

# Vaccination HPV dans la vraie vie : dix années d'expérience

## HPV vaccination in real life: 10 years of experience

Joseph Monsonogo

Institut du col  
174, rue de Courcelles  
75017, Paris

**Résumé.** Après l'engouement qui a suivi le lancement des vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) dans les années 2006-2007, la communauté médicoscientifique a été confrontée à de nouveaux défis, tant sur la perception et l'acceptabilité de ces vaccins que sur le profil de sécurité, l'efficacité et son intégration avec le dépistage. Dix ans plus tard, avec plus de 230 millions de doses de vaccin distribuées dans le monde et la mise en place de programmes de vaccination à large échelle dans plusieurs pays, le moment est venu de faire le bilan et de réexaminer la problématique des quelques pays dans lesquels cette vaccination est un échec en termes de santé publique.

**Mots clés :** vaccins HPV, cancer du col, CIN3, prévention, profil de sécurité

**Abstract.** After the buzz that followed the launch of the vaccines against the human papillomavirus (HPV) in 2006-2007, the medical community had to face new challenges about their perception and acceptability as well as their safety and efficacy profiles and integration with cervical cancer screening. Ten years later, with more than 230 million vaccine doses distributed throughout the world and the establishment of wide-scale vaccination programs in several countries, the moment has come to review the situation and examine the outcomes in the several countries in which this vaccination has been a failure in terms of public health.

**Key words:** HPV vaccines, cervical cancer, CIN3, prevention, safety profile

Les premiers vaccins prophylactiques contre le papillomavirus humain (HPV) ont été mis sur le marché en 2006, vingt-quatre ans après la reconnaissance de l'HPV-16 et -18 et quinze ans après la découverte des pseudo-particules virales (VLP). Lorsqu'elle est administrée à une population cible idéale, la vaccination HPV vise à renforcer le système immunitaire afin de neutraliser les virus lors de leur rencontre ultérieure, par contact sexuel, avec les sites concernés, épidermoïdes ou glandulaires (col, vagin, vulve, anus, pénis et oropharynx) [1]. De fait, ces vaccins protègent contre les lésions précancéreuses et les cancers pour les types viraux associés au vaccin. Les vaccins bivalent (Cervarix®, GSK) et quadrivalent (Gardasil®, Merck) contiennent des VLP d'HPV-16 et -18, virus responsables de 60 % des CIN3 (pour *cervical intraepithelial neoplasia 3*) et de 70 % des cancers du col. Le vaccin quadrivalent contient aussi des VLP des HPV-6 et -11 responsables des condylomes acuminés et de

la papillomatose laryngée. Les essais cliniques menés pendant plusieurs années avec ces deux vaccins ont démontré la haute efficacité prolongée vis-à-vis des lésions de haut grade associées aux types viraux du vaccin lorsqu'ils sont administrés à une population cible, non encore exposée à ces virus.

### Données d'efficacité

Les essais cliniques randomisés portant sur une vaste population mondiale apportent des preuves robustes sur la haute efficacité (> 90 %) vis-à-vis des CIN de haut grade (vaccin bivalent et quadrivalent) et des condylomes acuminés (vaccin quadrivalent), ainsi que les lésions vaginales et vulvaires [2, 4, 5]. Ces vaccins ont également apporté la démonstration de leur efficacité chez les femmes âgées de moins de 45 ans [3]. Un certain degré de protection croisée contre les infections dues aux HPV, non associées aux types viraux du vaccin, a



Tirés à part : J. Monsonogo

doi:10.1684/mte.2016.0590

été rapporté [6]. Même si le niveau des anticorps induits vis-à-vis de ces autres types viraux est plus faible que ceux produits par des VLP contenus dans le vaccin, il a été observé un certain degré de protection vis-à-vis de l'infection lorsqu'on utilise le vaccin bivalent, en particulier vis-à-vis des HPV-31, -33, -45, -51 et -52, et, pour le vaccin quadrivalent contre le type 31 [2]. L'importance de la protection croisée observée avec le vaccin bivalent peut être due à l'adjuvant utilisé, dont la particularité est de produire des taux élevés d'anticorps neutralisants [7, 8]. L'efficacité de la vaccination augmente avec le temps [9, 10]. Bien que le vaccin ne soit pas thérapeutique, de rares études indiquent que la vaccination peut prévenir les récurrences ou les récurrences des femmes adultes antérieurement prises en charge pour CIN [11, 12]. La vaccination bivalente a un impact sur les infections à HPV-16 et -18 de l'anus [13] et les infections orales à HPV [14]. Chez les garçons, le vaccin quadrivalent est efficace contre les infections à HPV génitales externes et anales, et contre les lésions intraépithéliales du pénis, les condylomes acuminés et les lésions intraépithéliales anales [15, 16]. La prévention est assurée pour les AIN (pour anal intraepithelial neoplasia) et donc pour les cancers anaux, dont le risque est considérablement élevé chez les homosexuels et pour lesquels aucun dépistage n'est disponible [17].

## Immunogénicité et schéma vaccinal

Les deux vaccins HPV sont fortement immunogéniques, produisant un taux d'anticorps très élevé, plus marqué que ceux de l'infection naturelle. Cependant, cette vaccination stimule aussi le système de l'immunité cellulaire [18]. Le taux d'anticorps atteint un plateau, après la troisième dose, et demeure relativement stable après quarante-huit mois [19-21]. Bien que l'on ait observé une diminution de la séropositivité des anticorps HPV-18 chez 40 % des sujets ayant reçu une vaccination quadrivalente, l'efficacité n'en demeure pas moins maintenue. L'utilisation de tests sérologiques performants indique cependant que le taux d'anticorps demeure élevé [22, 23] sans aucune évidence de diminution de l'efficacité dans une cohorte de femmes suivies après vaccination, quel que soit le vaccin utilisé à ce jour [24]. La cohorte de surveillance dans les pays nordiques, comprenant plus de 5 000 sujets, continue d'être analysée et suivie. Les modèles suggèrent une protection à long terme maintenue [25]. L'existence d'une forte mémoire immunitaire indique qu'à ce jour, un rappel ne semble pas nécessaire. Le schéma vaccinal proposé initialement à trois doses (0, 1 ou 2 et 6 mois selon le vaccin utilisé) était basé sur le suivi immunologique des patientes dans les essais cliniques. Cependant, les études qui ont suivi ont démontré que deux doses, espacées de six mois, pour les jeunes femmes de moins de 15 ans sont aussi immunogéniques

que trois doses [2, 26-30]. Ces données ont permis à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'approuver en 2014 un schéma vaccinal à deux doses chez les jeunes femmes de moins de 15 ans.

## Efficacité de la vaccination en vie réelle

Dans les années qui ont suivi les programmes vaccinaux, certains pays ont rapporté la diminution de l'infection à HPV, des condylomes acuminés et des lésions de CIN de haut grade dans la cohorte vaccinée. La vaccination à HPV en population a été analysée en Australie à la suite de la mise en place du programme vaccinal en 2007, utilisant le vaccin quadrivalent. En 2009, Fairley observe une diminution importante de la prévalence des condylomes acuminés dans la région de Melbourne [31]. Cette diminution a été observée auprès d'une population sentinelle dans les services des maladies sexuellement transmissibles à travers l'Australie [32]. Cette diminution a également été constatée chez les garçons, non vaccinés, indiquant clairement une immunité de groupe avec ce vaccin [33-35]. La diminution des condylomes acuminés est également rapportée en Nouvelle-Zélande [36], aux États-Unis [37], en Suède [38, 39], au Danemark [40] et, curieusement, en Angleterre [41], où le vaccin bivalent a été exploité. L'une des interprétations possibles est l'élévation modérée du taux d'anticorps HPV-6 et -11, à la suite de la vaccination bivalente [42]. À la fin de l'année 2009, en Australie, le taux des lésions de haut grade observé chez les très jeunes femmes a fortement diminué [43, 44]. Une même tendance a été observée au Queensland chez les femmes vaccinées [45]. Ces réductions ont ensuite été observées, dès 2013, dans la population de moins de 20 ans et des 20-24 ans [46]. Une réduction de même nature a été observée en Écosse [47], au Danemark [48, 49], aux États-Unis [50] et au Canada [51].

Une diminution de la prévalence de l'infection à HPV pour les génotypes contenus dans le vaccin a été également rapportée dans les populations en Australie [52-54], aux États-Unis [55-57], en Angleterre [58, 59], en Écosse [60] et en Suède [61]. Une méta-analyse récente sur l'efficacité de la vaccination [62] indique un impact sur la prévalence HPV des virus contenus dans le vaccin, les condylomes acuminés et les lésions de haut grade. Une protection de groupe et une protection croisée vis-à-vis des HPV-31, -33 et -45 ont été observées dans les populations avec couverture supérieure à 50 % et chez les jeunes sujets. La réduction de l'infection à HPV est rapportée globalement comme supérieure à 50 % dans ces populations et en particulier pour les types viraux du vaccin. Les analyses démontrent que l'extension du programme de vaccination au garçon peut être également efficace, en particulier lorsque la couverture vaccinale des jeunes filles est faible (< 50 %) [63, 64].

## Le profil de sécurité en vie réelle

À la fin de 2014, la distribution globale des vaccins à HPV a dépassé 232 millions de doses (178 millions pour le quadrivalent et 54,4 millions pour le bivalent) [Merck et GSK Presse Communication]. Le système de surveillance mis en place après immunisation à travers le monde confirme que la majorité des événements indésirables observés, après la vaccination, sont des réactions locales de la douleur, une rougeur sur le site d'injection et des symptômes généraux comme de la fièvre, des maux de tête et des nausées [65]. La sécurité des vaccins est évaluée régulièrement par le Comité de la sécurité des vaccins de l'OMS (GACVS, pour Global Advisory Committee on Vaccine Safety) ; il conclut de façon constante et répétée sur le bon profil de la sécurité de cette vaccination. Dans leur rapport récent de 2014, le comité a relevé la défaillance en terme de communication sur la sécurité du vaccin à HPV qui a été à l'origine d'une réduction significative de la couverture vaccinale (Japon) [66]. Des recommandations sur la sécurité des vaccins et leur évaluation ainsi que la communication à développer sur cette question a été rapportée [67] afin d'éclairer les professionnels, les parents ou les patients [68, 69] et rétablir la vérité face aux arguments développés en ligne par les opposants à la vaccination [70]. L'examen attentif des données mondiales, des coïncidences, en particulier pour les maladies auto-immunes suivant la vaccination, indique que ces événements y compris les maladies neurologiques et thromboemboliques ne sont pas en surrisque comparés à la population non vaccinée [71-75]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve d'événements délétères au cours de la grossesse, il est recommandé de ne pas administrer cette vaccination durant cette période.

## La situation en France

En France, une campagne médiatique sur les risques des vaccins continue de défrayer la chronique. Ces alarmes ont eu un impact immédiat sur la couverture vaccinale contribuant à réduire durablement et significativement la couverture vaccinale. Alors que la littérature scientifique abondante, robuste et validée, indique que la vaccination HPV est efficace et bien tolérée, ce déferlement médiatique, qui intervient dans un contexte de défiance face aux médicaments en général, et aux vaccins en particulier, n'a pas manqué de soulever interrogations, inquiétudes et doutes. Nous avons connu en 2011 une situation semblable qui s'est rapidement dissipée avec la mobilisation des professionnels et l'intervention des autorités de santé dont l'argumentation médicocientifique sur le bénéfice du risque a plaidé en faveur de la vaccination.

Dès la mise sur le marché européen de Gardasil® et de Cervarix® (en 2006 et 2007, respectivement), l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont mis en place (comme c'est le cas depuis 2005 pour tous les médicaments comportant une nouvelle substance active) une surveillance renforcée des vaccins HPV au moyen, notamment, d'un plan de gestion des risques (PGR). Plusieurs maladies auto-immunes et neurologiques ont été imputées à divers vaccins, comme l'hépatite B, le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, les vaccins grippaux, les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite, les vaccins HPV, etc. [76]. Si le niveau de preuve est peu élevé, l'existence d'une certaine chronologie peut être observée. Plusieurs études épidémiologiques portant sur plusieurs centaines de milliers de jeunes femmes exposées au vaccin quadrivalent n'ont pas mis en évidence de signal notable. L'ensemble de ces données rend peu crédible un lien entre la vaccination quadrivalente et les atteintes neurologiques ou auto-immunes [77].

En février 2014, le Haut Conseil de santé publique recommande l'utilisation de ces vaccins chez les jeunes filles entre les âges de 11 et 14 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolu [78]. Depuis leur mise sur le marché, ces vaccins font l'objet d'une surveillance renforcée par les autorités françaises. Cette surveillance renforcée n'a pas mis en évidence d'éléments remettant en cause la balance bénéfico-risque de ces vaccins. En particulier, il n'y a pas de signes – et cela apparaît également dans les données de la littérature française et internationale – d'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes. Afin de consolider les données disponibles en juillet 2014, l'ANSM a entrepris, avec l'Assurance-maladie, une étude spécifique sur l'incidence des maladies auto-immunes dans la population vaccinée.

Cette étude a été conduite dans le cadre d'une convention liant la Caisse nationale d'Assurance-maladie (Cnam) et l'ANSM, avec toutes les garanties d'expertise et d'indépendance requises [79]. L'étude de cohorte observationnelle visant à estimer l'association entre l'exposition au vaccin contre les infections à HPV et la survenue d'une maladie auto-immune, lancée en juillet 2014, a été réalisée à partir des bases de données de l'Assurance-maladie. L'étude a porté sur les jeunes filles affiliées au régime général de la Sécurité sociale de 13 à 16 ans révolus, entre janvier 2008 et décembre 2012, soit plus de 2,2 millions, parmi lesquelles environ 840 000 avaient été vaccinées contre les infections à HPV par Gardasil® ou Cervarix® et 1,4 million n'avaient pas été vaccinées. Les analyses ont comparé la fréquence de survenue des maladies auto-immunes entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été, en s'intéressant à quatorze types de pathologie : affections démyélinisantes du système nerveux central incluant la sclérose en plaques,

syndrome de Guillain-Barré, lupus, sclérodermie, vascularite, polyarthrite rhumatoïde, arthrites juvéniles, myosites, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladie cœliaque, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type 1, thyroïdite et pancréatite.

Les résultats de l'étude sont rassurants et en cohérence avec ceux de la littérature internationale : l'exposition à la vaccination contre les infections à HPV n'est pas associée à la survenue des quatorze pathologies d'intérêt, prises dans leur ensemble, ni à celles des douze de ces maladies auto-immunes étudiées séparément.

Une association statistiquement significative entre exposition au vaccin contre les infections à HPV et deux des pathologies étudiées, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le syndrome de Guillain-Barré, a été néanmoins retrouvée. Compte tenu de la faiblesse du risque des MICI, on estime que la très faible association statistique mise en évidence ne permet pas de conclure à un surrisque pour cette pathologie. De plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination, de manière générale, soit un facteur de risque des MICI. En revanche, une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré, après vaccination contre les infections à HPV, apparaît quant à elle probable au regard de la force de l'association mise en évidence à travers les différentes analyses de sensibilité réalisées. Ce syndrome est un risque connu et figure d'ailleurs dans l'AMM de Gardasil®. Les résultats de l'étude permettent de préciser le risque d'apparition de ce syndrome qui, compte tenu de la rareté de la maladie, est limité à environ un ou deux cas supplémentaires du syndrome de Guillain-Barré pour 100 000 jeunes filles vaccinées. Ce syndrome est une polyradiculonévrite aiguë inflammatoire – atteinte des nerfs périphériques caractérisée par une faiblesse sous forme de paralysie progressive, débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les nerfs respiratoires, voire ceux de la tête et du cou. Ce syndrome est fréquemment précédé d'une infection, et a été rapporté après d'autres vaccins, en particulier celui de la grippe.

Au total, les résultats de l'étude française auprès d'une cohorte populationnelle de grande ampleur, se révèlent rassurants quant aux risques de survenue de maladies auto-immunes associées à la vaccination à HPV. Le bénéfice attendu de cette vaccination, en termes de santé publique, reste bien plus important que les risques auxquels elle peut exposer les jeunes filles.

## Conclusion

La concordance des données mondiales à propos de la vaccination HPV aboutit à la conclusion évidente que la vaccination à HPV est efficace et bien tolérée. Nous

avons mieux compris comment administrer cette vaccination avec des doses réduites, ce qui a clairement impacté le coût global de cette immunisation. Le défi que nous avons à relever demeure, en particulier en France, celui de la couverture vaccinale, qui repose largement sur la confiance et l'engagement des autorités de santé et des professionnels. Dans les quelques mois à venir, un vaccin à neuf valences sera disponible, avec comme perspective une diminution encore plus importante de la prévalence de l'infection à HPV et des CIN, impliquant très probablement une modération du dépistage tel que pratiqué actuellement et des coûts globaux correspondants.

**Conflits d'intérêt :** Aucun.

## Références

1. Forman D, De Martel C, Lacey CJ, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012 ; 30(Suppl.5) : F12-23.
2. Schiller JT, Castellaque X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012 ; 30(Suppl.5) : F123-38.
3. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of human papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomized controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014 ; 384 : 2213-27.
4. Luna J, Plata M, *et al.* Long term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil in adult women. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e83431.
5. Castellaque X, Munoz N, Pitisuttithum P, *et al.* End-of-study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of ages. *Int J Cancer* 2011 ; 105 : 28-37.
6. Malagon T, Drolet M, Boily MC, *et al.* Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 781-9.
7. Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, *et al.* Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014 ; 10 : 3435-45.
8. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J *et al.* Efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Clinic Vaccine Immunol* 2015 ; Pii:CVI.00591-14 (Epub ahead of print.).
9. Munoz N, Kajer SK, Sigurdsson K, *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 325-39.
10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, *et al.* Overall efficacy of HPV -16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4 year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 13 : 88-99.

11. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, *et al.* Effect of human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012 ; 344 : e1401.
12. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is Vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 2013 ; 130 : 264-8.
13. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, *et al.* Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica vaccine trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 862-70.
14. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, *et al.* Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e68326.
15. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 401-11.
16. Palefsky JM, Giuliano AR, Godstone S, *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1576-85.
17. Grulich AE, Hilman R, Brotherton JM, Fairley CK. Time for strategic research response to anal cancer. *Sex Health* 2012 ; 9 : 628-31.
18. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines-immune responses. *Vaccine* 2012 ; 30(S5) : F83-7.
19. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, *et al.* Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012 ; 8 : 390-7.
20. Nigard MKS, Dillner J *et al.* Long-term effectiveness and immunogenicity of Gardasil in the Nordic Countries. Presented at: EUROGIN 2013. Florence, Italy 3-6 November 2013 (Abstract OC6-3).
21. Scherpenisse M, Schepp RM, Mollers M, *et al.* Comparison of different assays to assess human papillomavirus (HPV) Type 16- and 18-specific antibodies after HPV infection and vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2013 ; 20 : 1329-32.
22. Brown DR, Garland SM, Ferris DG, *et al.* The humoral response to Gardasil over four years as defined by Total IgG and competitive Luminex immunoassay. *Hum Vaccin* 2011 ; 7 : 230-8.
23. Brown D, Müller M, Sehr P, *et al.* Concordance assessment between a multiplexed competitive Luminex immunoassay, a multiplexed IgG Luminex immunoassay, and a pseudovirion-based neutralization assay for detection of human papillomaviruses types 16 and 18. *Vaccine* 2014 ; 32 : 5880-7.
24. Kajer Sk NM, Dillner J *et al.* Long term effectiveness and safety of Gardasil in the Nordic countries. Presented at: EUROGIN 2015, Seville, Spain 4-7 February 2015 (Abstract OC6-1).
25. David MP, Van Herck K, Hardt K, *et al.* Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115(3 Suppl.) : S1-6.
26. Dobson SR, McNeil SR, Dionne M, *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 1793-802.
27. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, *et al.* Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as 2-dose or 3-dose schedule up 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2014 ; 10 : 1155-65.
28. Safaiean M, Porras C, Pan Y, *et al.* Durable antibody response following one dose of the bivalent human papillomavirus virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res* 2013 ; 6 : 1242-50.
29. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, *et al.* Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 1444-51.
30. Schiller JT, Lowy DR. Rising expectations for subunit vaccine. *J Infect Dis* 2014 ; 211 : 1373-5.
31. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women. *Sex Transm Infect* 2009 ; 8 : 499-502.
32. Donovan B, Franklin N, Guy R, *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11 : 39-44.
33. Ali H, Guy RJ, Wand H, *et al.* In-patients treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013 ; 13 : 140.
34. Smith MA, Liu B, McIntyre P, Menzies R, Dey A, Canfell K. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis* 2014 ; 211 : 91-9.
35. Chow EP, Read TR, Wigan R, *et al.* Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination program. *Sex Transm Infect* 2015 ; 91 : 214-9.
36. Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland sexual health services. *NZ Med J* 2011 ; 124 : 51-8.
37. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Pub Health* 2012 ; 102 : 833-5.
38. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahstrom L, *et al.* Incidence genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 860-866.
39. Sando N, Kofoed K, Zachariae C, Fouchard C, Fouchard J. A reduced national incidence of anogenital warts in young Danish men and women after introduction of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination program for young women-an ecological study. *Acta Derm Venereol* 2014 ; 94 : 288-92.
40. Baandrup L, Blomberg M, Dehendorff C, Sand C, Andersen KK, Kajer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013 ; 40 : 130-5.
41. Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S, *et al.* Declining genital warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 1397-403.
42. Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, *et al.* Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA Randomized Trial): an unexpected observation. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 1391-6.

43. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination program on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011 ; 377 : 2085-92.
44. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013 ; 11 : 227.
45. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening program in Australia. *BMJ* 2014 ; 348 : g1458.
46. Brotherton JM, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade-cervical lesions in Australia. *Cancer Causes Control* 2015 ; 26 : 953-4.
47. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer* 2014 ; 111 : 1824-30.
48. Baldur-Felskov B, Dehendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014 ; 25 : 915-22.
49. Baldur-Felskov B, Dehendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia-nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014 ; 106 : djt460.
50. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade-cervical lesions in young women in Connecticut, 2008-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 ; 22 : 1446-50.
51. Mahmud SM, Kliever EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 438-43.
52. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination program in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14 : 958-66.
53. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following national vaccination program. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 1645-51.
54. Osborne SL, Tabrizi SN, Brotherton JM, et al. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program. *Vaccine* 2015 ; 33 : 201-8.
55. Cummings T, Zimet GD, Brown D, et al. Reduction of HPV infections through vaccination among at-risk urban adolescents. *Vaccine* 2012 ; 30 : 5497-9.
56. Kahn JA, Brown DR, Ding L, et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics* 2012 ; 130 : e249-56.
57. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 385-93.
58. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013 ; 32 : 26-32.
59. Sonnenberg P, Clifton S, Bedows S, et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (NATSAL). *Lancet* 2013 ; 382 : 1795-806.
60. Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 2804-11.
61. Soderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 ; 23 : 2757-64.
62. Drolet M, Bernard E, Boily MC, et al. Population level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 565-80.
63. Fesenfeld M, Hutubesy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine* 2013 ; 31 : 3786-804.
64. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof SL, Diaz M, Kim JJ. Modeling preventive strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries. *Vaccine* 2012 ; 30(Suppl. 5) : F157-67.
65. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013 ; 36 : 393-412.
66. Global Advisory Committee on Vaccine Safety statement on the continued safety of HPV vaccination. 2014. [www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/gacvs\\_statement\\_hpv\\_12\\_mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/gacvs_statement_hpv_12_mar_2014.pdf?ua=1).
67. WHO 2014. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. [www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aefi\\_surveillance/en](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_surveillance/en).
68. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr* 2012 ; 12 : 154.
69. Danchin M, Nolan T. A positive approach to parents with concerns about vaccination for the family physician. *Aust Fam Physician* 2014 ; 43 : 690-4.
70. Kara A. Anti-vaccine activists, web 2.0, and the postmodern paradigm-an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine* 2012 ; 30 : 3778-89.
71. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013 ; 347 : f5906.
72. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015 ; 313 : 54-61.
73. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012 ; 271 : 193-203.

74. Gee J, Naleway A, Shui I, *et al.* Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the vaccine safety datalink. *Vaccine* 2011 ; 29 : 8279-84.
75. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014 ; 275 : 398-408.
76. Prescrire vaccination. Vaccin papillomavirus : quelle efficacité, quels risques. *Prescrire* 2013 ; 33 : 552-6.
77. Brotherton JLM. Safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *BMJ* 2013 ; 347.
78. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relative à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil du 28 mars 2014. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus du 20 février 2014.
79. [www.ansm.santé.fr](http://www.ansm.santé.fr) (2015) *ansm\_gardasilhpv2\_rapport\_septembre-2015*.

Tiré à part autedu