

Ombres et lumières sur la vaccination anti-HPV

Cinq ans après son arrivée sur le marché, on est loin de tout connaître des effets et de l'acceptabilité de la vaccination contre certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV). On sait que ces vaccins sont indiqués chez les petites filles (généralement à partir de neuf ans, et avant les premières relations sexuelles) pour la prévention, notamment, des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus. S'y ajoute la prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Au Japon. On apprenait soudain, mi-juin, que le ministère japonais de la Santé suspendait ses recommandations officielles concernant cette vaccination. Une décision doublement surprenante. D'abord, parce qu'elle était prise quelques mois seulement après le lancement d'une campagne officielle incitant toutes les adolescentes âgées de douze à seize ans à bénéficier de cette vaccination prise en charge par la collectivité. Ensuite, parce qu'elle n'était pas associée à un retrait du marché des deux vaccins concernés (Gardasil de Merck et Cervarix de GlaxoSmithKline). La mesure était provisoire, les autorités sanitaires japonaises annonçant leur volonté de recueillir plus de données épidémiologiques

sur les effets secondaires de cette vaccination. En clair, le ministère japonais incite désormais les jeunes filles et leur famille à peser les bénéfices et les risques de cette immunisation avant d'y avoir recours. Il soulignait que le vaccin n'était pas dangereux, mais que les informations communiquées au public sur les effets secondaires et les risques potentiels étaient insuffisantes au vu des faits notifiés.

Aucune information complémentaire précise n'était fournie. «Nous savons que quarante-deux cas d'un effet secondaire indésirable bien particulier ont été observés ces derniers temps au Japon chez des jeunes filles qui venaient d'être vaccinées contre les infections dues à certains papillomavirus humains, nous confiait-on quelques jours plus tard auprès de la direction générale de l'Agence nationale française de sécurité du médicament (Ansm). Il s'agit d'un syndrome peu banal fait de douleurs chroniques, complexes et persistantes à type de brûlures (*complex regional pain syndrome*) qui sont ressenties à distance du point d'injection de la dose vaccinale. En toute hypothèse, il s'agit pour nous d'un cluster qui nécessite une série d'investigations afin d'en comprendre la fréquence et les causes.»



Or, ni la direction générale de l'Ansm ni celle de l'Agence européenne (EMA) ne semblent connaître le nombre de personnes vaccinées chez lesquelles ce phénomène a été observé, pas plus que les dates et les personnes concernées. Comment dès lors situer l'importance et en comprendre les causes? Aucune donnée n'est d'autre part disponible quant à la marque ou au lot de vaccin impliqués. De plus, ni Merck ni GlaxoSmithKline n'auraient encore fourni d'informations aux instances occidentales en charge de la surveillance du médicament. Dès lors, à ce stade, plusieurs hypothèses peuvent être avancées,



la première concernant une malfaçon dans la fabrication des lots vaccinaux utilisés au Japon. Mais la décision du ministère japonais de la Santé de suspendre les recommandations de vaccination (et non la vaccination elle-même) ne plaide pas en ce sens.

Le syndrome douloureux observé au Japon n'a semble-t-il jamais été identifié en Europe où les autorités sanitaires disposent pourtant d'un recul important de pharmacovigilance. En France, la surveillance porte désormais sur 225 000 doses de vaccin Cervarix (commercialisé depuis septembre 2007) et plus de cinq millions de doses de Gardasil (septembre 2006). A l'échelon mondial, la surveillance porte respectivement sur 10 et 60 millions de doses vaccinales.

Jusqu'à présent, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec ces vaccins étaient des réactions au site d'injection (77%

... La décision japonaise fait suite à une longue série de controverses et de polémiques concernant l'innocuité de ces deux vaccins ...

des personnes vaccinées dans les cinq jours suivant chaque dose vaccinale) et des céphalées (16%). Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée. Des syncopes ont parfois aussi été associées à une chute et/ou à des «mouvements tonico-cloniques», ce qui nécessite une surveillance attentive des personnes vaccinées pendant environ quinze minutes après l'administration de chacune des trois doses vaccinales.

La décision japonaise fait suite à une longue série de controverses et de polémiques concernant l'innocuité de ces deux vaccins qui ont commencé à être commercialisés et

pris en charge au milieu des années 2000. Le rapport bénéfices-risques fait l'objet de contestations récurrentes au sein de la communauté médicale et scientifique. La politique publicitaire agressive d'incitation à la vaccination des deux firmes a été dénoncée et des associations antivaccinales mettent en garde contre la présence d'un adjuvant fait de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium. A l'inverse, des voix s'élèvent pour demander que cette vaccination concerne également les garçons qui peuvent également être vecteurs des HPV et infecter leur(s) partenaire(s) sexuel(s).

En Australie. La démonstration de cette efficacité à l'échelon collectif vient d'être apportée dans ce pays qui a engagé une politique vaccinale volontariste dans ce domaine: le taux de couverture vaccinale chez les jeunes filles

de douze ans se situe autour de 80%. Les premiers résultats viennent d'être publiés¹ dans le *British Medical Journal*. Ils témoignent de manière frappante de l'efficacité de la vaccination.

Aux Etats-Unis. Les autorités sanitaires américaines viennent de faire savoir que la prévalence des types oncogènes de HPV était en diminution notable du fait de la vaccination introduite dans ce pays en 2006. Et ce phénomène est observé alors que les mêmes autorités se disent inquiètes du faible succès rencontré par cette proposition d'immunisation. Une étude publiée dans *Pediatrics*² en

mars dernier a établi que 44% des parents américains déclaraient en 2010 qu'ils n'avaient pas l'intention de faire vacciner leurs filles contre 40% en 2008. Les refus tiennent pour une large part au fait qu'il s'agit de prévenir une infection sexuellement transmissible: certains parents craignent qu'elle ne favorise une forme de promiscuité sexuelle. La crainte des effets secondaires dangereux est un autre argument avancé.

L'ampleur de la baisse des infections à HPV (de 7,2% en 2006 à 3,6% en 2010 chez les 14-19 ans) a surpris les experts alors qu'environ un tiers seulement des adolescentes américaine ont reçu les trois injections nécessaires. Ces résultats ont été publiés dans le *Journal of Infectious Diseases*.³ Ce taux de vaccination dépasserait les 80% au Danemark, en Grande-Bretagne. Aux Etats-Unis, la recommandation de vaccination a été étendue aux garçons en 2011.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

¹ Donovan B, Wand H, Read TRH, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.

² Darden PM, Thompson DM, Roberts JR, et al. Reasons for not vaccinating adolescents: National immunization survey of teens, 2008-2010. *Pediatrics* 2013;131:645-51

³ 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.