Revues Générales
HPV

Effets secondaires des vaccins HPV : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : Depuis l'introduction de la vaccination anti-HPV (HPV, *human papillomavirus*), en 2007, 80 millions de doses ont été injectées dans le monde et 4 millions en France. La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (> 80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans 20 à 30 % des cas. Ils sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal.

La fréquence de survenue d'EIS (effets indésirables sévères) n'est pas influencée par la vaccination. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV. Malgré l'efficacité et la tolérance remarquable de la vaccination anti-HPV, elle fait malheureusement l'objet de rumeurs négatives qui empêchent sa diffusion et l'obtention d'une couverture vaccinale efficace en termes de santé publique dans plusieurs pays.

→ **F. AUBIN, J. MOREAU, F. PELLETIER**
Université de Franche-Comté, EA3181 et Centre Hospitalier Universitaire, Service de Dermatologie, BESANÇON.

Compte tenu de la prévalence de l'infection HPV (*human papillomavirus*) chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et de leur bonne réponse immunitaire, les adolescentes, avant le début de leur activité sexuelle, sont la cible privilégiée de la vaccination anti-HPV. Les HPV 16 et 18 ont été privilégiés, car ces HPV à haut risque sont responsables de plus de 70 % des cancers du col dans les pays occidentaux. Deux vaccins sont sur le marché depuis 2006. Le quadrivalent Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) est dirigé contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. Il protège donc à la fois du cancer du col de l'utérus et des condylomes. Le vaccin bivalent Cervarix® (GlaxoSmithKline) est dirigé uniquement contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Le schéma de vaccination comporte 3 injections intramusculaires. Pour les 2 vaccins, l'efficacité vaccinale est proche de 100 %.

Les vaccins induisent une immunité humorale stable et durable, avec près de 10 ans de recul. Elle est supérieure à celle obtenue après infection naturelle. La nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée à ce jour, mais elle semble peu probable. Enfin, un vaccin nonavalent (avec 9 valences oncogéniques) va être prochainement commercialisé et pourra diminuer le risque de cancer de plus de 90 % et le risque de lésion précancéreuse de près de 80 % [1].

Le calendrier vaccinal

Le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, recommande depuis 2013 que la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus. Une nouvelle étude [2] suggère même l'efficacité préventive d'une seule dose de vaccin [3-5].

Revues Générales
HPV

Impact de la vaccination anti-HPV

L'efficacité vaccinale des 2 vaccins (Cervarix® et Gardasil®) est proche de 100 % pour la prévention des dysplasies et cancers cervicaux, et pour la prévention des condylomes (Gardasil®). Plus de 110 pays recommandent cette vaccination. En Australie, la campagne de vaccination contre les HPV a débuté en avril 2007, et propose gratuitement le vaccin aux jeunes filles et femmes âgées de 12 à 26 ans. La couverture vaccinale atteint 70 %. Plusieurs études observationnelles ont montré une quasi-disparition des verrues génitales chez les femmes vaccinées, 4 ans après le début de la vaccination tétravalente. Une diminution quasi complète des condylomes était également constatée chez les hommes hétérosexuels de moins de 21 ans non vaccinés, témoignant d'une diminution du réservoir viral chez leurs partenaires. Si l'impact réel de la vaccination sur le cancer du col utérin n'est pas encore connu, une étude récente a déjà montré une forte diminution (38 %) de la prévalence des dysplasies cervicales de haut grade chez les jeunes femmes vaccinées [6]. L'impact de cette vaccination reste encore sous-estimé puisqu'il semble aussi que la grande majorité des cancers de l'anus et certains cancers de l'oropharynx seront aussi potentiellement prévenus.

Tolérance

1. Avant la mise sur le marché

Les effets secondaires [7, 8] de la vaccination anti-HPV ont déjà été étudiés dans les différents essais réalisés avant la mise sur le marché du vaccin. Les réactions aux sites d'injection (érythème, papule, plaque urticarienne, œdème, douleur) ainsi que les signes généraux (fièvre, nausées, céphalées, vertiges) étaient significativement plus fréquents que dans le groupe placebo. En revanche, il n'existait pas de différence significative pour les effets indésirables sévères (EIS) ou les décès (< 0,1 %) entre les 2 groupes de patientes ayant reçu le vaccin ou le placebo [9].

2. Après la mise sur le marché

Depuis la mise sur le marché des vaccins anti-HPV, de nombreux systèmes de surveillance des effets secondaires ont été mis en place dans différents pays (Australie, Canada, USA, etc.), ainsi qu'au niveau européen (EudraVigilance) et mondial (OMS). La fréquence des réactions aux sites d'injection est confirmée, en particulier la douleur, dont l'incidence variait entre 83 et 93 % dans les essais randomisés [8]. Les effets généraux les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et l'asthénie, notamment chez les jeunes filles les plus âgées par rapport aux préadolescentes. En ce qui concerne le déclenchement de malaises syncopaux, leur prévalence est similaire à celle observée avec les autres vaccinations, et une simple surveillance des patientes pendant 15 min après l'injection est recommandée [10].

>>> Effets secondaires sévères (EIS)

Deux études [11,12] ont observé une incidence d'EIS de 7 %, sans pouvoir toutefois établir de relation causale avec la vaccination anti-HPV. Dans une étude de cohorte de 200 000 jeunes femmes, dont 44 000 avaient reçu les 3 injections du vaccin, il n'était pas mis en évidence de EIS particulier lié à la vaccination [13]. Parmi les EIS rapportés, les accidents veineux thromboemboliques étaient associés à d'autres facteurs de risque. En ce qui concerne le syndrome de Guillain-Barré, les données collectées par le Centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies (*Center for Disease Control and Prevention*) indiquaient que le nombre de cas déclarés après la vaccination anti-HPV n'excédait pas le nombre de cas attendus dans la population générale. Dans une étude rétrospective conduite à partir de 600 000 doses de vaccin administrées, les auteurs [10] ne retrouvaient pas d'association significative entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré. De même, plusieurs autres études n'ont pas retrouvé de liens entre la vaccination et l'induction de manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires (lupus érythémateux systémique, diabète de type 1, syndrome de Raynaud, maladie de Behçet, thyroïdite, purpura thrombopénique idiopathique, sclérose en plaques). Un risque plus faible de sclérose en plaques a même été mis en évidence (OR [odds ratio] = 0,3 ; IC 95 % = 0,1-0,9) après vaccination quadrivalente dans une étude française cas-témoins [14]. Néanmoins, des poussées de lupus érythémateux systémique ont été décrites après vaccination anti-HPV [15].

>>> Décès

Les taux de décès des femmes vaccinées (< 0,06 %) sont similaires à ceux observés dans les groupes de femmes contôles (0,07 %). Les cas de décès rapportés après vaccination ont été attribués à d'autres causes de mortalité préexistantes [7, 12, 16].

>>> Tolérance de la vaccination anti-HPV chez les hommes

Les réactions aux sites de vaccination semblent moins fréquentes que chez les femmes, en particulier la douleur. La fréquence des EIS était également similaire entre les hommes vaccinés et non vaccinés. De même, la prévalence des manifestations auto-immunes post-vaccinales était similaire à celle observée dans la population masculine générale [7].

>>> Tolérance de la vaccination anti-HPV chez les patients infectés par le VIH

Comme pour les hommes, il existe peu d'études et le recul est faible. Cependant, il ne semble pas exister de risque plus

élevé que chez les femmes immunocompétentes vaccinées [7]. La vaccination préventive anti-HPV est donc recommandée chez les patients immunodéprimés ou avant immunosuppression.

En France

Un bilan des effets indésirables notifiés avec les 2 vaccins anti-VPH a été présenté à la Commission nationale de pharmacovigilance le 22 novembre 2011. Ce bilan, qui inclut les cas de grossesses exposées à la vaccination, rapporte environ 1 700 notifications pour plus de 4 millions de doses délivrées destinées à vacciner plus de 1,5 million de jeunes filles ou jeunes femmes. Près de 82 % des notifications concernaient des effets indésirables connus, transitoires et bénins. En outre, les résultats préliminaires de l'étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes, conduite par l'Afssaps à partir des données de l'Assurance maladie, ne montrent pas d'augmentation des cas d'affections auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non-vaccinées. Compte tenu de ces données, l'Afssaps a confirmé le rapport bénéfice/risque favorable pour cette vaccination. Ces conclusions concordent avec l'avis du Haut Conseil de la santé publique publié le 21 octobre 2011.

Rumeurs sur la vaccination anti-HPV

Malgré l'efficacité et la tolérance remarquable de la vaccination anti-HPV, celle-ci fait l'objet de rumeurs négatives [7] qui empêchent sa diffusion et l'obtention d'une couverture vaccinale efficace en termes de santé publique dans plusieurs pays (France, Colombie, Espagne, Angleterre, Japon). En France, la couverture vaccinale n'était que de 42 % à la fin décembre 2009. Au cours des derniers mois, la progression de la vaccination anti-HPV a fortement ralenti en raison d'une controverse médiatique alimentée par les craintes sur les effets secondaires. Elle n'était que de 38 % en 2013 chez les jeunes filles de 20 ans et de 16 % à l'âge de 16 ans. La couverture vaccinale en France doit donc encore être améliorée si l'on veut espérer une prévention des lésions génitales induites par les HPV [17-19].

POINTS **FORTS**

- Les vaccins anti-HPV bi- et tétravalents sont très efficaces et bien tolérés.
- Les réactions aux sites d'injection sont très fréquentes, en particulier la douleur.
- La fréquence de survenue d'effets indésirables sévères (EIS) est similaire à celle observée dans les groupes contrôles.
- Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV.

Conclusion

Depuis l'introduction de la vaccination anti-VPH en 2007, 80 millions de doses ont été injectées dans le monde et 4 millions en France. La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (> 80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans 20 à 30 % des cas. Ils sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal. La fréquence de survenue d'EIS n'est pas influencée par la vaccination. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV. Les difficultés du message de prophylaxie sont aujourd'hui multiples et complexifient le discours. Cela est lié à l'âge même de la cible, les adolescentes étant peu réceptives aux notions de cancer et de prévention du fait d'un sentiment d'immortalité. Ce message intègre aussi des repères parfois "tabous" pour les parents, tels que la sexualité de leurs chers bambins. En outre, la polémique actuelle et la communication parfois mal expliquée des différentes grippes et de leur prophylaxie ajoutent certainement au trouble. Il faut donc poursuivre la promotion de cette vaccination dans le cadre des recommandations françaises pour améliorer la couverture vaccinale de la population et son observance, afin que l'impact direct de cette prophylaxie bénéficie au plus grand nombre [19]. Un plan de rénovation de la politique vaccinale a d'ailleurs été lancé le 12 janvier 2016 par la ministre de la Santé afin d'améliorer la couverture vaccinale.

Bibliographie

1. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J *et al.* Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*, 2015;15:453.
2. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR *et al.* Costa Rica Vaccine Trial and PATRICIA study groups. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol*, 2015;16:775-786.
3. Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol*, 2015;16:e206-e216.
4. Mayor S. One dose of HPV vaccine could prevent most cervical cancers, studies show. *BMJ*, 2015;350:h3198.
5. Brotherton JM. Could one dose of bivalent HPV vaccine prevent cervical cancer? *Lancet Oncol*, 2015;16:739-740.

Revues Générales
HPV

6. Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther*, 2014;36:17-23.
7. Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf,* 2015;14:697-712.
8. Lu B, Kumar A, Castellsagué X *et al.* Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2011;11:13.
9. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM *et al.* Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine*, 2009;27:7270-7281.
10. Gee J, Naleway A, Shui I *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, 2011;29:8279-8284.
11. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY *et al.* Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:1255-1261.
12. Harris T, Williams DM, Fediurek J *et al.* Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*, 2014;32:1061-1066.
13. Klein NP, Hansen J, Chao C *et al.* Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012;166: 1140-1148.
14. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B. PGRx-AID Study Group. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 2014;275:398-408.
15. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A *et al.* Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2013;32:1301-1307.
16. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009;302:750-757.
17. Aubin F. Vaccination contre le papillomavirus humain: état des lieux. *Ann Dermatol Venereol*, 2012 :139:339-343.
18. Judlin P, Jacquard AC, Carcopino X *et al.* Potential impact of human papillomavirus vaccine on the incidence of genital warts in French women (EFFICAE study): A multicentric observational study. *Sex Health*, 2015, doi:10.1071/SH14218. [Epub ahead of print]
19. Riethmuller D. [HP vaccines: the current disorder and the absolute necessity of returning to basics]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2011;40:385-386.

F. Aubin a déclaré recevoir des honoraires de Sanofi Pasteur MSD pour des activités de consultant et de recherche clinique.
J. Moreau et F. Pelletier ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.