



Vaccin papillomavirus : quelle efficacité, quels risques ?

Nous avons pris connaissance avec intérêt de votre article "Vaccins papillomavirus et grossesse : la situation début 2012", notamment de l'encadré intitulé "Effets indésirables des vaccins papillomavirus : bilan 2011" (1), dans lequel figure en intertitre du dernier paragraphe : « En pratique, le pari de la vaccination reste raisonnable ».

Nous comprenons par là que la revue Prescrire estime que la balance bénéfices-risques de cette vaccination reste favorable. De manière générale, nous constatons que cette position est celle de la revue depuis sa première publication en 2007 sur le vaccin anti-HPV Gardasil[®] (2). Elle appelle à notre avis les commentaires suivants.

Efficacité

Gardasil[®] a démontré dans les essais de phase III une efficacité de presque 100 % dans la prévention des CIN [cervical intra-epithelial neoplasia] 2/3 associées aux HPV à haut risque oncogène qu'il cible (16 et 18) (3,4). La question est de savoir si cette efficacité se traduit par une réduction de l'ensemble des CIN 2/3 : seul ce résultat permettrait de conclure à un bénéfice de la vaccination, à savoir sa capacité à diminuer l'incidence des CIN 2/3 dans les proportions attendues - entre 68 % et 70 % selon les estimations mêmes du fabricant, lors de la procédure d'homologation aux États-Unis (5).

1) Dans l'article de 2007 "Vaccin papillomavirus 6,11,16,18 (Gardasil[®]). Cancer du col : un espoir à confirmer", on pouvait lire : « chez les jeunes femmes non infectées (...) il y a eu statistiquement moins de dysplasies de haut grade dues à n'importe quel génotype après vaccin (...) qu'après placebo (...) ce qui correspond à une réduction du risque de dysplasie de 38 % (avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 13 % à 56 %) ». Le fait que vous analysiez les résultats en termes de « dues à n'importe quel génotype » confirme d'ailleurs qu'in fine, seule la réduction globale de l'incidence des CIN 2/3 compte.

Ce taux d'efficacité est tiré du document qui

a été remis en mai 2006 au VRBPAC [Vaccines and related biological products advisory committee] de la FDA (6). Il s'agissait d'un document de travail des autorités de régulation américaines, contenant des résultats fournis par le fabricant, et non d'un article publié. Le tableau correspondant (tableau 13, p. 11) montre que ce calcul a été obtenu dans une population appelée RMITT-2 (Restricted Modified Intention To Treat-2) (6).

2) La population RMITT-2 est un sous-groupe, qui n'était pas prévu initialement dans le protocole des essais de phase III, et dont la constitution a été décidée au cours de la procédure d'homologation aux États-Unis, mais sur initiative du fabricant (7). Il a donc été constitué après coup ; de plus, sa définition a changé à plusieurs reprises entre les mois qui ont précédé cette même homologation et mars 2010 (8), date où les chiffres d'efficacité pour ce sous-groupe, rebaptisé entre temps "négatives à 14 HPV à haut risque" ont été publiés (9). Il s'agit donc d'une analyse post hoc, dont les résultats permettent tout au plus d'émettre des hypothèses, mais ne sauraient être considérés comme des preuves (10).

3) Au vu de ces éléments, il nous paraît imprudent et hâtif d'utiliser ces chiffres pour parler d'efficacité du vaccin sur l'ensemble des CIN 2/3. Pourtant, ce résultat a été à nouveau mentionné dans l'article que la revue Prescrire a consacré au Cervarix[®] de Glaxo-SmithKline en 2008 (11) : « Le vaccin papillomavirus 6,11,16,18 Gardasil[®] diminue l'incidence des dysplasies de haut grade (auxquelles les génotypes 16 et 18 sont le plus souvent associés) (...) tous génotypes confondus (...) (cette baisse) n'est que de 40 % au bout de 4 ans » (11).

Méthodologiquement, il aurait été préférable, nous semble-t-il, de se référer aux résultats obtenus dans la population per protocole, puisqu'il s'agit véritablement de résultats prospectifs ; or, dans le document de travail du VRBPAC de mai 2006, dans la population per protocole, Gardasil[®] n'avait pas démontré d'efficacité dans la prévention des CIN 2/3 associées à tous les HPV : le score obtenu de 16,9 % (tableau 25, p. 17) n'atteignait

même pas la significativité statistique. À noter que ce résultat n'a jamais été publié (6).

4) Si l'on s'en tient aux données disponibles à ce jour, Gardasil[®] n'a donc pas démontré d'efficacité globale dans les RCT [essais comparatifs randomisés] sur la population per protocole, et démontré une efficacité nettement moins importante qu'attendue dans une analyse post hoc en sous-groupe dont la valeur doit être appréciée avec beaucoup de précaution. De fait, il nous semble que le bénéfice de la vaccination n'est pas démontré.

Effets indésirables

5) Nous nous étonnons de ne pas trouver pour le bilan 2011 de mention dans votre bibliographie du récent article de Shaw et Tomljenovic (12), qui est l'une des synthèses les plus rigoureuses et les plus détaillées menées à ce jour sur les effets secondaires de la vaccination anti-HPV. Nous rappelons que ces auteurs concluent notamment : « vaccine risks remain to be fully evaluated. (...) Cumulatively, the list of serious adverse reactions related to HPV vaccination worldwide includes deaths, convulsions, paraesthesia, paralysis, Guillain-Barré syndrome (GBS), transverse myelitis, facial palsy, chronic fatigue syndrome, anaphylaxis, autoimmune disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolisms, and cervical cancers ».

La revue Prescrire vs Arznei-Telegramm

6) La position de la revue Prescrire favorable à la vaccination, bien que retenue, tranche avec celles d'une autre revue médicale indépendante, Arznei-Telegramm, membre également de l'ISDB [International society of drug bulletins], dont la revue Prescrire cite parfois les parutions. Les articles publiés dans Arznei-Telegramm sur la vaccination anti-HPV ont toujours remis en question l'utilité de la vaccination, même chez les jeunes filles, insisté sur l'absence de résultats dans la population per protocole pour le Gardasil[®], sur l'inadéquation entre

résultats publiés et protocole enregistré sur clinicaltrials.gov pour les essais *Patricia de Cervarix*°, mais aussi le fait qu'une analyse post hoc en sous-groupe ne saurait être utilisée comme preuve d'efficacité [lire les articles d'Arznei-Telegramm publiés depuis 2006].

À la lumière de ces éléments, il apparaît souhaitable et important que la revue *Prescrire* réexamine les données existantes, et les apprécie en fonction de leur véritable niveau de preuves.

Déclaration d'intérêts : nous n'avons aucun conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique et nous sommes les auteurs de l'ouvrage d'investigation sur la vaccination anti-HPV "La piqûre de trop ? pourquoi vaccine-t-on les jeunes filles contre le cancer du col de l'utérus ?" Ed. Xenia, Vevey, mars 2010.

Catherine Riva
Journaliste (Suisse)
Dr Jean-Pierre Spinosa
Gynécologue-obstétricien (Suisse)



Depuis notre première présentation du dossier d'évaluation clinique du vaccin papillomavirus 6,11,16,18 (Gardasil°), divers courriers ont contesté notre analyse (2). Le courrier de Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa est le dernier en date et le plus documenté. Il nous incite à réexaminer ce dossier au vu des données disponibles.

Une analyse par étape

Notre lecture des dossiers d'évaluation clinique repose sur une analyse critique des données, à la recherche de réponses aux questions qui nous semblent utiles aux patients concernés. Les évaluations exemptes de failles méthodologiques sont rares. La finalité n'est pas de dresser une liste de ces faiblesses, mais de rechercher si, malgré tout, certains résultats valent la peine d'être retenus pour mieux soigner, tout en soulignant la marge d'incertitude.

Des questions pertinentes ? Pour l'évaluation du vaccin papillomavirus 6,11,16,18, la question principale est de savoir si la vaccination réduit le risque de cancer du col de l'utérus, quel que soit le génotype en cause (2).

Mais, la discussion entre la firme et les experts de la Food and Drug Administration étatsunienne (FDA), prenant en compte le long délai d'apparition d'un cancer du col de l'utérus, a abouti au compromis de concevoir des essais pour répondre d'abord à la question suivante : la vaccination, réalisée telle que prévue au protocole, protège-t-elle les femmes contre les dysplasies de haut grade, définies comme étant les dysplasies CIN 2 ou CIN 3, dues aux génotypes contenus dans le vaccin (a)(6) ?

Autrement dit, l'évaluation de ce vaccin a porté principalement sur l'effet prévu sur les dysplasies liées aux génotypes inclus dans le vaccin, les dysplasies étant un critère intermédiaire, dont le lien avec la survenue d'un cancer du col de l'utérus apparaît établi. Le fait qu'il ne s'agit que d'un critère intermédiaire est à garder en mémoire, et à ne pas négliger au terme de l'analyse (2,13).

Les papillomavirus humains (HPV) de génotypes 16 et 18 ne sont pas les seuls génotypes à potentiel cancérigène élevé, mais, avant une large vaccination de la population féminine, ils étaient les plus fréquents (13). Une étude de génotypage des HPV dans des prélèvements effectués en France entre 2006 et 2009 a identifié un HPV-16 chez environ 73 % des 516 patientes atteintes de cancers du col de l'utérus, et un HPV-18 chez 19 %. Le HPV-31, qui était le suivant par ordre de fréquence, a été identifié chez environ 7 % des patientes atteintes. Une infection multiple a été notée dans 22 % des cas (b)(14).

En somme, les demandes initiales de l'Agence étatsunienne ont manqué d'anticipation et d'exigence, en se focalisant seulement sur les effets du vaccin sur les dysplasies liées aux génotypes inclus dans le vaccin. L'évaluation aurait dû être conçue d'emblée pour étudier les dysplasies de haut grade liées à n'importe quel génotype. Mais de notre point de vue, les résultats en termes de dysplasies de haut grade dues aux génotypes contenus dans le vaccin sont malgré tout à prendre en compte, étant donné le fort lien entre ces génotypes et les cancers invasifs.

Les dossiers d'analyse de la FDA : plus fiables que les publications des résultats. Les agences du médicament, dont la FDA, sont censées avoir accès

aux données brutes des essais cliniques. Les dossiers d'analyse de la FDA sont parmi les plus étoffés et comportent en général les verbatims des discussions techniques publiques de ces rapports. Ces analyses sont de notre point de vue les données souvent les plus fiables.

Les données fournies par les firmes à travers les rapports synthétiques d'évaluation proviennent d'une expertise rémunérée par les firmes, destinée à figurer en appui d'une demande d'autorisation.

Les publications des résultats des essais dans des revues de publications primaires sont proposées par les firmes et n'apportent pas plus de garantie de fiabilité, même quand elles sont publiées dans des revues avec relecture par quelques spécialistes du domaine.

Recenser l'ensemble de ces sources est généralement utile.

Analyse principale "par protocole" : effet important sur les HPV-16 et HPV-18.

Dans le cas du vaccin papillomavirus 6,11,16,18, l'analyse présentée comme analyse principale par la firme a été la comparaison des fréquences de dysplasies de haut grade dues aux génotypes contenus dans le vaccin dans la population dite par protocole versus groupe témoin (5). Elle n'a concerné qu'environ 75 % des femmes incluses dans les essais : celles indemnes d'infection par les génotypes vaccinaux pendant toute la durée de la vaccination par 3 doses, c'est-à-dire pendant 6 mois révolus, qui ont reçu les 3 doses du vaccin et participé à l'évaluation complète (2,5).

Cette analyse dite par protocole permet d'estimer l'effet du vaccin sur ►►

a- Les condylomes et les lésions de grade CIN 1 sont les lésions dites de bas grade, ou dysplasies légères à très légères. Les lésions de grade CIN 2 correspondent aux dysplasies modérées. Les lésions de grade CIN 3 correspondent aux dysplasies sévères. Selon diverses études, plus de la moitié des lésions de bas grade régressent spontanément en quelques années, et seulement 10 % évoluent vers un grade plus élevé. Environ 30 % des lésions de grade CIN 3 régressent, et environ 12 % évoluent vers un cancer invasif (réf. 16).

b- Dans l'étude de génotypage des HPV en France, dans 493 lésions de haut grade (CIN 2 ou CIN 3), les génotypes les plus fréquents ont été : HPV 16 (62 %), HPV 31 (15 %), HPV 33 (12 %), avec une infection multiple dans 31 % des cas. Dans 397 lésions de bas grade : HPV 66 (25 %), HPV 16 (21 %), HPV 53 (18 %), avec une infection multiple dans 50 % des cas (réf. 14).



► les dysplasies de haut grade liées aux génotypes vaccinaux, chez les jeunes femmes qui se soumettent sans erreur aux 3 doses du vaccin et qui restent sans signe biologique d'infection par un des HPV pendant toute la vaccination. Une absence d'effet démontré aurait rendu les autres analyses peu probantes (2).

Les résultats de cette analyse sont rapportés pour chacun des deux essais principaux : aucune dysplasie de haut grade liée aux génotypes inclus dans le vaccin dans les groupes vaccinés, versus respectivement, 22 et 37 dysplasies dans les groupes non vaccinés (6). Les différences sont statistiquement significatives et montrent un effet important de la vaccination sur les dysplasies liées aux génotypes vaccinaux.

Des analyses complémentaires complexes. Comme le soulignent Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa, les modifications de protocole d'analyse en cours d'essai doivent conduire à un examen circonspect des résultats. Mais, ces modifications ne sont pas à rejeter systématiquement, car il peut s'agir de corrections ou d'améliorations des critères retenus initialement, que ce soit ou non sous la pression des agences (6). Dans le cas présent, des analyses complémentaires ont été demandées par la FDA, afin d'apporter des compléments de réponses visant à étendre l'analyse à l'ensemble des dysplasies de haut grade, quel que soit le génotype de HPV, et indépendamment de l'observance (6).

Les analyses dites en intention de traiter prennent théoriquement en compte l'ensemble des participants à un essai. Elles sont plus proches de la réalité des soins : certaines femmes oublient de faire une partie des injections prévues, d'autres abandonnent la vaccination en raison des effets indésirables, etc. (2,15). Dans le cadre d'une vaccination, ces analyses permettent de mieux estimer l'efficacité globale d'une stratégie vaccinale que ne le permet une analyse dite par protocole.

Quatre analyses, qualifiées d'analyses en intention de traiter modifiées, ont été rapportées. Elles auraient aussi pu être qualifiées de "par protocole élargies", car elles ne portent pas sur l'ensemble des femmes incluses dans les essais, et ne sont de ce fait pas des analyses en intention de traiter au sens strict (15). Ces

analyses ont été faites en levant certaines limitations de l'analyse dite par protocole, notamment concernant des signes biologiques d'infection par un papillomavirus, une vaccination complète, et le délai à partir duquel l'évaluation a débuté.

Elles ont été réalisées par la firme, mais en réponse aux questions posées par les spécialistes de la FDA, comme cela est précisé dans les tableaux 13 et 25 du document de la FDA (6).

Interprétation des résultats

Les résultats des deux essais de phase III du vaccin papillomavirus 6,11,16,18 ont porté, au total, sur 17 622 jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans, qui ont reçu au moins une dose de vaccin sur les 3 prévues au protocole, et ont été revues en visite de suivi au moins une fois (6,9). Pour certaines analyses ont été incluses aussi 1 106 femmes d'un essai de phase II avec ce vaccin.

Vaccination sans tenir compte d'une éventuelle infection par le HPV : pas efficace. Certaines de ces femmes non sélectionnées avaient déjà une vie sexuelle active, certaines étant même éventuellement porteuses d'un HPV, et d'autres non. En prenant en compte ces femmes dans l'analyse, au bout de 2 ans en moyenne, il y a eu 1,6 dysplasie de haut grade quel que soit le génotype pour 100 femmes-années dans les groupes vaccin, versus 1,9 pour 100 femmes-années dans les groupes témoins, ce qui correspond à une réduction du risque de dysplasie de 12 %, non statistiquement significative (2,6).

En somme, ces résultats montrent que vacciner les femmes de 16 ans à 26 ans de manière non discriminée n'est pas, ou très peu, efficace.

Avant infection par un HPV : réduction statistiquement significative. 11 339 jeunes femmes avaient à l'inclusion un frottis sans anomalie, une absence de signe d'infection par un HPV vaccinal, et reçu au moins une dose de vaccin sur les 3 prévues au protocole. Cette analyse, dite RMITT-2, est celle qui a concerné au plus près les jeunes femmes avant relations sexuelles exposant à une transmission

des HPV génitaux. Ce sont les jeunes femmes à qui est destiné le vaccin selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'analyse de la FDA correspondait à une analyse intermédiaire, en moyenne 2 ans après administration de la première dose du vaccin. Il y a eu 0,5 dysplasie de haut grade quel que soit le génotype pour 100 femmes-années dans les groupes vaccin, versus 0,8 pour 100 femmes-années dans les groupes témoins, ce qui correspond à une réduction relative statistiquement significative du risque de dysplasie de 38 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 13 % à 56 %) (2,6).

Depuis, des résultats de fin d'essai ont été publiés, soit après en moyenne 3 ans et demi de suivi (9). L'analyse a porté sur une population légèrement différente, pour tenir compte des résultats de recherche d'ADN de 14 génotypes de HPV dans les prélèvements réalisés lors de l'inclusion dans les essais. 9 296 jeunes femmes ont été incluses dans cette analyse. Il y a eu 0,5 dysplasie de haut grade quel que soit le génotype pour 100 femmes-années dans les groupes vaccin, versus 0,8 pour 100 femmes-années dans les groupes témoins, ce qui correspond à une réduction relative statistiquement significative du risque de dysplasie de 43 % (IC95 : 24 % à 57 %) (9).

En somme, vacciner par au moins une injection les jeunes femmes non encore infectées par un HPV-16 ou HPV-18, sans autre critère d'exclusion, a réduit après 2 ans le risque de dysplasie de haut grade. Un résultat confirmé après 3 ans et demi. Ces résultats ont été obtenus suite à des analyses définies a posteriori, ce qui en affaiblit le niveau de preuves.

Une analyse "par protocole" troublante. L'analyse dans la population dite par protocole avec pour critère d'évaluation les dysplasies de haut grade quel que soit le génotype n'est pas non plus l'analyse principale définie a priori, mais elle sème le trouble. Portant sur 11 142 jeunes femmes, elle montre au bout d'un suivi d'une durée moyenne de 1 an et demi une absence de différence statistiquement significative entre les groupes vaccin et les groupes témoins (6).

Les jeunes femmes incluses dans cette analyse diffèrent de celles retenues pour l'analyse dite RMITT-2, notamment par l'exclusion de celles portant une anomalie du col de l'utérus avant la fin des 6 mois de vaccination, ce qui a peut-être exclu les jeunes femmes les plus actives sexuellement. De plus, la durée de suivi est plus courte : 1,5 an versus 2 ans dans l'analyse RMITT-2 (6).

Un remplacement des infections à HPV-16 ou HPV-18 par des infections à d'autres HPV à potentiel oncogène élevé qui serait à l'origine de cette absence de différence est une hypothèse à envisager. Mais il paraît peu plausible que cet effet, s'il existe, n'apparaisse que lors d'un changement de définition de la population étudiée, et avec un suivi plus court que dans les autres analyses.

En somme, ce résultat en population dite par protocole est troublant, mais un biais introduit par la définition de ce sous-groupe ou un manque de puissance statistique induit par la moindre durée de suivi sont les explications les plus plausibles. Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa ont raison de s'interroger, car ce résultat fragilise l'analyse, d'autant plus qu'il n'a pas été discuté par les spécialistes de la FDA.

Une efficacité incertaine sur les cancers, des questions en suspens. Il est exact que mi-2013 l'efficacité préventive contre les cancers du col de l'utérus en tant que telle n'est pas établie, que les données sont fragiles, et que l'on manque de recul. Des données de niveau de preuves acceptable ne seront pas disponibles avant plusieurs années.

Des données manquent aussi en termes d'efficacité à long terme sur les dysplasies de haut grade, sur l'intérêt de rappels éventuels, sur le remplacement par d'autres génotypes, etc. (2).

Ces incertitudes et l'absence de protection contre les autres HPV à potentiel oncogène justifient de continuer à proposer le dépistage du cancer du col de l'utérus. Mais ce dépistage est proposé lui aussi sur la base d'un faisceau d'arguments de niveau de preuves modeste, et sans démonstration par des essais randomisés d'une efficacité en termes de mortalité par cancer invasif du col de l'utérus (16).

Effets indésirables : pas de signaux inquiétants mi-2013

Au cours des essais réalisés avant commercialisation du vaccin papillomavirus 6,11,16,18, environ 12 000 femmes ont été exposées au vaccin. Les effets indésirables ont été surtout des réactions locales et parfois de la fièvre (2,6). Depuis cette première analyse, nous suivons de près ce dossier. Nous avons publié en 2012 une mise à jour concernant notamment le suivi post-commercialisation des effets indésirables (1).

Analyse des données primaires.

Nous avons réalisé cette mise à jour à partir de documents dits primaires, c'est-à-dire des documents rédigés par des organismes qui ont eux-mêmes colligé les cas individuels de troubles observés. La qualité du travail effectué et la discussion des sources d'erreurs d'interprétation ont été prises en compte pour estimer la fiabilité des signaux rapportés.

Nous n'avons pas rapporté les synthèses secondaires utilisant ces données primaires sans apporter de nouvelles données. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas cité la synthèse de Shaw et Tomljenovic publiée en ligne en 2011 (12). Cette synthèse rapporte notamment les données des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) états-unien et de la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) britannique, que nous avons également utilisées. Mais elle s'appuie aussi sur diverses interprétations qui sont des opinions et non des données factuelles.

Un vaccin très surveillé. Les effets indésirables du vaccin papillomavirus 6,11,16,18 sont analysés de près par de nombreuses agences du médicament qui ont autorisé ce vaccin de par le monde. Certaines ont publié régulièrement des bilans des notifications des effets indésirables depuis sa commercialisation (1). Cette vaccination est suivie aussi par les soignants : en conséquence, la sous-notification habituelle des effets indésirables est sans doute moins importante pour ce vaccin que dans le cas de nombreux médicaments. Des millions de doses ont été distribuées et des milliers de notifications collectées et analysées par les agences (1).

En France, les résultats de deux études de cohortes, l'une auprès de 6 millions de jeunes femmes vaccinées, et l'autre auprès de 189 629 femmes sont devenus disponibles en 2011 (1).

Estimer l'imputabilité d'un événement indésirable. Shaw et Tomljenovic citent des séries de notifications de troubles graves rapportés dans divers pays. Mais il ne suffit pas d'un lien chronologique entre un événement et la vaccination pour que celle-ci soit la cause de cet événement. Même dans la population d'adultes jeunes, il arrive que des troubles graves et des décès surviennent.

Nous avons rapporté la plupart des événements graves signalés dans ces séries : notamment, syndromes de Guillain-Barré, encéphalites, troubles cardiaques, troubles hématologiques, etc. Les troubles neurologiques et les troubles auto-immuns ont été des signaux particulièrement analysés. Dans leurs bilans, les agences du médicament ont estimé que le degré d'imputabilité au vaccin dans les cas d'événements indésirables graves survenus dans les suites d'une vaccination est faible (1).

Comparer à la fréquence de l'événement dans la population non vaccinée. Nous avons aussi rapporté les comparaisons de fréquence d'événements indésirables dans la population vaccinée à la fréquence dans la population générale du même âge. Par exemple, la fréquence des cas de syndromes de Guillain-Barré observés a paru voisine de celle observée dans la population générale (1).

La comparaison que font Shaw et Tomljenovic entre le nombre d'événements indésirables graves chez les jeunes femmes vaccinées par Gardasil® et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus dans cette même tranche d'âge chez les jeunes femmes non vaccinées nous paraît contestable (12). Nous n'avons pas connaissance de données permettant d'affirmer qu'il existe une mortalité due au vaccin. De plus, le choix de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans une tranche d'âge où ils sont rares biaise la comparaison. ►►



► **Pas de signal notable d'effet indésirable grave.** En somme, après analyse de toutes ces données, les effets indésirables du vaccin papillomavirus 6,11,16,18 ne se distinguent pas particulièrement de ceux d'autres vaccins courants. Les effets indésirables graves notifiés sont rares, et la probabilité qu'ils soient dus au vaccin est faible, voire très faible, mis à part de très rares réactions anaphylactiques, de fréquence proche de celles d'autres vaccins (1).

Des syncopes ont entraîné des chutes avec fractures ou des hémorragies cérébrales. Elles paraissent liées au geste vaccinal, et non pas au vaccin lui-même. Leur prévention repose sur les mesures de précaution habituelles avant et après vaccination (1).

Divergences avec d'autres équipes

Au terme de l'analyse de ce dossier, après avoir rassemblé les données factuelles et mesuré leur degré d'incertitude, *Prescrire* a fait des propositions, qui sont une interprétation fondée sur une analyse collective, selon la méthode habituelle, dont une relecture par plusieurs dizaines de lecteurs spécialistes ou non, et des contrôles qualité internes. Il arrive que nos propositions divergent de celles d'une autre équipe d'information indépendante sur les médicaments. Cela traduit souvent un grand degré d'incertitude des données. Dans le cas du vaccin papillomavirus 6,11,16,18, dont les résultats sont fragiles par certains aspects, il est prévisible que d'autres équipes, ayant appliqué d'autres critères d'exigence, ou accordé plus de poids à certaines données, arrivent à des conclusions différentes.

En pratique : se déterminer malgré les incertitudes, tout en continuant à suivre le dossier

Mi-2013, les données disponibles, concernant les jeunes femmes avant d'être infectées par un HPV-16 ou HPV-18, montrent après 2 ans à la fois une diminution de 38 % du risque de dysplasie de haut grade quel que soit le génotype de papillomavirus et une

quasi-annulation du risque de dysplasie de haut grade liée aux génotypes HPV-16 et HPV-18, présents dans la plupart des cancers invasifs du col de l'utérus en France. Les résultats un an et demi plus tard ne montrent pas de diminution de ces effets. Les risques liés au vaccin nous paraissent être comparables à ceux des vaccins usuels.

Ce dossier d'évaluation comporte des faiblesses. Les résultats en termes de cancers invasifs, voire de mortalité, ne seront pas disponibles avant plusieurs années. Une évaluation de l'effet à long terme sur les dysplasies de haut grade est souhaitable aussi. Le suivi de pharmacovigilance reste un élément important dans l'estimation de la balance bénéfices-risques.

Au total, selon notre analyse, les données en faveur de l'efficacité du vaccin chez les jeunes femmes avant leurs premières relations sexuelles pour prévenir les dysplasies de haut grade apparaissent d'un niveau de preuves modeste mais suffisant pour être prises en compte, même en sachant que cette efficacité, seulement partielle dans la meilleure des hypothèses, reste à mieux cerner. Partant d'une analyse différente de celle de Catherine Riva et Jean-Pierre Spinosa sur les risques liés à cette vaccination, nous aboutissons à des conclusions différentes : mi-2013, nous continuons à estimer que le pari de proposer cette vaccination aux jeunes femmes est une option raisonnable, dans la mesure où une diminution de l'incidence des cancers du col de l'utérus est probable, sans être annulée par les effets indésirables du vaccin. Nous proposons que les termes de ce pari soient exposés aux jeunes femmes de manière équilibrée, sans masquer les incertitudes, dans un sens comme dans l'autre.

Bien entendu, nous continuons à suivre attentivement ce dossier d'ici à la publication de résultats à long terme en termes de prévention des cancers invasifs. Nous nous engageons à rapporter les signaux venant remettre en cause ces conclusions, ou les données plus solides venant au contraire les conforter.

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Effets indésirables des vaccins papillomavirus : bilan 2011" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (341) : 194-195.
- 2- Prescrire Rédaction "Vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 (Gardasil®). Cancer du col : un espoir à confirmer" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 89-93.
- 3- Garland SM et coll. "Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases" *N Engl J Med* 2007 ; **356** (19) : 1928-1943.
- 4- Ault KA et coll. "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" *The Lancet* 2007 ; **369** (9576) : 1861-1868.
- 5- US Food and Drug Administration "Gardasil®. (Human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine). Vaccines and related biological products advisory committee (VRBPAC). Briefing document presented to VRBPAC on 18 May 2006" : 88 pages.
- 6- US Food and Drug Administration "VRBPAC Background Document Gardasil® HPV Quadrivalent Vaccine" 18 May 2006 : 30 pages.
- 7- US Food and Drug Administration "Clinical review of biologics license application for human papillomavirus 6,11,16,18 L1 virus like particle vaccine (S. cerevisiae) (STN 125126 Gardasil®), manufactured by Merck, Inc., Appendix" 8 juin 2006 : 464 pages + Appendix 4 + Appendix 5.
- 8- US Food and Drug Administration "Clinical review of biologics license application supplement for human papillomavirus quadrivalent (types 6,11,16,18) vaccine, recombinant (Gardasil®) to extend indication for prevention of vaginal and vulvar cancers related to HPV types 16 and 18" 11 septembre 2008 : 187 pages.
- 9- Muñoz N et coll. "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** (5) : 325-339.
- 10- Cucherat M "Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale" Faculté de médecine Lyon-Laennec". Site www.scp.univ-lyon1.fr consulté le 11 janvier 2013 : 1 page.
- 11- Prescrire Rédaction "vaccin papillomavirus 16,18- Cervarix®. Cancer du col de l'utérus. 2^e vaccin, sans plus" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (292) : 91 + (295) : II de couv.
- 12- Tomljenovic L et Shaw CA "Human papillomavirus virus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine : are they at odds ?" *Ann Med* 2011 ; site informahealthcare.com : 12 pages.
- 13- Prescrire Rédaction "Les papillomavirus humains : beaucoup de troubles bénins, quelques cancers" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 113-117.
- 14- Jacquard AC et coll. "Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études Edith" *BEH* 2009 ; (29) : 313-317.
- 15- Prescrire Rédaction "Analyse en intention de traiter et analyse par protocole : des informations complémentaires" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (337) : 860-863.
- 16- Prescrire Rédaction "Dépister les cancers du col de l'utérus : organiser le dépistage pour éviter des conisations inutiles" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (317) : 193-202 + (318) : II de couv.