed	États-Unis Espagne	Instituto de Salud Carlos III Network Fondo de Investigaciones Sanitarias	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Les résultats des diverses essais cliniques de phase II/III concernant les vaccins anti-HPV bivalent et quadrivalent (Garland 2007(59), Harper 2006 (23), FUTURE II 2007 (26) et Paavonen 2007(25)) démontrent une moindre efficacité dans la prévention des lésions génitales chez les femmes déjà exposées aux souches vaccinales au moment de la vaccination.</p> <p>Dans l'étude de Ault 2007(84) l'efficacité du vaccin dans la population en intention de traiter (ITT) était de 44% contre 99% dans la population per-protocole (PPP)</p> <p>Dans la population étudiée dans le cadre de ces essais cliniques, la prévalence de l'infection par HPV-16 était de 5% et par HPV-18 de 5% (recherche HPV ADN) ; toutefois, 17% des femmes étaient séropositives pour le HPV-16 et 12% pour le HPV 18</p> <p>Dans la population générale, nombreuses études ont estimé la prévalence de l'infection par HPV-16 entre 2%-18% et celle par HPV-18 entre 1%-7%. La séropositivité allait de 8% à 17% pour le HPV-16 et de 3% à 15% pour le HPV-18</p> <p>Il n'y a pas de risque à vacciner une femme ayant une infection présente/ancienne avec une souche vaccinale.</p> <p>Même si la présence d'une infection par HPV/ une séropositivité aux souches vaccinales est relativement haute dans la population incluse dans les essais ainsi que dans la population générale, une infection concomitante avec HPV-16 et HPV-18 reste rare (< 1%), donc la plupart des femmes peuvent en tirer des bénéfices suites à la vaccination anti-HPV.</p> <p>Il n'y a pas des tests suffisamment fiables pour identifier l'ADN HPV et la sérologie est utile seulement pour la recherche, donc ces outils ne doivent pas être utilisés pour décider ou non de la vaccination chez les femmes actives sexuellement.</p> <p>Conclusions : une vaccination anti-HPV peut toujours avoir des bénéfices même chez les femmes ayant des antécédents de maladie cervicale ou anomalie cytologique au dépistage.</p>
<p>Age considerations when vaccinating against HPV Wright et al., Gynecol Oncol. 2008 (146)</p>	PubMed	États-Unis	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Reprend les essais phase III de FUTURE II Study Group (26), Paavonen et al. (25) et Garland et al. (59) concernant le vaccin bivalent et tétravalent, notamment l'efficacité bien plus faible dans la population en ITT (55% contre presque 100% en PPP) en ce qui concerne la prévention des lésions CIN2+, mais estiment que ce résultat ne veut pas dire que la plupart des femmes sexuellement actives ne tireront pas de bénéfice après la vaccination.</p> <p>Les essais cliniques mentionnés ont eu une durée de suivi initialement courte et, en raison du long délai entre l'infection et l'apparition des lésions CIN2+, la plupart des dysplasies de haut grade seront détectées chez des femmes qui étaient déjà infectées au moment de la vaccination. Dans ces cas-là, la vaccination aura un impact très faible sur le développement des CIN2+.</p> <p>Plus la durée de suivi est longue, plus l'efficacité de la vaccination augmente : le nombre total de cas de CIN2+ atteint un plateau dans le groupe vaccin mais continue d'augmenter dans le groupe placebo, évolution mise en évidence dans l'étude de Garland. Une des explications est que le groupe vaccin est protégé au moins partiellement contre les nouvelles infections, alors que le groupe placebo non.</p> <p>Des données épidémiologiques suggèrent que la proportion des jeunes femmes sexuellement actives infectées soit par le HPV16 soit par le</p>

						<p>HPV18 est d'environ 20-30%, alors que celles infectées par les deux souches sont < 1%. Donc, la plupart des femmes auront une protection complète après vaccination, environ 25% auront une protection partielle et très peu n'auront aucun bénéfice.</p> <p>Les auteurs ne recommandent pas le test HPV avant la vaccination car :</p> <ul style="list-style-type: none"> - très peu de femmes n'auront aucun bénéfice à la suite de la vaccination - des test HPV fiables et disponible pour la pratique courante n'étaient pas commercialisés au moment de la rédaction de l'article <p>La vaccination des femmes de plus de 26 ans pourrait avoir un bénéfice individuel important chez celles ayant eu peu de partenaires sexuelles, ainsi que chez celles qui seront à risque d'une nouvelle infection.</p>
<p>Assessment of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety Using the Self-Controlled Tree-Temporal Scan Statistic Signal-Detection Method in the Sentinel System Yih et al., Am J Epidemiol. 2018 (147)</p>	PubMed	États-Unis	Food and Drug Administration	Étude observationnelle (Self-Controlled Tree-Temporal Scan Statistic Signal-Detection)	STROBE : 23/34	<p>Objectif : étude rétrospective évaluant le risque des effets adverses graves après vaccination avec 4vHPV</p> <p>Population : personnes âgées de 9 à 26 ans ayant reçu la première dose de vaccin entre juin 2006 et décembre 2014</p> <p>Période de surveillance : jusqu'à 56 jours après la première dose de vaccin</p> <p>Méthode :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation du système SENTINEL, créé par le FDA (Food and Drug Administration) pour surveiller la sécurité des médicaments post-homologation - 6,551 possibles diagnostics étaient évalués à l'aide de la méthode « tree-temporal scan » - évaluation de 665 intervalles de risque - l'hypothèse nulle : absence de « cluster » de pathologies quel que soit l'intervalle de temps évalué <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.903.697 premières doses de Gardasil ont été incluses dans l'analyse - le diagnostic de cellulite/abcès du bras avait un risque attribuable de 1,3 cas/100.000 premières doses, $p < 0,00001$, avec un intervalle de risque de 2-3 jours après la vaccination (31 cas recensés) ; la cellulite est un effet adverse connu du Gardasil - un autre diagnostic qui ressortait était celui de « autres complications liées aux procédures médicale ou chirurgicale » (36 cas), peu détaillé en dehors des cas d'hyperthermie (4 cas) ou de réaction allergique locale (3 cas) ou générale (2 cas), sans que la vaccination qHPV puisse être incriminée de façon évidente (vaccinations concomitantes avec d'autres produits pouvant expliquer les réactions) <p>Conclusion : le profil de sécurité du vaccin quadrivalent est bon</p>
<p>Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females Yih et al., Vaccine. 2016 (148)</p>	PubMed	États-Unis	Food and Drug Administration	Étude observationnelle (self-control risk interval)	STROBE : 22/34	<p>Objectif : étude rétrospective évaluant le risque de TVP après vaccination avec 4vHPV, en prenant en compte l'usage des pilules contraceptives comme facteur de confusion</p> <p>Population : femmes âgées de 9 à 26 ans ayant reçu minimum une dose de vaccin entre juin 2006 et juin 2013</p> <p>Période de surveillance : jusqu'à 70 jours après la première dose de vaccin</p> <p>Méthode :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation du système SENTINEL, créé par le FDA (Food and Drug Administration) pour surveiller la sécurité des médicaments post-homologation - self-control risk interval utilisant seulement des cas de TVP chez les femmes vaccinées diagnostiqués dans un intervalle « risque » ou un intervalle « contrôle » - intervalle « risque » primaire : J1-J28 post-immunisation - intervalle « risque » secondaire : J1-J7 - intervalle « contrôle » : J36-J56 après la 1^{ère} dose et J36-J63 après la 2^{ème} et 3^{ème} dose - l'hypothèse nulle : le risque journalier moyen d'apparition d'une TVP post-vaccination est le même pendant l'intervalle « risque » et l'intervalle « contrôle » - facteurs de confusion : facteurs génétiques, contraception oestroprogestative

						<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,423,399 doses de Gardasil™ administrées, dont 650,475 (46%) premières doses, 489,737 (34%) deuxièmes doses et 283,187 (20%) troisièmes doses - nombre total des cas potentiels de TVP : 279, dont 225 avec accès au dossier médical pour confirmer/infirmier le diagnostique - 53 cas de TVP confirmées : 30 avec début dans l'intervalle « risque » ou « contrôle » et donc utilisées pour les analyses - parmi les patientes ayant une TVP confirmée et incluse dans l'analyse, toutes présentaient au moins un autre facteur de risque de TVP (contraception, hypercoagulabilité, immobilisations prolongées, transplantation d'organe, chirurgie lourde) - après analyses, pas d'effet « cluster » TVP observé après chaque dose de vaccin ou après toutes les 3 doses <p>Conclusion : absence des preuves en faveur d'un risque accru de développer une TVP après immunisation par le vaccin quadrivalent.</p>
<p>Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years Zhu et al., Hum Vaccines Immunother. 2014 (42)</p>	PubMed	Chine	GlaxoSmith Kline Biologicals SA	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectif : évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin bivalent chez les femmes de 26 à 45 ans par comparaison avec des femmes de 18 à 25 ans (résultats dans l'autre étude de Zhu et al. (41))</p> <p>Population : 1212 femmes âgées de 26 à 45 ans en bonne santé, sans antécédents de maladies auto-immunes, non-enceintes ou allaitantes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - essai déroulé entre octobre 2009 et décembre 2010 - randomisation 1:1 dans le groupe « vaccin » (n=600) ou « contrôle» (n=600) (vaccin contre l'hépatite B) - une stratification en fonction de l'âge a été réalisée, avec deux tranches d'âge : 26-35 ans et 36-45 ans - en double aveugle - une sérologie a été réalisée à Jo et M7 avec ELISA -le critère de jugement principal a été la réponse immunologique contre le HPV16/18 1 mois après la fin de la 3^{ème} dose (à M7) chez les femmes âgées de 26 à 45 ans par rapport aux femmes âgées de 18 à 25 ans - le critère de jugement secondaire a été l'innocuité du vaccin - pour l'analyse d'immunogénicité une population per protocole (ATP=according to protocol) a été utilisée : 1197 femmes séronégatives à Jo pour la souche investiguée, ayant eu les 3 doses et des sérologies utilisables à Jo et M7 (596 dans le groupe « vaccin » et 601 dans le groupe « contrôle ») - pour l'analyse d'innocuité, des carnets de surveillance ont été utilisés pour noter les effets indésirables locaux et généraux pendant 30 jours après chaque dose vaccinale ; les effets indésirables graves et les grossesses ont été enregistrés pendant toute la durée de l'étude - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 99% des femmes incluses dans l'étude ont reçu 3 doses de vaccin - âge moyen : 35,7 ans - 42,4% des femmes dans la cohorte ATP étaient séropositives pour HPV16 et 36% pour HPV18 à Jo <p>a) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> -le taux de séroconversion à M7 dans la cohorte ATP était de 100% pour le HPV16 et de 99,5% pour le HPV18, ce qui était comparable avec la cohorte ATP pour les 18-25 ans (100% et 99,7%, respectivement) - toutes les femmes séropositives à Jo étaient toujours séropositives à M7 - concernant les GMT (=geometric mean titers), les titres étaient élevés à M7 chez toutes les femmes dans le groupe « vaccin », quel que soit leur statut sérologique à Jo : 6439,8 EU/ml pour les anti-HPV16 et 3563,3 pour les anti-HPV18 ; les valeurs étaient comparables aux celles retrouvées chez les femmes âgées de 18 à 25 ans <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe « vaccin » (56,3%) que dans le groupe « contrôle » (27,5%) surtout en ce qui concerne la douleur (56% vs 27%), l'érythème (16% vs 10%) et l'œdème (13% vs 7%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes (vaccin et contrôle) ; les plus fréquentes étaient l'asthénie, la myalgie, la céphalée et la fièvre

						<p>- 6 effets adverses graves ont été enregistrés, 3 dans chaque groupe ; aucun n'a été jugé comme étant en rapport avec la vaccination</p> <p>- pas de décès enregistré</p> <p>- 5 grossesses ont été rapportées, dont 4 dans le groupe « vaccin » et 1 dans le groupe « placebo », qui se sont toutes terminées par des IVG</p> <p>Conclusion : le vaccin bivalent a une bonne immunogénicité et tolérance chez les femmes coréennes de 26 à 45 ans</p>
<p>Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up Wei et al., Vaccine. 2019 (149)</p>	Cochrane	Chine	Merck Sharp & Dohme	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Les deux articles rapportent des résultats issues du même essai clinique</p> <p>Objectifs : évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin quadrivalent à travers un essai randomisé contrôlé de phase III en double aveugle avec un suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 3006 femmes âgées de 20 à 45 ans, à l'exclusion des femmes ayant plus de 4 partenaires sexuels, femmes enceintes ou allaitantes, femmes ayant des antécédents de frottis anormal ou de condylomes acuminés</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude déroulé entre janvier 2009 et septembre 2016 - en double aveugle - randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (1503 femmes qui ont reçu le Cervarix) et « contrôle » (1503 qui ont reçu un placebo avec seulement l'adjuvant présent) - stratification en fonction de l'âge en deux tranches : 20-26 ans (n=1840) et 27-45 ans (n= 1166) - population PPE (per-protocole efficacy) : séronégatives à Jo, HPV ADN-négatives à Jo et M7 et ayant reçu les 3 doses : 1473 femmes dans « vaccin » et 1463 dans « contrôle » - population FAS (full analysis set) : toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi, quel que soit leur statut sérologique ou HPV ADN - critères de jugement principaux pour l'étude initiale : infection HPV6/11/16/18 persistante à 6 mois, lésions génitales externes (LGE) et lésions cervicales CIN1+ associées avec HPV6/11/16/18; les LGE comprenaient les condylomes, les néoplasies intraépithéliales vulvaire et vaginale et le cancer vulvaire et vaginal - les critères de jugement principaux pour le LTFU étaient l'innocuité du vaccin, le CIN2/3 due aux souches HPV16/18, l'adénocarcinome in situ et le cancer cervical - la durée de l'étude initiale était de 30 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 90 mois. - examen gynécologique avec frottis réalisés à Jo, puis tous les 6 mois jusqu'au M30 et ensuite tous les 12 mois jusqu'au M78 ; les prélèvements ont été aussi testés pour ADN HPV à haut risque oncogène - les effets adverses ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 15 jours après chaque injection ; les effets adverses graves, les maladies auto-immunes et les grossesses ont été enregistrés sur toute la durée de l'étude - dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2786 (92,7%) des participantes ont reçu les trois doses et ont été suivies pendant 30 mois dans l'étude initiale et 2602 jusqu'au 6,5 ans dans le LTFU (7,5 ans pour l'innocuité) - âge moyen des participantes : 28,7 ans - 83% des femmes rapportaient 1 seul partenaire sexuel et seulement 17% 2 ou plusieurs <p>a) Efficacité contre les lésions cervicales et les lésions génitales externes</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans la population PPE, l'efficacité vaccinale contre la dysplasie CIN2+ liée aux HPV16/18 a été de 100% (IC : 32,3-100) à 78 mois, toute comme pour le CIN1+ (IC : 65,2-100) ; l'efficacité contre CIN1+ et CIN2+ liés à toutes les souches vaccinales était également de 100% - dans la population FAS, l'efficacité contre les CIN1+ et CIN2+ liés aux seules HPV16/18 ou à toutes les souches vaccinales était plus basse, à environ 30% - il n'y a pas eu de cas de LGE dans la population PPE
<p>Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up Chen et al., Vaccine. 2019 (150)</p>						

					<p>b) Efficacité contre l'infection persistante à 6 mois et à 12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - à M30, dans la population PPE l'efficacité contre l'infection HPV6/11/16/18 persistante à 6 mois était de 91,6% (IC : 66-99) pour la localisation cervicale, 87,9% (IC : 60,3-97,7) pour la localisation extra-cervicale et 75,9% (IC : 43,5-91,1) pour la localisation globale ; l'efficacité contre l'infection persistante à 12 mois était plus haute : 100% (cervicale), 91,2% (non-cervical) et 93,1% (globale) - dans le LTFU (M78), l'efficacité vaccinale contre l'infection HPV6/11/16/18 persistante à 12 mois dans la population PPE était de 97,5% (IC :85,1-99,9) pour la localisation cervicale, 91,7% (IC :77,2-97,8) pour la localisation extra-cervicale et 91% (IC :77,7-97,2) pour la localisation globale - dans la population FAS, l'efficacité contre l'infection persistante à 6 mois était moindre (environ 30%) que celle contre l'infection persistante à 12 mois (environ 49%) <p>c) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - de façon générale sur toute l'étendue de l'étude et du suivi 61,8% des femmes dans le groupe « vaccin » et 57,1% dans le groupe « contrôle » ont signalé des effets adverses - la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin (37,6%) que dans le groupe placebo (27,8%), surtout en ce qui concerne la douleur (33% vs 23,1%), l'érythème (11,7% vs 8,9%) et l'œdème (10,7% vs 5,2%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 46,8% vaccin et 45,1% placebo ; le plus fréquents étaient l'hyperthermie (25,9% vs 23,6%), l'asthénie (15,1% vs 12,9%) et la céphalée (14,5% vs 12,9%) - 2 décès ont été recensés dans le groupe « vaccin », sans lien avec la vaccination (un accident de voiture et une tumeur ovarienne) - le taux d'effets adverses graves était similaire dans le groupe « vaccin » et « placebo » : 2,5% vs 2,8%, notamment léiomyome, grossesse extra-utérine et polypectomie utérine - 537 grossesses ont été rapportées dans le groupe « vaccin » et 527 dans le groupe « placebo » ; le taux de malformations fœtales était similaire dans les deux groupes (3,7% « vaccine » et 2,7% « placebo ») - dans le groupe « vaccin » ont été recensés 61,9% naissances vivantes et 38,1% perte des grossesses (surtout volontaires = IVG) ; dans le groupe « placebo » les taux étaient similaires : 58,8% et 41,2%, respectivement - le taux de fausses couches dans le groupe « vaccin » était de 4,2% et de 3,7% dans le groupe « placebo » <p>Conclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bonne efficacité et innocuité du vaccin tétravalent chez des femmes asiatiques de 20 à 45 ans jusqu'à 6,5 ans après la vaccination - augmentation de l'efficacité vaccinale avec le suivi, due à l'augmentation continue et soutenu des infections et dysplasies dans le groupe « placebo » alors que dans le groupe « vaccin » très peu de nouveaux cas décelés - les résultats de cette étude ont essentiellement permis au vaccin quadrivalent de recevoir l'AMM en Chine pour les femmes âgées de 20 à 45 ans à partir du 2017 	
<p>Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women Kim et al., J Gynecol Oncol. 2011 (46)</p>	Cochrane	Corée du Sud	GlaxoSmith Kline Biologicals	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectif : évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin bivalent à travers un essai randomisé contrôlé contre placebo (contenant seulement l'adjuvant)</p> <p>Population : 225 femmes âgées de 15 à 25 ans en bonne santé, sans antécédents de maladies auto-immunes, non-enceintes ou allaitantes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - essai déroulé entre juin 2007 et mars 2008 - randomisation 2 :1 dans le groupe « vaccin » (n=149) ou « placebo » (n=76) - en double aveugle - une sérologie a été réalisée à Jo et M7 avec ELISA - le critère de jugement principal a été la réponse immunologique contre le HPV16/18 1 mois après la fin de la 3^{ème} dose (à M7) - le critère de jugement secondaire a été l'innocuité du vaccin - pour l'analyse d'immunogénicité une population per protocole (ATP=according to protocol) a été utilisée : 204 femmes ayant eu les 3 doses et des sérologies utilisables à Jo et M7 (137 dans le groupe « vaccin » et 67 dans le groupe « placebo ») - pour l'analyse de l'innocuité, des carnets de surveillance ont été utilisés pour noter les effets indésirables locaux et généraux pendant 30 jours

					<p>suitant chaque dose vaccinale ; les effets indésirables graves et les grossesses ont été enregistrés pendant toute la durée de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> - la cohorte ATP pour l'analyse d'innocuité était de 140 femmes dans le groupe « vaccin » et 68 dans le groupe « placebo », ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi complet (jusqu'au M7) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la plupart des femmes dans la cohorte ATP étaient séronégatives à Jo pour le HPV16/18 (84,7%) <p>a) Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - toutes les femmes dans la cohorte ATP (groupe « vaccin ») qui étaient séronégatives à Jo ont eu une séroconversion pour le HPV16/18 à M7 (100% taux de séroconversion) - toutes les femmes séropositives à Jo étaient toujours séropositives à M7 - concernant les GMT (geometric mean titers), les titres étaient élevés à M7 chez toutes les femmes dans le groupe « vaccin », quel que soit leur statut sérologique à Jo (taux = 4240,2, IC : 3692,1-4869,7) - dans le groupe placebo il n'y avait pas d'effet observé sur les GMT quel que soit le statut sérologique initial <p>b) Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des effets indésirables locaux était plus importante dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo surtout en ce qui concerne la douleur (88,8% vs 66,2%), l'érythème (55,7% vs 30%) et l'œdème (39,9% vs 11,9%) - les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes (vaccin et placebo); les plus fréquents étaient l'asthénie (49% vaccin et 32,9% placebo), la myalgie (44,1% vaccin et 25,7% placebo) et la céphalée (29,6% vaccin, 20,5% placebo) - 3 effets adverses graves ont été enregistrés, dont 2 dans le groupe « vaccin » : rupture de kyste ovarien, inflammation pelvienne et gastro-entérite virale ; aucun n'a été jugé comme étant en rapport avec la vaccination - 1 grossesse a été rapportée dans le groupe « placebo » qui s'est terminée par une IVG <p>Conclusion : le vaccin bivalent a une bonne immunogénicité et tolérance chez les femmes coréennes de 15 à 25 ans</p>
<p>Immunogenicity and Safety of the ASo4- adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine in Malaysian Women Aged 18-35 years: A Randomized Controlled Trial Lim, Med J Malays. 2014 (48)</p>	Cochrane	Malaisie	GlaxoSmith Kline Biologicals SA	Essai clinique randomisé contrôlé	<p>JADAD : 5/5</p> <p>Objectif : évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin bivalent à travers un essai randomisé contrôlé contre placebo (contenant seulement l'adjuvant)</p> <p>Population : 266 femmes âgées de 18 à 35 ans en bonne santé, sans antécédents de maladies auto-immunes, non-enceintes ou allaitantes</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - essai déroulé entre septembre 2006 et décembre 2007 - randomisation 1 :1 dans le groupe « vaccin » (n=131) ou « placebo » (n=135) - en double aveugle - une stratification en fonction de l'âge a été réalisée : tranche 18-25 ans et 26-35 ans - l'âge moyen des participantes : 24,9 ans - une sérologie a été réalisée à Jo et M7 avec ELISA - le critère de jugement principal a été la réponse immunologique contre le HPV16/18 1 mois après la fin de la 3^{ème} dose (à M7) - le critère de jugement secondaire a été l'innocuité du vaccin - pour l'analyse d'immunogénicité une population per protocole (ATP=according to protocol) a été utilisée : 255 femmes ayant eu les 3 doses et des sérologies utilisables à Jo et M7 (126 dans le groupe « vaccin » et 129 dans le groupe « placebo ») - pour l'analyse de l'innocuité, des carnets de surveillance ont été utilisés pour noter les effets indésirables locaux et généraux pendant 30 jours suivant chaque dose vaccinale ; les effets indésirables graves et les grossesses ont été enregistrés pendant toute la durée de l'étude - la cohorte ATP pour l'analyse d'innocuité comprenait 262 femmes (131 dans chaque groupe), ayant reçu au moins une dose de vaccin et ayant eu un suivi complet (jusqu'à M7) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la plupart des femmes dans la cohorte ATP étaient séronégatives pour le HPV16/18 à Jo (82,6%)

						<p>a) Immunogénicité</p> <p>-toutes les femmes dans la cohorte ATP (groupe « vaccin ») qui étaient séronégatives à Jo ont eu une séroconversion pour le HPV16/18 à M7 (100% taux de séroconversion)</p> <p>- toutes les femmes séropositives à Jo étaient toujours séropositives à M7 - concernant les GMT (geometric mean titers), les titres étaient élevés à M7 chez toutes les femmes dans le groupe « vaccin », quel que soit leur statut sérologique à Jo (taux = 11133,3, IC : 9817,6-12625,3)</p> <p>- dans le groupe placebo il n'y avait pas d'effet observé sur les GMT quel que soit le statut sérologique initial</p> <p>b) Innocuité</p> <p>- la fréquence des effets indésirables locaux était plus grande dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo surtout en ce qui concerne la douleur (76,4% vs 49,4%), l'érythème (22,1% vs 14,1%) et l'œdème (17,3% vs 6,9%)</p> <p>- les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes, mais généralement plus fréquents dans le groupe « vaccin »; les plus signalés étaient la myalgie (22,3% vaccin et 12,9% placebo) l'asthénie (21,3% vaccin et 18,4% placebo) et la céphalée (16,5% vaccin, 15,9% placebo)</p> <p>- 8 effets adverses graves ont été enregistrés, dont 5 dans le groupe « vaccin » : cholé lithiase, dengue, amygdalite ; aucun n'a été jugé comme étant en rapport avec la vaccination</p> <p>- 4 grossesses ont été rapportées, 2 dans chaque groupe : dans le groupe « placebo » l'issue a été la naissance de deux enfants vivants et dans le groupe « vaccin » une IVG et une fausse couche ont eu lieu, aucune considérée comme étant en rapport avec la vaccination</p> <p>Conclusion : le vaccin bivalent a une bonne immunogénicité et tolérance chez les femmes malaisiennes de 18 à 35 ans</p>
<p>Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: Results from a randomized controlled trial Zhu et al., Int J Cancer. 2014 (41)</p>	PubMed	Chine	GlaxoSmith Kline Biologicals SA	Essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	<p>Objectifs : évaluation de l'immunogénicité, efficacité et innocuité du vaccin bivalent à travers un essai randomisé contrôlé phase II/III en double aveugle et son suivi à long terme (LTFU).</p> <p>Population : 6051 femmes âgées de 18 à 25 ans, à l'exclusion des femmes sexuellement naïves, femmes enceintes ou allaitantes, femmes ayant des antécédents de colposcopie</p> <p>Méthodes :</p> <p>- étude déroulé entre octobre 2008 et février 2016</p> <p>- en double aveugle</p> <p>- randomisation simple 1:1 dans deux groupes : « vaccin » (3026 personnes qui ont reçu le Cervarix) et « contrôle » (3025 qui ont reçu un placebo avec seulement l'adjuvant présent) et qui représentaient la population TVC (total vaccinated cohort)</p> <p>- population ATP-E (according to protocol for efficacy) : ayant reçu les 3 doses, ayant une cytologie normale ou ASC-US/LSIL : 2889 femmes dans « vaccin » et 2894 dans « contrôle »</p> <p>- population TVC-E (total vaccinated cohort for efficacy) : toutes les femmes ayant reçu au moins une dose et ayant une cytologie normale ou ASC-US/LSIL : 2987 dans le groupe « vaccin » et 2985 dans le groupe « placebo »</p> <p>- population ATP-I (according to protocol for immunogenicity) : toutes les femmes ayant reçu les 3 doses, ayant réalisée des sérologies et ne présentant pas de nouvelle infection HPV16/18 acquise pendant l'étude : 351 dans le groupe « vaccin » et 362 dans le groupe « placebo »</p> <p>- âge moyen : 23 ans</p> <p>- critères de jugement principaux : infection HPV16/18 persistante à 6 mois et/ou CIN1+ associé avec HPV16/18</p> <p>- critères de jugement secondaires : autres paramètres virologiques (infection persistante à M12, infection incidente) et cliniques (ASC-US+, CIN1+, CIN2+) associés avec les HPV16/18 ou d'autres souches oncogéniques, ainsi que l'immunogénicité et l'innocuité</p> <p>- la durée de l'étude initiale était de 24 mois après l'administration de la première dose ; l'étude LTFU a duré jusqu'à 72 mois.</p> <p>- examen gynécologique avec frottis réalisés à Jo, puis tous les 6 mois jusqu'à M48 et ensuite tous les 12 mois jusqu'à M72 ; les prélèvements ont été aussi testés pour ADN HPV à haut risque oncogène</p> <p>- une sérologie a été réalisée à Mo/7/12/24/36/48/72</p> <p>- les effets adverses légers ont été recensés sur des carnets de surveillance pendant 30 jours après chaque injection ; les effets adverses graves, les maladies auto-immunes et les grossesses ont été enregistrées sur toute la durée de l'étude</p> <p>- l'analyse principale a été réalisée sur des femmes qui étaient HPV ADN-négatives à Mo (cohorte ATP-E et TVC-E) et M6 (cohorte ATP-E)</p>
<p>Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial Zhu et al., Cancer Med. 2019 (151)</p>	Cochrane			Suivi d'un essai clinique randomisé contrôlé	JADAD : 5/5	

					<p>- dans l'analyse de l'innocuité ont été incluses toutes les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu un suivi adéquat</p> <p>Résultats :</p> <p>- 5,885 (97,3%) des participants ont reçu les trois doses et ont été suivies pendant 21 mois dans l'étude initiale et 4292 jusqu'au 6 ans dans le LTFU</p> <p>a) Efficacité</p> <p>- dans la population ATP-E, pour les femmes initialement ADN-négatives et séronégatives, l'efficacité vaccinale contre l'infection HPV16/18 persistante à 6 mois et/ou la dysplasie CIN1+ a été de 94,2% (IC : 62,7-99,9) dans l'étude initiale et de 97,1% (89,1-99,7) dans le LTFU</p> <p>- dans la population TVC-E l'efficacité pour le critère de jugement principal a été également haute : 88,9% (IC : 69,1-97,1) dans l'étude initiale et 94,3% (IC : 86,1-98,2) dans le LTFU</p> <p>- concernant les critères de jugement secondaires, dans la population ATP-E l'efficacité dans l'étude initiale contre l'infection HPV16/18 incidente était de 69,6% (IC : 44,8-84,2) et contre toutes les anomalies cervicales de 93,8% (IC : 60,2-99,9) ; dans le LTFU, elle était de 78,4% (IC : 68,5-85,5) et de 91,6% (IC : 79,4- 97,4) respectivement</p> <p>- dans le LTFU un autre critère de jugement secondaire a été l'efficacité vaccinale contre CIN2+ : 88,7% (IC : 18,5-99,7) dans la cohorte ATP-E, 83,3% (IC : 24,8-98,2) dans la cohorte TVC-E</p> <p>- concernant la protection croisée, une efficacité vaccinale modérée (environ 50%) a été observée concernant l'infection incidente à HPV31/33/45 dans les deux cohortes (ATP-E et TVC-E) durant le LTFU</p> <p>b) Immunogénicité</p> <p>- dans la population ATP-I, le taux de séroconversion pour les femmes séronégatives était de 100% pour l'anti-HPV16 et de 99,7% pour l'anti-HPV18 à M7 ; les GMT étaient 6.996 EU/ml pour le HPV16 et 3.309 EU/ml pour HPV18</p> <p>- pour les femmes séropositives, les GMT était trente fois plus élevés après la vaccination comparés aux taux naturelles</p> <p>- la persistance de cette réponse immune a été mise en évidence dans le LTFU : > 95% séropositivité pour le HPV16 et HPV18 à M72 ; les GMT étaient plus bas (environ 10% du taux à M7) mais toujours plus importants que ceux obtenus par immunisation naturelle</p> <p>b) Innocuité</p> <p>- la fréquence des effets indésirables locaux était plus haute dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo, surtout en ce qui concerne la douleur (62,6% vs 42,5%), l'érythème (14,5% vs 7,6%) et l'œdème (14,4% vs 5,8%)</p> <p>- les effets indésirables généraux étaient similaires dans les deux groupes : 26,2% vaccin et 25,6% placebo ; les plus fréquents étaient l'hyperthermie, l'asthénie et la céphalée</p> <p>- 3 décès ont été recensés dans le groupe « placebo », sans lien avec la vaccination (2 suicides et une tumeur gastrique)</p> <p>- le taux d'effets adverses graves était similaire dans le groupe « vaccin » et « placebo » : 6,1%, ainsi que le taux de maladies auto-immunes (0,1%) ; aucune relation de causalité avec la vaccination n'a pu être établie</p> <p>- 837 grossesses ont été rapportées dans le groupe « vaccin » et 853 dans le groupe « placebo » ; 77% se sont soldées avec la naissance d'un enfant vivant, sans anomalies congénitales, 18% ont été des IVG et 1,5% environ des fausses couches.</p> <p>Conclusions :</p> <p>- bonne efficacité, immunogénicité et innocuité du vaccin bivalent chez des femmes asiatiques de 18 à 25 ans</p> <p>- persistance de la réponse immune 6 ans après la vaccination</p> <p>- augmentation de l'efficacité vaccinale avec le suivi, due à l'augmentation continue et soutenue des infections et dysplasies dans le groupe « placebo » alors que dans le groupe « vaccin » très peu de nouveaux cas étaient décelés</p>
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) report on Human Papillomavirus (HPV) vaccines	European Medicine Agency	Europe	Aucun	Synthèse de littérature	<p>Pas d'évaluation</p> <p>Large revue des données de pharmacovigilance concernant les trois vaccins anti-papillomavirus et le risque de développer un syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou un syndrome de tachycardie posturale orthostatique (STPO) à la suite de leur utilisation chez des jeunes femmes.</p> <p>Les sources d'informations ont été :</p>

European Medicine Agency, 2015 (152)						<p>- les résultats des essais cliniques avant l'homologation - les données de pharmacovigilance post-homologation - les données issues d'Eudravigilance - la littérature publiée sur le sujet - des rapports issus des pays de l'UE (notamment le Danemark) - informations provenant du Japon - signalements faits par le publique Ont participé à l'évaluation des données le SAG (Scientific Advisory Group) ainsi que des experts européens dans les domaines de la neurologie, cardiologie et pharmaco-épidémiologie.</p> <p>Pour le syndrome douloureux régional complexe : - concernant les données issues des essais cliniques : 60.594 patients dans le groupe Gardasil™/Gardasil 9™ et 42.047 dans le groupe Cervarix™ => pas de cas dans le groupe Cervarix™ => moins de 1 cas/10.000 années-personnes dans le groupe Gardasil™/Gardasil 9™, comparable avec le taux retrouvé dans les cohortes placebo - hétérogénéité très importante concernant le délai entre la vaccination et le début de la symptomatologie, ainsi qu'une présentation clinique très variable - selon le SAG, la majorité des cas rapportés ne remplissait pas les critères diagnostiques de SDRC - en conclusion, il n'y avait pas des données pouvant établir un lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et l'apparition d'un SDRC</p> <p>Pour le syndrome de tachycardie posturale orthostatique : - même nombre de personnes incluses pour les groupes Gardasil™/Gardasil 9™ et Cervarix™ => pas de cas dans le groupe Cervarix™ => moins de 1 cas/10.000 années-personnes dans le groupe Gardasil™/Gardasil 9™, comparable avec le taux retrouvé dans les cohortes placebo - de façon similaire, très grande variabilité des tableaux cliniques et des délais entre la vaccination et l'apparition des symptômes - en conclusion, il n'y avait pas des données pouvant établir un lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et l'apparition d'un STPO</p>
Canadian Immunization Guide: Human Papillomavirus Vaccine Public Health Agency of Canada, 2018 (153)	Public Health Agency of Canada	Canada	Aucun	Synthèse des recommandations	Pas d'évaluation	<p>Le vaccin anti-HPV à deux, quatre ou neuf valences est recommandé pour la prévention du cancer du col de l'utérus et de ses précurseurs chez les jeunes filles et les femmes âgées de 9 à 27 ans, y compris chez celles qui ont eu un frottis anormal, un cancer cervical ou des condylomes génitaux.</p> <p>Même si une personne est déjà infectée par une ou plusieurs souches HPV vaccinales, l'immunisation sera néanmoins efficace contre les autres souches contenues dans le vaccin. Les vaccins quadrivalent et nonavalent sont recommandés pour des jeunes femmes de moins de 27 ans en prévention des cancers vulvaires, vaginaux, anaux et leurs précurseurs, ainsi qu'en prévention des condylomes acuminés.</p> <p>Tous les vaccins anti-HPV peuvent être administrés à des femmes âgées de plus de 27 ans si elles sont à risque d'être contaminées.</p> <p>Les facteurs de risque identifiés sont : le nombre de partenaires sexuels, le début précoce de la vie sexuelle, les antécédents d'IST, l'usage de tabac ou de cannabis, l'immunodépression, l'infection par le VIH.</p> <p>Un second pic de prévalence d'infection par HPV est observé chez les femmes de 45 ans et plus. Les causes exactes de ce phénomène ne sont pas complètement élucidées mais la vaccination des femmes plus âgées pourrait réduire ce risque d'infection HPV tardive.</p>
SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+ Ghelardi et al., Gynecol Oncol. 2018 (154)	Autre source	Italie	Italian Hospital Gynecologists and Obstetricians Association	Étude cas-témoin prospective	Pas d'évaluation	<p>Objectif : évaluer l'efficacité de la vaccination anti-papillomavirus 4vHPV après une conisation chez les femmes ayant un CIN2+ concernant la réduction du risque de récurrence</p> <p>Population : femmes âgées de 18 à 45 ans traitées pour dysplasies cervicales de haut grade</p> <p>Méthodes : - conisation pour les femmes ayant un diagnostic de CIN2+, puis programmation d'une visite pour discuter de l'intérêt de la vaccination HPV 30 jours après la procédure</p>

						<p>- « cas » : patientes ayant accepté la vaccination anti-HPV= groupe « vaccin » ;</p> <p>-« témoins » : patientes ne souhaitant pas être vaccinées = groupe « non-vaccin »</p> <p>- tous les femmes dans le groupe « vaccin » ont reçu 3 doses de vaccin quadrivalent</p> <p>- déroulé entre janvier 2013 et mars 2017</p> <p>- tous les 6 mois un frottis, un test HPV et une coloscopie avec biopsies étaient réalisés pendant les deux premières années, puis tous les ans pour une durée totale de 4 ans ; un diagnostic de CIN2+ 6 mois après le traitement était considéré comme une « maladie persistante » alors qu'un CIN2+ à M12 ou après était considéré comme une récurrence</p> <p>- un test HPV ADN était réalisé pour toutes les récurrences</p> <p>Résultats :</p> <p>- 174 femmes incluses dans le groupe « vaccin » et 176 dans le groupe « non-vaccin »</p> <p>- suivi médian : 36 mois</p> <p>- dans le groupe « vaccin » 27,3% des femmes avaient moins de 31 ans, 28,5% entre 32 et 35 ans et 44,2% plus de 36 ans ; la distribution par tranches d'âge était similaire dans le groupe « non-vaccin »</p> <p>- à M6, 26 femmes dans le groupe « vaccin » et 32 dans le groupe « non-vaccin » étaient ADN HPV-positives</p> <p>- une récurrence a été observée chez 11 femmes dans le groupe « non-vaccin » (6,4%) versus seulement 2 femmes (1,2%) dans le groupe « vaccin » ; la réduction du risque de récurrence avec la vaccination qHPV était de 81,2% (IC : 34,3-95,7)</p> <p>- le génotypage a montré que les souches HPV impliquées dans les récurrences du groupe « non-vaccin » étaient majoritairement le HPV16 (n=7), HPV18 (n=2), HPV11 (n=2) et HPV31(n=2) ; les autres souches étaient le HPV31/33/45/53/82</p> <p>- pour le groupe « vaccin », les souches étaient le HPV33 et le HPV82 ; aucun cas de CIN1+ lié aux souches HPV vaccinales n'a été détecté après 4 ans, ce qui signifie une efficacité vaccinale de 100%</p> <p>Conclusion : la vaccination anti-papillomavirus après traitement local pour dysplasie de haut grade pourrait réduire d'environ 80% le risque de récurrence</p>
<p>Plan de vaccination suisse 2019. Directives et recommandations. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations, 2019 (155)</p>	Site de l'OFSP	Suisse	Aucun	Synthèse de recommandations	Pas d'évaluation	<p>Le vaccin nonavalent remplace le quadrivalent depuis le 1^{er} janvier 2019 pour l'immunisation contre le papillomavirus. Par rapport aux autres vaccins (GardasilTM et CervarixTM) il a une efficacité de 20 à 30% plus haute. La durée de protection estimée est de minimum 10 ans.</p> <p>Une vaccination commencée avec GardasilTM ou CervarixTM peut être continuée avec Gardasil 9TM.</p> <p>La vaccination est recommandée et prise en charge pour les adolescentes âgées de 11 à 19 ans révolus.</p> <p>Pour les jeunes femmes de 20 à 26 ans, l'intérêt de la vaccination doit être déterminé sur une base individuelle et fait partie des recommandations vaccinales complémentaires. L'utilité de cette vaccination diminue avec le nombre de partenaires sexuelles car le risque d'avoir une infection par des souches HPV vaccinales augmente.</p>
<p>An Advisory Committee Statement (ACS): Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule National Advisory Committee on Immunization, 2017 (156)</p>	Public Health Agency of Canada	Canada	Aucun	Recommandations pour la pratique clinique	AGREE II : 6/7 Oui	<p>Gardasil 9TM a reçu l'AMM au Canada en 2015 pour la prévention du cancer cervical, vulvaire, vaginal et leur lésions précurseurs causées par les HPV16/18/31/33/45/52/58 ainsi que pour les condylomes acuminés provoqués par les HPV 6 et 11 chez les femmes âgées de 9 à 45 ans et pour la prévention des néoplasies anales (mêmes souches HPV impliquées) chez les femmes de 9 à 26 ans.</p> <p>Reprend l'essai réalisé par Joura et al. (83) sur le Gardasil 9TM chez les femmes âgées de 16 à 26 ans et la comparaison avec le GardasilTM:</p> <p>- la réduction du risque lié aux 5 souches supplémentaires était de > 96% pour le cancer cervical, vulvaire, vaginal et leurs précurseurs, ainsi que pour l'infection persistante à 6 mois (pour la population per protocole)</p> <p>- pour la population en intention-de-traiter, la réduction des risques liés aux souches additionnelles était de 19% pour les dysplasies cervicales, vaginales et vulvaires de haute grade et de 17,1% pour les lésions néoplasiques</p>
<p>Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain</p>	Conseil Supérieur de la Santé	Belgique	Aucun	Recommandations pour la pratique clinique	AGREE II : 6/7	<p>Les recommandations s'appuient sur l'étude de Wheeler et al.(143) pour le vaccin bivalent :</p> <p>- 5747 des femmes de 26 à 45 ans</p>

<p>Conseil Supérieur de la Santé, 2017 (157)</p>						<p>- efficacité de 90,5% contre l'infection HPV16/18 persistante et les dysplasies cervicales de bas grade après un suivi de 7 ans. - même degré d'efficacité dans le groupe 26-35 ans que dans le groupe 36-45 ans - le faible nombre des cas de lésions CIN2+ n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité significative du vaccin sur ce point</p> <p>En ce qui concerne le vaccin quadrivalent, l'étude réalisée par Castellsargué et al. (62) est celle qui a été prise en compte dans la rédaction des recommandations: - 3819 femmes âgées de 24 à 45 ans, sexuellement actives mais sans antécédent de condylome ou de dysplasie dans les 5 précédents années - l'efficacité était de 84% contre les condylomes, les dysplasies et les infections persistantes après 4 ans de suivi - chez les femmes séropositives pour une souche vaccinale mais sans ADN viral détectable, l'efficacité était de 67%</p> <p>Il y a aussi les études de Brown et al. (158) et Wheeler et al. (159), où une protection croisée contre des souches HPV oncogènes non-vaccinales a été mise en évidence avec le vaccin bivalent (efficacité de 87,5% contre le HPV31, 68,3% contre le HPV33, 54,4% contre le HPV51) et quadrivalent (efficacité de 35,4% contre les HPV 31/33/35/52/58)</p> <p>Concernant le vaccin nonvalent, les études d'immunogénicité et efficacité (Joura et al. (83)) ont été réalisées contre le vaccin quadrivalent (et non contre placebo), montrant une séroconversion similaire (99%) et une efficacité de 97% contre les dysplasies dues aux souches HPV supplémentaires contenus dans le vaccin (HPV 31/33/45/52/58)</p> <p>Concernant la vaccination chez les femmes ayant des dysplasies anogénitales ou des condylomes, l'étude de Joura et al. (93) montre une diminution du taux de récurrence chez les femmes traitées pour ces lésions et ayant reçu le vaccin quadrivalent, par rapport aux femmes dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été obtenus par Kang et al. (94) chez des femmes ayant subi une conisation; le risque de récurrence après deux ans passait de 7,2% chez les femmes non-vaccinées à 2,5% chez celles immunisées par le vaccin quadrivalent.</p> <p>Olsson et al. (109) avait démontré qu'il y avait un intérêt à vacciner les femmes avec des antécédents d'infection HPV guérie (séropositives mais ADN HPV négatives) pour éviter une réinfection ou une réactivation virale; les femmes plus âgées et sexuellement actives pourraient donc avoir un bénéfice à être immunisées.</p> <p>Le Conseil Supérieur de la Santé préconise d'élargir la prévention vaccinale contre les infections à papillomavirus humain au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus, à tous les autres cancers pour lesquels le HPV est incriminé, ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité (possible uniquement avec les vaccins quadrivalent et nonvalent).</p> <p>L'efficacité des vaccins bivalent, quadrivalent et nonvalent chez les femmes de 15 à 26 ans (indépendamment de leur statut HPV avant la vaccination) était de 45-60% contre les infections persistantes et les dysplasies dues aux souches HPV vaccinales.</p> <p>Le rattrapage vaccinal peut être proposé individuellement à des femmes de 15 à 26 ans, surtout si elles ne sont pas encore sexuellement actives.</p> <p>Sur la base des données actuelles, le CSS ne recommande pas de test HPV dans le cadre de la décision de proposer cette immunisation aux patientes.</p>
<p>Effect of catch-up HPV vaccination of young women Saeterdal et al., Report from Kunnskapssenteret no. 4, 2014 (160)</p>	<p>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services</p>	<p>Norvège</p>	<p>Aucun</p>	<p>Méta-analyse</p>	<p>R-AMSTAR II : 39/44</p>	<p>Objectif : évaluer l'efficacité des vaccins anti-papillomavirus en rattrapage des femmes adultes contre les pathologies liées aux HPV</p> <p>Population : femmes âgées de 15 à 45 ans</p> <p>Méthode : - revue de la littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés contrôlés et utilisation de la grille GRADE pour évaluer la qualité des preuves - critères de jugements prises en compte : mortalité globale, mortalité liée au cancer, cancer cervical, CIN2+, VaIN2+ (néoplasie vaginale)</p>

					<p>intraépithéliale), VIN2+ (néoplasie vulvaire intraépithéliale), effets indésirables graves et condylomes acuminés</p> <p>-la méta-analyse a été réalisée en utilisant la méthode Mantel-Haenszel</p> <p>- des RR (risk ratios) ont été calculés</p> <p>- pour chaque critère de jugement les analyses prises en compte ont été celles réalisées dans la population ITT (intention-to-treat) si possible</p> <p>Résultats :</p> <p>- 46 articles inclus :</p> <p>* concernant les essais FUTURE I et II (4HPV) : Ault et al.(84,161), Kjaer et al.(162), Majewski et al.(163), Dillner et al.(164), Munoz et al.(60), Lazcano-Ponce et al.(165), FUTURE II Study Group (26,61), Brown et al.(158), Garland et al.(59), Villa et al.(56), Perez et al.(166), Tay et al.(167), Haupt et al.(168), Wheeler et al.(169), Mao et al.(32), Rowhani-Rahbar et al.(33), Koutsky et al.(31) et Olsson et al.(109)</p> <p>* concernant l'essai FUTURE III (4HPV) : Castellsagué et al.(62) et Munoz et al.(63)</p> <p>* concernant l'essai PATRICIA (2HPV) : Paavonen et al.(25,49), Lehtinen et al.(50), Wheeler et al.(159) et Szarewski et al.(51)</p> <p>* concernant l'essai sur Cervarix (2HPV) : Harper et al.(23,37), GlaxoSmithKline Vaccine Study Group(38), De Carvalho et al.(39) et Roteli-Martins et al.(170)</p> <p>* concernant d'autres essais sur le 4HPV ou le 2HPV : Bhatla et al.(45), Kang et al.(55), Kim et al.(46), Ngan et al.(44), Poland et al.(171), Konno et al.(34,35,97), Leroux-Roels et al.(172), Yoshikawa et al.(54) et Einstein et al.(73,173)</p> <p>- en général, les études avaient un risque bas de biais</p> <p>a) Mortalité générale</p> <p>-rapporté dans sept études (26,37,44,50,55,59,62), aucun des décès enregistrés n'étaient pas en rapport avec le vaccin ou le placebo administrés</p> <p>b) Mortalité liée au cancer et cancer cervical</p> <p>- aucune des études prises en compte ne rapportaient pas ces éléments</p> <p>c) CIN2+</p> <p>* Toutes les génotypes HPV</p> <p>- 5 essais (FUTURE I et II, PATRICIA, Harper et al.) population ITT après un suivi de 4 ans=> pooled RR= 0,80, IC : 0,62-1,02, preuve de qualité modéré</p> <p>- une étude (23) a aussi montré une efficacité statistiquement significative dans la population ITT après 6 ans de suivi : RR = 0,29, IC : 0,11-0,78), qualité modéré</p> <p>- deux études qui rapportait les CIN2+ dans la population per-protocole (31,32) après un suivi de 4 ans : différence non-significative entre vaccin et placebo, RR= 0,49; IC= 0,21 -1,14), preuve de qualité basse ; résultats qui se maintiennent après 8 ans de suivi : RR=0,64; IC= 0,27 -1,52), qualité basse</p> <p>* Génotypes HPV vaccinales</p> <p>- 7 études (FUTURE I et II, PATRICIA, Harper et al.) population ITT après un suivi de 4 ans=> pooled RR= 0,54, IC=0,44 - 0,67, preuve de haute qualité</p> <p>- 6 études qui rapportaient les CIN2+ dans la population per-protocole après un suivi de 4 ans : RR= 0,05; IC= 0,01 - 0,16, preuve de qualité haute ;</p> <p>- deux études (31,32) qui rapportaient les CIN2+ dans la population ITT après un suivi de 8 ans : RR= 0,29; IC=0,09 - 0,96, qualité modérée et intervalle de confiance large</p> <p>d) Condylomes acuminés</p> <p>-FUTURE I/II avait montré une efficacité contre les condylomes (quel que soit le génotype HPV) dans la population ITT après 4 ans de suivi : RR= 0,38 ; IC= 0,31 - 0,47, preuve de haute qualité</p> <p>- dans les mêmes essais, l'efficacité contre les condylomes liées aux souches HPV vaccinales dans la population ITT était encore plus importante, avec un RR= 0,28 ; IC=0,12 - 0,65 (suivi entre 4 et 5 ans), preuve de haute qualité</p> <p>e) VaIN2+, VIN2+</p> <p>- 2 études (FUTURE I/II) ont rapporté l'efficacité contre VaIN2+ ou VIN2+ dans une population ITT après 4 ans de suivi : RR= 0,49; IC= 0,32-0,76, preuve de qualité modérée</p> <p>- 4 études (dans FUTUREI/II/III) montraient une efficacité non-significative pour la population ITT concernant les VaIN2+ ou VIN2+ : RR= 0,72; IC= 0,03 - 15,02, preuve de qualité basse</p>
--	--	--	--	--	---

						<p>f) Effets adverses graves - 14 études incluses dans l'analyse (FUTURE I/II/III, PATRICIA, Bhatla, Harper, Kang, Kim, Konno, Leroux-Roels, Poland, Yoshikawa, Ngan) - aucune différence entre les groupes « vaccin » et les groupes « placebo » : RR= 0,99; IC= 0,91 - 1,08</p> <p>g) Comparaison entre le vaccin bivalent et quadrivalent - rapporté seulement par Einstein et al. (73,173) chez des femmes âgées de 18 à 45 ans avec suivi de 2 ans - absence des données pour réaliser une comparaison concernant la mortalité, le cancer cervical ou les CIN2+ - concernant les effets adverses graves, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux vaccins : RR= 1,05; IC= 0,59-1,05, preuve de qualité basse</p> <p>Conclusions : - effet protecteur contre les CIN2+ liées aux souches vaccinales (preuve de haute qualité) - léger effet protecteur contre les CIN2+ quel que soit la souche HPV impliquée (preuve de qualité modérée) - le vaccin quadrivalent offre une protection contre les condylomes ano-génitaux (preuve de haute qualité) - le suivi à long terme (jusqu'à 8 ans) ne montre pas de différence significative en ce qui concerne les effets secondaires graves entre les femmes vaccinées et les femmes non-vaccinées dans les études (preuve de qualité modérée) - cette méta-analyse ne peut pas apporter des preuves d'une réduction des cas de néoplasie cervicale ou de la mortalité liée à celle-ci</p>
Safety of HPV vaccination: A FIGO STATEMENT FIGO, 2013 (174)	International Federation of Gynecology and Obstetrics	International	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Tous les essais cliniques randomisés concernant le vaccin bivalent ainsi que le vaccin quadrivalent ont montré un excellent profil d'innocuité. L'effet secondaire le plus fréquent était la douleur locale, spontanément résolutive.</p> <p>La vaccination contre le HPV n'est pas recommandée pendant la grossesse mais il n'y a pas des preuves d'une augmentation des anomalies congénitales ou de la morbi-mortalité obstétrique chez les femmes enceintes vaccinées.</p> <p>Les études de surveillance post-AMM menées depuis 2006 n'ont pas mis en évidence un surrisque d'effets indésirables graves (syndrome de Guillain-Barré, AVC, TVP, réactions allergiques ou anaphylaxie) liées à la vaccination.</p>
Immunisation against infectious disease: Chapter 18a: Human papillomavirus (HPV) Public Health England, 2017 (175)	Public Health England	Angleterre	Aucun	Chapitre de livre	Pas d'évaluation	<p>La vaccination contre le HPV est recommandée et prise en charge pour toutes les personnes (femmes et hommes) jusqu'à l'âge de 25 ans. Si la vaccination a été commencée avant 25 ans mais n'a pas été finalisée (nombre des doses insuffisant) elle devrait l'être dans les plus brefs délais.</p> <p>En cas de découverte de grossesse après le début de la vaccination, les doses restantes doivent être administrées après la fin de la grossesse ; toutefois, il n'y a pas d'indication à réaliser un test de grossesse ou à interroger les femmes sur la DDR avant de commencer une vaccination anti-HPV.</p>
Immunisation Handbook: Human papillomavirus (HPV) Ministry of Health, 2018 (176)	Ministry of Health	Nouvelle Zélande	Aucun	Chapitre de livre	Pas d'évaluation	<p>Les vaccins disponibles en Nouvelle Zélande sont le quadrivalent et le nonavalent.</p> <p>Vaccination recommandée et prise en charge : enfants de moins de 14 ans et personnes âgées de 15 à 26 ans (et aussi les personnes de plus de 26 ans qui ont commencé la vaccination avant cette âge)</p> <p>Vaccination recommandée mais pas prise en charge : personnes de 27 ans ou plus qui ont eu peu d'exposition aux souches HPV auparavant mais qui sont actuellement à risque et personnes vivant avec le VIH</p> <p>La décision de vacciner les femmes de plus de 27 ans doit être prise après l'évaluation des bénéfices potentiels de la vaccination, basée sur l'exposition HPV précédente et les futures risques de contamination.</p> <p>Le dépistage par cytologie ou test HPV avant la vaccination n'est pas recommandé.</p> <p>La vaccination n'est pas recommandée pour les femmes enceintes mais il n'est pas nécessaire de s'assurer de l'absence de grossesse avant l'immunisation.</p>

						La vaccination des femmes qui allaitent est possible.
<p>Review of safety, effectiveness and immunogenicity data to extend the current indications and usage of GARDASIL 9 to include men and women 27 through 45 years of age Lee et al., 2018 (177)</p>	Food and Drugs Administration	États-Unis	Aucun	Demande d'extension d'AMM	Pas d'évaluation	<p>Le laboratoire Merck propose l'extension de l'indication du Gardasil 9TM chez les jeunes filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans pour la prévention des lésions dysplasiques et des néoplasies ano-génitales dues aux souches HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, ainsi que la prévention des condylomes acuminés dues aux HPV 6 et 11.</p> <p>Cette proposition est argumentée en se basant sur deux études concernant l'utilisation du vaccin tétravalent chez les femmes âgées de 24 à 45 ans : FUTURE III (63) et son étude extension avec suivi prolongée (LTFU=long-term follow up) rapporté par Luna et al. (10,4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité contre les critères de jugement composites (infections persistantes aux souches HPV vaccinales, les dysplasies cervicales, vulvaires, vaginales et anales engendrées et les condylomes acuminés) était de 87,7% dans la population PPP (per protocole population) dans l'étude initiale - Efficacité du vaccin contre les condylomes acuminés et les dysplasies cervicales liées aux souches vaccinales était de 95% (étude initiale) - dans le LTFU, très peu des cas de CIN2+ dus aux souches non-vaccinales ont été recensés, ce qui va à l'encontre de la théorie du remplacement vaccinal qui pourrait causer une hausse des dysplasies de haut grade dues aux souches non-retrouvées dans les vaccins commercialisés - le LTFU avait fourni aussi des données sur la protection à long cours contre la morbidité engendrée par les infections HPV <p>L'efficacité du vaccin nonavalent chez les femmes âgées de 27 à 45 ans contre les autres 5 souches restantes a été extrapolée en se basant sur une étude d'efficacité du Gardasil 9TM chez les 16-26 ans car :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité du GardasilTM est pertinente aussi pour le Gardasil 9TM, le processus de fabrication étant le même et les deux vaccins contenant 4 souches identiques - les résultats des études susmentionnées (GardasilTM chez les femmes de 27 à 45) ans ont montré une efficacité similaire à celle retrouvée dans cette étude chez les femmes plus jeunes (Gardasil 9TM chez les 16-26 ans), donc une performance semblable des deux vaccins est attendue pour les deux tranches d'âge <p>Le profil de sécurité du GardasilTM chez les femmes âgées de 24 à 45 ans n'était pas différent de celui observé pour les enfants, adolescentes et jeunes femmes. Une réaction locale plus marquée avec le Gardasil 9TM était mise en évidence chez les femmes âgées de 16 à 26 ans par rapport au GardasilTM. La sécurité du Gardasil 9TM chez les 27-45 ans peut donc être extrapolée en se basant sur ces informations.</p> <p>Conclusion : l'extension d'AMM du Gardasil 9TM aux personnes âgées de 27 à 45 ans a été validée par la FDA</p>
<p>Vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 après 26 ans (Gardasil) Revue Prescrire, 2011 (178)</p>	Revue Prescrire	France	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Reprend l'étude de Munoz et al., 2009 (63) mais restreint l'analyse aux femmes non-infectées par un génotype vaccinal en début d'essai et ayant reçu 3 doses de vaccin et concluent que l'incidence des lésions de haut grade dues aux génotypes vaccinaux n'a pas été statistiquement réduite avec le vaccin quadrivalent.</p> <p>Puissance et durée de l'étude jugées insuffisantes pour mettre en évidence une faible différence.</p> <p>Peu de risques liés à la vaccination.</p> <p>Il n'y a pas de raison de refuser la vaccination chez une femme demandeuse n'ayant pas encore eu de rapports sexuels, quel que soit son âge.</p>
<p>Evidence to Recommendations for HPV Vaccination of Adults, Ages 27 through 45 years Advisory Committee on Immunization Practices, CDC 2019 (179)</p>	Autres sources	États-Unis	Aucun	Recommandations pour la pratique clinique	AGREE II : 5/7	<p>Il est difficile d'estimer le taux de morbi-mortalité due à l'acquisition d'une infection par HPV après l'âge de 27 ans. La plupart des adultes ont été déjà exposés aux papillomavirus, mais un nouveau partenaire sexuel est un facteur de risque de nouvelle infection. Les jeunes adultes sont plus susceptibles d'avoir un nouveau partenaire par rapport à la population plus âgée.</p> <p>Le bénéfice au niveau populationnel d'une extension de la vaccination à toutes les personnes de plus de 27 ans serait minimal ; pourtant, certains individus pourraient en tirer un bénéfice personnel.</p> <p>L'innocuité des vaccins anti-HPV chez les plus de 26 ans a été démontrée dans plusieurs études (n = 14.057) : peu d'effets adverses importants et pas de décès.</p>

						<p>Au niveau global il existe une tension d'approvisionnement en vaccins anti-papillomavirus. Malgré le fait que ce n'est pas le cas aux Etats-Unis, certains membres de l'ACIP ont émis des réserves concernant l'extension des recommandations vaccinales aux patients âgés de 27 à 45 ans dans ce contexte.</p> <p>En conclusion, l'ACIP ne recommande pas la vaccination anti-HPV pour tous les adultes âgés de plus de 26 ans, sauf pour ceux ayant débuté le schéma vaccinal avant cet âge et chez qui il manque des doses.</p> <p>L'ACIP reconnaît cependant que certaines personnes de plus de 27 ans et qui sont à risque d'acquisition d'une nouvelle infection par le HPV pourraient avoir un bénéfice individuel avec la vaccination.</p> <p>Il n'y a pas lieu de proposer un test HPV avant l'immunisation.</p>
<p>Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Donahue et al., Pediatrics 2019 (180)</p>	Autres sources	Etats-Unis	Centers for Disease Control and Prevention US Food and Drug Administration	Étude observationnelle	STROBE : 28/34	<p>Objectif : évaluer l'innocuité et les effets secondaires après l'immunisation avec le vaccin anti-papillomavirus nonavalent</p> <p>Population : personnes âgées de 9 à 26 ans vaccinées entre octobre 2015 et octobre 2017</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation du VSD (Vaccine Safety Data Link) pour rechercher plusieurs effets adverses : MTEV, anaphylaxie, syndrome de Guillain-Barré, réaction allergique, maladies démyélinisantes, pancréatite, syncope, convulsion, AVC et réactions au niveau du point d'injection - les groupes « contrôle » étaient des personnes n'ayant pas reçu le vaccin nonavalent soit dans la même période que cette étude (« contrôle concomitant » soit avant (« contrôle historique »)) - estimation du risque relatif (RR) - en cas de « point d'appel » concernant un effet secondaire particulier, des analyses supplémentaires étaient réalisées (self-controlled risk interval, temporal scan statistic etc.) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 838.991 doses administrées pendant la période de surveillance ; 200.044 des doses ont été administrées à des personnes ayant entre 18 et 26 ans, dont 64,4% étaient des femmes - pour les femmes âgées de 18 à 26 ans, 3 « points d'appel » ont été recensés : * réactions allergiques après la 2^{ème} dose vaccinale (RR : 1,9, p=0,04), * réactions non-spécifiques après la 1^{ère} dose (RR : 1,7, p=0,03) et après n'importe quelle dose (RR : 1,3, p=0,04) * syncope après chaque dose (RR : 2, p=0,004 pour la 1^{ère} dose, RR : 1,7, p=0,04 pour la 2^{ème} dose et RR : 1,8, p=0,007 pour n'importe quelle dose) - aucun « point d'appel » n'a été mis en évidence pour les autres effets adverses prises en compte - après l'analyse des « points d'appel » les auteurs ont conclu : * pour les réactions allergiques : « point d'appel » faussement positif car la plupart n'ont pas été confirmés après révision du dossier médical et des analyses utilisant d'autres méthodes n'ont pas confirmé cette découverte * pour la syncope et les réactions non-spécifiques : aucune analyse supplémentaire n'a été réalisée car surrisque faible et déjà bien connu des vaccins anti-papillomavirus (4vHPV et 9vHPV) <p>Conclusion : profil de sécurité favorable du vaccin anti-papillomavirus nonavalent</p>
<p>HPV vaccination: for women of all ages? Castle et Schmeler, The Lancet. 2014 (181)</p>	Autres sources	Etats-Unis	Aucun	Article de revue	Pas d'évaluation	<p>Reprend l'étude de Skinner et al. (53) (l'essai VIVIANE) concernant la vaccination anti-HPV chez les femmes âgées de plus de 25 ans:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bonne réponse immunitaire avec des taux élevés des anticorps anti-HPV16 et anti-HPV18 - dans la population ATP, haute efficacité pour la prévention des infections HPV16/18 persistantes à 6 mois ou CIN1+ - effet protecteur contre des souches HPV non-vaccinales : HPV31 et HPV45 - dans la cohorte TVC (équivalent ITT) l'efficacité vaccinale était moindre (43,9%) pour l'infection persistante à 6 mois - effets adverse locaux plus fréquents avec le vaccin mais absence de surrisque d'effets adverses graves ou des effets indésirables pour la grossesse

						<p>Le bénéfice obtenu en vaccinant des femmes âgées de 25 et moins est plus important que celui obtenu en vaccinant des femmes de plus de 25 ans, dans les cohortes ITT (Skinner et al. et Lehtinen et al. (50) pour le vaccin bivalent, Castellsagué et al.(62) et Kjaer et al. (162) pour le vaccin quadrivalent)</p> <p>Il y a des femmes de tous les âges qui pourraient bénéficier de la vaccination anti-HPV mais le taux de ces femmes diminue avec le vieillissement.</p> <p>Deux stratégies ont été proposées pour allier vaccination et dépistage chez les femmes plus âgées :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. « Vacciner et dépister » = les femmes seraient d'abord vaccinées puis un test HPV sera réalisé 12 mois après pour rechercher la présence de hrHPV ; en cas de confirmation de la présence d'un hrHPV il s'agirait très probablement d'une infection persistante, déjà présente au moment de la vaccination et qui serait à haute risque d'évoluer vers un CIN2+, qui devrait donc être prise en charge 2. « Dépister et vacciner » = tester les femmes pour la présence de hrHPV et vacciner celles qui ne sont pas infectées <p>Quelle que soit la stratégie, le but est de protéger les femmes contre des nouvelles infections à hrHPV et de diminuer la fréquence des dépistages par rapport aux femmes non-vaccinées.</p>
<p>Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study Leval et al., J Natl Cancer Inst. 2013 (182)</p>	Autres sources	Suède	Merck Sharp & Dome	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 24/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent contre les condylomes ano-génitaux</p> <p>Population : toutes les femmes âgées de 10 à 44 ans (n=2.209.263) vivant en Suède du janvier 2006 au décembre 2010, à l'exception des femmes ayant des antécédents de condylomes ano-génitaux avant le début de l'étude ou ayant été vaccinées avec Cervarix</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude de cohorte basée sur les registres nationaux qui contiennent des informations démographiques et sanitaires de tous les résidents suédois ; utilisation des registres de vaccination (Swedish HPV Vaccination Register) et de dispensation des médicaments - mise sur le marché du vaccin quadrivalent en octobre 2006, avec prise en charge partielle pour les filles âgées de 13 à 17 ans (vaccin payant pour les autres âges) ; en 2011, environ 130.000 jeunes filles et femmes suédoises étaient vaccinées contre le HPV, dont 99% avec le 4vHPV - suivi moyen : 4,4 ans - estimation de l'IRR (incidence rate ratio=rapport de taux d'incidence) avec stratification dans 6 tranches d'âge : 10-13 ans, 14-16 ans, 17-19 ans, 20-22 ans, 23-26 ans, 27-44 ans <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.209.263 filles et femmes = 9.640.542 personne-années - 33.178 cas de condylomes génitaux - plus de 5% de la population incluse avait été vaccinée, mais seulement 10% avaient été vaccinées après 18 ans -l'efficacité vaccinale était de 48% (IC : 22-65) pour les femmes vaccinées entre 20 et 22 ans - pas d'efficacité mise en évidence pour les femmes vaccinées après 22 ans - les comparaisons pour l'efficacité vaccinale ont été faites entre les femmes complètement vaccinées et les femmes partiellement vaccinées (qui comprenait les femmes non-vaccinées et les femmes ayant reçu moins de 3 doses de vaccin) - cette absence d'efficacité vaccinale pourrait être aussi expliquée par un biais de auto-sélection dans le sens où les femmes à haut risque d'infection par le HPV étaient celles qui avaient opté pour une vaccination <p>Conclusion : le vaccin quadrivalent a une efficacité limitée pour la prévention des condylomes ano-génitaux chez les femmes vaccinées après 20 ans</p>
<p>Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women</p>	Autres sources	Australie	Aucun	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 26/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne les condylomes ano-génitaux</p> <p>Population : 36.055 personnes ayant consulté dans un centre de santé sexuelle</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le calendrier vaccinal usuel : vaccination des filles âgées de 12 à 13 ans et aussi de 13 à 18 ans

<p>Fairley et al., Sex Transm Infect. 2009 (110)</p>					<p>- ratrappage vaccinal gratuit à partir du juillet 2007 pour les filles et les femmes âgées de moins de 26 ans : le taux de couverture vaccinale dans cette tranche d'âge (18-26) était estimé à 65-70%</p> <p>- étendue de l'étude : janvier 2004 -décembre 2008</p> <p>- chaque année était divisée en 4 quarts (Q) et les cohortes ont été divisées entre deux périodes : Q1 2004 - Q4 2007 et Q1 2008 - Q4 2008</p> <p>- des taux de changement dans la fréquence des condylomes génitaux ont été calculés entre chaque quart</p> <p>- pas d'information obtenu sur le statut vaccinal des personnes incluses dans l'étude</p> <p>- comparaison avec le nombre des cas d'herpès génital</p> <p>Résultats :</p> <p>- 3826 des nouveaux cas de condylomes ano-génitaux ont été diagnostiqués dans la période prise en compte</p> <p>- le nombre moyen de partenaires sexuels pour les femmes de moins de 28 ans était similaire avant et après la fin 2007 (2,5 vs 2,4 respectivement, p=0,19)</p> <p>- le nombre de cas d'herpès génital était stable sur toute la durée de l'étude</p> <p>- pour les femmes âgées de moins de 28 ans, le taux de changement per quart d'année est passé de +1,8% (+0.2%, +3.4% ; p=0,03) avant fin 2007 à -25,1% (-30.5%, -19.3% ; p<0,001) après fin 2007 ; pas de changement statistiquement significatif pour les femmes âgées de plus de 28 ans (même si le taux avait également diminué)</p> <p>Conclusion : diminution importante des cas de condylomes ano-génitaux diagnostiqués chez les femmes dans l'année qui suit l'introduction de la vaccination HPV nationale couvrant une large tranche d'âge (12-26 ans révolues)</p>
<p>Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data Ali et al., BMJ 2013 (183)</p>	<p>Autres sources</p>	<p>Australie</p>	<p>CSL Biotherapies Kirby Institute</p>	<p>Étude observationnelle (étude de cohorte)</p>	<p>STROBE : 26/34</p> <p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne les condylomes ano-génitaux</p> <p>Population : 85.770 personnes ayant consulté dans des centres de santé sexuelle</p> <p>Méthodes :</p> <p>- le calendrier vaccinal usuel : vaccination des filles âgées de 12 à 13 ans</p> <p>- ratrappage vaccinal gratuit à partir du juillet 2007 jusqu'en 2009 pour les filles et les femmes âgées de 13 à 18 ans et de 18 à 26 ans révolus</p> <p>- le taux de couverture vaccinale dans la tranche d'âge 20-26 ans était estimé à 52% en 2010 ; très peu des personnes ayant plus de 26 ans en 2007 ont été vaccinées</p> <p>- étendue de l'étude : janvier 2004 -décembre 2011</p> <p>- deux périodes prises en compte : une période « pré-vaccination » du janvier 2004 à juin 2007 et un période « post-vaccination » du juillet 2007 à décembre 2011</p> <p>- 2 cliniques participantes à l'études ont obtenu des informations sur le statut vaccinal des personnes incluses dans l'étude (questionnaire de type oui/non, sans détails sur le nombre des doses ou la date de la vaccination)</p> <p>- stratification des résultats dans 3 catégories d'âge (âge au moment de l'inclusion dans l'étude) :</p> <p>* femmes < 21 ans : toutes les femmes dans cette tranche étaient éligibles pour la vaccination à tout moment de l'étude</p> <p>* femmes âgées de 21 à 30 ans : seulement certaines femmes étaient éligibles pour la vaccination</p> <p>* femmes âgées de > 30 ans : aucune femme n'était éligible pour la vaccination</p> <p>Résultats :</p> <p>- 2394 nouveaux cas de condylomes ano-génitaux ont été diagnostiqués durant la période prise en compte chez les femmes</p> <p>- globalement, le nombre de cas de condylomes ano-génitaux avait augmenté chez les femmes dans la période pré-vaccin, passant de 8,9% en 2004 à 9,6% en 2007, puis avait diminué à 2,7% en 2011</p> <p>- pour les femmes âgées de 21 à 30 ans, le taux de condylomes était relativement stable pendant la période « pré-vaccination », allant de 12,5% en 2004 à 11,3% en 2007 (p=0,89); pendant la période «post-vaccination », le taux avait diminué de 72,6% et était de 3,1% en 2011 (p<0,001)</p> <p>- pour les femmes âgées de plus de 30 ans, il n'y avait aucun changement dans le taux de condylomes, que ce soit dans la période « pré-vaccination » ou dans la période « post-vaccination » : 3,8% en 2004, 5,6% en 2007 (p=0,07) et 4,4% en 2011 (p=0,48)</p>

						<p>Conclusion : diminution des cas de condylomes ano-génitaux diagnostiqués chez les femmes âgées de 21 à 30 ans après introduction de la vaccination anti-papilloma-virus en 2007</p>
<p>Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population-based screening programme in Australia Crowe et al., BMJ. 2014 (184)</p>	Autres sources	Australie	Aucun	Étude observationnelle (étude cas-témoin)	STROBE : 23/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne le taux de dysplasies cervicales</p> <p>Population : 108.353 femmes éligibles pour le rattrapage vaccinal gratuit (âgées de 18 à 26 ans en 2007) qui ont bénéficié d'un premier frottis entre avril 2007 et mars 2011</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le calendrier vaccinal usuel : vaccination des filles âgées de 11 à 12 ans - rattrapage vaccinal : filles et femmes âgées de 12 à 17 ans et de 18 à 26 ans - le taux de couverture vaccinale pour les 18-26 ans était de 64% pour 1 dose, 53% pour 2 doses et 33% pour 3 doses - définition de deux groupes de « cas » : « dysplasie haute grade » (CIN2+ ou AIS+) et « autres » (dysplasies bas grade, anomalie sur frottis non-confirmée par la cytologie) - stratification par tranches d'âge en 2007 : 11-14 ans, 15-18 ans, 19-22 ans et 23-27 ans ; stratification aussi par nombre des doses - calcul du OR (=odds ratio) <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les femmes complètement vaccinées ont reçu la première dose plus tôt (à environ 17 ans) par rapport aux femmes ayant reçu juste deux doses (19,6 ans) et une seule dose (21 ans) <p>a) Pour les femmes âgées de 19 à 22 ans en 2007 :</p> <p>* le groupe « autres » (dysplasies bas grade)</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les cas, 69% n'avaient pas eu de vaccin - ayant reçu 1 dose (13,6%) : aOR = 0,98, IC : 0,89-1,08 - ayant reçu 2 doses (9,9%) : aOR = 0,80, IC : 0,72-0,90 - ayant reçu 3 doses (7,5%) : aOR = 0,70, IC : 0,61-0,79 <p>* le groupe « dysplasies haute grade »</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les cas, 72,3% n'avaient pas eu de vaccin - ayant reçu 1 dose (10,9%) : aOR = 0,75, IC : 0,55-1,02 - ayant reçu 2 doses (10%) : aOR = 0,68, IC : 0,49-0,94 - ayant reçu 3 doses (6,9%) : aOR = 0,47, IC : 0,32-0,70 <p>b) Pour les femmes âgées de 23 à 27 ans en 2007 :</p> <p>* le groupe « autres » (dysplasies bas grade)</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les cas, 80,6% n'avaient pas eu de vaccin - ayant reçu 1 dose (8,7%) : aOR = 0,86, IC : 0,74-1 - ayant reçu 2 doses (5,9%) : aOR = 0,80, IC : 0,67-0,96 - ayant reçu 3 doses (4,7%) : aOR = 0,72, IC : 0,59-0,88 <p>* le groupe « dysplasies haute grade »</p> <ul style="list-style-type: none"> - parmi les cas, 77% n'avaient pas eu de vaccin - ayant reçu 1 dose (10,4%) : aOR = 1,22, IC : 0,89-1,7 - ayant reçu 2 doses (6,5%) : aOR = 0,97, IC : 0,65-1,45 - ayant reçu 3 doses (6,1%) : aOR = 0,95, IC : 0,63-1,45 <p>Conclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réduction significative pour les femmes de moins de 22 ans, surtout si vaccination complète - absence de réduction statistiquement significative pour les femmes âgées de 23 à 27 ans en ce qui concerne les dysplasies de haute grade et réduction modeste pour les dysplasies de bas grade pour celles ayant reçu trois doses
<p>Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data Donovan et al., Lancet Infect Dis. 2011 (185)</p>	Autres sources	Australie	CSL Biotherapies National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research	Étude observationnelle (étude de cohorte)	STROBE : 23/34	<p>Objectif : évaluer l'efficacité en vie réelle (effectiveness) du vaccin quadrivalent en ce qui concerne les condylomes ano-génitaux</p> <p>Population : 112.083 personnes ayant consulté dans 8 centres de santé sexuelle (dont 48.922 femmes)</p> <p>Méthodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le calendrier vaccinal usuel : vaccination des filles âgées de 12 à 13 ans - rattrapage vaccinal gratuit à partir du juillet 2007 jusqu'à fin 2009 pour les filles et les femmes âgées de 13 à 18 ans et de 18 à 26 ans révolus - le taux de couverture vaccinale dans la tranche d'âge 20-26 ans était estimé à 52% en 2010 ; très peu des personnes ayant plus de 26 ans en 2007 ont été vaccinées (vaccin homologué pour les femmes de 27 à 45 ans mais couts assumés par les patientes)

					<p>- étendue de l'étude : janvier 2004-décembre 2009</p> <p>- la population cible de l'étude étaient les femmes âgées de 12 à 26 ans en juillet 2007 (au début du programme de vaccination prise en charge)</p> <p>- 2 cliniques participantes à l'études ont obtenu des informations sur le statut vaccinal des personnes incluses dans l'étude</p> <p>- la période de l'étude a été divisée en tranches de 6 mois ; la période « pré-vaccinale » s'étendait du janvier 2004 au juin 2007 et celle « post-vaccinale » du juillet 2007 au décembre 2009</p> <p>Résultats :</p> <p>- 3540 des nouveaux cas de condylomes ano-génitaux ont été diagnostiqués dans la période prise en compte chez les femmes</p> <p>- âge moyen des femmes : 28 ans</p> <p>- avant juillet 2007, la proportion des femmes diagnostiquées avec condylomes ano-génitaux était stable</p> <p>- ensuite, chez les femmes éligibles pour la vaccination gratuite (12-26 ans), le taux de condylomes avait diminué, passant de 11,7% en juillet-décembre 2007 à 4,8% en juillet-décembre 2009 (réduction de 59%, IC : 54-61, p<0,0001)</p> <p>- chez les femmes de plus de 26 ans le taux de condylomes était similaire entre la période pré-vaccinale et post-vaccinale</p> <p>-vue l'âge moyen des femmes incluses dans l'étude, les résultats sont plus probablement dus au rattrapage vaccinal proposé aux 18-26 ans qu'à la vaccination des adolescentes</p> <p>Conclusion : diminution des cas de condylomes ano-génitaux diagnostiqués chez les femmes âgées de moins de 26 ans après introduction de la vaccination anti-papillomavirus en 2007</p>
--	--	--	--	--	---

DISCUSSION

1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Parmi les essais cliniques sélectionnés, très peu avaient comme population cible les femmes à partir de l'âge de 20 ans ; les tranches d'âge étaient en général 15-26 ans^(26,28,37,41,43,46,65,68,69,82,83,89-91,93,98,99,113-115,151,186), 9-45 ans^(42,100,187), 9-26 ans^(40,58,118,119) et 15-55 ans^(71,124).

Les essais qui se rapprochaient le plus de l'objectif d'âge de mon travail étaient celles réalisées sur des femmes âgées de 20 à 45 ans^(36,48,73,74,94,97,121,150,188) et de 24 à 46 ans^(53,63,104,143).

Le type de vaccin utilisé dans les études observationnelles et les essais cliniques était dans la plupart des cas soit le vaccin bivalent connu sous le nom de CervarixTM (28,36,37,40-43,46,48,53,65,68,69,71,89,90,96-99,113,117-119,124,143,151,186), soit le vaccin tétravalent GardasilTM (26,29,58,63,75,76,87,88,92-95,100,102-106,112,114-116,120,121,125,128-130,144,147,148,150,154,182,183,185,187-190), soit les deux^(30,73,74,77,86,160). Il y avait relativement peu d'articles sur le vaccin nonavalent Gardasil 9TM (82,83,91,111,177,180), dû en partie au fait que son homologation est plus récente (décembre 2014 aux États-Unis⁽¹⁴⁾ et juin 2015 dans l'Union Européenne⁽¹⁹¹⁾).

Le financement des essais cliniques, des études observationnelles, des méta-analyses et des revues de littérature était principalement assuré par les laboratoires qui ont développé les vaccins, avec environ 35% des articles financés par des institutions publiques ou par l'état^(29,30,43,68,69,72,75-77,92,94,95,98,99,102,103,105,112,116,117,120,121,125,128,129,147,148,152,154,160,180,189,190).

1.1 Immunogénicité et persistance de la réponse immune

- **Concernant le vaccin bivalent**

Des nombreux essais cliniques ont mis en évidence l'excellente immunogénicité du CervarixTM, traduite dans la plupart des cas par un taux de séroconversion de 100% pour les anticorps anti-HPV16 et anti-HPV18 chez les femmes « HPV naïves » (qui n'avaient pas des anticorps anti-HPV16/18 détectables avant l'immunisation et qui étaient HPV16/18 ADN-négatives), quel que soit leur âge (de 20 à 55 ans)^(40,46,48,53,71,90,97,118).

La bonne immunogénicité se traduisait aussi par des titres d'anticorps élevés (GMT=geometric mean titers), qui étaient entre 80 fois⁽³⁷⁾ et 300 fois⁽¹⁸⁶⁾ plus hauts après 3 doses de vaccin que les valeurs obtenues après une infection éliminée naturellement.

Dans quelques études le taux de séroconversion pour les anti-HPV18 était plus bas que celui pour les anti-HPV16, mais toujours supérieur à 97%^(37,41,42,68), tout comme les GMT anti-HPV16, qui étaient jusqu'au 2 fois plus élevés que les anti-HPV18 ; la signification clinique est néanmoins incertaine, car il n'existe pas de seuil protecteur défini.

Chez les femmes séropositives à l'inclusion dans les essais, la vaccination renforçait les GMT, qui attendraient des valeurs similaires à celles obtenues chez les femmes séronégatives^(40,42,46,48,68,71,90,97), voire supérieures^(41,53).

Tous les essais cliniques montrent un pic de la valeur des anticorps à un mois après la 3^{ème} dose de vaccin(M7)^(37,41,42,46,48,53,71,118,186), qui ensuite vont diminuer progressivement pour atteindre un plateau vers M18-M24^(28,90,119,124,143); à ce moment-là, les GMT étaient à environ 10-15% des chiffres atteints à M7 mais ils restaient cependant jusqu'à 20 fois plus importants que ceux obtenus après une infection^(36,113,119,151).

Dans les suivis à long terme (LTFU=long term follow up) une persistance de la séroconversion et des GMT a été mise en évidence^(28,36,68,90,119,143,151), allant jusqu'au 9,4 ans dans l'étude de Naud et al.⁽¹¹³⁾ et 10 ans dans l'étude de Schwarz et al.⁽¹²⁴⁾.

Dans l'étude de Schwarz et al.⁽¹²⁴⁾, 10 ans après la vaccination le taux de séroconversion chez les femmes âgées de 46-55 ans restait haut pour les anti-HPV16 (96%) mais avait diminué à 83,8% pour les anti-HPV18. Une diminution plus marquée des GMT par rapport aux femmes de 15-45 ans était aussi mise en évidence, mais les valeurs absolues étaient de 3 à 5 fois plus hautes que celles obtenues naturellement pour le HPV18 et HPV16, respectivement. Résultats similaires ont été rapportés par Wheeler et al.⁽¹⁴³⁾ chez les femmes âgées de 26-45 ans après 7 ans de suivi.

Un modèle mathématique a été utilisé par Naud et al.⁽¹¹³⁾ pour prédire la durée de persistance des GMT au-dessus du seuil de détection: pour les anti-HPV16 elle était d'environ 32 ans et pour les anti-HPV18 de 20 ans. Schwarz et al.⁽¹²⁴⁾ se sert d'un modèle similaire mais estime que dans la tranche d'âge 15-45 ans les anticorps anti-HPV16 resteront hauts à vie, contre 31 ans pour les femmes vaccinées à 46-55 ans; la durée de persistance des anticorps anti-HPV18 est estimée à vie pour les 15-25 ans, à 25 ans pour les 26-45 ans, mais à seulement 3,8 ans pour les plus de 46 ans.

- **Concernant le vaccin quadrivalent**

Le GardasilTM a aussi une très bonne immunogénicité, avec des pourcentages de séroconversion hautes pour toutes les quatre souches vaccinales et pour toutes les âges (20-45 ans), quel que soit le statut sérologique initial. Les taux de séroconversion variaient entre 96,7% -100% pour le HPV6, 98-100% pour le HPV11, 99-100% pour le HPV16 et 97-100% pour le HPV18^(26,58,63,100).

A l'instar du vaccin bivalent, l'utilisation du vaccin quadrivalent peut induire des GMT plus élevés chez les femmes séropositives par un mécanisme de stimulation de la mémoire immunologique, le vaccin agissant comme un « booster »⁽¹⁰⁴⁾.

Les caractéristiques et l'évolution des GMT anti-HPV16/18 étaient similaires à celles observées avec le vaccin bivalent, avec un pic à M7, suivi d'une dégression jusqu'à 6-15%⁽¹⁸⁷⁾ de la valeur initiale et d'un plateau vers M18-M24, mais en gardant des valeurs absolues beaucoup plus importantes que dans le cas des anticorps naturels⁽¹¹⁴⁾.

Dans les LTFU, une persistance de la réponse immune jusqu'au M108 (9 ans) a été aussi mise en évidence^(104,114,187).

Huang et al.⁽¹⁸⁷⁾ ont néanmoins rapporté des taux de séroconversion plus basses à M42, allant de 88,8% à 97,3% pour les HPV6/11/16 jusqu'à 82% pour le HPV18. Il est intéressant aussi de corrélérer la séropositivité anti-HPV18 avec l'âge : 61,1% chez les 16-26 ans et 37,6% chez les 27-45 ans, contre 84,6% chez les 9-15 ans ; pour les autres souches vaccinales, la séroconversion restait haute quel que soit l'âge des participants.

Les résultats de Luna et al.⁽¹⁰⁴⁾ confirment aussi cette baisse de séropositivité à M72 : 89,1% pour les anti-HPV6, 92,1% pour les anti-HPV11, 97,3% pour les anti-HPV16 et 81,5% pour les anti-HPV18.

Au contraire, Nygard et al.⁽¹¹⁴⁾ met en évidence des taux de séroconversion stables à M108 par rapport à M7: 94,4% pour le HPV6, 95,5% pour le HPV11, 99,1% pour le HPV16 et 91,4% pour le HPV18.

- **Concernant le vaccin nonavalent**

Joura et al.⁽⁸³⁾ et Huh et al.⁽⁹¹⁾ ont rapporté les résultats d'un essai sur l'immunogénicité du vaccin nonavalent par rapport au vaccin quadrivalent chez des femmes âgées de 16 à 26 ans, séronégatives à J0. Les taux de séroconversion à M7 étaient supérieures à 99,5% quelle que soit la souche vaccinale et la persistance de cette réponse immune à M60 était bonne : entre 77,5% et 100% (en fonction du type HPV) des femmes ayant participé au suivi étaient toujours séropositives.

En ce qui concerne les GMT, leur évolution était similaire à celle observée après la vaccination quadrivalente, à savoir un pic à M7 suivi d'une diminution et finalement d'une stabilisation vers M36, avec persistance jusqu'à M60 (date de fin de l'étude).

- **Comparaison entre le vaccin bivalent et quadrivalent**

Einstein et al.^(73,74) avaient réalisé une étude comparant l'immunogénicité du vaccin bivalent à celle du vaccin quadrivalent chez des femmes âgées de 18 à 45 ans séronégatives à J0.

Le taux de séroconversion à M7 était de 100% pour les toutes les femmes vaccinées, à l'exception des 2 femmes âgées de 27 à 35 ans dans le groupe « Gardasil » (absence de séroconversion pour le HPV18).

Concernant les GMT, les titres ont atteint le pic à M7 pour toutes les tranches d'âge quel que soit le vaccin utilisé, mais les valeurs absolues étaient plus élevées dans le groupe « Cervarix » par rapport au « Gardasil » dans toutes les tranches d'âge.

La persistance de la réponse immune à M60 était bonne pour les deux vaccins, avec un taux de séropositivité > 95% pour les anti-HPV16 quelle que soit l'âge des participantes. En revanche, la séropositivité pour les anti-HPV18 était plus basse dans le groupe GardasilTM : 76,9% pour les 18-26 ans, 61,1% pour les 27-35 ans et 74,5% pour les 36-45 ans, contre > 98% dans le groupe CervarixTM pour tous les âges.

Il faut toutefois surligner que la méthode de dosage des anticorps utilisée dans les études sur le vaccin bivalent (PBNA=pseudo-virion based neutralization assay) n'a pas été utilisée pour le vaccin quadrivalent (le plus souvent emploi des compétitive Luminex immunoassay ou IgG immunoassay) et donc les différences dans cet essai sont à interpréter avec caution.

Un modèle mathématique a été développé pour prédire la durée de la persistance des GMT au-dessus des seuils naturellement acquis après une infection. Il estimait que les anticorps anti-HPV16 allaient durer au moins 20 ans quel que soit le vaccin utilisé, mais à des taux plus élevés avec le CervarixTM, alors que les anticorps anti-HPV18 obtenus avec le GardasilTM allaient descendre en dessous de ces seuils après 20 ans.

1.2 Innocuité

Un nombre impressionnant des essais cliniques, des études observationnelles, des rapports de pharmacovigilance et des méta-analyses ont été réalisés pour investiguer les effets adresses à court et à long terme qui pourraient être associés avec la vaccination anti-papillomavirus, aussi bien avant qu'après la mise sur le marché du vaccin bivalent^(27,36,37,40-42,46,48,53,69,71,90,96,97,113,118,119,124,143,151,186), quadrivalent^(26,29,58,63,66,76,92,100,104,112,116,129,130,147,148,150) et nonavalent^(83,91,177,180).

Quelques études ont pris en compte deux vaccins, que ce soit le bivalent et le quadrivalent^(30,73,74,77,86,103,160) ou le quadrivalent et le nonavalent⁽¹¹¹⁾.

Des autorités de santé européennes et internationales se sont également exprimées sur l'innocuité des vaccins contre les HPV, notamment la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO)⁽¹⁷⁴⁾ et l'Agence Européenne du Médicament (EMA)⁽¹⁵²⁾.

Toutes ces entités s'accordent pour confirmer l'excellent profil de sécurité des vaccins anti-HPV en ce qui concerne les effets adresses graves, les maladies à composante auto-immune et la mortalité post-vaccinale. Les effets indésirables les plus fréquemment recensés sont la douleur au point d'injection et l'asthénie.

L'analyse combinée de 42 essais cliniques portant sur l'innocuité du vaccin Cervarix™ réalisée par Angelo et al.⁽²⁷⁾ sur plusieurs tranches d'âge (9-15 ans, 15-25 ans, >26 ans) ne montrait pas de différences significatives entre elles en ce qui concerne la fréquence ou la gravité des effets adresses.

- **Manifestations post-vaccinales**
 - **Locales**

Dans les essais cliniques contrôlés contre placebo ou le vaccin anti-hépatite A, la fréquence des effets adresses locales était généralement plus importante pour les femmes recevant un vaccin anti-papillomavirus (entre 21% et 94%) que pour les femmes recevant un placebo ou un autre vaccin (entre 13% et 87%)^(26,37,40,42,53,63,100,150,177).

Le plus souvent, les patientes dans le groupe « vaccin » accusaient des douleurs au point d'injection (99%- 85% vs 78%-42% dans le groupe « contrôle »), de l'érythème (88%- 43% vs 27% - 56%) et de l'œdème local (78%-42% vs 43%- 20%), spontanément résolutive en quelques jours^(37,41,46,48,58,96,97,100,118,186).

Les études réalisées par Einstein et al.^(73,74), Joura et al.⁽⁸³⁾ et Moreira et al.⁽¹¹¹⁾ montrent également des différences en fonction du vaccin utilisé : le Cervarix™ avait plus d'effets secondaires locaux que le Gardasil™, notamment en ce qui concerne la douleur (95,5% contre 85,1%) et ce dernier avait moins d'effets secondaires locaux que le Gardasil 9™ (84% contre 90,7%). Une explication possible pourrait être l'utilisation d'un adjuvant différent dans le vaccin bivalent, ainsi que la tenue plus forte en antigènes viraux du vaccin nonavalent.

Généralement, les essais ayant comme population cible des femmes plus âgées (>25 ans) montrent moins des effets indésirables locaux, dû peut-être à un moindre signalement de la part de ces patientes. Schwarz et al.⁽⁷¹⁾ faisait état d'un taux plus bas des manifestations indésirables post-vaccinales chez les patientes de 46-55 ans que chez celles de 15-25 ans.

○ Générales

Les effets aderses généraux étaient surtout l'asthénie, la céphalée, la fièvre ou la myalgie, mais il est intéressant de remarquer que leur fréquence était similaire entre les femmes ayant reçu le vaccin anti-HPV et les femmes ayant reçu soit un placebo, soit un autre vaccin : entre 10% - 86% et 10% - 85%, respectivement.^(26,27,37,40-42,46,48,53,58,63,71,83,90,100,118,150,177,180,186) La fréquence absolue était aussi extrêmement variable d'une étude à l'autre.

Le taux d'effets secondaires généraux était plus haut avec le Cervarix™ qu'avec le Gardasil™ dans l'étude d'Einstein et al.⁽⁷³⁾ ; dans l'étude de Konno et al.⁽⁹⁷⁾, ils étaient plus importants après le vaccin bivalent qu'après placebo.

Levi et al.⁽⁶⁹⁾ avaient trouvé une fréquence significativement plus importante en ce qui concerne les effets aderses chez les femmes âgées de 25 ans ayant reçu le vaccin bivalent par rapport aux adolescentes ayant reçu le même vaccin

La syncope post-vaccinale, habituellement signalée plus souvent après le vaccin anti-HPV qu'après le « contrôle », restait cependant assez exceptionnelle^(130,180), surtout chez les femmes plus âgées par rapport aux adolescentes⁽¹¹¹⁾.

● Effets indésirables graves

De manière similaire aux manifestations post-vaccinales générales, les effets indésirables graves rapportés soit dans les essais cliniques, soit dans les études de pharmacovigilance étaient rares et sans relation de causalité démontrable avec l'immunisation, quel que soit le vaccin utilisé^(29,36,41,42,63,66,73,74,83,91,97,111,113,119,143,174).

La méta-analyse réalisée par Arbyn et al.⁽³⁰⁾ ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les femmes vaccinées et non-vaccinées en ce qui concerne les effets aderses sévères : RR = 0,98 (IC : 0,68-1,14) quel que soit l'âge des patientes, avec un niveau de preuve considéré comme haut. Un résultat similaire était rapporté dans la méta-analyse de Saeterdal et al.⁽¹⁶⁰⁾, avec RR = 0,99 (IC= 0,91 – 1,08).

La seule exception mise en évidence par une étude de Yih et al.⁽¹⁴⁷⁾ et la synthèse de littérature de Vichnin et al.⁽¹³⁰⁾ était l'infection locale de type cellulite qui pourrait être imputée aux vaccins et qui est un effet indésirable connu qui concerne tous les soins qui impliquent une effraction de la barrière cutanée.

Dans les essais cliniques, les effets aderses sévères avaient les mêmes taux d'incidence dans les groupes « vaccin » (2,5%-8%) que dans les groupes « contrôle » (2,8% - 9,3%) et étaient assez diverses : appendicite, fibromes utérins, gastroentérites, amygdalites, sinusites, bronchites et autres infections respiratoires hautes, infections sexuellement transmissibles, pyélonéphrite, ulcère gastrique, inflammation pelvienne, rupture de kyste ovarien^(27,46,48,71,83,91,96,104,124,150,186).

Les réactions allergiques et les anaphylaxies étaient rares et il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne leur fréquence dans les groupes « vaccin » par rapport aux groupes « contrôle »^(26,29,66,83,90,103,130,147,174,180).

Une importance particulière a été accordée à la **maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)** à la suite des signalements faits aux organismes de pharmacovigilances sur une possible augmentation des thrombose veineuses profondes et des embolies pulmonaires survenant après immunisation^(66,103). En conséquence, plusieurs études se penchant sur ce problème ont été menées par Naleway et al.⁽¹¹²⁾, Vichnin et al.⁽¹³⁰⁾ et Yih et al.⁽¹⁴⁸⁾, dont tous ont conclu à l'absence d'un surrisque avec la vaccination anti-HPV. Une explication des signaux reçus par les réseaux de pharmacovigilance a été la présence concomitante des facteurs de risque de thrombose comme l'hypercoagulabilité, les néoplasies, les suites des interventions chirurgicales et surtout le tabagisme et la contraception hormonale, cette dernière étant utilisée par toutes les femmes ayant rapporté une TVP/EP après la vaccination anti-papillomavirus.

- **Maladies à composante auto-immune**

Aucun surrisque de maladie auto-immune n'a été détecté lors des essais cliniques de grande ampleur réalisés avant et après l'homologation des vaccins anti-HPV ; le taux chez les femmes vaccinées étaient similaires à ceux retrouvés chez les femmes dans les groupes « contrôle », entre 0,1% et 2,4%^(27,66,111,151).

Une méta-analyse regroupant 6 études cas-témoin sur les vaccins bivalent et quadrivalent a été réalisée par Genovese et al.⁽⁷⁷⁾, démontrant une absence de risque statistiquement significatif de développer une telle pathologie (OR = 1,038 pour un IC : 0,689-1,562) chez les personnes vaccinées par rapport à la population générale.

Plusieurs études de pharmacovigilance concernant un éventuel lien entre des maladies auto-immunes et l'utilisation des vaccins anti-papillomavirus ont été réalisées en France^(86,130), Suède et Danemark^(92,130), Amérique^(29,66,76,116,130) et Australie⁽¹³⁰⁾, avec généralement des résultats très rassurantes aussi. La seule étude ayant trouvé une fréquence plus élevée de la maladie cœliaque après l'administration du vaccin quadrivalent était celle réalisée par Hviid et al.⁽⁹²⁾, mais les auteurs concluaient à un phénomène de « démasquage », car cette pathologie a une forte prévalence dans les pays du nord mais elle reste sous-diagnostiquée.

Concernant les maladies démyélinisantes de type **Guillain-Barré** ou **sclérose en plaques**, aucune étude n'a rapporté une augmentation des cas après la vaccination bivalente, quadrivalente ou nonavalente^(29,66,76,116,130,174) par comparaison avec les taux habituellement attendues dans la population⁽⁸⁶⁾. Ohja et al.⁽¹¹⁶⁾ avaient même trouvé une fréquence moindre du syndrome de Guillain-Barré après l'utilisation du Gardasil™ qu'après l'utilisation des autres vaccins inclus dans les calendriers vaccinaux officiels.

Les mêmes constats ont été faits pour d'autres pathologies à composante auto-immune comme les thyroïdites auto-immunes, le purpura thrombocytopénique idiopathique, les connectivites et myosites, y compris le lupus érythémateux disséminé, la maladie d'Addison, la maladie de Raynaud et les arthrites rhumatoïde et juvénile^(74,86,92,130,174).

Sridhar et al.⁽¹²⁹⁾ avaient examiné la fréquence des névrites optiques après l'immunisation avec Gardasil™, sans retrouver une augmentation du risque ou des clusters des cas. Ils estiment cependant qu'il existe un surrisque de développer une névrite optique chez les femmes ayant déjà eu des antécédents de maladie auto-immune indépendamment de leur statut vaccinal.

- **Maladies chroniques**

Deux maladies en particulier ont fait l'objet d'une analyse de pharmacovigilance approfondie demandée par l'EMA: le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP) et le syndrome douloureux complexe régional (SDRC), après des signalements faits concernant l'apparition de ces pathologies en lien avec la vaccination anti-HPV des jeunes femmes.

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) avait réalisé une étude de pharmacovigilance à grande échelle⁽¹⁵²⁾ concernant le risque d'apparition de ces deux entités à la suite de la vaccination anti-papillomavirus, regroupant des données issues des nombreuses sources : essais cliniques pré- et post-homologation, EUDRAVigilance, études observationnelles, rapports soumis par des nombreux pays européens (notamment le Danemark), rapports provenant du Japon et signalements faits par le publique.

Pour le **syndrome douloureux complexe régional**, aucun cas n'avait été recensé après administration du CervarixTM et le taux parmi les personnes vaccinées avec GardasilTM ou Gardasil 9TM était comparable à celui retrouvé dans la population générale. Il y avait aussi une grande hétérogénéité dans les délais d'apparition du syndrome après la vaccination, ainsi que dans sa présentation clinique et les données passées en revue par le PRAC ne permettaient pas d'établir une relation de causalité entre cette pathologie et la vaccination tétravalente ou nonavalente.

Concernant le **syndrome de tachycardie orthostatique posturale**, les conclusions du PRAC étaient similaires : il n'y avait pas de cas rapporté après l'utilisation du CervarixTM, le taux après les autres vaccins anti-HPV n'excédait pas celui de la population générale et il n'y avait pas d'argument pour un lien de causalité entre l'apparition de ce syndrome et l'immunisation par GardasilTM ou Gardasil 9TM.

- **Décès**

Plusieurs décès ont été recensés sans qu'aucun d'entre eux n'ait un lien de causalité démontrable avec l'immunisation anti-papillomavirus^(30,41,74,83,90,124,143,150). Le plus souvent il s'agissait des accidents de la voie publique, des suites de diverses néoplasies ou des suicides^(27,29,66,91,111,151,186).

1.3 Administration pendant la grossesse et l'allaitement

La vaccination anti-papillomavirus n'est pas recommandée pendant la grossesse mais des cas d'administration par inadvertance sont possibles, surtout chez les femmes âgées de plus de 20 ans qui sont donc en âge de procréer. En vue de cette possibilité, des nombreuses études ont été réalisées sur le sujet pour détecter les éventuelles conséquences materno-fœtaux après l'utilisation du CervarixTM (27,28,30,37,40,41,48,53,71,73,74,113,117-119,124,143,151,186), GardasilTM (26,30,73-75,95,102,130,150) ou Gardasil 9TM (83,91,111) et tous les résultats ont été fortement rassurants en ce qui concerne les fausses couches, la prématurité ou les anomalies congénitales.

Plusieurs organisations de santé ayant formulé des recommandations vaccinales concernant les jeunes femmes s'accordent pour dire qu'il n'y a pas lieu de proposer un test de grossesse avant l'immunisation anti-HPV^(107,175,176), mais que le schéma vaccinal doit être interrompu et repris

uniquement après l'accouchement en cas de découverte de grossesse^(174,175). La vaccination pendant l'allaitement reste cependant possible^(107,176).

- **Risques maternels**

Le risque le plus étudié était celui de fausse couche suivant l'administration du vaccin anti-papillomavirus soit immédiatement avant la conception, soit pendant la grossesse. Aucune des études réalisées sur cette problématique n'a relevé des surrisques chez les femmes ayant reçu ces vaccins par rapport aux femmes qui n'étaient pas exposées et plus largement, par rapport à la population générale^(27,75,95,117,130).

Dans les essais cliniques contrôlés, les taux de fausses couches chez les femmes faisant partie des groupes « vaccin » étaient similaires à ceux retrouvés chez les femmes dans les groupes « contrôle »^(26,28,37,40,41,48,53,73,74,83,91,111,113,118,119,124,143,150,151,186).

La méta-analyse de grande ampleur réalisée par Arbyn et al.⁽³⁰⁾ ne décelait pas de surrisque de fausse couche après CervarixTM ou GardasilTM, le RR étant de 0,88 (IC : 0,68 – 1,14) et la preuve était considérée de haute qualité.

Lipkind et al.⁽¹⁰²⁾ avaient aussi recherché d'autres pathologies maternelles qui pouvaient être influencées par l'immunisation anti-HPV comme le diabète gestationnel, l'hypertension et ses complications (prééclampsie et éclampsie) et la chorioamniotite, sans retrouver un surrisque par rapport aux femmes enceintes non-vaccinées.

- **Risques fœtaux**

Le retard de croissance intra-utérine, la prématurité, les anomalies congénitales et la mortalité ont été le sujet de plusieurs études, dont les résultats n'ont pas démontré une augmentation de ces complications chez les enfants dont les mères avaient reçu une immunisation anti-papillomavirus juste avant ou pendant la grossesse par comparaison avec la fréquence attendues dans la population générale^(26,28,40,41,75,102,111,130,150,151,174,186).

La méta-analyse d'Arbyn et al.⁽³⁰⁾ concluait à un effet incertain de la vaccination anti-papillomavirus sur les anomalies congénitales et la mortalité car les RR étaient de 1,22 (IC : 0,88 – 1,69) et 1,12 (IC : 0,68 – 1,83), respectivement, les preuves ayant une qualité modérée. Il faut néanmoins noter que ces résultats n'ont pas de signification statistique.

1.4 Efficacité dans les essais portant sur la prévention primaire

La plupart des essais cliniques sur les vaccins anti-HPV ont utilisé deux cohortes pour les analyses sur l'efficacité : une cohorte « **according-to-protocol** » (**ATP**), constituée des femmes HPV ADN-négatives, souvent séronégatives aussi et ayant reçu les trois doses de vaccin, et une cohorte « **en intention-de-traiter** » (**ITT**), comprenant toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, quel que soit leur statut HPV initial et leur sérologie de base.

Quelques études ont utilisé aussi des cohortes **mATP (modified according-to-protocol)**, avec les femmes HPV ADN-négatives et séronégatives mais qui avaient reçu moins de 3 doses vaccinales.

De façon générale, quel que soit l'objectif analysé, l'efficacité dans la population ATP était plus importante que dans la population ITT. Il est cependant intéressant de remarquer l'augmentation de cette efficacité dans les deux populations avec le temps, dans les suivis à long terme (LTFU), expliquée par l'accroissement progressif des nouveaux cas dans les groupes « contrôle », alors que dans les groupes « vaccin » ce phénomène n'était pas observé.

A chaque fois que c'était possible (par exemple, dans les essais avec stratification par tranches d'âge), j'ai choisi de rapporter uniquement l'efficacité concernant les femmes âgées de plus de 20 ans.

- **Sur les infections persistantes**

Un des critères d'efficacité employé souvent dans les essais cliniques, les infections persistantes à 6 mois ou à 12 mois ont été étudiées dans plusieurs travaux portant sur le vaccin bivalent^(28,36,37,41,43,53,113,143,151,186), le vaccin quadrivalent^(63,104,188) et le vaccin nonavalent^(83,91).

Les analyses réalisées sur la **population ATP** montraient une excellente efficacité contre les **souches vaccinales**, quel que soit le vaccin utilisé :

- **Pour le Cervarix™**, elle était de 80,4%-100% contre les infections **HPV16/18** persistantes à 6 mois et de 75,9%-90,9% contre celles persistantes à 12 mois^(28,37,41,43,53,186). Dans les LTFU, l'efficacité pouvait atteindre 95%-100%^(36,43,113,143,151).
- **Pour le Gardasil™**, elle était de 80%-85% contre les infections **HPV16/18** persistantes à 6 mois et de 100% contre les infections **HPV6/11**^(63,104). Dans l'étude de Wei et al.⁽¹⁸⁸⁾, les valeurs d'efficacité pour toutes les souches vaccinales étaient de 75,9% à M30 et de 93,1% à M78.
- **Pour le Gardasil 9™**, l'étude réalisée par Joura et al.⁽⁸³⁾ et Huh et al.⁽⁹¹⁾ montrait une efficacité équivalente au Gardasil™ pour les souches HPV6/11/16/18 ; pour les HPV31/33/45/52/58, l'efficacité était de 96%

Dans l'essai VIVIANE sur le **vaccin bivalent**, rapportée par Skinner⁽⁵³⁾ et Wheeler⁽¹⁴³⁾, une analyse a été réalisée dans la **cohorte mATP**, montrant une efficacité initiale contre les infections HPV16/18 persistantes à 6 mois de 77,4%, qui augmentait jusqu'à 88,1% dans le LTFU.

Pour le **vaccin quadrivalent**, Munoz et al.⁽⁶³⁾ et Luna et al.⁽¹⁰⁴⁾ ont également réalisé une analyse dans une **cohorte mATP** : efficacité de 71,6% pour les HPV16/18 et de 80,2% pour les HPV6/11.

L'efficacité contre les **souches vaccinales** dans la **population ITT** était généralement plus faible que celle retrouvée dans la population ATP :

- **Pour le Cervarix™**, elle était de 42,8% à 95,1% contre les infections **HPV16/18** persistantes à 6 mois et de 31,6% à 49% contre celles persistantes à 12 mois^(28,37,41,43,53,186). Similairement à la population ATP, l'efficacité augmentait avec le temps, pouvant atteindre 90%-95%^(43,113,151)
- **Pour le Gardasil™**, elle était de 30,9% contre les infections **HPV16/18** et de 47,1% contre les infections **HPV6/11**^(63,104). Dans l'étude de Wei et al.⁽¹⁴⁹⁾, l'efficacité contre l'infection HPV6/11/16/18 était de 30% pour celle persistante à 6 mois et de 49% pour celle persistante à 12 mois.

L'efficacité dans la **population ATP** contre les infections par des **souches non-vaccinales** persistantes à 6/12 mois a été mise en évidence dans plusieurs essais^(53,143,186) sur le **vaccin bivalent**: entre 59,9% et 76,9% pour le HPV45, entre 36,1% et 79,1% pour le HPV31 et 31,6% pour le HPV52.

Apter et al.⁽²⁸⁾ mettait en évidence une efficacité combinée pour les souches HPV31/33/45/51 de 49,1% à 6 mois et 59,2% à 12 mois dans la **cohorte ATP** mais une efficacité d'environ 20% dans la **cohorte ITT** à 6 et 12 mois.

Herrero et al.⁽⁴³⁾ et Zhu et al.⁽¹⁵¹⁾ estimaient l'efficacité du vaccin bivalent contre l'infection HPV31/33/45 persistante à 12 mois à 44,5% -50% dans la **cohorte ATP**.

- **Sur les infections incidentes**

Dans les essais cliniques portant sur le **vaccin bivalent**, quelques auteurs ont investigué son efficacité sur les infections incidentes à HPV16/18^(36,37,41,90,113,151). Elle était comprise entre 78,4% et 91,6% pour la **population ATP** et de 83% pour la **population ITT**.

- **Sur les lésions précancéreuses cervicales**

L'efficacité dans la **population ATP** était similaire en ce qui concerne les lésions dues aux **souches HPV16/18** en utilisant le vaccin bivalent ou quadrivalent :

- **Pour les ASC-US/LSIL** : environ 93% pour le vaccin bivalent⁽⁵³⁾
- **Pour les CIN1+** : entre 80,8% et 94,2% pour le Cervarix^{TM(41,53,186)} et de 83,1% pour le Gardasil^{TM(63)}; l'efficacité pouvait aller jusqu'à 88,8% - 100% dans les LTFU^(28,36,104,143,149)
- **Pour les CIN2+** : allant de 89,8% à 99% pour le vaccin bivalent^(30,90,160,186) et de 83,7%-99% pour le vaccin quadrivalent^(30,63,160); dans les LTFU l'efficacité augmentait avec le temps pour atteindre des taux entre 88,7% et 100% quel que soit le vaccin considéré^(28,36,104,149,151)
- **Pour les CIN3+ /AIS** : efficacité de 90% - 99% pour le vaccin quadrivalent ou bivalent^(26,30), allant jusqu'à 100% dans les LTFU⁽¹¹⁵⁾

L'efficacité contre les dysplasies liées aux **HPV16/18** dans la **population ITT** était beaucoup plus basse quels que soient le vaccin ou la lésion pris en compte:

- **Pour les ASC-US/LSIL** : de 57,2% à 97,1% pour Cervarix^{TM (37,53,113,143)}
- **Pour les CIN1+** : de 43,9% à 100% pour le vaccin bivalent^(36,37,41,53) et de 30% pour le vaccin quadrivalent⁽¹⁴⁹⁾ ; plus haute dans les LTFU que dans les essais initiaux^(113,143,151)
- **Pour les CIN2+** : de 46%-54,9% pour le vaccin bivalent^(30,36,160) et de 30%-54% pour le vaccin quadrivalent^(30,149,160); dans les LTFU l'efficacité augmentait avec le temps pour atteindre des taux entre 83,3% et 100%^(151,160)
- **Pour les CIN3+ /AIS** : de 44% à 65% pour le vaccin quadrivalent ou bivalent^(26,30)
- Certaines études n'avaient pas décelé une efficacité statistiquement significative dans cette population^(28,104)

Quelques études et méta-analyses sur le vaccin bivalent et quadrivalent^(30,36,90,160) ont mis en évidence une efficacité contre les dysplasies liées à d'autres souches HPV oncogènes (population ATP) : de 63,4% pour les CIN1+, de 59,9%-77,3% pour les CIN2+, de 46%-92% pour les CIN3+ et de 90% pour les AIS.

Dans les études de Skinner⁽⁵³⁾ et Wheeler⁽¹⁴³⁾ sur le **vaccin bivalent**, une analyse a été réalisée dans une **cohorte mATP**, montrant une efficacité contre les ASC-US+ liés aux infections HPV16/18 de

86,1%, qui augmentait jusqu'à 89,2% dans le LTFU ; l'efficacité contre CIN1+ était de 74% dans l'étude initiale et de 86,5% dans le LTFU.

Pour le **vaccin quadrivalent**, Munoz et al.⁽⁶³⁾, Luna et al.⁽¹⁰⁴⁾, The FUTURE II Study Group⁽²⁶⁾ et Kjaer et al.⁽¹¹⁵⁾ ont également réalisé une analyse dans une **cohorte mATP** : efficacité de 71,6% à 95% pour les dysplasies liées aux HPV16/18 dans les études initiales et de 100% dans les LTFU, mais statistiquement non-significatif car faible nombre des cas.

Giuliano et al.⁽⁸²⁾ avait rapporté l'efficacité du vaccin nonavalent contre les dysplasies liées aux **9 souches vaccinales** dans la **population ATP** : 98,2%. Dans la **population ITT**, le taux d'efficacité était de 95% à 99% en fonction des souches vaccinales prises en compte (HPV6/11/16/18 et HPV31/33/45/52/58, respectivement).

Joura et al.⁽⁸³⁾ et Huh et al.⁽⁹¹⁾, dans leur essai clinique sur le **Gardasil 9™**, estimait l'efficacité contre les dysplasies cervicales dues aux HPV31/33/45/52/58 à 96,7%-98,2% pour la population ATP et à 39,7%-42,5% pour la population ITT.

- **Sur les lésions précancéreuses extra-cervicales**

- **Anales**

Pour le **vaccin bivalent**, des études ont été faits par Beachler et al.⁽⁶⁵⁾ et Kreimer et al.⁽⁹⁸⁾, qui estiment une efficacité vaccinale contre les HPV16/18 au site anal de 83,6%-85% dans la population ATP et de 54,4% à 62,1% dans la population ITT. Kreimer avait estimé en plus l'efficacité croisée pour les souches HPV31/33/45 : 51,3% dans la population ATP et 49,4% dans la population ITT.

- **Vaginales et vulvaires**

Lang Khus et al.⁽⁹⁹⁾ avait rapporté l'efficacité du **vaccin bivalent** contre les dysplasies vulvaires liées aux **HPV16/18** qui était de 54,1% dans la **population ITT**.

Munoz et al.⁽⁶³⁾, Luna et al.⁽¹⁰⁴⁾ et Wei et al.⁽¹⁴⁹⁾ avaient estimé l'efficacité combinée contre les dysplasies cervicales/vulvaires/vaginales du **Gardasil™** et avaient trouvé des taux allant de 83,1% dans la cohorte ATP à 71,6% dans la **cohorte mATP** et à 30%-30,9% pour la **cohorte ITT**.

Dans la méta-analyse de Saeterdal et al.⁽¹⁶⁰⁾ comprenant des études sur les vaccins bivalent et quadrivalent, l'efficacité contre les dysplasies vulvaires et vaginales dans la **population ITT** variait entre 28% et 51%.

En ce qui concerne le **Gardasil 9™**, des études réalisées par Giuliano et al.⁽⁸²⁾, Joura et al.⁽⁸³⁾ et Huh et al.⁽⁹¹⁾ ont montré une efficacité de 100% contre la dysplasie vulvo-vaginale liée aux 9 souches vaccinales et de 97,7% pour celle liée aux souches HPV31/33/45/52/58 dans la **population ATP**. Pour la **population ITT**, l'efficacité contre les dysplasies vulvaires et vaginales dues aux HPV16/18 était similaire à celle mise en évidence pour le vaccin quadrivalent et l'efficacité pour les souches HPV31/33/45/52/58 était de 42,5%.

- **Sur les lésions génitales bénignes (condylomes acuminés)**

L'efficacité des vaccins anti-papillomavirus sur les lésions génitales de type condylome concerne uniquement le Gardasil^{TM(63,104,160,188)} et le Gardasil 9^{TM(82)}. Elle allait de 94,3% à 100% dans la cohorte ATP, de 80,2% dans la cohorte mATP et de 30% à 72% dans la cohorte ITT.

1.5 Efficacité dans les essais portant sur la prévention secondaire

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact de l'immunisation anti-HPV sur le risque de récurrence chez les femmes qui ont déjà eu un traitement pour une lésion cervicale.

Hildesheim et al.⁽⁸⁹⁾ avaient réalisé une étude dans le cadre du **Costa Rica Vaccine Trial (CVT)** sur les femmes qui étaient HPV ADN-positives à l'inclusion dans l'étude ou qui avaient subi une conisation pendant l'étude ; l'administration du **vaccin bivalent** ou du placebo avait eu lieu **avant** la découverte et le traitement des lésions génitales. La seule efficacité mise en évidence était sur des dysplasies dues aux nouvelles infections HPV acquises après la conisation ; il n'y avait pas de modification de l'évolution de la maladie liée aux souches HPV déjà présentes au moment de la vaccination.

Joura et al.⁽⁹³⁾ avaient réalisé une analyse similaire sur des femmes initialement incluses dans les essais FUTURE I et II et vaccinées avec **GardasilTM** ou placebo. Les auteurs trouvaient une réduction du risque de récurrence des maladies bénignes ou malignes liées à l'HPV de 35,2% à 46,2% quelle que soit la souche HPV considérée et de 64,4% à 79,1% pour les souches vaccinales ; l'immunisation avait également eu lieu **avant** le traitement des lésions génitales cervicales, vulvaires ou vaginales.

L'essai randomisé ouvert de Kang et al.⁽⁹⁴⁾ était différent parce qu'il proposait l'immunisation anti-HPV **après** le traitement des lésions cervicales et comparait le taux de récurrence des femmes ayant acceptée le **vaccin quadrivalent** aux femmes qui avaient refusés cette vaccination. Les résultats ont montré un taux de récurrence significativement plus bas dans le groupe « vaccin » que dans l'autre groupe (2,5% versus 8,5%, $p < 0,05$) ; de plus, chez toutes les femmes vaccinées les récurrences étaient dues aux mêmes souches que celles responsables de la lésion initiale.

Un autre essai randomisé ouvert développé par Pieralli et al.⁽¹²¹⁾, ayant une méthodologie similaire à celui de Kang, avait aussi mise en évidence une efficacité du **vaccin quadrivalent** en ce qui concerne la réduction du taux de récurrence de 13,5% chez les femmes non-immunisées à 3,4% chez les femmes ayant reçu le vaccin **après** la prise en charge des dysplasies cervicales. Les auteurs concluaient aussi qu'une vaccination avec le Gardasil 9TM aurait eu des résultats encore plus importants car les souches impliquées dans les récurrences étaient majoritairement celles retrouvées dans le vaccin nonavalent.

Une étude cas-témoin prospective réalisée par Ghelardi et al.⁽¹⁵⁴⁾ dans le cadre du **projet SPERANZA** (SPERimentazione ANti HPV Zona Apuana) et qui employait le **vaccin quadrivalent après** conisation pour CIN2+ avait aussi montré des résultats encourageants, avec un taux de récurrence de seulement 1,2% chez les « cas » (femmes vaccinées) contre 6,4% chez les « témoins » et donc une réduction de 81,2% du risque de récurrence des dysplasies cervicales après immunisation.

1.6 Efficacité en vie réelle (« effectiveness »)

Les deux mesures de l'efficacité d'un vaccin sont l'efficacité démontrée dans des conditions rigoureuses d'administration lors des essais cliniques contrôlés, qui est dénommée « efficacy » en anglais, et l'« effectiveness », que j'ai choisi de traduire par « efficacité en vie réelle » pour faciliter la compréhension mais aussi parce que son but est justement d'évaluer l'impact de la vaccination dans la population générale dans des conditions réelles d'utilisation de routine(192,193).

- **Sur les lésions génitales bénignes (condylomes)**

Un grand nombre de chercheurs ont réalisé des études sur la prévalence des condylomes ano-génitaux chez les femmes avant et après l'introduction de la vaccination anti-papillomavirus. Pour ce travail, j'ai sélectionné uniquement les études dans lesquels les résultats comprenaient des femmes vaccinées après l'âge de 18 ans ; dans tous les articles présentés ici le vaccin utilisé était le Gardasil™.

Plusieurs études ont été faites en Australie quelques années après l'introduction de la vaccination anti-HPV pour évaluer son efficacité dans une population qui avait un pourcentage de couverture vaccinale assez haut, allant de 30% à 70% pour les femmes âgées de 18 à 26 ans^(87,128,183,185,190). Dans la plupart d'entre eux, la réduction des taux de condylomes génitaux était importante : de 59% à 72,7% pour les femmes âgées de 18 à 26 ans^(87,128,185,190), de 42,1% pour les femmes âgées de 27 à 30 ans⁽¹²⁸⁾ et de 72,6% pour les femmes de 21 à 30 ans⁽¹⁸³⁾.

Une autre étude sur les lésions génitales bénignes faite par Petras et Adamkova⁽¹²⁰⁾ dans la République tchèque chez des femmes vaccinées avec Gardasil™ et âgées de 16 à 40 ans (âge moyen : 30,9 ans) avait aussi montré une réduction importante de la prévalence des condylomes par rapport aux femmes non-immunisées ou immunisées avec Cervarix™ : 0,6% versus 6,1% et 6,9%, respectivement, donc une baisse d'environ 90%. Ils avaient aussi estimé l'efficacité chez les femmes ayant un partenaire sexuel diagnostiqué avec condylomes ano-génitaux (98,8%) et chez les femmes avec antécédents personnels de condylomes (89%).

Il y avait également des études qui n'avaient pas montré une efficacité aussi bonne chez les femmes vaccinées à l'âge adulte. Dans l'étude de Leval et al.⁽¹⁸²⁾, la réduction des lésions génitales bénignes était de seulement 48% chez les femmes vaccinées entre 20 et 22 ans et elle était nulle pour les femmes vaccinées après 23 ans. Une possible explication était la couverture vaccinale très faible, seulement 10% de la population suédoise incluse dans l'étude ayant été vaccinée après 18 ans.

De façon similaire, Willows et al.⁽¹⁴⁴⁾ n'avaient pas retrouvé d'efficacité contre les condylomes ano-génitaux chez les femmes vaccinées après l'âge de 18 ans. A l'instar de l'étude de Leval, la couverture vaccinale chez les femmes adultes était très faible, juste 9,4% des femmes ayant été immunisées à l'âge de 19-24 ans et 3,6% après l'âge de 25 ans. De plus, la vaccination était surtout proposée à des femmes considérées à haut risque par leur médecin traitant, ce qui entraînait un biais de sélection important.

- **Sur les lésions précancéreuses cervicales**

L'efficacité vaccinale en ce qui concerne les dysplasies cervicales de haut grade était assez faible dans la population vaccinée après 18 ans, surtout car la couverture vaccinale dans les études sur ce sujet était extrêmement faible.

Par exemple, Herweijer et al.⁽⁸⁸⁾ avaient investigué l'efficacité du vaccin **quadrivalent** chez les femmes vaccinées entre 20 et 29 ans, mais seulement 0,7% d'entre elles avaient reçu le vaccin et donc les taux d'efficacité étaient très bas : 22% pour le CIN2+ et 25% pour le CIN3+.

Des valeurs similaires ont été obtenus par Crowe et al.⁽¹⁸⁹⁾ : entre 20% et 30% de réduction de la prévalence des dysplasies de bas grade et 32% à 53% de réduction pour les dysplasies de haut grade chez les femmes vaccinées entre 19 et 22 ans (environ 30% couverture vaccinale) ; chez celles vaccinées entre 23 et 27 ans, taux d'efficacité de 20% à 28% contre les ASC-US/CIN1+ et absence d'efficacité pour les CIN2+.

Silverberg et al.⁽¹²⁵⁾ ne mettaient pas en évidence une efficacité contre les CIN2+/CIN3+ pour les femmes vaccinées après 21 ans, mais la couverture vaccinale était également très basse, de seulement 5%. Les mêmes résultats étaient obtenus par Mahmud et al.⁽¹⁰⁶⁾ pour des femmes ayant reçu le vaccin anti-HPV après 18 ans.

- **Sur la prévalence des génotypes HPV vaccinaux**

L'étude de Machalek et al.⁽¹⁰⁵⁾ avait mis en évidence une forte réduction de la prévalence des souches HPV vaccinales 6/11/16/18 entre une cohorte de femmes âgées de 25 à 35 ans qui avaient été vaccinées à l'âge de 18-26 ans lors d'une campagne de rattrapage et une cohorte de femmes du même âge non-vaccinées : 1,1% versus 11,8%, donc une baisse de prévalence de 90%. Il est intéressant d'observer que seulement 40% de ces femmes avaient reçu 3 doses de **vaccin quadrivalent**.

1.7 Arguments pour et contre la vaccination des femmes adultes

La question de la vaccination des femmes adultes a été le sujet de plusieurs articles de revue qui faisaient l'état de lieux des connaissances au moment de la rédaction du texte et qui avançaient des arguments pour soutenir ou rejeter cette idée.

Si la plupart des auteurs s'accordent sur l'intérêt de vacciner systématiquement les jeunes femmes de moins de 25-26 ans^(22,70,72,85,108,122,127,146,181) et plusieurs recommandations dans ce sens ont été faites par certaines autorités sanitaires^(64,107,153,155-157,175,176), les bénéfices de l'immunisation après ces âges sont moins évidents, même si le vaccin nonavalent a reçu l'autorisation pour l'administration chez les femmes âgées de jusqu'à 45 ans.

Une comité asiatique pour la prévention du cancer cervical recommande la vaccination anti-HPV pour toutes les femmes âgées de plus de 25 ans⁽⁶⁴⁾, soit d'emblée (surtout si sexuellement naïves), soit après dépistage et éventuellement traitement des lésions cervicales.

Bosch et al.⁽⁶⁷⁾ introduisaient le concept de « **HPV-FASTER** », une stratégie qui comprenait la vaccination anti-papillomavirus de toutes les femmes de moins de 30 ans (voir jusqu'à 45 ans) couplée à

un dépistage par test HPV à l'âge de 30 ans. Les arguments avancés pour la vaccination des femmes adultes étaient :

- la protection importante offerte aux femmes HPV ADN-négatives quel que soit leur statut sérologique
- chez les femmes HPV ADN-positives pour une/plusieurs souches le vaccin offre une bonne protection contre les autres souches vaccinales, car le taux de femmes ayant une infection concomitante avec deux ou plusieurs souches vaccinales était très faible (<1%)
- la vaccination des femmes HPV-positives ou ayant une lésion précancéreuse est sans danger
- la vaccination n'a pas d'incidence sur le traitement ou le suivi des CIN
- il est plus pratique d'administrer la première dose de vaccin et de faire le test HPV lors de la même consultation pour les femmes âgées de > 30 ans

Castellsagué et al.⁽⁷⁰⁾ ajoutent aussi le fait que le risque d'acquisition d'une nouvelle infection HPV reste présent pendant toute la vie des femmes, citant des études qui montrent que 5% à 15% des femmes adultes sexuellement actives sont infectées par une nouvelle souche HPV oncogénique chaque année⁽¹²⁷⁾, dont 1 à 2% par le HPV 16/18. De plus, la probabilité d'avoir une infection persistante qui va évoluer vers une dysplasie sévère est plus haute chez les femmes plus âgées, argument repris aussi par Grant et al.⁽⁸⁵⁾, Poppe et al.⁽¹²²⁾ et Skinner et al.⁽¹²⁷⁾.

Concernant les femmes qui auraient déjà éliminée une infection HPV, les anticorps obtenus de cette façon ne sont détectés que chez 50% d'entre elles, ont généralement une durée de vie courte et offrent une mauvaise protection contre la réinfection par la même souche^(22,70,85,108,122,127,157). Selon Skinner, la vaccination des femmes séropositives aurait même un effet « booster », renforçant les taux d'anticorps déjà présents.

Skinner affirme aussi que les femmes traitées chirurgicalement pour un cancer du col de l'utérus et chez qui une exérèse du cervix a été réalisée peuvent encore profiter de la vaccination pour prévenir les lésions vulvaires, vaginales et anales liées à l'HPV.

Castellsagué, Grant, Poppe, Skinner et d'autres auteurs^(22,70,85,122,127) concluent que la vaccination systématique de toutes les femmes de plus de 25-26 ans n'est pas envisageable du fait du mauvais rapport coût-efficacité, mais qu'une immunisation individuelle auto-financée doit être évoquée avec elles.

Pour les mêmes considérations d'ordre financier, l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, Etats-Unis) se positionne contre l'initiation de la vaccination anti-papillomavirus après 26 ans^(107,179).

Concernant le dépistage HPV par test PCR avant l'immunisation, la plupart des auteurs ne sont pas en faveur de cette proposition, la considérant comme trop coûteuse⁽⁷⁰⁾ ou peu pratique^(127,157,176,179).

Wright et Bosch^(145,146) affirment aussi que les tests PCR pour le dépistage HPV avant la vaccination des femmes adultes ne sont pas fiables, mais il faut prendre en compte le fait que l'article a été écrit en 2009 et que depuis les tests HPV se sont développés et ont pris leur place dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus. Ils estiment que très peu de femmes n'auront pas un bénéfice, du moins partiel, après l'immunisation anti-HPV, car très peu ont des infections concomitantes avec toutes les souches vaccinales.

Cet argument est employé aussi par l'Agence de Santé Publique du Canada⁽¹⁵³⁾, qui conseille la vaccination de toutes les femmes âgées de moins de 27 ans, même de celles ayant déjà eu des frottis anormaux, des dysplasies cervicales de haut grade, de néoplasies cervicales ou des condylomes ano-génitaux.

La revue française Prescrire par contre juge opportun de vacciner seulement les femmes adultes n'ayant pas encore eu de relations sexuelles⁽¹⁷⁸⁾.

La question de l'utilisation de **facteurs de risque** pour cibler les femmes adultes qui pourraient bénéficier le plus de l'immunisation anti-HPV a été soulevée de nombreuses fois, sans qu'un consensus soit établi. Une étude réalisée par Dempsey et al.⁽⁷²⁾ montrait qu'il n'y avait pas de « seuil » dans le nombre de facteurs de risque qui pourrait permettre de prédire la probabilité d'avoir une infection HPV et que la vaccination basée sur ces facteurs de risque pourrait potentiellement exclure de nombreuses femmes qui auraient pourtant eu des bénéfices à se faire immuniser.

De plus, les femmes adultes les plus à risque d'attraper une infection par HPV sont aussi celles qui auront probablement le moins de bénéfices à la suite de la vaccination car la probabilité d'être déjà HPV ADN-positives à plusieurs souches vaccinales est plus grande que chez les femmes ayant moins de facteurs de risque.

2. PISTES DE RÉFLEXION

Plusieurs essais cliniques relatifs à la vaccination anti-papillomavirus chez les adultes sont inscrits dans les registres internationaux des études en cours et leurs résultats pourront apporter d'autres arguments pour ou contre cette intervention.

L'essai randomisé contrôlé « **NOVEL** » est une étude de phase III qui vise à évaluer l'effet de la vaccination avec Gardasil 9TM après traitement des dysplasies cervicales chez les femmes âgées de 18 à 55 ans⁽¹⁹⁴⁾. Ce travail sera très important pour avancer la discussion sur l'intérêt d'utiliser le vaccin anti-papillomavirus dans un but de « prévention secondaire », surtout en prenant en compte le fait que les résultats des études déjà effectuées sont discordants, comme j'ai pu le démontrer plus haut. Une étude avec une méthodologie semblable est l'essai norvégien « **VACCIN** », qui va évaluer aussi l'efficacité du vaccin nonavalent après traitement par conisation pour CIN2+/3+⁽¹⁹⁵⁾.

De façon similaire, l'étude « **VIVA** » testera l'hypothèse qu'une vaccination nonavalente après traitement des dysplasies vulvaires et anales de haut grade va diminuer le taux de récurrence de ces pathologies de minimum 50% ; les patients participants seront âgées de 27 à 69 ans⁽¹⁹⁶⁾. Il existe aussi deux autres études en cours concernant l'effet de la vaccination quadrivalente sur le risque de récurrence des condylomes ano-génitaux qui ont été pris en charge avant l'immunisation^(197,198).

Un autre essai randomisé contrôlé qui a le potentiel de changer la façon dont on utilise la vaccination et le dépistage est l'étude « **FASTER-Tlalpan** »⁽¹⁹⁹⁾, basée sur le concept « HPV FASTER » détaillée dans l'article de Bosch et al.⁽⁶⁷⁾; brièvement, il s'agit de comparer 3 stratégies différentes proposées à des femmes âgées de 25 à 45 ans : vaccination par CervarixTM couplée au dépistage par test HPV, vaccination par GardasilTM couplée au dépistage par test HPV ou dépistage par test HPV seul, dans le but de décider quelle est la meilleure stratégie pour réduire rapidement la morbi-mortalité liée aux infections HPV génitales.

Une étude sur l'immunogénicité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin nonavalent chez des femmes âgées de 20 à 45 ans⁽²⁰⁰⁾ est aussi en cours ; ça permettra d'une part d'augmenter le nombre d'études sur le Gardasil 9TM, qui sont relativement rares par rapport aux celles faites sur les deux autres vaccins anti-HPV, et d'autre part de contribuer à enrichir les données scientifiques sur la vaccination des femmes adultes.

Finalement, l'Université McGill au Canada cherche à déterminer si la vaccination anti-papillomavirus d'une personne ayant déjà été infectée par une souche HPV pourrait réduire le risque de transmission vers son partenaire de couple, à travers l'essai clinique randomisé « **TRAP-HPV** » sur des personnes âgées de 18 à 45 ans⁽²⁰¹⁾.

3. FORCES ET LIMITES DE CETTE THÈSE

Une des forces de cette thèse réside dans sa méthodologie, qui suit les lignes directrices de la grille PRISMA et qui s'appuie sur des critères précis de sélection et de rédaction afin de garantir un travail de qualité satisfaisante.

Une autre force est l'étendue des données recueillies en interrogeant des bases des données scientifiques validées, ainsi qu'en consultant un grand nombre des sites officielles appartenant aux autorités sanitaires dans des différents pays afin de ne pas méconnaître des recommandations pertinentes. Le nombre important des publications considérées et leur diversité ont contribué à l'augmentation de la puissance de ce travail.

Les articles inclus dans l'analyse finale ont été rigoureusement évalués à l'aide des grilles d'évaluation validées dans le but d'assurer une bonne qualité scientifique.

Finalement, cette thèse présente à la base un questionnement original et, à ma connaissance, aucun autre travail sur le même thème n'a été réalisé en France.

En ce qui concerne les limites, une des plus importantes était le fait que la recherche documentaire a été réalisée par une seule personne, l'auteurice de cette thèse, ce qui peut engendrer un biais de sélection.

Un autre biais de sélection a été généré par la barrière de langue : seulement les articles rédigés en français, anglais ou roumain ont été analysés, ce qui a pu avoir comme conséquence l'exclusion des publications potentiellement pertinentes écrits dans d'autres langues.

Un autre point faible a été l'utilisation de la grille STROBE pour évaluer la qualité des études observationnelles malgré le fait que cet outil a été initialement conçu uniquement comme une aide à la rédaction des travaux.

4. RÉFLEXION PERSONNELLE

J'ai réalisé ce travail dans le but de l'utiliser pour ma pratique personnelle, ayant déjà été confrontée plusieurs fois à la question de la vaccination anti-HPV des jeunes femmes qui, bien qu'elles ne soient plus dans la tranche d'âge cible officielle, souhaitent avoir des informations fiables concernant les avantages et les inconvénients de cette immunisation.

Après avoir lu des nombreux articles sur le sujet et avoir considéré plusieurs points de vue, je pense pouvoir avoir une idée plus éclairée sur le sujet et pouvoir répondre de façon satisfaisante aux questionnements de mes patientes.

Au vu des résultats de cette thèse, je serais plutôt en faveur de la vaccination des jeunes femmes âgées de moins de 30 ans, mais aussi pour la vaccination des femmes de plus de 30 ans surtout si le test HPV qui doit être réalisée maintenant de façon systématique pour tout dépistage du cancer de col de l'utérus dans cette tranche d'âge s'avère négatif pour les souches HPV oncogènes à haut risque.

Finalement, étant moi-même trop âgée au moment de l'introduction du programme d'immunisation anti-papillomavirus et n'ayant pas pu bénéficier de la prise en charge par l'assurance maladie, je suis en train de réfléchir à me faire vacciner maintenant, car j'estime que les bénéfices personnelles que je pourrais en tirer sont plus importants que le coût et les risques encourus.

CONCLUSIONS

La vaccination anti-papillomavirus des femmes âgées de plus de 20 ans est recommandable pour des nombreuses raisons : excellente immunogénicité et innocuité quelle que soit l'âge de la personne, bonne persistance de la réponse immune plusieurs années après l'administration de la première dose (et des modèles mathématiques suggérant une persistance soutenue pendant minimum 20 ans), très bonne efficacité contre les nouvelles infections HPV et contre les pathologies liées à ces infections, intérêt de vacciner même les femmes ayant déjà une infection HPV en cours car, quelle qu'elle soit l'évolution de cette infection, la protection contre les souches pour lesquelles elle est naïve ne sera pas impactée et aussi parce que certaines données suggèrent que la vaccination pourrait réduire les récurrences chez les femmes ayant déjà eu un traitement cervical.

Pour toutes ces raisons l'immunisation anti-HPV devrait être abordée avec toute femme adulte non- ou incomplètement vaccinée, indépendamment de leur « niveau de risque » d'avoir déjà une infection HPV, d'autant plus que le nombre des facteurs de risque présents chez une patiente donnée est un mauvais critère pour décider de l'intérêt de cette vaccination ; néanmoins, il est essentiel d'informer correctement les patientes sur le fait que les vaccins n'influenceront pas l'évolution d'une infection HPV déjà présente et d'insister sur la nécessité de poursuivre un dépistage régulier.

Au vue de toutes les études et recommandations internationales, ainsi que du très faible taux de couverture vaccinale chez les adolescentes en France, je soutiens l'idée d'élargir la prise en charge de la vaccination anti-papillomavirus pour inclure toutes les femmes de moins de 26 ans. La question de la prise en charge après cette âge reste très délicate, mais celle-ci ne doit pas empêcher les praticiens de conseiller les vaccins aux personnes qui peuvent assumer les coûts.

Une autre question délicate est celle de l'intérêt de réaliser un test HPV avant la vaccination pour « cibler » les femmes qui seraient négatives à toutes les souches vaccinales et qui auraient des bénéfices maximaux : une telle idée peut s'articuler avec les nouvelles recommandations de dépistage chez les femmes âgées de 30 ans et plus (test HPV en première intention⁽²⁰²⁾), mais ce sera plus difficile d'instaurer avant cette âge.

Finalement, les vaccins quadrivalent et nonavalent devraient être privilégiés pour les patientes qui choisissent d'être vaccinées pour leur offrir une protection plus large en termes des pathologies couvertes (bénignes et malignes). Bien que le vaccin bivalent ait fait ses preuves en ce qui concerne son efficacité et malgré une certaine protection croisée contre quelques souches oncogènes non-vaccinales, il ne peut pas être conseillé en première intention chez les femmes adultes, surtout pour celles chez qui on ignore le statut HPV, mais pourrait rester une option pour les femmes ayant eu un test HPV négatif pour les HPV16/18.

BIBLIOGRAPHIE

1. CMIT. Papillomaviroses. In: E PILLY. 26th ed. ALINEA Plus Ed; 2018. p. 503–4.
2. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. /data/revues/01519638/v136sS6/S015196380972527X/ [Internet]. 2009 Nov 19 [cited 2019 Sep 20]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/232246>
3. TCHAKAMIAN S, Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. 2019 juillet;36.
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019 p. 372.
5. Abramowitz L, Jacquard A-C, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):433–9.
6. Shield KD, Marant Micalef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):263–74.
7. Petousis-Harris H. HPV vaccine – a global tour. :54.
8. May J. HPV vaccination - a paradigm shift in public health. *Aust Fam Physician*. 2007 Mar;36(3):106–11.
9. Commission technique des vaccinations. Calendrier vaccinal 2020 [Internet]. 2020. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2020-2.pdf
10. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cited 2019 Sep 20]. Available from: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=16&i=cv_hpv.cv_hpv&s=2018&view=map2
11. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge [Internet]. [cited 2019 Sep 20]. Available from: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age
12. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain [Internet]. SPF Santé Publique. 2017 [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.health.belgium.be/fr/news/vaccination-contre-les-infections-causees-par-le-papillomavirus-humain>
13. HPV: la maladie et le vaccin [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/hpv>
14. Commissioner O of the. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [Internet]. FDA. 2019 [cited 2019 Nov 11]. Available from: <http://www.fda.gov/news->

events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old

15. Higgins J, Thomas J, Chandler J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019) [Internet]. Cochrane. 2019 [cited 2020 May 6]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
16. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* 2015 Jan 1;15(157):39–44.
17. INESSS. R –AMSTAR*–ÉVALUATION DE LA QUALITE DES REVUES SYSTEMATIQUES. 2015.
18. AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>
19. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev.* 2015 Jan;15(157):34–8.
20. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. In: Evidence-based Obstetric Anesthesia [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cited 2019 Sep 21]. p. 237–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470988343.app1>
21. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Sep 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations
22. Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine.* 2009 May 26;27(25–26):3391–4.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *The Lancet.* 2006 Apr 15;367(9518):1247–55.
24. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):271–8.
25. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007 Jun;369(9580):2161–70.
26. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1915–27.
27. Angelo M-G, David M-P, Zima J, Baril L, Dubin G, Arellano F, et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 May;23(5):466–79.

28. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2015 Apr;22(4):361–73.
29. Arana JE, Harrington T, Cano M, Lewis P, Mba-Jonas A, Rongxia L, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine*. 2018 20;36(13):1781–8.
30. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 19];(5). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full?highlightAbstract=withdrawn%7Chpv>
31. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1645–51.
32. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):18–27.
33. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009 Sep 18;27(41):5612–9.
34. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2010 Apr;20(3):404–10.
35. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2010 Jul;20(5):847–55.
36. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, V Suryakiran P, Lin L, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):1781–94.
37. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004 Nov 13;364(9447):1757–65.
38. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet Lond Engl*. 2009 Dec 12;374(9706):1975–85.

39. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010 Aug 31;28(38):6247–55.
40. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Changalucha J, Mbaye KD, Brown J, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized trial in 10-25-year-old HIV-Seronegative African girls and young women. *J Infect Dis*. 2013 Jun 1;207(11):1753–63.
41. Zhu F-C, Chen W, Hu Y-M, Hong Y, Li J, Zhang X, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1;135(11):2612–22.
42. Zhu F, Li J, Hu Y, Zhang X, Yang X, Zhao H, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):1795–806.
43. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*. 2011 Oct;1(5):408–19.
44. Ngan HYS, Cheung ANY, Tam KF, Chan KKL, Tang HW, Bi D, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2010 Jun;16(3):171–9.
45. Bhatla N, Suri V, Basu P, Shastri S, Datta SK, Bi D, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Feb;36(1):123–32.
46. Kim SC, Song YS, Kim Y-T, Kim YT, Ryu K-S, Gunapalaiah B, et al. Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *J Gynecol Oncol*. 2011 Jun 30;22(2):67–75.
47. Kim Y-J, Kim K-T, Kim J-H, Cha S-D, Kim JW, Bae D-S, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years. *J Korean Med Sci*. 2010 Aug;25(8):1197–204.
48. Lim BK. Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine in Malaysian Women Aged 18–35 years: A Randomized Controlled Trial. *Med J Malays*. 2014;69(1):7.
49. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet Lond Engl*. 2009 Jul 25;374(9686):301–14.
50. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):89–99.

51. Szarewski A, Poppe W a. J, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2012;131(1):106–16.
52. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 Mar 2;340:c712.
53. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Lond Engl*. 2014 Dec 20;384(9961):2213–27.
54. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18–26 years. *Cancer Sci*. 2013;104(4):465–72.
55. Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim YT, Kim JH, Song YS, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2008 Oct;18(5):1013–9.
56. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1459–66.
57. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006 Jul 7;24(27–28):5571–83.
58. Mugo N, Ansah NA, Marino D, Saah A, Garner EIO. 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. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(6):1323–30.
59. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1928–43.
60. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):325–39.
61. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196(10):1438–46.
62. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28–37.

63. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2009 Jun 6;373(9679):1949–57.
64. Basu P, Ngan HYS, Hseon TE, Asian Cervical Cancer Prevention Advisory Board (ACCPAB). HPV vaccination in women over 25 years of age: Asian Cervical Cancer Prevention Advisory Board recommendations. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Aug;35(4):712–6.
65. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Multisite HPV16/18 Vaccine Efficacy Against Cervical, Anal, and Oral HPV Infection. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jan;108(1).
66. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) I1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Feb;29(2):95–101.
67. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(2):119–32.
68. Carozzi FM, Ocello C, Burroni E, Faust H, Zappa M, Paci E, et al. Effectiveness of HPV vaccination in women reaching screening age in Italy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2016;84:74–81.
69. Levi M, Bonanni P, Burroni E, Bechini A, Boccalini S, Sani C, et al. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25 year old Tuscan women. *Hum Vaccines Immunother.* 2013 Jul;9(7):1407–12.
70. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol.* 2009 Dec;115(3 Suppl):S15-23.
71. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009 Jan 22;27(4):581–7.
72. Dempsey AF, Gebremariam A, Koutsky LA, Manhart L. Using risk factors to predict human papillomavirus infection: implications for targeted vaccination strategies in young adult women. *Vaccine.* 2008 Feb 20;26(8):1111–7.
73. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2009 Oct 1;5(10):705–19.
74. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(12):3435–45.
75. Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, Tatla MK, Munk C, Kjaer SK. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine.* 2019 07;37(2):265–71.

76. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5756–8.
77. GENOVESE C, LA FAUCI V, SQUERI A, TRIMARCHI G, SQUERI R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg*. 2018 Sep 28;59(3):E194–9.
78. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1225–31.
79. Verstraeten T, Descamps D, David M-P, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008 Dec 2;26(51):6630–8.
80. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):398–408.
81. Willame C, Rosillon D, Zima J, Angelo M-G, Stuurman AL, Vroiling H, et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccines Immunother*. 2016 Jul 18;12(11):2862–71.
82. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen O-E, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):110–7.
83. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711–23.
84. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jun 2;369(9576):1861–8.
85. Grant LA, Dunne EF, Chesson H, Markowitz LE. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine*. 2011 Mar 16;29(13):2365–70.
86. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017 May 1;79:84–90.
87. Harrison C, Britt H, Garland S, Conway L, Stein A, Pirotta M, et al. Decreased management of genital warts in young women in Australian general practice post introduction of national HPV vaccination program: results from a nationally representative cross-sectional general practice study. *PLoS One*. 2014;9(9):e105967.
88. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016 15;138(12):2867–74.

89. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):212.e1-212.e15.
90. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine.* 2014 Sep 3;32(39):5087–97.
91. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2017 Nov 11;390(10108):2143–59.
92. Hviid A, Svanström H, Scheller NM, Grönlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med.* 2018;283(2):154–65.
93. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012 Mar 27;344:e1401.
94. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol.* 2013 Aug 1;130(2):264–8.
95. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Sheth SS, Zhu J, Naleway AL, et al. Risk of Spontaneous Abortion After Inadvertent Human Papillomavirus Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):35–44.
96. Kim C-J, Song R, Chen J, Tavares Da Silva F, Gopala KB, Kim JH, et al. Six-year multi-centre, observational, post-marketing surveillance of the safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 10-25 years in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Jul;26(7):837–42.
97. Konno R, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2009 Jul;19(5):905–11.
98. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2011 Sep;12(9):862–70.
99. Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, van Doorn L-J, Schiffman M, Struijk L, et al. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis.* 2014 Dec 15;210(12):1890–9.
100. Li R, Li Y, Radley D, Liu Y, Huang T, Singhs HL, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. *Vaccine.* 2012 Jun 13;30(28):4284–91.

101. Huang T, Liu Y, Li Y, Liao Y, Shou Q, Zheng M, et al. Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. *Vaccine*. 2018 07;36(11):1368–74.
102. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Romitti PA, Naleway AL, Klein NP, et al. Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):599–608.
103. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006–2014. *Vaccine*. 2016 Apr 4;34(15):1800–5.
104. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PloS One*. 2013;8(12):e83431.
105. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 2018 Apr 23;217(10):1590–600.
106. Mahmud SM, Kliwer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 10;32(5):438–43.
107. Meites E. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2019 [cited 2019 Nov 11];68. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm>
108. Monsonego J, Cortes J, Greppe C, Hampl M, Joura E, Singer A. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine*. 2010 Nov 29;28(51):8065–72.
109. Olsson S-E, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009 Oct 1;5(10):696–704.
110. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009 Dec;85(7):499–502.
111. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen O-E, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 2016;138(2).
112. Naleway AL, Crane B, Smith N, Daley MF, Donahue J, Gee J, et al. Absence of venous thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008-2011. *Vaccine*. 2016 Jan 2;34(1):167–71.
113. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a

- long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(8):2147–62.
114. Nygård M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol CVI.* 2015 Aug;22(8):943–8.
 115. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 18;66(3):339–45.
 116. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(1):232–7.
 117. Panagiotou OA, Befano BL, Gonzalez P, Rodríguez AC, Herrero R, Schiller JT, et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ.* 2015 Sep 7;351:h4358.
 118. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007 Jun 1;40(6):564–71.
 119. Petäjä T, Pedersen C, Poder A, Strauss G, Catteau G, Thomas F, et al. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *Int J Cancer.* 2011;129(9):2147–57.
 120. Petráš M, Adámková V. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine in women at increased risk of genital warts burden: Population-based cross-sectional survey of Czech women aged 16 to 40 years. *Vaccine.* 2015 Nov 17;33(46):6264–7.
 121. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(6):1205–10.
 122. Poppe WA, Simon PH, De Ridder MR. Why consider human papillomavirus vaccination in older women? *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):237–43.
 123. Viscidi RP. Seroreactivity to Human Papillomavirus (HPV) Types 16, 18, or 31 and Risk of Subsequent HPV Infection: Results from a Population-Based Study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Feb 1;13(2):324–7.
 124. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15–55 years of age. *Cancer Med.* 2017 Oct 5;6(11):2723–31.
 125. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(10):707–14.

126. Simon P, Poppe W. [Should the antipapillomavirus vaccination after the age of 25 be advised?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Dec;37(8):748–52.
127. Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust*. 2008 Feb 18;188(4):238–42.
128. Smith MA, Liu B, McIntyre P, Menzies R, Dey A, Canfell K. Fall in Genital Warts Diagnoses in the General and Indigenous Australian Population Following Implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program: Analysis of Routinely Collected National Hospital Data. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1;211(1):91–9.
129. Sridhar G, Tian F, Forshee R, Kulldorff M, Selvam N, Sutherland A, et al. Evaluation of optic neuritis following human papillomavirus vaccination. *Hum Vaccines Immunother*. 2017 03;13(7):1705–13.
130. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):983–91.
131. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8279–84.
132. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):54–61.
133. Scheller NM, Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine and the Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2014 Jul 9;312(2):187–8.
134. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, et al. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol*. 2014 Dec 1;71(12):1506–13.
135. Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J, et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Dec 1;166(12):1140–8.
136. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271(2):193–203.
137. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750–7.
138. Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, Shi J, Yue X, Museru OI, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. *Vaccine*. 2015 Jan 15;33(4):519–22.
139. Brotherton JML, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2008 Sep 9;179(6):525–33.

140. Crawford NW, Clothier HJ, Elia S, Lazzaro T, Royle J, Buttery JP. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. *Med J Aust.* 2011 Jan 3;194(1):16–8.
141. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1170–8.
142. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Cibrero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1179–88.
143. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct;16(10):1154–68.
144. Willows K, Bozat-Emre S, Righolt CH, Kliewer EV, Mahmud SM. Early Evidence of the Effectiveness of the Human Papillomavirus Vaccination Program Against Anogenital Warts in Manitoba, Canada: A Registry Cohort Study. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):254–9.
145. Wright TC, Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? *Vaccine.* 2008 Mar 14;26 Suppl 1:A12-15.
146. Wright TC, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol.* 2008 May;109(2 Suppl):S40-47.
147. Yih WK, Maro JC, Nguyen M, Baker MA, Balsbaugh C, Cole DV, et al. Assessment of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety Using the Self-Controlled Tree-Temporal Scan Statistic Signal-Detection Method in the Sentinel System. *Am J Epidemiol.* 2018 Jun;187(6):1269–76.
148. Yih WK, Greene SK, Zichittella L, Kulldorff M, Baker MA, de Jong JLO, et al. Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females. *Vaccine.* 2016 Jan 2;34(1):172–8.
149. Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine.* 2019 Jun 12;37(27):3617–24.
150. Chen W, Zhao Y, Xie X, Liu J, Li J, Zhao C, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up. *Vaccine.* 2019 Feb 4;37(6):889–97.
151. Zhu F-C, Hu S-Y, Hong Y, Hu Y-M, Zhang X, Zhang Y-J, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med.* 2019;8(14):6195–211.
152. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. PRAC report on Human Papillomavirus (HPV) vaccines [Internet]. European Medicine Agency; 2018 Sep [cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/human-papillomavirus-vaccines-cervarix-gardasil-gardasil-9-silgard>

153. Canada PHA of. Page 9: Canadian Immunization Guide: Part 4 - Active Vaccines [Internet]. aem. 2007 [cited 2019 Nov 17]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html>
154. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol*. 2018 Nov 1;151(2):229–34.
155. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2019. Directives et recommandations. [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 22]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html>
156. National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS) : Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine and clarification of minimum intervals between doses in the HPV immunization schedule. [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 17]. Available from: <https://apps.uqo.ca/LoginSigparb/LoginPourRessources.aspx?url=http://www.deslibris.ca/ID/10091368>
157. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain [Internet]. Bruxelles: CSS. 2017 [cited 2019 Nov 22]. Available from: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9181-papillomavirus-humain>
158. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009 Apr 1;199(7):926–35.
159. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):100–10.
160. Sæterdal I, Couto E, Juvet LK, harboe ingrid. Effect of catch-up HPV vaccination of young women. Report from Kunnskapssenteret no. 4–2014 [Internet]. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2014 [cited 2019 Nov 25]. Available from: <http://www.fhi.no/en/publ/2014/effect-of-catch-up-hpv-vaccination-of-young-women/>
161. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen O-E, Wheeler CM, Perez G, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer*. 2011;128(6):1344–53.
162. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 2009 Oct;2(10):868–78.
163. Majewski S, Bosch FX, Dillner J, Iversen O-E, Kjaer SK, Muñoz N, et al. The impact of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) virus-like particle vaccine in European women aged 16 to 24. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Oct;23(10):1147–55.

164. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Jul 20;341:c3493.
165. Lazcano-Ponce E, Pérez G, Cruz-Valdez A, Zamilpa L, Aranda-Flores C, Hernández-Nevarez P, et al. Impact of a quadrivalent HPV6/11/16/18 vaccine in Mexican women: public health implications for the region. *Arch Med Res*. 2009 Aug;40(6):514–24.
166. Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, García PJ, Muñoz N, Villa LL, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1311–8.
167. Tay EH. Clinical trial experience with prophylactic HPV 6/11/16/18 VLP vaccine in young women from the Asia-Pacific region | Cochrane Library. [cited 2019 Oct 17]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00664840/full>
168. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer*. 2011;129(11):2632–42.
169. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008 Jan 30;26(5):686–96.
170. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccines Immunother*. 2012 Mar;8(3):390–7.
171. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2005 May;80(5):601–10.
172. Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, et al. Randomized Trial of the Immunogenicity and Safety of the Hepatitis B Vaccine Given in an Accelerated Schedule Coadministered with the Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine ▽. *Clin Vaccine Immunol* CVI. 2011 Sep;18(9):1510–8.
173. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2011 Dec;7(12):1343–58.
174. International Federation of Gynecology and Obstetrics. FIGO Statement on HPV Vaccination Safety [Internet]. 2013. Available from: https://www.who.org/sites/default/files/uploads/project-publications/Statement%20on%20Safety%20of%20HPV%20vaccination%20-%20FINAL%20-%20AUGUST%202013_0.pdf
175. Public Health England. Chapter 18a: Human papillomavirus (HPV). In: Immunisation against infectious disease [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 22]. Available from:

<https://www.gov.uk/government/publications/human-papillomavirus-hpv-the-green-book-chapter-18a>

176. Ministry of Health. Human papillomavirus (HPV). In: Immunisation Handbook 2017 (2nd edn) [Internet]. Canberra; 2018. p. 243–76. Available from: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immshandbook-9-human-papillomavirus-mar18-v3.pdf>
177. Lee J, Mba-Jonas A, Murata, H. Review of safety, effectiveness and immunogenicity data to extend the current indications and usage of GARDASIL 9 to include men and women 27 through 45 years of age [Internet]. FDA; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/117054/download>
178. Revue Prescrire. Vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 après 26 ans (Gardasil). La Revue Prescrire. 2011 Jan;31(327):11.
179. Advisory Committee on Immunization Practices. Evidence to Recommendations for HPV Vaccination of Adults, Ages 27 through 45 years [Internet]. CDC. 2019 [cited 2019 Dec 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/HPV-adults-etr.html>
180. Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, et al. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Mar 25];144(6). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/144/6/e20191808>
181. Castle PE, Schmeler KM. HPV vaccination: for women of all ages? The Lancet. 2014 Dec 20;384(9961):2178–80.
182. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. J Natl Cancer Inst. 2013 Apr 3;105(7):469–74.
183. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ [Internet]. 2013 Apr 18 [cited 2020 Apr 13];346. Available from: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2032>
184. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. BMJ. 2014 Mar 4;348:g1458.
185. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis. 2011 Jan 1;11(1):39–44.
186. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2007 Jun 30;369(9580):2161–70.

187. Huang T, Liu Y, Li Y, Liao Y, Shou Q, Zheng M, et al. Evaluation on the persistence of anti-HPV immune responses to the quadrivalent HPV vaccine in Chinese females and males: Up to 3.5 years of follow-up. *Vaccine*. 2018 Mar 7;36(11):1368–74.
188. Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine*. 2019 Jun 12;37(27):3617–24.
189. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014 Mar 4;348:g1458.
190. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009 Dec;85(7):499–502.
191. European Medicines Agency. Résumé EPAR à l'intention du public: Gardasil 9 [Internet]. 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_fr.pdf
192. Fedson DS. Measuring protection: efficacy versus effectiveness. *Dev Biol Stand*. 1998;95:195–201.
193. Mesure de l'efficacité vaccinale [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Mesure-de-l-efficacite-vaccinale>
194. EUCTR2018-004662-33-SE. HPV vaccine after treatment for cervical pre-invasive disease. [HttpwwwwhointrialsearchTrial2aspxTrialIDEUCTR2018-004662-33-SE](http://www.who.int/trials/search/Trial2.aspx?trialID=EUCTR2018-004662-33-SE) [Internet]. 2020 Feb 29 [cited 2020 Apr 24]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02068457/full>
195. Adjuvant VACCination against HPV in surgical treatment of CIN lesions, a Randomised Controlled Trial [Internet]. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.trialregister.nl/trial/7938>
196. Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA): A Trial Protocol. *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e190819.
197. Effectiveness Study of Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines to Prevent Recurrence of Genital Warts - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Oct 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750202>
198. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine to Prevent Relapses of Genital Warts After Initial Therapeutic Response - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Oct 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03296397>
199. Salmerón J, Torres-Ibarra L, Bosch X, Cuzick J, Lörincz A, Wheeler CM, et al. HPV vaccination impact on a cervical cancer screening program: methods of the FASTER-Tlalpan Study in Mexico. *Salud Pública México*. 2016 Mar 9;58(2):211–9.

200. Efficacy, Immunogenicity and Safety of V503 in Chinese Women Aged 20-45 Years (V503-023) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Oct 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03998254>
201. Transmission Reduction and Prevention With HPV Vaccination (TRAP-HPV) Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01824537>
202. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2020 May 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3069063/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans

ANNEXES

Annexe n°1: GRILLE PRISMA

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (<i>PICOS</i> [®]).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, <i>PICOS</i> , durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : <i>PICOS</i> , sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
RÉSULTATS			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
DISCUSSION			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
FINANCEMENT			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

Annexe n°2: GRILLE R-AMSTAR

R – AMSTAR* – ÉVALUATION DE LA QUALITE DES REVUES SYSTEMATIQUES

*AMSTAR révisé

AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

Comment fonctionne la liste de contrôle R-AMSTAR?

La liste comporte, dans la colonne gauche, 11 questions sur la qualité de la revue. En fonction des critères présentés dans la colonne droite, attribuer à chaque question un score de 1 à 4. La somme des scores constitue le score de qualité global de la revue systématique.

Éléments AMSTAR

1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?

La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.

Critères

- A. Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance
- B. Description des critères d'inclusion
- C. Question de recherche bien ciblée (critères PICO)

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Explication A. :

Il doit être dit explicitement que le protocole a été publié ou inscrit, par exemple dans PROSPERO, registre de revues systématiques prospectif et multinational accessible en ligne.
C. La question renferme les critères PICO, soit Population, Intervention (ou exposition), Comparateur (ou témoins) et Résultats (Outcomes).

Score :

Commentaire :

2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?

Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Données extraites par au moins deux personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)</p> <p>B. Énoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends</p> <p>C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?

Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées.</p> <p>B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués.</p> <p>C. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée.</p> <p>D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.</p> <p>E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p> <p><i>Explication E. :</i> La recherche manuelle consiste à repérer les revues très pertinentes et à faire une recherche à la main, page par page, de leur contenu afin de relever d'éventuelles études admissibles.</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?

Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication.</p> <p>B. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.</p> <p>C. « Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits » ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport.</p> <p>D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 ou 4 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?

Une liste des études incluses et exclues doit être fournie.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les études incluses doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas.</p> <p>B. Les études exclues doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément.</p> <p>C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire.</p> <p>D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1</p> <p><i>Explication :</i> Les études exclues sont celles qui, après avoir été sérieusement prises en considération sur la foi du titre et (ou) du résumé, ont été rejetées après lecture du corps du texte.</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
--	-------------------------------------

6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?

Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.</p> <p>B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées.</p> <p>C. L'information fournie semble complète et exacte.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?

Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée); pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les méthodes a priori sont indiquées.</p> <p>B. La qualité scientifique des études incluses semble valable.</p> <p>C. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération.</p> <p>D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1</p> <p><i>Explications D. :</i> Un outil d'évaluation de la preuve est un instrument qui sert à établir le niveau de preuve. Ex. : l'outil GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>).</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?

Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.</p> <p>B. La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations.</p> <p>C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique.</p> <p>D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?

Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou I^2 , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable?).

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.</p> <p>B. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables.</p> <p>C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études.</p> <p>D. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.</p> <p>E. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?

Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d'Egger, par exemple).

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir</p> <p>B. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple)</p> <p>C. Tests statistiques (test de régression d'Egger, par exemple)</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
--	-------------------------------------

11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?

Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Présentation des sources de soutien</p> <p>B. Absence de conflit d'intérêts – On est ici dans la subjectivité; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu.</p> <p>C. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les principales études incluses</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

Score de qualité maximal : 44

Score de qualité :

Annexe n°3: GRILLE AGREE-II

DOMAINE 1 : CHAMP ET OBJECTIFS						
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.						
1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
<i>Commentaires</i>						
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.						
1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
<i>Commentaires</i>						
3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.						
1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

DOMAINE 2 : PARTICIPATION DES GROUPES CONCERNÉS						
4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.						
1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
<i>Commentaires</i>						
5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.						
1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
<i>Commentaires</i>						
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.						
1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION (suite)

10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION (suite)

13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

DOMAINE 4 : CLARTÉ ET PRÉSENTATION

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

DOMAINE 5. APPLICABILITÉ

18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinés.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

DOMAINE 6 : INDÉPENDANCE ÉDITORIALE

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

Commentaires

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

ÉVALUATION GÉNÉRALE DE LA RPC

Choisissez, pour chacune des questions suivantes, la réponse qui correspond le mieux à la RPC évaluée :

1. Évaluez la qualité générale de la RPC.

1 De très mauvaise qualité	2	3	4	5	6	7 D'excellente qualité
---	----------	----------	----------	----------	----------	-------------------------------------

2. Je recommanderais l'utilisation de la RPC.

Oui	
Oui, avec certaines modifications.	
Non	

Annexe n°4: GRILLE STROBE

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.

	Item N°	Recommandation
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE (suite).

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps <i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés <i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

*Indiquer l'information séparément pour les cas et les témoins dans les études cas-témoins et, le cas échéant, pour les groupes exposés et non-exposés dans les études de cohorte et les études transversales.

Remarque : Un article d'élaboration et d'explication traite chaque item de la liste de contrôle et indique le cadre méthodologique de référence accompagné d'exemples publiés dont la rédaction est claire. La liste de contrôle STROBE s'utilise mieux à l'aide de cet article (disponible gratuitement sur les sites Web de PLoS Medicine - <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine - <http://www.annals.org/>, et Epidemiology - <http://www.epidem.com/>).

Annexe n°5: ÉCHELLE DE JADAD

Table A1 Jadad scale for reporting randomized controlled trials.

Item	Maximum points	Description	Examples
Randomization	2	1 point if randomization is mentioned	"The patients were randomly assigned into two groups"
		1 additional point if the method of randomization is appropriate	The randomization was accomplished using a computer-generated random number list, coin toss or well-shuffled envelopes
		Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate (minimum 0)	The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week
Blinding	2	1 point if blinding is mentioned	"The trial was conducted in a double-blind fashion"
		1 additional point if the method of blinding is appropriate	Use of identical tablets or injectables, identical vials Use of tablets with similar looks but different taste
		Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate (minimum 0)	Incomplete masking
An account of all patients	1	The fate of all patients in the trial is known. If there are no data the reason is stated	"There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol"

SERMENT D'HYPPOCRATE

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

La vaccination anti-papillomavirus des femmes adultes: Une revue de littérature

Introduction:

Le papillomavirus humain est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Plusieurs vaccins anti-HPV sont recommandés pour la vaccination des adolescentes, mais le taux de couverture vaccinale en France est très faible et des nombreuses jeunes femmes adultes ne sont pas immunisées : faudrait-il leur proposer un rattrapage vaccinal après l'âge de 20 ans ?

Méthodologie:

Revue de littérature rédigée en suivant les lignes directrices l'outil PRISMA et réalisée en interrogeant les bases des données PubMed, Cochrane, BDSP, PDQ Evidence et EPPI, les sites des autorités sanitaire et des organisations de santé françaises, européennes, canadiens, étasuniens, néozélandaises, australiennes et internationales, le catalogue SUDOC et les revues médicales Prescrire et Exercer . Sélection des documents publiés entre 2006 et 2019 et analyse à l'aide de plusieurs grilles d'évaluation (Jadad, AGREE-II, R-AMSTAR)

Résultats:

106 documents ont été inclus, dont 38 essais cliniques randomisés contrôlés, 30 études observationnelles, 7 revues de littérature et méta-analyses et 7 recommandations pour la pratique clinique.

Tous les vaccins anti-HPV ont une excellente immunogénicité et innocuité chez les femmes âgées de plus de 20 ans, ainsi qu'une très bonne efficacité contre les infections HPV persistantes et les lésions bénignes et malignes associées, bien qu'elle soit généralement plus faible que chez les adolescentes.

Le profil de sécurité général est très rassurant: absence des effets secondaires graves comme les maladies à médiation auto-immune, la maladie thrombo-embolique ou des risques materno-fœtaux en cas d'administration par inadvertance avant ou pendant la grossesse.

La réponse immune est soutenue dans le temps et des modélisations suggèrent qu'elle restera présente pour au moins 20 ans, même chez les femmes d'âge moyen. Une vaccination en « prévention secondaire » après la prise en charge des lésions cervicales semble réduire le risque de récurrence.

Conclusions:

La vaccination anti-HPV devrait être abordée avec toute femme adulte non- ou incomplètement vaccinée, car la plupart d'entre eux auront un bénéfice au moins partiel à la suite de l'immunisation.

Mots-clés: vaccination, HPV, femme, papillomavirus, adulte