

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

**Commission nationale de pharmacovigilance
22 novembre 2011**

Version modifiée le 05/12/2011

Page 3 :

Suppression de la mention relative au registre national des grossesses, cette mesure ne concernant que la spécialité Gardasil.

Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux

Résumé

Le vaccin HPV bivalent Cervarix® est commercialisé en France depuis mars 2008 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 : 25 effets indésirables ont été notifiés, dont 9 graves, depuis la commercialisation jusqu'au 20 septembre 2011. Les classes d'effets les plus fréquents sont les réactions au site d'administration, suivis d'effets du système nerveux et d'effets cutanés.

Trois cas de maladies possiblement auto-immunes ont été notifiés.

Le nombre total de doses distribuées en France est estimé à doses de vaccin en France, fin août 2011, à comparer à plus de doses en Grande Bretagne en juillet 2010 et plus de au plan mondial en novembre 2010. Le taux de notification (tous effets confondus) est donc de 19 pour 100 000 doses de vaccin distribuées, le taux de notification des effets graves est de 7 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	Cervarix®
DCI	Vaccin Papillomavirus Humain (HPV), types 16 et 18 (recombinant, avec adjuvant, adsorbé)
ATC	J07BM01
Composition	Protéine L1 HPV de types 16 et 18, avec adjuvant AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté. Excipients : chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, eau ppi.
Forme pharmaceutique	suspension injectable en seringue pré remplie en verre de 0,5 mL <i>Date de commercialisation en France: 17/03/2008</i> <i>Date de remboursement en France: 08/07/2008</i>
Classe pharmacologique	vaccin viral
Procédure d'enregistrement	AMM européenne centralisée <i>Date d'AMM : 20/09/2007</i> rapporteur/co-rapporteur : Belgique/Allemagne
Titulaire de l'AMM	Glaxosmithkline Biologicals
Avis de la Commission de la Transparence	05/03/2008 SMR important pas d'ASMR (V)

Sommaire

Introduction	3
Méthodes	4
Résultats	5
1. Notification spontanée	
1.1 Nombre de cas	
1.2. Caractéristiques des malades	
1.3. Description des effets indésirables	
1.3.1. Répartition par SOC de l'effet indésirable principal	
1.3.2. Gravité, évolution	
1.3.3. Répartition des effets indésirables les plus fréquents	
1.3.4. Affections auto-immunes	
2. Chiffres de vente, données d'utilisation, estimation du taux de notification en France et à partir d'autres sources	
2.1. Estimation du taux de notification en France	
2.2. Données internationales (Royaume Uni)	
2.3. Estimation du taux d'incidence d'effets d'intérêts particuliers à partir d'autres sources (<i>partie commune avec rapport Gardasil</i>)	
3. Données de la littérature (<i>partie commune avec rapport Gardasil®</i>)	
Discussion (<i>partiellement commune avec le rapport Gardasil®</i>)	15
Conclusion	16
Références bibliographiques (<i>partie commune avec rapport Gardasil®</i>)	17

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 capsid sous forme de pseudo-particules virales entraînant une réponse humorale.

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).

Le vaccin bivalent Cervarix® est commercialisé en France depuis le 17 mars 2008 et remboursé depuis le 8 juillet 2008. En complément du plan de gestion des risques (PGR) européen, un PGR national a été mis en place, analogue à celui mis en place pour le vaccin quadrivalent Gardasil®, comportant notamment un suivi des effets indésirables. Ce suivi comprend la transmission des données sur les effets indésirables par le fabricant, la rédaction par le fabricant de rapports de sécurité réguliers, la communication des données de ventes et de prescription ainsi que la transmission des rapports actualisés internationaux de pharmacovigilance (PSURs) en parallèle de ceux adressés dans les périodicités réglementaires à l'Afssaps et une copie des dossiers faisant l'objet d'une évaluation en pharmacovigilance déposés auprès des instances européennes.

Le PGR national comprend également une partie commune avec celui du vaccin Gardasil® :

- 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.

Le premier bilan du plan de gestion des risques européen et national a été publié par l'Afssaps en juillet 2011.

Jusqu'à décembre 2010, près de doses ont été délivrées. On estime qu'environ 46 000 à 55 000 jeunes filles ou jeunes femmes ont été vaccinées.

Les données d'utilisation disponibles indiquent que 86% des prescriptions de Cervarix® ont été réalisées aux âges recommandés, dont 50% chez des jeunes filles âgées de 15 ans ou moins.

Les principales données de pharmacovigilance sont les suivantes :

- A fin décembre 2010, une vingtaine de notifications a été recueillie et analysée. Plus de 70% d'entre elles concernent des effets indésirables connus bénins et transitoires avec une prédominance de douleur au site d'injection, d'adénopathie et de myalgies. L'analyse des cinq cas d'effets indésirables graves ayant nécessité une hospitalisation n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre la vaccination et les complications observées. Lorsqu'elle est connue, l'évolution est favorable pour la majorité de ces observations. Il s'agit d'un accident vasculaire cérébral, d'une péricardite virale, d'une myopie exacerbée et deux manifestations auto-immunes (lupus érythémateux disséminé et purpura thrombopénique idiopathique).

Un unique cas de vaccination avec Cervarix® au cours de la grossesse a été signalé sans survenue d'événements indésirables. »

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 du vaccin pour tous les cas d'effet indésirable où le vaccin a été codé « suspect ». Une recherche de doublons a été faite avec les cas du laboratoire. Une mise à jour a été faite pour les cas notifiés en 2011 (extraction à la date du 20 septembre 2011).

1.2. Cas laboratoire (GSK)

Le laboratoire nous a transmis les données de notification spontanée au format Excel® avec les effets indésirables (EI) codés au niveau *Preferred Term (PT)* ; les SOC (*System Organ Class*) pour l'EI codé en premier et considéré comme l'effet indésirable principal pour l'analyse ainsi que les fiches CIOMS.

Une identification des doublons avec les cas de la BNPV a été faite.

Les expositions au cours de la grossesse et les cas de mésusage sans effet indésirable (exemples : *Inappropriate schedule of drug administration, Expired drug administered, Incorrect dose administered, Incorrect storage of drug, Wrong drug administered*) n'ont pas été inclus.

1.3. Pour tous les cas

Les cas évocateurs d'une atteinte auto-immune ont été revus en détail.

Résultats

Notification spontanée

1.1. Nombre de cas

Au 31 août 2011, **8** observations (dont 5 graves) répondaient aux critères de recherche dans la BNPV.

A la date du 31 août 2011, 38 observations (dont 8 graves) ont été comptabilisées par le laboratoire GSK ; 16 cas ont été exclus : 15 cas de mésusage sans effet indésirable, 1 cas d'exposition pendant la grossesse avec issue normale ; **22** cas d'effets indésirables (dont 8 graves) ont donc été inclus dans l'analyse

Cinq doublons (dont 4 cas graves) ont été identifiés entre les cas de la BNPV et les cas du laboratoire.

Au total, **25 cas d'effets indésirables** ont été retenus, dont **9 graves**.

1.2. Caractéristiques des malades

Sexe : 25 femmes (100 %).

Age : moyen 16,8 ans, médian 15 ans, extrêmes 14 - 29 ans.

1.3. Description des effets indésirables

1.3.1. Répartition par SOC de l'effet indésirable principal

Les données sont présentées dans le Tableau I.

SOC	Effectif
Affections du système nerveux	6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4
Affections hématologiques et du système lymphatique	4
Affections musculo-squelettiques et systémiques	2
Infections et infestations	2
Affections oculaires	1
Affections gastro-intestinales	1
Total	25

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

1.3.2. Gravité, évolution

Il y avait 9 cas graves (36%) et 16 cas non graves (64%).

L'évolution de l'effet indésirable principal est la suivante:

- Guérison sans séquelle : 9 cas

- Sujet non encore rétabli : 7 cas
- Guérison en cours : 2 cas
- inconnue : 7 cas

1.3.3. Répartition des effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- douleur au site d'injection, codé comme seul effet indésirable dans 4 cas non graves
- syncope/malaise : 4 cas, dont 3 graves, associés à des convulsions dans 2 cas, ou une rigidité musculaire dans 1 cas
- éruptions cutanées : 4 cas, dont une urticaire aiguë
- céphalées : 2 cas
- adénopathies : 2 cas

A noter qu'un cas grave saisi dans la BNPV est survenu chez une jeune fille résidant au Luxembourg :

- F 16 ans, accident vasculaire ischémique, survenu quelques heures après la vaccination, avec hémiplégie et parésie faciale gauche (injection dans le bras droit, rang d'injection non précisé). Imagerie : grande lésion ischémique du noyau caudé hémisphère droit. Etiologie cardio-emboligène par foramen ovale perméable retenue, avec fermeture prévue. Evolution ultérieure inconnue.

Deux cas non graves sont non confirmés médicalement :

- F 14 ans, douleur au point d'injection lors de la deuxième injection, réadministration positive, guérison sans séquelle.
- F 17 ans, éruption (rash), guérison sans séquelle.

1.3.4. Affections auto-immunes

Parmi les 25 cas, trois cas correspondant à des affections auto-immunes ont été notifiés : deux cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) et un cas de lupus

2. Chiffres de vente, données d'utilisation, estimation du taux de notification en France et à partir d'autres sources

2.1. Estimation du taux de notification en France

Jusqu'à décembre 2010, près de doses ont été délivrées. Les données d'utilisation disponibles indiquent que 86% des prescriptions de Cervarix® ont été réalisées aux âges recommandés, dont 50% chez des jeunes filles âgées de 15 ans ou moins.

En tenant compte des données fournies par le laboratoire, le nombre cumulé de doses délivrées en France depuis la commercialisation jusqu'à fin août 2011 est de doses.

Données du laboratoire

Années	Cumul 2008-2010	Cumul 2008-août 2011
--------	-----------------	----------------------

Echantillons distribués
Ventes (données GERS ville)
Total

Le taux de notification (tous effets confondus) est donc de 19 pour 100 000 doses de vaccin distribuées, le taux de notification des effets graves est de 7 pour 100 000 doses de vaccin.

2.2 Données Internationales (Royaume Uni)

Selon les données du laboratoire (PSUR-6), à la date du 17 novembre 2010, doses ont été distribuées dans le monde, dont une part importante au Royaume Uni, où une campagne de vaccination a débuté en septembre 2008.

L'agence britannique du médicament, MHRA, a publié deux bilans annuels sur le vaccin HPV, le dernier en juillet 2010 *MHRA. Suspected adverse reaction analysis. Cervarix Human Papillomavirus(HPV) vaccine. 29 July 2010.*: le nombre cumulé de doses administrées de Cervarix® chez les jeunes filles de 12-18 ans au Royaume Uni était estimé à fin juillet 2010 (52).

Pour la période allant de septembre 2008 à avril 2010, le nombre total de doses est estimé à et le nombre total de notifications d'effets indésirables est de 4445 cas, correspondant à 9673 effets indésirables.

Les cas sont présentés selon 5 catégories :

- réactions indésirables au site d'injection (1155)
- réactions allergiques (544),
- événements « psychogènes » (846)
- autres réactions attendues (1963)
- « réactions inattendues » (648), parmi lesquelles, 4 cas de syndrome de Guillain Barré, 4 cas d'encéphalite, 4 cas de « syndrome de fatigue chronique », 2 cas de polyarthrite rhumatoïde, plusieurs cas d'arthrite, etc.

2.3. Estimation du taux d'incidence d'effets d'intérêts particuliers à partir d'autres sources (partie commune avec Rapport Gardasil)

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, menés 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

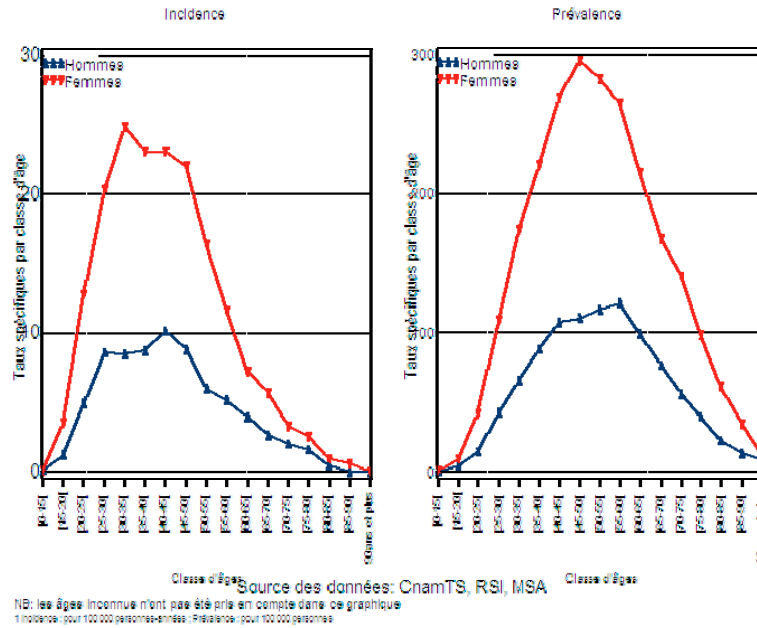
- 2 hospitalisations pour lupus
- 4 hospitalisations pour pathologie thyroïdienne
- 4,5 hospitalisations pour maladies inflammatoire de l'intestin
- 12,8 consultations aux urgences pour diabète
chez la femme adulte (19-30 ans) de
- 3 hospitalisations pour sclérose en plaques ou névrite optique pour 100 000 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.

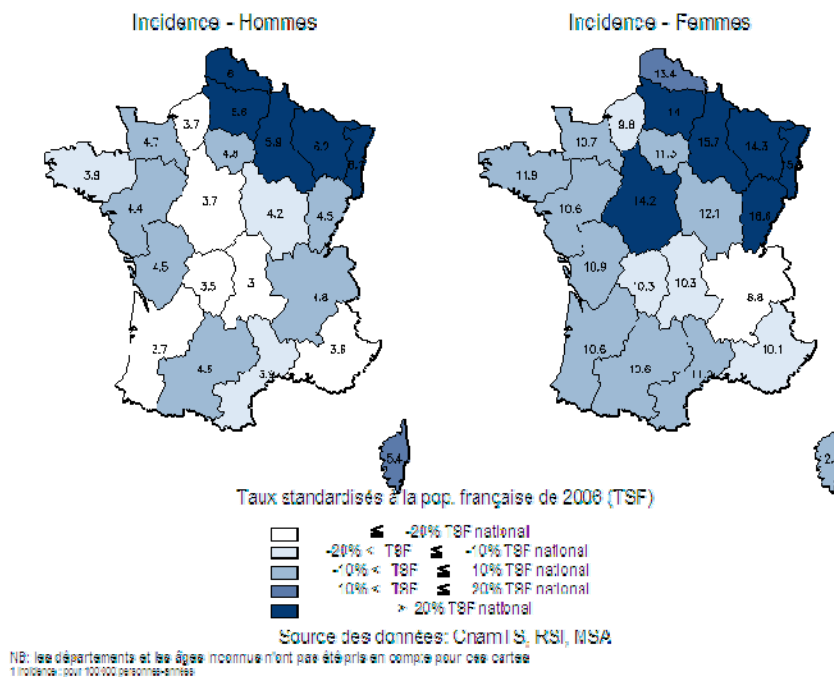
En France, le taux d'incidence annuel de la sclérose en plaques est estimé entre 4 et 8,2 cas pour 100 000 habitants et le taux de prévalence, selon les études, entre 65 et 125 pour 100 000 habitants.

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 (partie commune avec Rapport Gardasil)

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'uvéite. 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 (*partiellement commune avec rapport Gardasil*)

Ce bilan, malgré des ventes faibles et un petit nombre d'effets indésirables, 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 ainsi que la survenue d'adénopathies.

Le taux de notification estimé est de 19 cas 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. 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 peu plus de de doses, avec 4445 notifications reçues. Mais les recommandations vaccinales sont différentes (recommandation de vaccination des filles de 12-13 ans) ainsi que les modalités de vaccination sont différentes (vaccination dans le cadre scolaire, vaccination par des infirmiers). 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.

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 tranches 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.

Médiatisation et vaccins HPV (partie commune avec Rapport Gardasil)

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 4 ans de commercialisation en France.

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 Cervarix® n'est plus aujourd'hui « nouveau », avec près de 4 ans de recul). Toute anomalie (augmentation des notifications, notifications de nouveaux effets, etc.) devra bien évidemment faire revoir cette position.

Références bibliographiques (partie commune avec Rapport Gardasil)

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. Pugno 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
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