

**Suivi national des effets indésirables
du vaccin papillomavirus humain
Gardasil®**

**Commission nationale de pharmacovigilance
22 novembre 2011**

Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux

Résumé

Le vaccin HPV tétravalent Gardasil® est commercialisé en France depuis fin 2006 et fait l'objet d'un suivi national, dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) national, qui complète un PGR européen.

Effets indésirables : 1672 cas d'effets indésirables ont été notifiés, dont 352 cas graves (21 %) depuis la commercialisation jusqu'au 20 septembre 2011. Les classes d'effets les plus fréquents sont des réactions au site d'administration (20,6 %), suivis d'effets du système nerveux (19,4 %) et d'effets cutanés (14,6 %). Les effets les plus fréquents étaient fièvre, douleur au point d'injection, malaise, céphalées, urticaire.

Cent vingt huit cas de maladies possiblement auto-immunes ont été notifiés.

Le cumul des ventes est estimé à doses de vaccin. Le taux de notification (tous effets confondus) est donc de 38 pour 100 000 doses de vaccin distribuées, le taux de notification des effets graves est de 8 pour 100 000 doses de vaccin.

Ce bilan est proche des données publiées dans d'autres pays et ne fait pas apparaître de signal particulier.

| | |
|--|---|
| Nom commercial | Gardasil® |
| DCI | Vaccin papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 et 18, recombinant, adsorbé |
| ATC | J07BM01 |
| Composition | Protéine L1* de HPV de types 6, 11, 16 et 18 *Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 225 µg) comme adjuvant. <i>Excipients</i> : chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, eau ppi. |
| Forme pharmaceutique | - suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles, avec dispositif de protection de l'aiguille <i>Date de commercialisation :</i> 23/11/2006 <i>Date d'arrêt de commercialisation :</i> 13/11/2008 - suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles <i>Date de commercialisation :</i> 07/11/2007 |
| Classe pharmacologique | vaccin viral |
| Procédure d'enregistrement | AMM européenne centralisée rapporteur/co-rapporteur : Suède/France |
| Titulaire de l'AMM | Sanofi Pasteur MSD |
| Avis de la Commission de la Transparence | 18/04/2007 SMR important ASMR modéré (III) |

Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction | 3 |
| 1. Vaccins HPV : caractéristiques, schéma vaccinal, recommandations vaccinales | |
| 2. Rappels | |
| 2.1. Effets indésirables au cours des essais cliniques | |
| 2.2. Plans de gestion des risques | |
| 2.3. Modifications du RCP et/ou de la notice patient | |
| Méthodes | 5 |
| 1. Notification spontanée | |
| 2. Chiffres de vente et estimation du taux de notification | |
| 3. Données de la littérature | |
| Résultats | 6 |
| 1. Notification spontanée | 6 |
| 1.1. Nombre de cas | |
| 1.2. Caractéristiques des malades | |
| 1.3. Répartition par système-organe (SOC) de l'effet indésirable principal | |
| 1.4. Répartition par effet indésirable (PT) les plus fréquents | |
| 1.5. Rang d'injection | |
| 1.6. Evolution | |
| 1.7. Effets indésirables graves | |
| 1.7.1. Répartition par système-organe (SOC) | |
| 1.7.2. Répartition par effet indésirable (PT) | |
| 1.7.3. Décès | |
| 1.8. Effets d'intérêt particulier | |
| 1.8.1. Affections auto-immunes | |
| 1.8.2. Autres effets | |
| 2. Chiffres de ventes, données d'utilisation et estimation de taux de notification | 14 |
| 3. Données de la littérature | 19 |
| Discussion | 23 |
| Références bibliographiques | 26 |

Introduction

Environ 120 types de papillomavirus humain (HPV) ont été identifiés ; 40 d'entre eux ont un tropisme génital préférentiel et une vingtaine, dits « à haut risque oncogène », sont associés à des cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus (1). Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV à haut risque oncogène et sont estimés responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus (2) ; les HPV dits « à faible risque oncogène » sont eux à l'origine de verrues génitales : les types 6 et 11 sont responsables d'environ 90 % des condylomes.

1. Vaccins HPV : caractéristiques, schéma vaccinal, recommandations vaccinales

Deux vaccins HPV sont disponibles en France : un vaccin quadrivalent (Gardasil®) et un vaccin bivalent (Cervarix®) ; il s'agit de vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsidite sous forme de pseudo-particules virales entraînant une réponse humorale.

Gardasil® est indiqué en prévention des maladies provoquées par les HPV de type 6, 11, 16 et 18 : cancers du col de l'utérus, lésions génitales pré-cancéreuses (col de l'utérus, vulve et vagin) et verrues génitales externes. Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées par voie intramusculaire, à 0, 2, 6 mois.

La vaccination contre les infections à HPV est recommandée en France pour toutes les jeunes filles âgées de 14 ans, afin de les immuniser avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV. Le Comité technique des vaccinations du Haut Conseil de la santé publique (CTV/HCSP), dans un avis du 14 décembre 2007, recommandait préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent (3) ; dans un avis du 17 décembre 2010, le CTV/HCSP ne recommande plus l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent (4).

Une mesure de rattrapage est prévue et le vaccin est également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. La vaccination contre les infections à HPV ne se substitue pas au dépistage des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention. A partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes, vaccinées ou non, doivent continuer à bénéficier du dépistage (un frottis cervico-utérin tous les trois ans après deux frottis initiaux normaux à un an d'intervalle).

2. Rappels

2.1. Effets indésirables au cours des essais cliniques

Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Gardasil® a été évalué sur plus de 11 000 sujets ; les réactions les plus fréquemment rapportées (chez plus d'un sujet sur 10) étaient : céphalées et réactions au site d'injection (érythème, douleur et gonflement) (5-12).

2.2. Plans de gestion des risques

2.2.1. Plan de gestion des risques européen

Le plan de gestion des risques (PGR) européen (13) prévoyait, lors de l'autorisation de mise sur le marché, l'obtention de données complémentaires sur :

- la vaccination pendant la grossesse
 - . par un registre grossesse, sur une base volontaire, aux Etats Unis et en France
 - . par une étude observationnelle aux Etats Unis (recueil des issues de grossesse exposées)
 - . un registre national norvégien
- l'émergence éventuelle de souches non vaccinales qui remplaceraient les souches vaccinales : données analysées à partir du registre nordique des cancers
- la durée de protection et la nécessité éventuelle d'un rappel, à partir
 - . du registre nordique des cancers, par une étude longitudinale de l'immunogénicité et de l'efficacité,
 - . de l'*Adolescent Sentinel Cohort Study* : immunogénicité et efficacité à partir du 16^e anniversaire
- l'identification de signaux, à partir de
 - . une étude observationnelle aux Etats Unis, menée sur la base de données du Kaiser Permanente en Caroline du Nord et Caroline du Sud
 - . une étude à long terme à partir du registre nordique des cancers
 - . une étude à long terme chez l'adolescent (*Adolescent Extension Study*)

2.2.2. Plan de gestion des risques français

Le vaccin Gardasil® est commercialisé en France depuis le 23 novembre 2006. En complément du PGR européen, un PGR national a été mis en place, comportant notamment un suivi des effets indésirables : transmission des données sur les effets indésirables par le fabricant, rédaction par le fabricant de rapports de sécurité réguliers, communication des données de ventes et de prescription et organisation de téléconférences téléphoniques pour faire des points. Le PGR national comprend aussi :

- un suivi du registre national des grossesses confié au centre de pharmacovigilance de Lyon ;
- la réalisation avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés d'une étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes entrant dans le cadre des Affections de Longue Durée sur l'ensemble de la population cible recommandée par le HCSP, jeunes filles et femmes, vaccinées ou non et affiliées au régime général de l'assurance maladie ;
- la participation d'un groupe national référent mis en place par l'Afssaps, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé notamment, si nécessaire, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être notifiés au réseau national des centres de pharmacovigilance et aux laboratoires et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin.

Par ailleurs, une étude a également été demandée par les autorités françaises sur 8 maladies auto-immunes, secondairement intégrée dans le PGR européen. Cette étude est menée dans le programme PGRx, pour les deux vaccins, bi-et quadrivalent.

Trois bilans du plan de gestion des risques européen et national ont été publiés par l'Afssaps : en juillet 2008, septembre 2009 et juillet 2011 (15-17).

Jusqu'à décembre 2010, près de de doses ont été délivrées. On estime qu'environ 1,5 millions de jeunes filles ont été vaccinées. Selon une étude de l'Institut de Veille Sanitaire (18), parmi les filles nées entre 1991 et 1994 qui ont eu une première dose remboursée avant octobre 2008, 76 % avaient reçu les trois doses début 2009. Les

données d'utilisation disponibles indiquent que 92 % des prescriptions sont réalisées aux âges recommandés, dont plus de la moitié chez des jeunes filles âgées de 15 ans ou moins. En décembre 2010, 70 % des prescriptions concernaient des jeunes filles de moins de 17 ans.

2.3. Modifications du résumé des caractéristiques du produit et/ou de la notice patient depuis l'autorisation de mise sur le marché

Seules sont mentionnées ici les modifications portant sur les Effets indésirables (4.8.) et/ou les Mises en garde et précautions d'emploi (4.4.) (20)

- juillet 2007, ajout en 4.8. de : syncope, étourdissement, nausées, vomissements, réactions allergiques, notamment anaphylactiques / anaphylactoïdes, bronchospasme, urticaire
- juillet 2008, ajout en 4.8. de : syndrome de Guillain-Barré, adénopathie et céphalées
- octobre 2008, ajout en 4.8. de : arthralgies, myalgies, asthénie, malaise ; ajout des syncopes en 4.4.
- mars 2009, ajout en 4.8 de : syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques
- mai 2009, ajout en 4.8. de : frissons
- mai 2010, ajout en 4.8. de : purpura thrombopénique. La survenue d'encéphalomyélite aiguë disséminée (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) a été discutée mais non ajoutée.

Méthodes

1. Notification spontanée

1.1. Cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Analyse de tous les cas enregistrés dans la BNPV depuis la date de commercialisation jusqu'au 31 décembre 2010, avec mise à jour pour les cas enregistrés au 20 septembre 2011, pour tous les cas d'effet indésirable où le vaccin a été codé « suspect ». Une recherche de doublons a été faite, ainsi qu'un nettoyage de la base ; détermination d'un effet indésirable principal pour tous les dossiers pour lesquels il y avait plus d'un effet indésirable codé ; recodage de certains effets indésirables lorsque cela a été jugé pertinent pour éviter une « dilution » des effets indésirables due à l'arborescence MedDRA (par exemple : *Malaise lié à une vaccination (SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures)* recodé en *Malaise (SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration)* ; codage de certains effets indésirables simplement mentionnés dans le résumé (par exemple : ajout du terme MedDRA *Mouvements cloniques* dans les observations de syncope avec mouvements tonico-cloniques).

1.2. Cas du laboratoire (Sanofi Pasteur MSD)

Le laboratoire nous a transmis les données de notification spontanée au 31 décembre 2010, avec mise à jour pour les cas enregistrés au 20 septembre 2011, au format Excel® avec les effets indésirables (EI) codés au niveau LLT (*Low Level Terms*) ; les SOC (*System Organ Class*) pour l'EI codé en premier et considéré comme l'effet indésirable

principal pour l'analyse. Les fiches CIOMS des cas graves ont également été transmises. Une identification des doublons avec les cas de la BNPV a été faite (tous les cas du laboratoire n'étant pas forcément identifiés avec le n° d'enregistrement dans la BNPV). Les cas non médicalement confirmés ainsi que les expositions au cours de la grossesse et les cas de mésusage sans effet indésirable (exemples : *Expired vaccine used* ou *Incorrect storage of the drug*) n'ont pas été inclus dans l'analyse.

1.3. Pour tous les cas

Tous les EI ont été transcodés en PT (*Preferred Terms*) ; les données ont été saisies sur FileMaker® Pro 10.0v3 et l'analyse descriptive a été faite sur SAS® 9.1.

Pour chaque cas, l'effet codé en 1^{ère} position a été considéré comme l'effet indésirable principal pour le rattachement à un système organe.

Les PT évocateurs d'une atteinte auto-immune ont été identifiés et les cas concernés ont été revus, sans tenir compte de la gravité codée. Compte tenu de la structure de la classification MedDRA, dans une option maximaliste, la recherche de termes pouvant évoquer des signes auto-immuns a été la plus large possible, afin de ne pas laisser de côté des cas (par exemple, les cas avec présence d'ACAN ont été pris en compte avec les cas de lupus).

2. Chiffres de ventes et estimation du taux de notification

Les chiffres de ventes sont ceux fournis par le laboratoire. Les données de remboursement du vaccin par l'assurance maladie ont également été consultées sur le site de l'assurance maladie.

Le dénominateur est exprimé en doses de vaccins, nombre le plus juste disponible puisque provenant des ventes.

On peut également estimer un dénominateur en nombre de vaccinées, mais il s'agit d'extrapolation partir de l'estimation de la couverture vaccinale (53), conduisant à une plus grande imprécision.

3. Données de la littérature

Recherche d'articles de langue anglaise dans la base bibliographique Medline avec les mots-clés (*MeSH*) : *Papillomavirus vaccines* et *Adverse effects*.

Résultats

1. Notification spontanée

1.1. Nombre de cas

Un total de 362 cas correspondait aux critères de recherche dans la BNPV ; 7 cas ont été exclus (1,9 %) :

- 3 doublons

- 1 cas de convulsions dans le cadre d'une tentative de suicide au tramadol et aténolol initialement attribué au Gardasil®,

- 1 cas de vaccination postérieure à la date de survenue de l'effet indésirable,

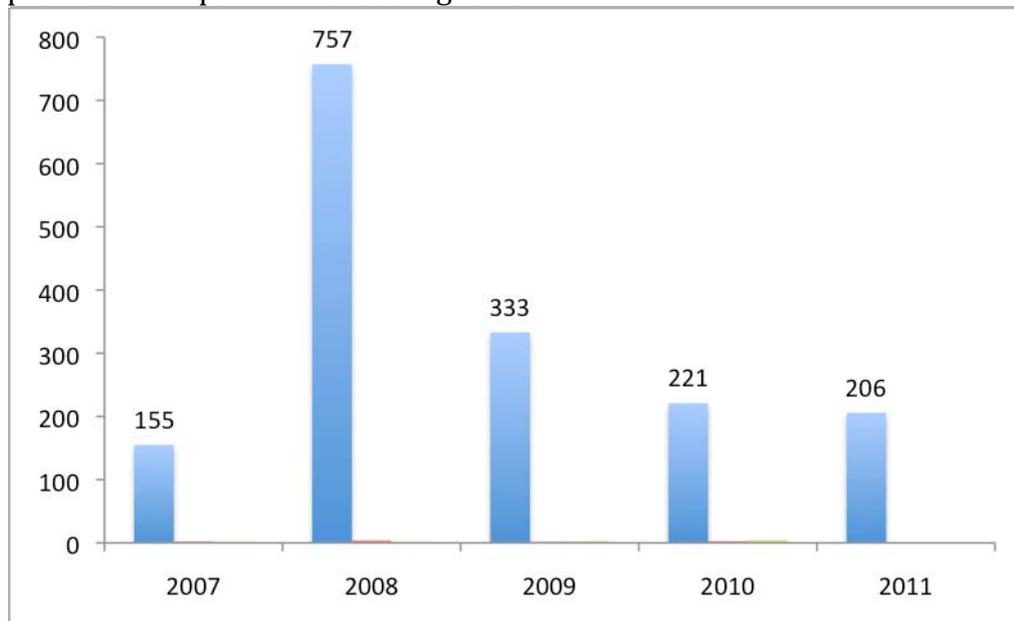
- 2 cas non médicalement confirmés.

Un total de 2029 cas a été envoyé par le laboratoire ; 712 cas ont été exclus (35,1 %) :

- 278 cas de mésusage sans effet indésirable,
- 303 doublons avec les cas de la BNPV,
- 91 cas d'exposition avant ou pendant la grossesse,
- 39 cas non médicalement confirmés,
- 1 cas de la littérature.

(Parmi les cas non retenus du laboratoire, certains étaient codés en « grave » : 7 cas non médicalement confirmés, 4 cas provenant des centres et dédoublés par le laboratoire, 15 cas dans le SOC *Affections gravidiques*, 2 autres cas Grossesse, 9 cas graves dans le SOC *Actes médicaux et chirurgicaux*, avec comme PT *Avortement* ou *Episiotomie*.)

Au total, 1672 cas d'effets indésirables ont été retenus : 355 notifiés aux centres de pharmacovigilance (21,2 %) et 1317 au laboratoire (78,8 %). Le nombre de cas notifiés par année est présenté sur la Figure 1.



2011 : jusqu'au 20/09/2011

Figure 1. Distribution des notifications par année

1.2. Caractéristiques des malades

Sexe : 1668 femmes (99,8 %) ; 1 homme (0,1 %) ; inconnu dans 3 cas (0,2 %).

Age : moyen 17,1 ans, médian 16 ans, extrêmes 11-53 ans ; âge inconnu dans 182 cas (10,9 %).

Dans 219 cas (14,7 %), les filles vaccinées avaient 14 ans au moment de l'effet indésirable ; dans 481 cas (32,3 %), elles avaient 14 ou 15 ans.

L'homme, vacciné par erreur, avait 46 ans.

1.3. Répartition par système organe (SOC) de l'effet indésirable principal

Les données sont présentées dans le Tableau I.

| SOC | EIP non grave n (%) | EIP grave n (%) | total EIP n (%) |
|--|------------------------|--------------------|--------------------|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 316 (23,94) | 28 (7,95) | 344 (20,57) |
| Affections du système nerveux | 210 (15,91) | 115 (32,67) | 325 (19,44) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | 215 (16,29) | 29 (8,24) | 244 (14,59) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 117 (8,86) | 33 (9,38) | 150 (8,97) |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 95 (7,20) | 9 (2,56) | 104 (6,22) |
| Infections et infestations | 80 (6,06) | 18 (5,11) | 98 (5,86) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 66 (5,00) | 25 (7,10) | 91 (5,44) |
| Affections gastro-intestinales | 62 (4,70) | 18 (5,11) | 80 (4,78) |
| Affections du système immunitaire | 39 (2,95) | 11 (3,13) | 50 (2,99) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 26 (1,97) | 9 (2,56) | 35 (2,09) |
| Investigations | 23 (1,74) | 1 (0,28) | 24 (1,44) |
| Affections oculaires | 11 (0,83) | 8 (2,27) | 19 (1,14) |
| Affections vasculaires | 11 (0,83) | 5 (1,42) | 16 (0,96) |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 13 (0,98) | 2 (0,57) | 15 (0,90) |
| Affections psychiatriques | 10 (0,76) | 3 (0,85) | 13 (0,78) |
| Affections endocriniennes | 5 (0,38) | 8 (2,27) | 13 (0,78) |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | 1 (0,08) | 11 (3,13) | 12 (0,72) |
| Affections hépatobiliaires | 6 (0,45) | 3 (0,85) | 9 (0,54) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 4 (0,30) | 4 (1,14) | 8 (0,48) |
| Affections du rein et des voies urinaires | 3 (0,23) | 4 (1,14) | 7 (0,42) |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 3 (0,23) | 4 (1,14) | 7 (0,42) |
| Affections cardiaques | 2 (0,15) | 3 (0,85) | 5 (0,30) |
| Caractéristiques socio-environnementales | 1 (0,08) | 1 (0,28) | 2 (0,12) |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | 1 (0,08) | - | 1 (0,06) |
| Total | 1320 (100) | 352 (100) | 1672 (100) |

EIP : effet indésirable principal

Tableau I - Distribution par SOC de l'effet indésirable principal

1.4. Répartition par effet indésirable (PT)

Au total, pour les 1672 cas, 4615 effets indésirables ont été codés (plusieurs effets pouvant être codés pour un même cas). Les effets les plus fréquents sont présentés dans le Tableau II.

| Nom (PT) | Fréquence | Pourcentage |
|--|-----------|-------------|
| Fièvre | 155 | 3,36 |
| Douleur au point d'injection | 149 | 3,23 |
| Malaise | 135 | 2,93 |
| Céphalée | 130 | 2,82 |
| Urticaire | 122 | 2,64 |
| Nausées | 116 | 2,51 |
| Perte de conscience | 110 | 2,38 |
| Syncope | 95 | 2,06 |
| Asthénie | 86 | 1,86 |
| Erreur de voie d'administration médicamenteuse | 85 | 1,84 |
| Lymphadénopathie | 82 | 1,78 |
| Vomissement | 80 | 1,73 |
| Myalgie | 78 | 1,69 |
| Fatigue | 77 | 1,67 |
| Présyncope | 75 | 1,63 |
| Arthralgie | 74 | 1,60 |
| Prurit | 67 | 1,45 |
| Dysplasie du col utérin | 66 | 1,43 |
| Douleur abdominale | 63 | 1,37 |
| Extrémités douloureuses | 63 | 1,37 |

Tableau II - Vingt premiers effets indésirables notifiés

1.5. Rang d'injection

Dans 801 cas, les effets notifiés sont survenus après la 1^{ère} injection (47,9 %), dans 432 cas (25,8 %) après la 2^{ème} injection, dans 261 cas (15,6 %) après la troisième injection ; dans 1 cas (0,1 %), l'effet est survenu après une 4^e injection (il y a eu une 1^{ère} injection, 2^e injection 1 an plus tard, 3^e injection 13 mois plus tard et 4^e injection 3 mois plus tard) ; la donnée est manquante dans 177 cas (10,6 %).

1.6. Evolution

L'évolution (pour l'effet indésirable principal) est la suivante :

- Guérison sans séquelles : 987 (59,0 %)
- Sujet non encore rétabli : 182 (10,9 %)
- Guérison en cours : 48 (2,9 %)
- Guérison avec séquelles : 13 (0,8 %)
- Décès : 2 (0,1 %)
- Inconnue : 440 (26,3 %)

1.7. Effets indésirables graves

Il y a eu 352 cas graves notifiés, soit 21 % (et 1 320 cas non graves, soit 79 %).

1.7.1 Répartition par système-organe (SOC)

La répartition des effets graves par SOC est présentée dans le Tableau III.

| SOC | Fréquence | Pourcentage |
|--|-----------|-------------|
| Affections du système nerveux | 115 | 32,67 |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | 33 | 9,38 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | 29 | 8,24 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 28 | 7,95 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 25 | 7,10 |
| Infections et infestations | 18 | 5,11 |
| Affections gastro-intestinales | 18 | 5,11 |
| Affections du système immunitaire | 11 | 3,13 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | 11 | 3,13 |
| Affections des organes de reproduction et du sein | 9 | 2,56 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 9 | 2,56 |
| Affections endocriniennes | 8 | 2,27 |
| Affections oculaires | 8 | 2,27 |
| Affections vasculaires | 5 | 1,42 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 4 | 1,14 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 4 | 1,14 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 4 | 1,14 |
| Affections cardiaques | 3 | 0,85 |
| Affections hépatobiliaires | 3 | 0,85 |
| Affections psychiatriques | 3 | 0,85 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | 2 | 0,57 |
| Caractéristiques socio-environnementales | 1 | 0,28 |
| Investigations | 1 | 0,28 |
| Total | 352 | 100 |

Tableau III - Distribution des cas graves par SOC

1.7.2 Répartition par effet indésirable (PT)

Les effets indésirables graves les plus fréquents (n>1) par système-organe étaient :

- *Affections du système nerveux* : syncope (n=19), sclérose en plaques (n=10), perte de conscience (n=7), convulsion (n=6), névrite optique (n=6), céphalée (n=5), encéphalomyélite aiguë disséminée (n=4), épilepsie (n=5), poussée de sclérose en plaques (n=4), présyncope (n=4), syndrome de Guillain-Barré (n=4), démyélinisation (n=3), migraine (n=3), polyneuropathie (n=3), convulsion grand mal (n=2), parésie (n=2), petit mal épileptique (n=2)
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : arthralgie (n=8), polyarthrite rhumatoïde (n=4), arthrite (n=3), myosite (n=3), polyarthrite (n=3), dorsalgie (n=2), myalgie (n=2)
- *Affections de la peau* : urticaire (n=7), érythème noueux (n=4), angioœdème (n=2)
- *Troubles généraux* : malaise (n=8), fièvre (n=5), douleur (n=3), œdèmes périphériques (n=2)

- *Affections hématologiques et du système lymphatique*: thrombopénie (n=7), lymphadénite (n=5), purpura thrombopénique idiopathique (n=3), agranulocytose (n=2), lymphadénopathie (n=2), purpura thrombocytopénique (n=2)
 - *Infections*: pyélonéphrite (n=2)
 - *Affections gastro-intestinales*: maladie de Crohn (n=6), colite ulcéreuse (n=4), douleur abdominale (n=2)
 - *Tumeurs*: carcinome du col de l'utérus de stade 0 (n=2)
 - *Affections du système immunitaire*: hypersensibilité (n=3), trouble auto-immun (n=2)
 - *Affections respiratoires*: crise d'asthme (n=2), embolie pulmonaire (n=2)
 - *Affections des organes de reproduction*: dysplasie du col utérin (n=5), aménorrhée (n=2)
 - *Affections endocriniennes*: thyroïdite (n=5)
 - *Affections oculaires*: neuropathie optique (n=3)
 - *Affections vasculaires*: vasculite (n=2)
 - *Affections métaboliques*: diabète sucré de type 1 (n=3)
 - *Lésions, intoxications*: lésion de la tête (n=2)
- Pour les autres SOC, aucun effectif n'est supérieur à 1.

1.7.3. Décès

Deux cas de décès ont été notifiés :

- : jeune femme de 20 ans, ATCD : souffle cardiaque dans l'enfance, urticaire au froid, asthénie, épuisement et suivi psychiatrique depuis quelques mois. Malaise puis arrêt cardiorespiratoire 7 jours après la 2^e injection (depuis 5 jours, température à 38°C, crachats, dyspnée, un malaise dans un magasin). La veille consulte médecin traitant : tachycardie, tremblements, malaise le soir. NFS normale. Le soir du décès, peu après la prise de buspirone (prescrite la veille), malaise avec pauses respiratoires, sans dyspnée, puis arrêt cardiorespiratoire ; massage cardiaque pendant 30 à 40 min avant arrivée SMUR : intubation, adrénaline, choc électrique externe et reprise activité cardiaque sinusale puis ACFA. Puis défaillance multiviscérale malgré réanimation.

A l'autopsie, « remplacement adipeux étendu du myocarde ventriculaire droit avec discrète fibrose. Ces lésions constituent les critères d'une myocardiopathie ventriculaire arythmogène dans une forme adipeuse prédominante ». Poumons, foie, reins avec lésions de nécrose en rapport avec le bas débit mais sans spécificité ; pancréas normal

- : jeune femme de 18 ans, terrain : tabagisme actif, contraception orale, obésité morbide ; 2^{ème} injection du vaccin le 21/04/2008, mort subite le 16/07/2008. Une rupture d'anévrisme a été évoquée ; aucune cause n'a été retrouvée à l'autopsie.

Dans le 1^{er} cas, une autre cause (dysplasie ventriculaire droite arythmogène) est probablement à l'origine du décès ; dans le second cas, le délai entre la vaccination et le décès est très peu en faveur d'un rôle du vaccin.

1.8. Effets d'intérêt particulier

1.8.1. Affections auto-immunes

Note : l'informativité des cas est très variable : certains sont très succincts avec un diagnostic de maladie auto-immune évoqué mais non confirmé (aucun bilan ou bilan incomplet ou résultats du bilan non disponibles) ; d'autres cas ont un bilan très complet et le diagnostic de maladie auto-

immune est confirmé. Cela ne préjuge en rien de la réalité ou non de la maladie, mais simplement des données qui ont été communiquées par le notificateur ou qui ont pu être obtenues ultérieurement.

Dans tous les cas, il est difficile de se prononcer sur un éventuel lien causal, puisque ces maladies peuvent survenir en l'absence de toute vaccination et n'ont rien de pathognomonique d'une vaccination ou d'un médicament en général.

Si l'on ne peut affirmer qu'il existe un lien causal, on ne peut certainement pas l'exclure.

L'ensemble des notifications de cas de maladies possiblement auto-immunes est présenté dans le Tableau IV. Les cas sont présentés en Annexe I.

| Maladies | Nombre de cas notifiés |
|--|------------------------|
| Affections démyélinisantes centrales et périphériques | 43 |
| Encéphalomyélite, encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), | 5 |
| démyélinisation, SEP, poussée de SEP | 17 |
| encéphalite | 1 |
| myélite | 1 |
| névrite optique, névrite optique rétro-bulbaire | 9 |
| polyradiculonévrite | 4 |
| neuropathie | 2 |
| syndrome de Guillain Barré | 4 |
| Purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie auto-immune | 14 |
| Diabète de type 1 | 3 |
| Thyroïdite auto-immune¹ | 8 |
| Dermatomyosite, myosite, polymyosite² | 5 |
| Anémie hémolytique auto-immune³ | 2 |
| Polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite⁴ | 11 |
| Lupus érythémateux systémique, ACAN⁵ | 8 |
| Vascularite | 7 |
| Maladies inflammatoires de l'intestin | 12 |
| maladie de Crohn | 6 |
| rectocolite hémorragique | 6 |
| Autres (maladies possiblement auto-immunes ou signes pouvant accompagner des maladies auto-immunes)⁶ | 15 |
| Total | 128 |

ADEM : acute disseminated encephalomyelitis ; SEP : sclérose en plaques ; ACAN : anticorps antinucléaires

1 : plus 3 cas d'hypothyroïdie sans précision ; 2 : dont 3 myosites, 1 dermatomyosite, 1 polymyosite ; 3 : dont un syndrome d'Evans ; 4 : plus 11 cas d'arthrite, 1 périarthrite, 1 spondylarthropathie, 1 spondylarthrite ankylosante, 1 polyarthralgies ; 5 : plus un lupus engelure ; 6 : 10 cas d'érythème noueux, 1 maladie de Behçet, 1 néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, 2 cas de troubles auto-immuns sans précision, 1 cas de déficit immunitaire sans précision

Tableau IV – Synthèse des cas notifiés de maladies auto-immunes ou possiblement auto-immunes

L'âge moyen pour ces cas est de 17,5 ans, l'âge médian de 17 ans (extrêmes 13-26 ans). Il y avait 12 sujets de 14 ans ou moins (1 fille de 13 ans), soit 10 %. Il y avait 33 sujets de 15 ans ou moins (27,7 %) (9 données manquantes, 7 %).

L'évolution (pour l'effet principal) se répartit de la manière suivante :

Sujet non encore rétabli : 34 (26,6 %)

Guérison sans séquelles : 31 (24,2 %)

Guérison en cours : 11 (8,6 %)

Guérison avec séquelles : 8 (6,3 %)

Inconnue : 44 (34,4 %)

Quarante cinq cas (35,2 %) sont survenus après la 1^{ère} injection, 36 (28,1 %) après la 2^e injection, 26 (20,3 %) après la 3^e injection ; 1 cas (0,8 %) est survenu après une 4^e injection ; données manquantes : 20 (15,6 %).

Sept cas (5,5 %) ont été notifiés en 2007, 53 (41,4 %) en 2008, 36 (28,1 %) en 2009, 12 (9,4 %) en 2010 et 20 (15,6 %) en 2011.

Gravité : 111 de ces cas (86,7 %) ont été codés « graves », 17 ont été codés en non graves (13,3 %).

Parmi les cas d'affection démyélinisante (voir résumé des cas en Annexe), on peut noter :

- 4 cas d'encéphalomyélite aiguë démyélinisante (ADEM) et un cas codé encéphalomyélite. Le délai d'apparition était respectivement de quelques jours (bilan complet, pas d'étiologie retrouvée), 8 jours (bilan complet, pas d'étiologie retrouvée), 40 jours (notification succincte ; PT *Encéphalomyélite*), moins de 2 mois (IgM à *Mycoplasma pneumoniae*) et 4 mois (pas d'étiologie retrouvée).

- parmi les cas de SEP ou poussée de SEP (n=17), le délai d'apparition, quand il est connu (n=12), va de 4 jours à 6 mois. Dans 10 cas, il est inférieur à 8 semaines ; dans 2 cas, le délai d'apparition est supérieur à 8 semaines (4,5 mois et 6 mois). Le délai n'est pas précisé dans 5 cas. Dans deux cas, le diagnostic de SEP était déjà connu avant et il s'agit d'une poussée après la vaccination ; dans deux cas il y a un épisode clinique antérieur à la vaccination évoquant une atteinte démyélinisante. Deux dossiers sont très succincts et inexploitable (âge inconnu, délai d'apparition, pas de description de l'effet). Les 11 autres cas sont *a priori* des 1^{ers} épisodes cliniques (mais deux cas avec des images à l'IRM évoquant des lésions anciennes), dont 4 cas avec diagnostic confirmé par l'évolution ultérieure (dans les données disponibles).

- pour les cas de névrite optique, le délai d'apparition, quand il est connu (n= 8) est inférieur ou égal à 6 semaines dans 7 cas et supérieur dans 1 cas (5 mois). Le délai n'est pas précisé dans 1 cas.

(Le délai pris en considération est celui des premiers signes cliniques.)

1.8.2. Autres effets

Quelques effets d'intérêt particulier sont décrits ici, soit en raison de leur fréquence et/ou gravité, soit en raison de cas récents décrits dans la littérature :

- adénopathies (regroupement des PT *Douleur d'un ganglion lymphatique, Lymphadénopathie, Lymphadénite, Lymphangite, Trouble lymphatique*) : 90 cas, dont 53 où il s'agit de l'effet principal ; 7 cas ont été codés en effet grave.

- syncopes et malaises (regroupement des PT *Malaise, Syncope, Présyncope, Perte de conscience, Lésion de la tête, Chute, Contusion, Lésion*) : 191 cas où il s'agit de l'effet principal ; 43 cas ont été codés en effet grave.

- événements thrombo-emboliques : 10 cas.

Dans 6 cas, il y avait une contraception orale estroprogestative ou une association éthinylestradiol (EE)-cyprotérone. Dans un cas, il y avait une mutation du facteur II (avec antécédents familiaux de phlébites). En dehors d'un cas d'hypertrichose, aucune

de ces malades n'avait d'antécédent personnel notable.

: F. 13 ans ; CIVD (effet principal) avec éosinophilie, compliquée de multiples thromboses (thrombose porte, de la veine mésentérique, de la veine splénique, embolie pulmonaire) 10 jours après Gardasil® (1^{ère} injection) et vaccin contre l'hépatite B (3^e injection).

: F. 19 ans ; embolie pulmonaire le lendemain de la vaccination (2^e ou plus probablement 3^e injection ?) ; contraception par (EE, gestodène) depuis quelques mois. Facteurs de coagulation normaux, bilan immunologique normal.

: F. âge non précisé ; phlébite (pas d'autre information)

: F. 17 ans ; embolie pulmonaire, environ 1 mois ½ après 1^{ère} injection. Traitement associé : (EE, cyprotérone) depuis quelques mois ; bilan normal.

: F. 19 ans ; phlébite, environ 3 semaines après 1^{ère} injection ; contraception orale par (EE, gestodène) ; tabac ; 2^e injection faite ultérieurement.

; F. 22 ans ; thrombose veineuse (veine ovarienne), environ 4 mois après la vaccination (rang non précisé) ; contraception par (EE, lévonorgestrel) depuis plus d'un an ; ATCD d'adénofibrome du sein et d'ablation d'un kyste ovarien D (date non précisée)

: F. 15 ans ; accident vasculaire cérébral ischémique environ 1 mois ½ après 2^e injection Gardasil®, après une soirée avec consommation d'alcool, tabac, boissons énergisantes. Oblitération de plusieurs branches de l'artère sylvienne, en rapport avec thrombus fragmenté dans l'artère carotide droite ; bilan de thrombophilie normal ; Ac antinucléaires + 1/640, mouchetés ; bilan viral normal ; recherche opiécés, cocaïne, cannabinoïdes, amphétamines, GHB dans les urines négative.

: F.14 ans ; thrombophlébite du sinus longitudinal supérieur, du sinus latéral, avec œdème ; dans les jours suivants, régression et apparition infarctus veineux temporal ; ATCD familiaux : phlébites à répétition chez la grand-mère maternelle ; mutation homozygote du facteur II (mutation 20 210 A) ; traitement associé : spironolactone depuis environ 2 ans pour hypertrichose familiale (non ovarienne, non surrénalienne), (EE, cyprotérone) depuis quelques semaines pour hypertrichose et ménorragies.

: F. 19 ans ; thrombose ilio-fémorale bilatérale 3 jours après 2^e injection ; contraception orale par (EE, drospirénone) depuis 1 mois ½

: F. 15 ans ; thrombose cérébrale, 2 à 3 mois après la vaccination ; bilan de thrombophilie normal ;

A noter également :

- 1 cas de narcolepsie avec cataplexie chez une fille de 15 ans, également vaccinée par Pandemrix®
- 1 cas de myofasciite à macrophages

2. Chiffres de ventes, données d'utilisation et estimation de taux de notification

Chiffres de ventes

Les données de remboursement de l'assurance maladie et les données de vente fournies par le laboratoire sont présentées dans le Tableau V.

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 (août) | Total cumulé |
|---|------|------|------|------|------|-------------|--------------|
| Chiffres de vente ¹ | | | | | | | |
| Nombre de boîtes remboursées par le Régime Général ² | | | | | | | |

¹ source IMS NMNM ; ² nombres de boîtes de Gardasil® remboursées par le régime général de l'assurance maladie au cours des années 2007 à 2009 (Régime Général - hors Sections Locales Mutualistes - Métropole) (46)

Tableau V - chiffres de vente et données de remboursement

Les différences entre les chiffres de ventes (IMS) et le nombre de boîtes remboursées (CNAM TS), pour les années où ce dernier est disponible sont non négligeables (30 à 40 %), mais les données de l'assurance maladie ne concernent que la métropole et ne prennent pas en compte le régime étudiant.

A noter : un total de échantillons a été distribué jusqu'à août 2011.

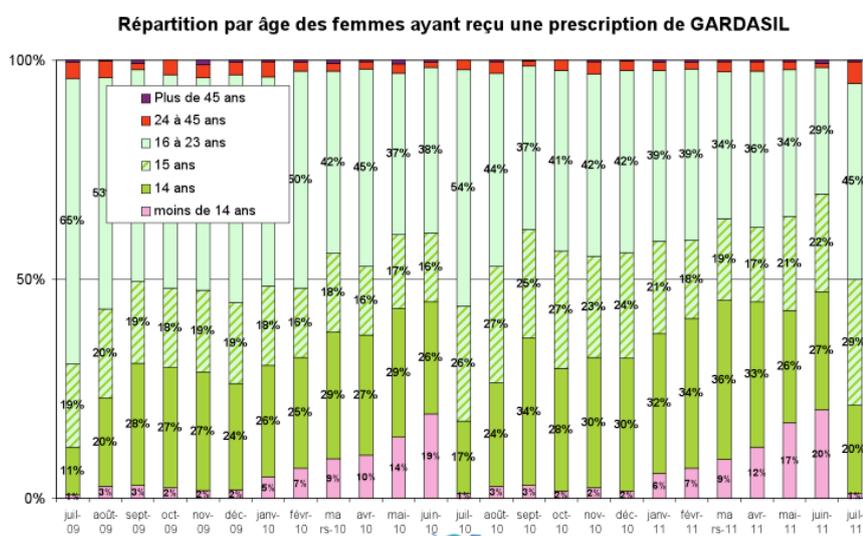
Le pic des ventes se situe en 2008-2009, avec un « rattrapage » dans cette période représentant probablement une part importante des vaccinations.

Données d'utilisation

Dans le cadre du suivi national, l'Affsaps a demandé notamment au laboratoire d'estimer la population vaccinée en fonction de l'âge.

Lors de la dernière téléconférence, le 29 septembre 2011, la diapositive ci-dessous a été présentée par le laboratoire, à partir des données Thales.

Les recommandations sont toujours respectées dans plus de 9 cas sur 10



Source: données Thales Juillet11

sanofi pasteur MSD
les vaccins pour la vie

3

On voit que la population cible de la recommandation vaccinale, c'est à dire les filles de 14 ans, ne représente, selon les estimations, qu'une partie de la population vaccinée. Même en élargissant la population-cible aux filles de 15 ans, le « rattrapage » serait non négligeable au cours de la période présentée, de juillet 2009 à juillet 2011 (alors que le vaccin est commercialisé depuis fin 2006). (Les paliers juin – juillet que l'on voit sur la figure correspondent à un calcul de l'âge à partir de l'année de naissance avec un an de plus arbitrairement en juillet.)

L'Institut de veille sanitaire a mené une étude, à partir de l'échantillon généraliste des

bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie, pour estimer la couverture vaccinale de plusieurs vaccins (53). Parmi ces vaccins figurait le vaccin HPV dans la tranche d'âge 14-17 ans, pour la période juillet 2007-juillet 2009. Parmi les filles âgées de 14 à 18 ans, 38,2% avaient commencé une vaccination en 2008. Parmi les filles de 14 ans (nées entre juillet 1993 et mai 1995), 21,1 % avaient reçu une 1^{ère} dose de vaccin. Parmi les filles nées entre 1991 et 1994 et qui ont eu une première dose remboursée avant le mois d'octobre 2008, 75,7 % avaient reçu trois doses au début de l'année 2009.

On peut estimer le dénominateur en nombre de femmes vaccinées avec au moins une dose.

En 2010 (Source INSEE, 1^{er} janvier 2010), il y avait 1 993 395 femmes de 15 à 19 ans et 1 993 335 femmes de 20 à 24 ans. En faisant l'hypothèse que la couverture vaccinale (38,2 %) serait identique dans ces 2 tranches d'âge (correspondant globalement à la population cible des recommandations en France, rattrapage inclus) à partir l'estimation faite à partir de l'EGB, on aurait donc 1 522 930 femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin Gardasil®, chiffre très proche de de femmes qui auraient été vaccinées en août 2011 depuis la commercialisation (données laboratoire).

Estimation du taux de notification

En tenant compte des 1672 cas d'effets indésirables notifiés depuis la commercialisation (jusqu'à septembre 2011) et de doses de vaccin distribuées (cumul jusqu'à août 2011), le taux de notification, tous effets indésirables confondus, est de 38 pour 100 000 doses de vaccin. Le taux de notification des effets graves est de 8 pour 100 000 doses de vaccin.

Pour les syncopes et malaises, le taux de notification estimé est de 4,3 pour 100 000 doses.

Pour les adénopathies, le taux de notification estimé est de 2 pour 100 000 doses.

Pour l'ensemble des cas de pathologies démyélinisantes (ADEM : 5 cas ; démyélinisation, SEP, poussée de SEP : 17 cas, encéphalite : 1 cas, myélite : 1 cas, névrite optique : 9 cas, polyradiculonévrite : 4 cas, neuropathie : 2 cas, syndrome de Guillain Barré : 4 cas), le taux de notification est de 0,97 pour 100 000 doses de vaccin.

Pour les cas de sclérose en plaques (SEP ou poussée de SEP), les 17 cas correspondent à un taux de notification de 0,38 cas pour 100 000 doses de vaccin.

Il est difficile d'estimer la sous-notification, probablement très variable selon les effets observés (effets graves ou non, effet de survenue immédiate ou retardée).

La très forte médiatisation de cas de sclérose en plaques survenus après vaccination contre l'hépatite B en France depuis près de 20 ans fait qu'il y a dans notre pays une attention particulière à toute pathologie démyélinisante survenant après vaccination, ce qui pourrait laisser supposer que pour les affections démyélinisantes, la sous-notification pourrait être moins importante que pour d'autres effets, notamment d'autres pathologies auto-immunes. Les affections démyélinisantes représentent, dans ce suivi national, un tiers de l'ensemble des cas notifiés de pathologie auto-immune.

Il ne semble pas justifié d'aller plus loin dans les extrapolations que l'on pourrait faire à partir de la notification spontanée, puisque des études mises en place dans le cadre des PGR , notamment 2 études menées en France, apportent des réponses bien plus fiables aux questions soulevées.

Estimation du taux d'incidence d'effets d'intérêts particuliers à partir d'autres sources

Plusieurs articles ont été récemment publiés, avec pour objectif d'estimer le nombre de cas attendus « par hasard » dans une population (45, 54), afin de pouvoir comparer à des cas notifiés après vaccination ; une étude menée au Royaume uni à partir de la GPRD avait pour objectif d'estimer l'incidence de la sclérose en plaques en fonction de l'âge et du sexe (54).

Une étude menée à partir de bases de données en Californie du Nord (45) a analysé les motifs d'hospitalisation, les consultations aux urgences et les consultations externes hospitalières pour différentes pathologies. Cette étude, menée avant la commercialisation des vaccins HPV a estimé le nombre de cas attendu de plusieurs maladies dans un délai de 6 semaines après une vaccination virtuelle, avec une couverture vaccinale estimée de 80 % :

chez l'adolescente (9-18 ans) de

- 1 hospitalisation pour sclérose en plaques ou névrite optique pour 100 000 femmes
- 2 hospitalisations pour lupus
- 4 hospitalisations pour pathologie thyroïdienne
- 4,5 hospitalisations pour maladies inflammatoire de l'intestin
- 12,8 consultations aux urgences pour diabète

chez la femme adulte (19-30 ans) de

- 3 hospitalisations pour sclérose en plaques ou névrite optique pour 100 000 femmes
- 7,8 hospitalisations pour lupus
- 8,8 hospitalisations pour maladie inflammatoire de l'intestin
- 71,8 hospitalisations pour pathologie thyroïdienne
- 17 consultations aux urgences pour diabète

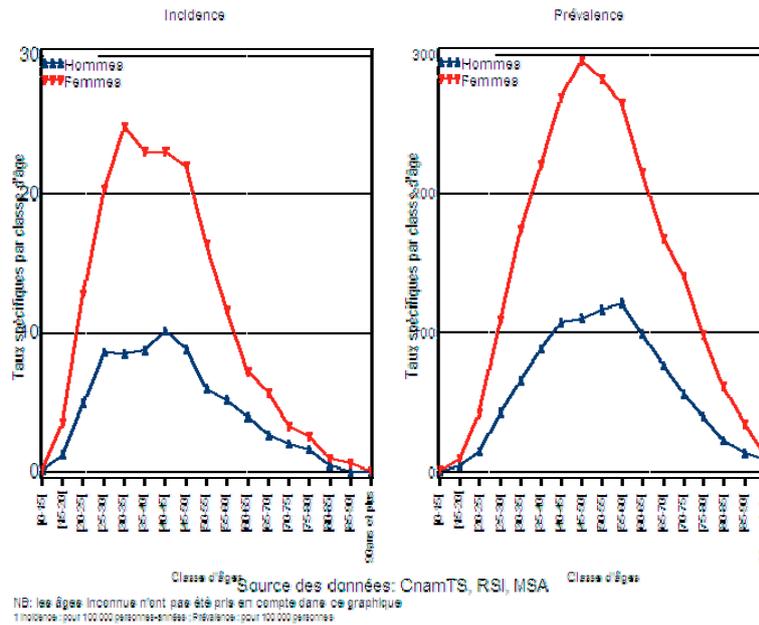
L'étude d'Alonso *et al* (54) sur le taux d'incidence de la sclérose en plaques au Royaume Uni, retrouve, ce qui est classique, une incidence plus élevée chez les femmes que chez les hommes, pour la période 1993-2000. Le taux d'incidence chez les femmes de 15-19 ans était de 0,89 pour 100 000 personnes-années et de 5,85 chez les femmes de 20-24 ans.

Black *et al* (55) ont fait une revue d'études menées dans différents pays pour tenter d'estimer le taux d'incidence de base de différents événements, en prévision des campagnes de vaccination menées en 2009 avec le vaccin contre la grippe A(H1N1)v. La polynévrite aiguë infectieuse ou post-infectieuse a un taux d'incidence de 1,24 pour 100 000 personnes-années chez les femmes de 18 à 44 ans en Finlande, de 1,57 chez les femmes de 18 à 44 ans au Royaume Uni, de 0,4 chez les femmes de 18 à 25 ans aux Etats Unis. Pour la névrite optique, le taux d'incidence est de 6,76 chez les femmes de 18 à 44 ans en Finlande. Les convulsions ont un taux d'incidence de 106,61 pour 100 000 personnes-années en Finlande, en France le taux d'incidence chez l'adulte (> 18 ans) est de 71,3. La thrombopénie auto-immune a un taux d'incidence de 0,19 en Finlande chez les 0-17 ans, de 0,23 chez les 18-44 ans ; au Royaume Uni, ce taux est de 37 chez les femmes de moins de 18 ans, de 3,8 pour les femmes de 18 à 64 ans ; aux Etats unis, ce taux est de 1,5 chez les femmes de 10 à 17 ans, de 3,3 chez les femmes de 18 à 25 ans.

En France, le taux d'incidence annuel de la sclérose en plaques est estimé entre 4 et 8,2 cas pour 100 000 habitants et le taux de prévalence, selon les études, entre 65 et 125 pour 100 000 habitants.

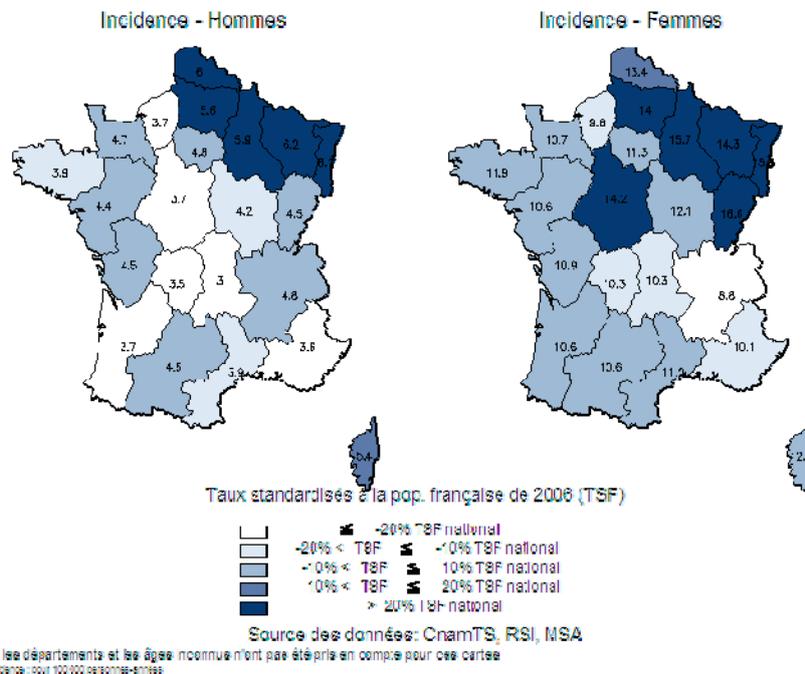
Une estimation récente de l'incidence et de la prévalence de la sclérose en plaques a été faite par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), à partir des données de l'affection de longue

durée (ALD) 25 (sclérose en plaques) des trois principaux régimes de l'assurance maladie (CNAM TS, RSI, MSA) en France.



La figure ci-dessus représente les taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) et de prévalence (pour 100 000 personne) par classe d'âge et sexe, en 2007 en France métropolitaine.

Cette étude retrouve le classique gradient sud-nord bien connu (taux d'incidence standardisé par structure d'âge, 2007 présenté sur la figure ci-dessous)



Pour les classes d'âge qui nous intéressent dans le cadre de la vaccination contre le papilloma virus, les estimations de l'InVS chez les femmes des taux spécifiques d'incidence et de prévalence sont, présentées ci-dessous (France métropolitaine, ALD 25, 2007).

| Age (ans) | [0-15[| [15-20[| [20-25[| [25-30[|
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------------------|
| Incidence [IC95 %] | 0,1 [-0,0-0,1] | 3,5 [2,7-4,4] | 12,8 [11,2-14,4] | 20,3 [18,3-22,3] |
| Prévalence [IC95 %] | 0,3 [0,1-0,4] | 8,8 [7,5-10,2] | 41,8 [39,0-44,7] | 108,9 [104,3-113,5] |

Incidence : pour 100 000 personnes-années ; prévalence : pour 100 000 personnes

Source : *InVS*

L'étude de cohorte menée sur les affections de longue durée (ALD) à partir des données du SNIIRAM, prévue dans le PGR français, a été récemment présentée (Service de l'Evaluation et de la Surveillance du Risque, Afssaps ; données non encore publiées). L'étude permet de décrire l'utilisation des vaccins HPV chez 1 083 978 jeunes femmes vaccinées (et identification de 4 660 575 jeunes femmes non vaccinées). L'analyse pour estimer l'incidence de neuf maladies auto-immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, autres affections démyélinisantes centrales, polyarthrite rhumatoïde séropositive, autres polyarthrites, polyarthrite juvénile, lupus érythémateux systémique, dermatomyosite, purpura thrombopénique idiopathique) est une comparaison de cohortes exposées / non exposées des filles nées entre 1992 et 1996, avec un suivi de 3 ans. Les analyses principales sont le calcul du taux d'incidence des nouvelles ALD des maladies sélectionnées et la comparaison des taux de survie sans une des maladies auto-immunes étudiées. Des analyses de sensibilité ont également été faites. Les résultats concernent 600 087 filles vaccinées et 1 174 535 filles non vaccinées. Il n'y a pas de différence entre les groupes vaccinées et non vaccinées en ce qui concerne le taux d'incidence des maladies auto-immunes étudiées (2,14 pour 10 000 chez les vaccinées, 2,06 pour 10 000 personnes-années chez les non vaccinées) ou le taux de survie sans une des maladies auto-immunes étudiées. Ces données doivent être complétées dans les semaines qui viennent par des données d'hospitalisation (PMSI).

L'étude PGRx, dont les résultats préliminaires ne montreraient pas d'augmentation du risque de 8 maladies auto-immunes, sera présentée lors de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance.

3. Données de la littérature

Les cas d'effets indésirables ou les séries de cas ainsi que l'analyse de données de notification spontanée ont été pris en compte pour cette revue des données de la littérature (non exhaustive).

- *Démyélinisations aiguës centrales*

- cinq cas d'épisode démyélinisant (multifocal ou atypique), dans les 21 jours suivant l'administration du vaccin HPV quadrivalent (21) ; parmi ces cinq malades, quatre avaient déjà présenté des signes évocateurs d'un premier épisode démyélinisant antérieur à la vaccination (diagnostic de sclérose en plaques posé par la suite) ;

- un cas d'encéphalopathie aiguë démyélinisante chez une jeune femme de 20 ans, sans antécédents, 28 jours après la seconde administration du vaccin HPV quadrivalent (22) : signes d'hypertension intracrânienne, convulsions, troubles du comportement ; évolution sur plusieurs mois avec amélioration partielle après administrations répétées de corticoïdes ; à l'IRM, œdème cérébral, lésions multifocales de la substance blanche et

microhémorragies ;

- deux cas de maladies démyélinisantes (23, 24) : un cas chez une jeune femme de 19 ans, sans antécédents, un mois après la 2^{ème} injection du vaccin HPV quadrivalent, avec des signes à l'IRM à un an en faveur d'une sclérose en plaques ; un second cas chez une jeune femme de 18 ans, 6 semaines après une première administration du vaccin HPV quadrivalent : névrite optique bilatérale avec, à l'IRM, des lésions de la substance blanche évocatrices d'une maladie démyélinisante ; trois semaines environ avant la vaccination HPV, apparition de troubles sensoriels (notion d'accident de voiture récent, sans traumatisme crânien) et vaccination anti-méningococcique.

- un cas espagnol d'encéphalomyélite aiguë démyélinisante (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*)(25) : jeune femme de 17 ans, sans antécédent pertinent autre qu'une atteinte du trijumeau par le virus VZV à l'âge de 5 ans avec varicelle diffuse. Troubles visuels apparus 2 mois après la 2^{nde} injection de vaccin HPV. A l'examen : hémianopsie. Bilan très complet normal (NFS plaquettes, coagulation, bilan thyroïdien, recherche anticorps, sérologies virales, LCR), sauf ACAN 1/80^e et présence IgG et IgM pour *Mycoplasma* (2nd prélèvement négatif). Nombreuses lésions à l'IRM cérébrale (IRM médullaire normale). Sous corticoïdes, amélioration rapide en 1 semaine. IRM de contrôle 2 mois plus tard : nette amélioration des lésions et pas de nouvelle lésion.

- un cas autrichien d'ADEM (26) : jeune femme de 15 ans sans antécédents ; signes survenus 23 jours après la vaccination HPV (sommolence, nystagmus, tétraparésie modérée, signes pyramidaux bilatéraux, avec lésions multiples à l'IRM cérébrale et médullaire. Bilan complet négatif. Evolution favorable en 3 semaines sous corticoïdes.

• *Purpura thrombopénique immunologique* (27) (cas : purpura et thrombopénie à 17 000/mm³ avec présence d'auto-anticorps antiplaquettes chez une jeune fille de 16 ans, trois mois environ après la 2^{ème} injection du vaccin HPV quadrivalent ; évolution favorable sous corticothérapie.

• *Lipo-atrophie* (28) : deux cas de lipoatrophie au site d'injection du vaccin HPV quadrivalent chez des femmes de 23 et 25 ans, ayant reçu les trois injections du vaccin en intramusculaire.

• *Myocardite* (29) : choc cardiogénique d'évolution fatale chez une jeune fille de 17 ans, premiers signes apparus une semaine après administration du vaccin HPV (vaccin non précisé) ; à l'autopsie, lésions évocatrices d'une myocardite fulminante lymphocytaire.

• *Erythème polymorphe* : lésions cutanées et biopsie en faveur d'un érythème polymorphe, chez une jeune femme de 19 ans, 10 jours après le premier rappel du vaccin HPV quadrivalent ; évolution favorable en une semaine sous corticoïde et antihistaminique ; récurrence de quelques lésions après la 3^{ème} injection d'évolution spontanément favorable (30). Un autre cas (31) est survenu chez une jeune femme de 19 ans, 10 jours après la 2^{nde} injection avec lésions palmo-plantaires ; sérologies HSV 1 et HSV2 négatives.

• *Syndrome opsoclonus myoclonus* (32) : apparition brutale de troubles du comportement chez une enfant de 11 ans, deux semaines après l'administration du vaccin HPV quadrivalent, puis un mois plus tard, de mouvements anormaux des globes oculaires ; 4 jours après la 2^e injection (vaccination anti-méningococcique concomitante), aggravation des mouvements anormaux des globes oculaires, puis survenue de myoclonies prédominant aux membres supérieurs ; régression quasi complète du syndrome opsoclonus myoclonus en une dizaine de mois (pas d'efficacité des immunoglobulines IV).

- *Choroïdite* (33) : perte d'acuité visuelle bilatérale chez une jeune fille de 17 ans, trois semaines après une première injection du vaccin HPV quadrivalent ; aspect de choroïdite ampigineuse au fond d'œil et à l'angiographie à la fluorescéine ; évolution favorable en trois mois sous corticothérapie.
- *Pancréatite* (34) : pancréatite aiguë œdémateuse, non nécrotique, avec amylasémie à 22 N et lipasémie à 21 N, diagnostiquée chez une femme de 26 ans 4 jours après une première injection du vaccin HPV (vaccin non précisé) ; évolution favorable en 10 jours.
- *Syndrome de Parsonage-Turner* (35) : chez une jeune femme de 19 ans, d'apparition brutale un mois après la deuxième injection du vaccin HPV quadrivalent dans le deltoïde ; 8 mois après la survenue des premiers signes, amélioration de la mobilité de l'épaule, mais persistance d'une douleur importante nécessitant l'administration d'antalgiques ; la dernière injection du vaccin a été réalisée dans le grand fessier, sans problème particulier.
- *Hépatite auto-immune* (36) : hépatite auto-immune de type 2 avec ictère, hépatosplénomégalie, titre élevé d'AC anti-réticulum endoplasmique (anti-LKM), hypergammaglobulinémie et augmentation de IgG sériques, chez une fille de 14 ans, diagnostiquée 36 jours après une injection du vaccin HPV bivalent ; traitement par prednisone 2 mg/kg et évolution favorable en 4 semaines, diminution de la posologie à 2,5 mg/j.
- Syndrome de tachycardie orthostatique (POTS, *postural tachycardia syndrome*) (37) : chez une jeune femme de 20 ans, survenu 2 semaines après la vaccination, avec asthénie, sensations d'étourdissement, nausées, anorexie ; pas de contexte infectieux. Perte de 10 kg en 3 mois ; bilan infectieux, consultation psychiatrique ; examens cardiologique, rhumatologique, endocrinien normaux. Confirmation du diagnostic : fréquence cardiaque de 72/min à 140/min, sans hypotension orthostatique mais avec mauvaise tolérance de l'orthostatisme. Evolution non précisée. Les auteurs suggèrent le rôle de l'immunité dans 14 % des cas avec présence d'anticorps contre le récepteur ganglionnaire de l'acétylcholine. Ils suggèrent également que les syncopes sont un des effets les plus fréquents décrits avec le vaccin HPV (8,2 pour 100 000 doses) et qu'un certain nombre pourraient être des POTS. (*Remarque : le tableau décrit dans cet article est totalement différent des syncopes survenant généralement dans les secondes ou minutes qui suivent l'injection*)
- Bilan de pharmacovigilance du programme VAERS aux Etats Unis (*Vaccines Adverse Event Reporting System*) sur 2,5 années de commercialisation du vaccin quadrivalent (38). Aux Etats-Unis, la vaccination HPV est recommandée chez les filles de 11 et 12 ans, avec rattrapage jusqu'à 26 ans. Parmi les 12 424 cas d'événements indésirables notifiés, 6,2 % étaient graves (dont 32 décès). Le taux de notification, tous événements indésirables confondus, était de 53,9 pour 100 000 doses de vaccins distribuées. Les taux de notification étaient de 7,5 pour 100 000 doses pour les syncopes, de 0,2 pour les événements thrombo-emboliques, les maladies auto-immunes et les syndromes de Guillain-Barré, de 0,1 pour les chocs anaphylactiques et les décès. Deux signaux, portant sur les syncopes et les événements thrombo-emboliques, ont été détectés par deux méthodes de génération de signaux (*proportional reporting ratios* et *empirical Bayesian geometric mean methods*). Les données actualisées ont été mises en ligne (septembre 2011) sur le site des *Centres for Disease Control and prevention* (39). Rien de bien nouveau ne figure dans ce bilan très synthétique, sauf la mise à jour du nombre de décès notifiés : 71 notifications au 15

septembre 2011, dont 34 confirmées.

- Revue de la littérature sur les vaccins et les maladies auto-immunes, avec un focus sur le vaccin HPV (40), pour lequel on retrouverait surtout diabète de type 1, maladies inflammatoires intestinales, lupus et vascularite.

- *Syndrome de Guillain-Barré* (41) : description des cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) après administration du vaccin HPV quadrivalent notifiés au VAERS entre 2006 et 2009 ; comparaison du taux de notification de SGB pour le vaccin HPV quadrivalent et d'autres vaccins (méningite, grippe). Au total, 69 cas de SGB sur la période d'étude, survenus dans les 6 semaines suivant la vaccination HPV dans 70 % des cas pour lesquels cette donnée était renseignée, avec une fréquence de survenue maximale dans les deux semaines suivant la vaccination. Administration concomitante d'un autre vaccin dans 32 % des cas ; 17 % des malades ont gardé des séquelles ; aucun décès. Le taux de notification a été estimé à 6,6/10 000 000 par semaine pour le vaccin HPV dans les six semaines suivant la vaccination (14,5/10 000 000 par semaine dans les deux semaines suivant la vaccination) ; ces taux sont supérieurs à ceux observés pour les vaccins anti-méningococcique et contre la grippe.

- *Réactions anaphylactiques* (42, 43)

- une étude a été menée en 2007 en Australie dans le cadre d'un programme de vaccination des femmes de 12 à 26 ans avec le vaccin HPV quadrivalent (42) ; la vaccination a été réalisée dans un cadre scolaire jusqu'à l'âge de 18 ans, avec signalement systématique, par les infirmières vaccinatrices, des effets indésirables survenus dans l'heure suivant l'injection au système de pharmacovigilance. Analyse par un groupe d'experts des cas possibles de réaction anaphylactique puis documentation des cas par questionnaire téléphonique et consultation du dossier médical, exploration allergologique dans certains cas. Au total, 7 cas de réaction anaphylactique pour 269 680 vaccinations (aucun cas de choc anaphylactique), soit un taux d'incidence de 2,6/100 000 doses (IC95 % : 1,0-5,3/100 000) ; ce taux est comparé au risque de réaction anaphylactique estimé avec des vaccins utilisés couramment dans les programmes de vaccination scolaire (0,1/100 000 avec le vaccin méningococcique C, 0,41 à 1/100 000 pour le vaccin ROR et 0,78/100 000 pour le vaccin contre l'hépatite B).

- une cohorte historique de 25 adolescentes vaccinées avec le vaccin HPV quadrivalent en milieu scolaire et ayant présenté une réaction d'hypersensibilité (43) : réaction survenue après la 1^{ère} administration du vaccin dans 92 % des cas, 13 cas d'urticaire ou œdème de Quincke, dont deux cas avec d'autres signes d'anaphylaxie et 13 cas d'éruption généralisée dont un cas avec œdème de Quincke ; le délai d'apparition médian était de 90 minutes ; des prick-tests et des intra-dermoréactions ont été réalisés chez 19 adolescentes, avec le vaccin quadrivalent, le vaccin bivalent et le polysorbate 80 : il y a eu une seule intra-dermoréaction positive, pour le vaccin quadrivalent uniquement, dans un des deux cas d'anaphylaxie. Il y a eu réadministration du vaccin quadrivalent dans 18 cas et poursuite de la vaccination avec le vaccin bivalent dans trois cas : dans un cas, une urticaire peu étendue est survenue 4 heures après administration du vaccin quadrivalent. Au total, il y avait trois cas probables de réaction d'hypersensibilité au vaccin quadrivalent sur 25 cas suspects.

- à signaler également, plusieurs articles tentant d'estimer des taux d'incidence de diverses maladies (44, 45, 54, 55), déjà mentionnés en 2.

- Une étude menée aux Etats Unis sur la sécurité du vaccin HPV quadrivalent a été très récemment publiée (56). Il s'agissait d'une surveillance de différentes pathologies

(syndrome de Guillain-Barré, infarctus cérébral, accident thrombo-embolique veineux, appendicite, convulsions, syncope, réactions allergiques et anaphylaxie) par le programme *Vaccine Safety Datalink*. Ce programme recueille des informations hebdomadaires à partir de différentes bases de données et étudie par analyses séquentielles les événements indésirables survenant après une vaccination pour des vaccins récemment commercialisés aux Etats Unis. Les dossiers médicaux sont revus de façon standardisée. L'étude a porté sur les femmes de 9 à 26 ans identifiées dans les structures participantes entre août 2006 et octobre 2009. L'analyse a porté sur 600 558 doses de vaccin. Les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque des différentes pathologies sélectionnées ; il n'y a pas eu de signal statistiquement significatif, mais les auteurs discutent l'augmentation du risque relatif d'accident thrombo-embolique (RR : 1,98), qui n'atteignait toutefois pas le seuil de significativité.

- Par ailleurs, une étude menée dans le cadre du PGR européen a été récemment publiée (57). Il s'agit d'une étude observationnelle menée à partir des bases de données du Kaiser Permanente en Californie du Nord et Californie du Sud. Cette étude porte sur 189 629 femmes vaccinées par vaccin quadrivalent HPV entre août 2006 et mars 2008 et suivies pendant 180 jours après chaque injection. Seize maladies auto-immunes ont été étudiées, classées en 3 groupes : des maladies rhumatologiques et auto-immunes, comprenant le purpura thrombopénique idiopathique, l'anémie hémolytique auto-immune, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile ; des maladies auto-immunes endocriniennes, comprenant le diabète de type 1, la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Basedow ; des maladies auto-immune neurologiques / ophtalmiques, comprenant la sclérose en plaques, l'encéphalomyélite aiguë disséminée, les autres maladies démyélinisantes du système nerveux central, la démyélinisation associée à la vaccination, le syndrome de Guillain-Barré, la neuro-myélite optique (maladie de Devic), la névrite optique et l'uvéïte. Pour aucune des maladies étudiées, un signal n'a été identifié. Un taux d'incidence standardisé de 1,29, avec un intervalle de confiance à 95%: 1,08-1,56 a été trouvé pour la thyroïdite, mais l'analyse complémentaire menée (délai d'apparition, maladie probablement pré-existante à la vaccination) n'a pas confirmé l'existence d'une alerte.

Discussion

Ce bilan confirme des effets indésirables déjà connus, avec une majorité d'effets locaux. Il confirme également des effets indésirables déjà identifiés, notamment en France dès les premiers mois de commercialisation, avec la possible survenue de syncopes, parfois convulsivantes ou accompagnées de traumatisme/fracture dus à une chute brutale, ainsi que la survenue d'adénopathies. En ce qui concerne les syncopes, le 2^e bilan du PGR européen et national rappelait la nécessité de surveillance pendant 15 minutes après la vaccination (cependant, en 2011, il y a toujours des cas de syncopes avec blessure).

La majorité des effets a eu une évolution favorable ; en fonction de la nature de l'effet, il est probable que l'évolution, pas forcément connue au moment de la notification, a été ultérieurement favorable (fièvre, douleur, réactions au site d'injection, etc.)

Le taux de notification estimé, tous effets indésirables confondus, est de 38 pour 100 000 doses de vaccin. Ce taux est inférieur à celui observé aux Etats Unis avec le programme de surveillance des vaccinations VAERS (38), proche de 60 pour 100 000.

En ce qui concerne les syncopes, le taux de notification est également inférieur : 4,68 pour 100 000 doses en France vs 7,7 aux Etats Unis. Cependant il est difficile de comparer les données d'un pays à l'autre, chacune étant issue d'estimation des ventes et d'une notification qui n'est ni exhaustive ni forcément représentative de l'ensemble des cas survenus.

Au Royaume Uni, le dernier bilan publié par l'Agence anglaise (52), en juillet 2010, porte sur un nombre de vaccins distribué à peu près comparable à celui de la France (un peu plus de 4 millions de doses), avec 4445 notifications reçues. Mais le vaccin n'est pas le même (vaccin bivalent Cervarix®), la population vaccinée non plus (recommandation de vaccination des filles de 12-13 ans), les modalités de vaccination sont différentes (vaccination dans le cadre scolaire, vaccination par des infirmiers). Les affections démyélinisantes sont moins nombreuses que dans le bilan français : 4 cas de syndrome de Guillain-Barré, 2 cas de névrite optique, pas de SEP, pas de polyneuropathie, pas de cas d'ADEM. Les cas de syncope / malaise / perte de connaissance semblent nombreux (le bilan est présenté par effet indésirable (PT) et non par cas, plusieurs effets indésirables pouvant être codés pour un même cas). Aucun taux de notification n'est donné dans le bilan anglais.

Les autorités sanitaires de différents pays ont par ailleurs mis en ligne des bilans de la pharmacovigilance des vaccins contre le papilloma virus, sans que des signaux particuliers aient été mis en évidence.

Il faut souligner la difficulté à identifier les cas pouvant correspondre à des maladies auto-immunes en raison du grand nombre et de la diversité des maladies actuellement considérées comme auto-immunes, de la complexité de la classification MedDRA (non spécifique des effets indésirables) et des recommandations de codage ICH. Nous avons donc pris une option « large » afin d'éviter de « perdre » des cas.

La sous-notification est difficilement estimable, vu la diversité des effets notifiés. Pour les affections démyélinisantes, elle pourrait être peu importante du fait de la grande attention portée en France à la survenue de ces effets après une vaccination. En revanche pour les autres pathologies auto-immunes, elle pourrait être très importante.

Les données d'utilisation disponibles ne sont que des estimations. C'est le cas pour tous les vaccins et les autres médicaments, en France comme ailleurs, ce qui peut fausser l'estimation du dénominateur. A partir des données de remboursement ou de prescription, le dénominateur peut être sur-estimé, notamment si des vaccins prescrits ou remboursés ne sont pas utilisés, mais cela ne porterait sûrement pas sur de gros effectifs.

Parmi les cas notifiés, nombre d'effets indésirables notifiés sont survenus chez des jeunes femmes de plus de 14 ans (âge recommandé pour la vaccination en France), puisque l'âge moyen est de 17,2 ans et l'âge médian de 17 ans, avec une limite supérieure à 53 ans ; si le « rattrapage » est recommandé pour les jeunes femmes de 15 à 23 ans, c'est « sous réserve que la vaccination ait lieu au plus tard dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle ». Dans plusieurs cas, la présence d'une contraception orale peut laisser penser que l'on n'est peut être plus dans le cadre des recommandations, même si le Haut Conseil de la Santé Publique précise que ce rattrapage peut être fait notamment à l'occasion d'une première prescription de

contraception.

Le débat sur l'éventuel lien entre vaccination et maladie auto-immune a été ouvert il y a plusieurs années, notamment avec le vaccin contre l'hépatite B. Malgré plusieurs études, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée. Il est cependant évident que les données de notification spontanée ne pourront pas apporter de réponse à ce débat.

Les données présentées ici peuvent permettre tout au plus de s'assurer qu'il n'y a pas un nombre particulièrement important de maladies auto-immunes ou un type particulier d'une de ces maladies par rapport à ce qui est attendu en dehors de toute vaccination. Ceci est bien le cas actuellement avec les données recueillies en France depuis la commercialisation des vaccins contre le papillomavirus.

Le nombre de cas de pathologies démyélinisantes notifiés arrive largement en tête des maladies auto-immunes, avec 43 cas. S'agit-il d'un biais de notification, un lien possible avec le vaccin étant plus facilement évoqué pour ces atteintes largement médiatisées et débattues en France tant dans le monde médical que dans le public depuis plus de 15 ans ?

Plusieurs études ont essayé d'estimer des taux d'incidence de maladie dans la population générale : ces estimations varient selon les pays, le sexe, les classes d'âge considérées. Ceci rappelle, si besoin était, la prudence nécessaire pour comparer des données d'un pays à l'autre, d'une tranche d'âge à l'autre, d'autant plus que certaines maladies, comme la sclérose en plaques, ont une incidence qui varie en fonction de la géographie.

Médiatisation et vaccins HPV

Depuis la commercialisation, d'abord aux Etats Unis puis en Europe, les débats sur les vaccins HPV ont été et sont toujours nombreux. Remettant en cause sa mise sur le marché (données contestées sur l'efficacité, pas de données sur la durée de la protection, pas de données sur le risque d'émergence de souches non vaccinales), le prix du vaccin et les modalités de remboursement, l'absence de campagne de dépistage du cancer du col, la faible prévalence du cancer du col en Europe par rapport à d'autres pays (48), la campagne publicitaire agressive du fabricant, les liens d'intérêt des leaders d'opinion, les griefs *a priori* sont nombreux. Dans plusieurs pays, l'analyse critique ne vient pas que du public mais aussi de médecins (Espagne, France, Ecosse, etc.), tant dans la presse grand public que dans la littérature scientifique (58, 59).

Aux Etats Unis, le nombre de décès est largement médiatisé depuis la commercialisation. En Europe, dès janvier 2008, la médiatisation de deux cas de décès survenus après vaccination chez des jeunes femmes de 18 et 19 ans, en Allemagne et en Autriche (49), puis la survenue de deux cas d'état de mal épileptique en Espagne (50) ont eu un large écho dans les médias et les fils de discussion sur les forums Internet. Un décès en Angleterre chez une fille de 14 ans, morte quelques heures après vaccination par le vaccin bivalent Cervarix®, après avoir été l'objet de nombreuses spéculations, a finalement été attribué à une volumineuse tumeur thoracique découverte à l'autopsie (51).

En France, c'est essentiellement depuis le début de l'année 2011 que les effets indésirables font l'objet de débat, avec plusieurs articles ou émissions TV et, plus récemment de demandes d'indemnisation auprès de l'ONIAM.

Des médecins réunionnais, tant par l'Union régionale des médecins libéraux (60) que

par une de leurs associations de formation continue, Med'Océan, sont très critiques sur la vaccination HPV et demandent que la position de la France soit revue (débat organisé par Med'Océan à l'Assemblée nationale le 3 octobre 2011).

Les polémiques nombreuses, déjà connues pour d'autres vaccins en France, mais qui se cristallisent actuellement sur le vaccin Gardasil®, ne peuvent évidemment que jeter le discrédit sur la vaccination contre le papilloma virus mais aussi sur les vaccinations en général, alors même que la couverture vaccinale de nombreux vaccins n'est pas satisfaisante en France.

Au cours des dernières semaines, des études ont été publiées ou les résultats préliminaires d'autres études ont été présentés, études qui avaient été mises en place dans le cadre de plans de gestion de risque pour s'assurer qu'il n'y avait pas de signal inquiétant après vaccination. Tous les éléments disponibles jusqu'ici ne montrent pas d'augmentation du risque, notamment de maladie auto-immune.

Conclusion

Ce suivi national depuis la commercialisation confirme les données issues soit des essais cliniques, soit de l'expérience acquise dans d'autres pays. Il n'y a pas de signal particulier qui émerge de ce bilan avec un recul de près de 5 ans de commercialisation. Ce suivi ne peut pas apporter des réponses au débat actuel ; les limites de la notification spontanée ne permettent d'aller plus loin sur le rôle éventuel du vaccin dans la survenue de maladies auto-immunes. Les résultats des études mises en place lors de la commercialisation commencent à être disponibles et ces études sont plus à même de d'apporter des éléments de réponse que la notification spontanée, ne serait ce que parce qu'elles prennent en compte l'ensemble des cas survenus et qu'elles sont comparatives.

Propositions :

- revoir éventuellement l'âge de la vaccination, avec une vaccination plus précoce à l'exemple de ce qui est fait dans d'autres pays (Etats Unis, Royaume Uni), ce qui éviterait, compte tenu du « rattrapage » de se situer dans des tranches d'âge où l'incidence et la prévalence de certaines maladies auto-immunes sont plus élevées
- demander l'harmonisation au niveau européen des effets indésirables mentionnés dans les RCP des 2 vaccins (décalage entre les révisions de RCP : par exemple, le purpura thrombopénique, mentionné dans le RCP Gardasil® ne figure pas dans le RCP Cervarix®). (S'il y a des impératifs réglementaires de mise à jour des RCP, il y a aussi des impératifs pragmatiques d'information des prescripteurs.)
- rappeler les recommandations pratiques (position allongée ou de relaxation pendant et dans les minutes qui suivent la vaccination, surveillance de 15 min après vaccination)
- passer la surveillance dans le cadre habituel de la notification spontanée. Le suivi national, légitime lors de la mise sur le marché de ce nouveau vaccin, ne peut être justifié pendant des années (le Gardasil® n'est plus aujourd'hui « nouveau », avec près de 5 ans de recul). Toute anomalie (augmentation des notifications, notifications de nouveaux effets, *etc.*) devra bien évidemment faire revoir cette position.

Références :

1. Direction Générale de la Santé. Comité Technique des vaccinations. Guide des

- vaccinations, édition 2008. Disponible sur www.inpes.sante.fr
2. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer. Burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003 ; 31 : 3-13.
 3. Institut de Veille Sanitaire. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. BEH 2010, 14-15 : 121-71. Disponible sur www.invs.sante.fr
 4. Institut de Veille Sanitaire. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. BEH 2011, 10-11 : 101-55. www.invs.sante.fr (consulté en septembre 2011)
 5. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007 ; 356 : 1928-43.
 6. 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 2007 ; 369 : 1861-8.
 7. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, 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 2009 ; 373 : 1949-57.
 8. EPAR Gardasil®, 2010 ; www.ema.europa.eu (consulté en septembre 2011) ; EPAR Cervarix®, www.ema.europa.eu (consulté en septembre 2011)
 9. Commission de la Transparence. Gardasil®, avis du 18 avril 2007. Disponible sur www.has-sante.fr
 10. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. 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. Lancet 2004 ; 364 : 1757-65.
 11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al; HPV Vaccine Study group. 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. Lancet 2006 ; 367 : 1247-55.
 12. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al; HPV PATRICIA Study Group, Greenacre M. 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 2009 ; 374 : 301-*Erratum in*: Lancet 2010 ; 376 : 1054.
 13. Gardasil®. Risk management plan. Disponible sur www.ema.europa.eu
 14. Cervarix®. Risk management plan. Disponible sur www.ema.europa.eu
 15. Afssaps. Gardasil® : premier bilan de la surveillance des risques en France, 15/07/2008. Disponible sur www.afssaps.fr
 16. Afssaps. Gardasil® : second bilan du plan de gestion des risques européen et national, 30/09/2009. Disponible sur www.afssaps.fr
 17. Afssaps. Gardasil® : troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national, juillet 2011. Disponible sur www.afssaps.fr
 18. Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France, 2004-2009. Disponible sur www.invs.sante.fr
 19. Afssaps. Cervarix® : premier bilan du plan de gestion des risques européen et national, 12/07/2011. Disponible sur www.afssaps.fr

20. Gardasil® ; Cervarix®. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponible sur : www.ema.europa.eu
21. Sutton I, Lahoria R, Tan I, et al. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 2009 ; 15 : 116-9.
22. Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2009 ; 72 : 2132-3.
23. Bompreszi R, Wildemann B. Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2010 ; 74 : 864.
24. Chang J, Campagnolo D, Vollmer TL, et al. Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 (sous presse)
25. Mendoza Plasencia Z, Gonzales Lopes M, Fernandez Sanfiel L, Muniz Montes JR. Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lésions after vaccination against human papillomavirus. *Neurologia* 2010 ; 25 : 58-9
26. Schäffer V, Wimmer S, Rotaru I et al. HPV vaccine: a cornerstone of female health – a possible cause of ADEM? *J Neurol* 2008 ; 255 : 1818-20
27. Pugnet G, Ysebaert L, Bagheri H, et al. Immune thrombocytopenic purpura following human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2009 ; 27 : 3690.
28. Ojaimi S, BATTERY JP, Korman TM. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine* 2009 ; 27 : 4876-8.
29. Wehbe E. A catastrophic failure. *Am J Med* 2011 ; 124 : e7-9.
30. Katoulis AC, Liakou A, Bozi E, et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. *Dermatology* 2010 ; 220 : 60-2.
31. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Vaccination anti-HPV et érythème polymorphe. *Ann Dermatol Venereol* 2011 ; 138 : 166-7
32. McCarthy JE, Filiano J. Opsoclonus myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 ; 15 : 792-4.
33. Khalifa YM, Monahan PM, Acharya NR. Ampiginous choroiditis following quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 137-9.
34. Das A, Chang D, Biankin AV, et al. Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust* 2008 ; 189 : 178.
35. Debeer P, De Munter P, Bruyninckx F, et al. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine* 2008 ; 26 : 4417-9.
36. Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, et al. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine* 2011 ; 29 : 4654-6.
37. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. *European Journal of Neurology* 2010, 17: e52
38. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009 ; 302 : 750-7.
39. Anon. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/gardasil.html (page last reviewed October 21, 2011)
40. Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Godard G. Vaccines and auto-immune diseases of the adult. *Discov Med* 2010 ; 9 : 90-7
41. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, et al. Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011 ; 29 : 886-9.
42. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, et al; New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008 ; 179 : 525-33.

43. Kang LW, Crawford N, Tang ML, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008 ; 337 : a2642. doi: 10.1136/bmj.a2642.
44. Callréus T, Svnström H, Nielsen NM, Poulsen S, Valentiner-Branth P, Hviid A. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine* 2009 ; 27 : 2954-8
45. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and Young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 979-84
46. Medic'Am 2004-2009. Médicaments remboursés par le Régime Général au cours des années 2004 à 2009 (Régime Général - hors Sections Locales Mutualistes - Métropole). www.ameli.fr (consulté en septembre 2011)
47. Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010. Afssaps, septembre 2011. Disponible sur www.afssaps.fr
48. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
49. Afssaps, point d'information Gardasil®, 25/01/2008. Disponible sur www.afssaps.fr
50. EMEA statement on the safety of Gardasil®. Press release, 24/01/2008. Disponible sur www.ema.europa.eu
51. O'Dowd A. Teenager who died after having HPV vaccine had a malignant chest tumour. *BMJ* 2009 ; 339 : 4032
52. MHRA. Suspected adverse reaction analysis. Cervarix Human Papillomavirus(HPV) vaccine. 29 July 2010. www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con028377.pdf
53. Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France, 2004-2009 ; Institut de veille sanitaire, août 2010
54. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Hernan MA. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom. Findings from a population-based cohort. *J Neurol* 2007 ; 254 : 1736-41
55. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Landet* 2009 ; 374 : 2115-2122.
56. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011 ; 29 : 8279-84
57. Chao C, Klein NP, Velicer C, Sy LS, Slezak JM, Takhar H *et al.* Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2011 ; doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x.
58. Kahan DM, Braman D, Cohen GL, Gastil J, Slovic P. Who fears the HPV vaccine, who doesn't, and why? An experimental study of the mechanisms of cultural cognition. *Law Hum Behav* 2010 ; 34:501-516
59. Stanley M. HPV vaccines : are they the answer ? *British Medical Bulletin* 2008; 88: 59-74
60. www.urml-reunion.net/ddi/controversie-hpv.html