

Profil de sécurité des vaccins papillomavirus : mise au point

J. MONSONEGO
(Paris)

Résumé

Malgré un dépistage largement répandu, le cancer du col utérin demeure un problème majeur de santé publique en France et dans le monde. Ces cancers sont induits par les papillomavirus humains (HPV) oncogènes, dont les types 16 et 18 causent trois quarts de ces tumeurs. C'est la 4^e cause de décès par cancer dans le monde [1]. Chaque année en France, plus de 3 000 cas environ de cancers invasifs et 1 000 décès sont répertoriés, mais depuis une dizaine d'années on n'observe pas d'infléchissement de la courbe d'incidence. Ces cancers surviennent chez des femmes relativement jeunes, le premier pic d'incidence se situe vers la quarantaine, âge où elles sont engagées dans leur activité professionnelle, sociale et familiale. Il est en 7^e position des cancers de la femme dans notre pays et en 5^e position en année de vie perdue par cancer, du fait du jeune âge des personnes concernées. Les pré-cancers causés par ces mêmes papillomavirus et issus du dépistage sont 10 fois plus fréquents en France. On estime à environ 30 000 cas par an le nombre de pathologies précancéreuses du col utérin, détectées le plus souvent avant

Institut du col - 174 rue de Courcelles - 75017 Paris

Correspondance : jmonsonego@wanadoo.fr

30 ans. Le coût total annuel de la prise en charge des cancers associés aux HPV en France est estimé à 240 millions d'euros [2]. Par ailleurs, l'implication des papillomavirus en particulier du type 16 dans l'histoire naturelle des cancers anaux et de l'oropharynx est établie [3].

Dans les essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo portant sur plus de 40 000 patientes, sur un large échantillon de jeunes femmes de 15 à 25 ans, non exposées aux virus du vaccin, l'efficacité est proche de 100 % vis-à-vis des lésions précancéreuses associées aux types viraux du vaccin et à environ 60 % pour l'ensemble des lésions précancéreuses.

Une abondante littérature portant sur l'efficacité, le profil de sécurité de la vaccination HPV, tout particulièrement du vaccin quadrivalent, souvent mis en cause par les mouvements anti-vaccinaux, est disponible dans les revues scientifiques internationales les plus prestigieuses avec comité de lecture. Moins d'un cas sur 10 000 événements indésirables graves sont observés chez les personnes vaccinées. Aucun signal n'indique un sur-risque de ces événements indésirables graves (EIG) en relation avec les vaccins. Les polémiques, largement relayées par les médias, n'ont pas manqué de susciter la défiance du public qui se traduit en France par une diminution de la couverture vaccinale [4].

Mots clés : HPV, vaccination HPV, événements indésirables, cancer du col, CIN, profil sécurité vaccin HPV

Déclaration publique d'intérêt

Le Dr Monsonego a coordonné, pour la France, les essais cliniques des vaccins HPV quadrivalents et bivalents.

Il a participé au comité médical consultatif de Merck, GSK, Gen-Probe et Roche Diagnostics.

INTRODUCTION

L'infection à HPV est une étape nécessaire à la carcinogenèse du col et des autres cancers ano-génitaux et quelques autres cancers non génitaux [5]. La prévention primaire avec les vaccins HPV a le potentiel de prévenir la mortalité par ces cancers. Deux vaccins HPV sont actuellement disponibles : le vaccin bivalent Cervarix® (GSK Belgique) qui protège contre deux types viraux à haut risque, les 16 et 18, qui représentent 70 % des cancers du col. Le vaccin quadrivalent Gardasil® (Merck USA) qui protège contre les virus 16, 18 mais aussi contre les virus à bas risque 6, 11 responsables des condylomes acuminés et d'autres lésions bénignes. Les antigènes vaccinaux des deux vaccins sont composés de la protéine L1 spécifique de type (VLP). Les vaccins contiennent également des adjuvants qui augmentent la réponse immunitaire humorale. Pour le vaccin quadrivalent, l'adjuvant est un hydroxyphosphate sulfate d'aluminium et pour le vaccin bivalent l'adjuvant est appelé ASO4 et contient à la fois de l'aluminium et du *monophosphoryl lipid A* [6, 7].

L'efficacité clinique de ces vaccins, dans la prévention de l'infection HPV persistante et des lésions de néoplasie intraépithéliale du col, a été démontrée dans de vastes essais cliniques randomisés [8, 9]. Plus récemment, la vaccination des garçons, avec le vaccin quadrivalent, a été recommandée aux États-Unis, au Canada et en Australie [10-13], basée sur l'efficacité de ces vaccins en prévention des lésions génitales externes (dont les condylomes), des lésions précancéreuses anales et du cancer de l'anus chez le garçon [14].

En mars 2014, 152 millions de doses ont été distribuées dans le monde dont 30 millions en Europe. À la mi-2013, on estime à 42 millions les personnes qui ont été vaccinées dans le monde.

Fin mai 2013, 127 millions de doses du **vaccin quadrivalent** ont été distribuées et 26 675 évènements indésirables sérieux ou graves ont été notifiés [15, 16].

- Aux États-Unis, pour 56 millions de doses distribuées, 21 194 évènements indésirables (EI) dont 1 674 graves sont notifiés [17].
- En Australie en février 2013, sur 7 millions de doses distribuées, 1 991 évènements indésirables sont notifiés [18].
- En France en 2014, sur 5 millions de doses distribuées fin septembre 2013, on note 2 092 effets indésirables dont 503 graves, soit 40 cas d'EI dont 10 graves pour 100 000 (soit 1/10 000) [15].
- Au Danemark, sur 1,5 million de doses distribuées, 200 évènements graves sont notifiés (soit 1/7 500) [19].

- Au Canada, sur 691 994 doses administrées, 133 effets indésirables ont été notifiés dont 10 graves [20].

En 2012, environ 10 millions de doses de **vaccin bivalent** ont été distribuées [21, 22].

- En France en septembre 2013, sur 271 000 doses distribuées, 63 EI et 24 événements graves ont été notifiés sur 23 cas dont 9 cas/100 000 doses.
- En Angleterre en juillet 2012, sur 6 millions de doses distribuées et 2 millions de jeunes filles vaccinées de 12 à 18 ans, 6 213 notifications et 14 300 EI (1/10 000 doses) dont 1 906 graves.

Ces chiffres doivent être examinés avec prudence car les systèmes de signalement (passifs, individuels) sont très variables d'un pays à l'autre et peuvent donc présenter des limites ou des biais d'interprétation.

Les agences publiques dans le monde continuent de rapporter régulièrement des analyses et des bilans de notification d'effets indésirables. Les résultats d'autres études épidémiologiques sont aussi disponibles.

Ces derniers mois en France, une importante campagne médiatique sur les risques des vaccins a défrayé la chronique. Ces alarmes ont eu un impact immédiat sur la couverture vaccinale contribuant à réduire ainsi significativement le bénéfice attendu sur la prévention du cancer du col en termes de santé publique. 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 et aux vaccins en général, 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 médico-scientifique sur le bénéfice du risque a plaidé en faveur de la vaccination.

I. ANALYSE DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

I.1. Vaccin quadrivalent

Les analyses poolées et pivotales, incluant plus de 20 000 jeunes femmes âgées de 9 à 26 ans et 1 350 garçons âgés de 9 à 16 ans, montrent

que les réactions sur le site d'injection sont plus fréquentes chez les sujets vaccinés comparés aux sujets recevant un placebo avec l'aluminium ou un placebo sans aluminium [23]. La douleur sur le site d'injection est plus fréquente (83 *versus* 49 % respectivement) pour les 3 groupes. La rougeur est aussi plus fréquente chez les vaccinés. Les manifestations systémiques sous forme de céphalées (26 %) et de fièvre (13 %) sont rapportées. Dans cette analyse, il n'y a pas de différence significative avec le groupe contrôle dans la fréquence des événements indésirables dans une période de suivi de 3,6 ans [23]. Les décès sont observés dans 0,1 %, dans le groupe vacciné et le groupe contrôle. Les manifestations auto-immunes ne sont pas différentes dans les 2 groupes (2,4 % dans chacun). Les événements indésirables graves à faible incidence, même dans les analyses poolées des essais cliniques, n'indiquent pas de signal ou de différence significative dans les deux groupes [23]. Les mêmes observations sont faites dans les essais cliniques comparant garçons et jeunes filles de 10 à 15 ans [24, 25] où on n'observe pas de différence chez le garçon ou la jeune fille.

1.2. Vaccin bivalent

Les essais cliniques sur le profil de sécurité du vaccin bivalent sont généralement concordants avec ceux connus pour le vaccin quadrivalent. Les études poolées, portant sur 30 000 femmes âgées de plus de 10 ans, montrent une incidence plus élevée de la douleur, rougeur et gonflement avec le vaccin bivalent comparé au groupe contrôle recevant de l'aluminium ou un vaccin d'hépatite A. La douleur est le symptôme le plus fréquent (80 %) [26] et les manifestations sévères de douleur, rougeur et gonflement sont estimées à 0,6 % pour la rougeur et à 1,2 % pour le gonflement, comparé à 0,1 et 0,2 % respectivement dans le groupe contrôle. Toutes ces manifestations sont transitoires et généralement inférieures à 5 jours [27]. Cinq décès sont rapportés mais aucun signal n'indique un lien avec la vaccination, 1 cas a été observé avec le vaccin HPV et 4 dans la population de contrôle. Les manifestations auto-immunes ne sont pas différentes en nombre dans les deux groupes.

1.3. Méta-analyse des essais cliniques

Des méta-analyses sur le profil de sécurité à partir des essais cliniques ont été conduites. Une étude [28] inclut 6 essais cliniques randomisés avec le vaccin bivalent, le vaccin quadrivalent ainsi que le

vaccin monovalent HPV 16, par comparaison aux chiffres du groupe contrôle. Sur environ 40 323 jeunes femmes participantes, âgées de 15 à 25 ans, l'incidence des effets indésirables sérieux, dans le groupe vacciné comparé au groupe contrôle est similaire (OR : 0,998, IC 0,96-1,14). Pour les cas de décès, 10 ont été observés dans la population vaccinée et 11 dans la population de contrôle (OR : 0,91, IC 0,39-2,14), aucun décès n'est considéré comme attribuable à la vaccination [28]. Une récente méta-analyse [29] qui exploite les données poolées de 7 essais cliniques incluant 44 142 femmes avec les vaccins bivalent et quadrivalent montre qu'il n'y a pas d'augmentation de risque des événements indésirables graves dans la population vaccinée (OR : 1,00, IC 0,91-1,09). Au total, tous les essais cliniques randomisés pour les vaccins bivalent et quadrivalent indiquent avec évidence un bon profil de sécurité. Même si les deux vaccins sont associés à un taux plus ou moins élevé des réactions locales, en particulier de la douleur comparé au groupe contrôle, ces réactions sont d'une courte durée et sont spontanément résolutes. Les réactions systémiques comme les malaises et les céphalées n'émergent pas plus dans le groupe des sujets vaccinés comparés aux sujets du groupe contrôle. De même, l'incidence des événements indésirables graves, comme les manifestations chroniques et les décès, n'est pas différente dans le groupe vacciné comparé aux sujets contrôles.

Même si ces données sont robustes, elles comportent une limitation liée au fait que les essais cliniques, par le nombre limité de cas, ne peuvent mesurer avec précision l'impact des vaccins sur les événements indésirables graves d'incidence très faible. C'est la raison pour laquelle l'analyse de ces événements en vie réelle prend toute son importance.

II. EXPÉRIENCES VACCINALES DANS LA VRAIE VIE

II.1. Surveillance passive

II.1.a. Systèmes de notification

Certains pays ont des systèmes de signalement passifs par les professionnels ou le public. C'est le cas aux États-Unis pour le *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) et le *Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System* (CAEFISS) et l'*Adverse Events Following Immunization* (AEFI) de l'Organisation mondiale de la santé

(OMS). Ces systèmes permettent d'enregistrer un grand nombre d'avis mais ils comportent de sérieuses limitations à prendre en compte [30] :

- capture limitée du nombre total de cas d'évènements indésirables ;
- grande variation dans la fréquence, la qualité et l'évaluation complète des signalements ;
- manque d'information sur le timing et le schéma vaccinal ;
- manque d'information sur l'environnement clinique susceptible d'expliquer la causalité ;
- manque d'information sur les évènements indépendants, non liés à la vaccination, pouvant être en cause.

Dans ce contexte, il est extrêmement difficile de déterminer la causalité, et d'autres évaluations, en particulier épidémiologiques, sont nécessaires pour une surveillance additionnelle.

Avec le vaccin quadrivalent, à fin 2008, le VAERS a reçu 12 424 rapports d'évènements indésirables (EI) après une distribution de plus de 23 millions de doses soit 539 EI par million de doses distribuées [31] en Australie où 249 EI par million de doses distribuées sont signalés et environ 400 EI par million de doses dans les écoles [32]. Avec le vaccin bivalent, au Royaume-Uni, on rapporte 1 045 évènements indésirables par million de doses administrées et en Hollande 1 160 EI par million de doses administrées. Dans la majorité des cas, les évènements indésirables rapportés dans la surveillance passive sont mineurs et sont dans le même registre que ceux rapportés lors des essais cliniques.

Une myriade d'évènements indésirables graves après la vaccination a été rapportée dans la surveillance passive incluant l'anaphylaxie, le syndrome de Guillain-Barré, la myélite transverse et les thromboembolies [31]. Ces évènements ne sont pas plus fréquents que dans la population non vaccinée du même âge. Aucun décès rapporté dans la surveillance passive n'a pu être attribué à la vaccination HPV. Bien que les décès soient rapportés comme n'ayant pas de lien causal avec la vaccination, le manque de confiance généré dans la vaccination peut induire une baisse brutale de la couverture [33].

II.1.b. Lien de causalité ou coïncidence

La déclaration des cas individuels au niveau des pays, en particulier par le biais de la pharmacovigilance, est certainement informative. Cependant, elle n'apporte pas de preuve sur le lien causal avec la vaccination, en particulier parce qu'il n'y a pas d'information disponible sur l'incidence de ces cas dans la population non vaccinée [34]. Il est évident que lors de la mise sur le marché d'un nouveau vaccin, pour lequel un vaste programme est mis en place dans la perspective d'une couverture vaccinale dépassant 70 % de la population, des évènements

indésirables, parfois graves, vont émerger et peuvent être rapportés à la vaccination alors qu'elle ne reflète qu'une réalité (coïncidence) en population générale. L'existence d'une association chronologique et temporelle de l'apparition d'un évènement grave comme la sclérose en plaques n'est pas une preuve de causalité de la maladie. L'analyse de leur taux de prévalence dans la population vaccinée et non vaccinée et une interprétation crédible et plausible du mécanisme par lequel le vaccin serait responsable de ces effets sont des facteurs essentiels qu'il faut considérer [35], ils sont manquants dans ces études.

De l'ensemble des signalements d'EI graves, en particulier les maladies auto-immunes, il n'y a pas, sur la base des données disponibles à ce jour, de preuve qu'ils soient déclenchés ou initiés par la vaccination.

II.1.c. Bilan de notification des agences du médicament

Les notifications de maladies auto-immunes et de démyélinisation dans les syndromes de Guillain-Barré sont enregistrées par les agences françaises, européennes, américaines et australiennes. À ce jour, aucune d'entre elles ne montre de signal notable en rapport avec la vaccination [36, 37].

En France à la fin de septembre 2013, 127 cas d'atteinte auto-immune ont été notifiés depuis le début de la commercialisation, un nombre faible au regard de la population vaccinée. Dans 50 cas, il s'agissait d'infections démyélinisantes centrales ou périphériques et dans 15 cas de purpura thrombopéniques idiopathiques, 15 cas de maladies auto-immunes ont été notifiés en France durant la 7^e année de suivi, il s'agissait de sclérose en plaques (5 fois), d'encéphalite (2 fois), de diabète de type 1 (2 fois), de maladie de Berger (1 fois), d'érythème noueux (1 fois), de fibromyalgie (1 fois), d'hyperthyroïdie (1 fois), de polyarthrite rhumatoïde (1 fois), de purpura thrombopénique idiopathique (1 fois) [38]. Par ailleurs, 26 cas d'affections démyélinisantes centrales ont été notifiés depuis le début de la commercialisation avec un délai d'apparition inférieur ou égal à 2 mois dans 14 cas et un délai supérieur à 2 mois dans 6 cas, et non précisé dans 6 cas [38].

II.2. Surveillance active

En complément de la pharmacovigilance passive, et pour dépasser les limitations inhérentes à ce type de système, il est capital qu'une surveillance active puisse à la fois éliminer les associations erronées et identifier des évènements indésirables rares réellement liés au vaccin.

Les cas de maladies auto-immunes rapportés dans le monde font l'objet de plusieurs études épidémiologiques visant à détecter s'il existait une augmentation statistiquement significative de la fréquence observée chez des personnes vaccinées par le vaccin quadrivalent par rapport à la fréquence attendue dans la tranche d'âge des femmes non vaccinées. En Europe et en France, les résultats d'études réalisées dans le cadre du plan de gestion du risque sont disponibles.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mené une **étude de cohorte** à partir de base de données de l'assurance maladie portant sur près de 2 millions de jeunes filles âgées de 11 à 15 ans dont environ 600 000 vaccinées par au moins une dose de Gardasil® [39]. Après 3 ans de suivi ont été recensés 1 103 cas de jeunes filles atteintes d'une maladie auto-immune. Les résultats des analyses intermédiaires montrent un taux d'hospitalisation pour maladies auto-immunes similaire chez les jeunes filles vaccinées (2,01 pour 10 000 patients/année) par rapport aux jeunes filles non vaccinées (2,09 pour 10 000 patients/année).

Une **étude cas-témoins** française réalisée dans le cadre du plan de gestion de risque de Gardasil®, entre décembre 2006 et avril 2011, a porté sur le lien entre l'exposition au vaccin des jeunes filles âgées 14 à 23 ans et les nouveaux diagnostics de ces maladies auto-immunes posés dans 116 services hospitaliers. Sur 211 patientes qui avaient un diagnostic de maladies auto-immunes, hors thyroïdite, 25 (12 %) avaient reçu au moins une dose de vaccin *versus* 192 (22 %) sur les 875 patientes du groupe témoin, appareillées selon l'âge, le lieu d'habitation, la période de consultation, recrutées à partir d'une base de médecine générale. Il n'est pas apparu de liens statistiquement significatifs entre l'administration d'au moins une dose et l'apparition de maladies auto-immunes. Les patientes atteintes de syndrome de Guillain-Barré ou de thyroïdites n'avaient pas été exposées au vaccin [40].

Une **étude de cohorte** réalisée chez plus de près d'un million de jeunes filles à partir des registres de patientes danois et suédois a suivi la fréquence de survenue d'effets indésirables graves chez 296 826 jeunes filles exposées à au moins une dose de vaccin quadrivalent dans les 180 jours suivant la vaccination [41]. Par rapport aux jeunes filles non exposées au vaccin et avec 29 effets indésirables graves à l'origine d'une hospitalisation (maladies auto-immunes, neurologiques et thromboembolies), les événements ont été similaires entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné. Selon les résultats intermédiaires d'une première étude de cohorte réalisée sur la période de 60 jours après l'administration d'au moins une dose de vaccin quadrivalent chez 7 737 hommes âgés pour la plupart de 11 à 18 ans, 12 atteintes auto-immunes ont

été recensées *versus* 17 dans le même groupe sur une période prise pour comparaison (P/Gardasil® b365), les atteintes auto-immunes recensées dans le groupe témoin étaient similaires. Plusieurs études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'infection neurologiques démyélinisantes après vaccination par le vaccin HPV [34]. Des notifications d'atteintes démyélinisantes centrales ou périphériques ont été notifiées aux agences françaises, européennes et ne montrent pas de signal notable [36, 37].

Dès la mise sur le marché européen de Gardasil® et Cervarix® (en 2006 et 2007, respectivement), l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'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 atteintes 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 papillomavirus, etc. [42]. 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 [43].

CONCLUSION

Il est important de comprendre qu'au fur et à mesure que la couverture vaccinale augmente, en particulier pour une population cible âgée de 10 à 20 ans, certains événements parfois graves dits incidents vont être constatés. Cela ne signifie pas que les symptômes ou la maladie sont causés par le vaccin. La démonstration scientifique n'a jamais été faite ni de déclenchement d'une pathologie auto-immune chez un sujet sain ni de poussée d'une maladie préexistante chez un sujet atteint. Les agences de santé continuent de soutenir qu'il n'y a pas de lien fondé de causalité, que le bénéfice-risque en population demeure favorable à la vaccination. Les cas de toutes gravités confondus sont estimés de 2 à 5/10 000 et pour les cas graves de 0,7 à 0,8/10 000, tous les cas demeurent proches de ceux observés 2 années auparavant. Le faible nombre de maladies auto-immunes rapportées chez les jeunes filles

vaccinées n'est pas différent de celui attendu dans cette classe d'âge. L'émergence de ces rares cas incidents est étroitement liée à l'augmentation de la couverture vaccinale souhaitée ou observée. Il faut rappeler qu'après l'administration des vaccins contenant un simple placebo, des manifestations de même nature sont observées [35].

On ne peut ainsi que déplorer les alarmes médiatiques sur les risques du vaccin. Pour être efficace, un vaccin doit induire une réponse immunitaire protectrice contre l'agent infectieux. Cette induction nécessite une introduction conjointe de substances adjuvantes qui interviennent en stimulant l'immunité. Le risque de l'induction d'une maladie auto-immune par les adjuvants comme la sclérose en plaques ou les maladies démyélinisantes n'a jamais été prouvée. Comme pour l'hépatite B, la France fait les frais d'une campagne de dénigrement infondée et de nature à créer une inquiétude et une suspicion autour du vaccin HPV qui ne manquera pas de porter une atteinte grave sur la protection sanitaire. La perte de confiance et la démobilisation du public ne manqueront pas d'impacter la santé publique de notre pays. Aussi, gardons à l'esprit le bénéfice énorme des stratégies préventives.

Bibliographie

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- [2] HAS. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Mars 2010.
- [3] Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, Arbyn M, Franceschi S. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer* 2014 Feb 1;134(3):497-507.
- [4] Gaudelus J, Cohen R, Martinot A, Stahl P, Lery T, Le Danvic M, Denis F. La vaccination HPV est-elle en panne ? *Med Mal Infect* 2014 Jul;44(7):289-291.
- [5] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007 Sep 8;370(9590):890-907.
- [6] Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009 Dec;8(12):1663-79.
- [7] Chen J, Ni G, Liu XS. Papillomavirus virus like particle-based therapeutic vaccine against human papillomavirus infection related diseases: immunological problems and future directions. *Cell Immunol* 2011;269(1):5-9.
- [8] Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. 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 Jul 25;374(9686):301-14.
- [9] Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, Krogh GV, Lehtinen M, Malm C, Tammis GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Raikar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Singhs HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 Dec 4;95(11):1459-66.
- [10] National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2012;38:1-62.
- [11] Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, Gilroy N, Chiu C, Macartney K. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis* 2012 Aug;12(8):627-34.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 Dec 23;60(50):1705-8.
- [13] Australian Technical Advisory Group on Immunisation of the Australian Government. Department of Health and Ageing. The Australian Immunisation Handbook. Canberra: Australian Government 2013;10.
- [14] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jensen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011 Feb;364(5):401-11.
- [15] ANSM. Suivi National Gardasil®, 3^e rapport vaccin contre le papillomavirus humain. Laboratoire : Sanofi Pasteur MSD. Données du 21/09/2012 au 20/09/2013 et rappel des données depuis la commercialisation. Présenté au comité technique de pharmacovigilance le 18 février 2014.
- [16] PSUR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine recombinant. Periodic safety update report (PSUR). Reporting interval 10/06/12-31/06/13.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus

vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 United-States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 Jul 26;62(29):591-526.

[18] Therapeutic Good Administration. Gardasil® (quadrivalent human papillomavirus vaccine). Update 16 mai 2013 - *www.tga.gov*.

[19] Danish pharmacovigilance update 1. Danish Health and Medicines Authority. The HPV vaccine and reported suspected adverse reactions. *Danish Pharmacovigilance Update* 2014;1(5):2-8.

[20] Harris T, Williams DM, Fediurek J, Scott T, Deeks SL. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine* 2014 Feb 19;32(9):1061-1066.

[21] MHRA. Press release. Study finds no evidence that cervical cancer vaccine Cervarix® causes chronic fatigue syndrome.

[22] ADR report Cervarix®. Rapport sur les effets indésirables suspectés des médicaments pour les substances. Cervarix®. European medicines agency.

[23] Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, Dana A, Haupt RM, Barr E, Tammis GM, Zhou H, Reisinger KS. Clinical trial and postlicensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Feb;29(2):95-101.

[24] Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS; Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactivity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006 Nov;118(5):2135-45.

[25] Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler C *et al*. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1915-27.

[26] Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, Poncelet S, Zahaf T, Hardt K, Descamps D, Dubin G; HPV Study Group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted

prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009 Jan 22;27(4):581-7.

[27] Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccines* 2009 May;5(5):332-40.

[28] Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007 Aug 28;177(5):469-79.

[29] Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011 Jan 12;11:13.

[30] Jacobson RM, Adegbenro A, Pankratz VS, Poland GA. Adverse events and vaccination—the lack of power and predictability of infrequent events in pre-licensure study. *Vaccine* 2001 Mar 21;19(17-19):2428-33.

[31] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009 Aug 19;302(7):750-7.

[32] Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clinical Ther* 2014 Jan 1;36(1):17-23.

[33] Pandhi D, Sonthalia S. Human papilloma virus vaccines: current scenario. *Indian J Sex Transm Dis* 2011 Jul;32(2):75-85.

[34] Institute of Medicine of the National A. Adverse events: evidence and causality. Washington DC. The National Academies Press 2011.

[35] 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 Nov;26(11):979-84.

[36] Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Antoniazzi S, Pozzi M, Clementi E, Radice S. No evidence of a link between multiple sclerosis and the vaccine against the human papillomavirus. *Eur J Epidemiol* 2013 Aug 28;28(8):705-7.

[37] EMA. Assessment Report Gardasil® human papillomavirus vaccine [types 6,11,16,18]. EMEA/H/C/000732/WS/0029 - 23 juin 2011.

[38] ANSM. Comité technique de pharmacovigilance. Séance du 18 février 2014. Site ansm.sante.fr.

[39] ANSM_SNIIRAM Afssaps. Étude de cohorte réalisée par l'Afssaps sur les données du SNIIRAM. Résultats intermédiaires au 10 novembre 2011. Afssaps novembre 2011.

[40] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, Labauge P, Berquin P, Penfornis A, Benhamou PY, Nicolino M, Simon A, Viallard JF, Costedoat-Chalumeau N, Courcoux MF, Pondarré C, Hilliquin P, Chatelus E, Foltz V, Guillaume S, Rossignol M, Abenham L; PGRx-

AID Study Group. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014 Apr;275(4):398-408.

[41] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén 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.

[42] Prescrire rédaction. Vaccin papillomavirus : quelle efficacité, quels risques ? *Rev Prescrire* 2013;33(357):552-556.

[43] Brotherton JLM. Safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *BMJ* 2013;347:f5631.