



Certains papillomavirus humains peuvent entraîner, à l'occasion de rapports sexuels, une contamination génitale, qui chez la femme, peut parfois diffuser sur le col de l'utérus. Cette infection guérit dans la majorité des cas mais peut aussi aboutir à une infection chronique qui colonise certaines cellules du col utérin, risquant à long terme de dégénérer en cancer du col. Afin de prévenir ces infections génitales, une vaccination ciblée sur ces virus spécifiques est proposée aux jeunes filles pré-adolescentes avant le début de leur vie sexuelle. Des polémiques existent cependant depuis le début de leur utilisation portant à la fois sur une efficacité hypothétique et aussi sur la possibilité de survenue d'effets indésirables graves.

Vous avez dit papillomavirus ?

Les papillomavirus appartiennent à une famille de virus qui compte plus d'une centaine de variants ou génotypes. On nomme en anglais "*human papillomavirus*" (abréviation: HPV) les génotypes spécifiques à l'espèce humaine qui sont environ 80. Ils sont différenciés par un numéro qui correspond à leur ordre chronologique de découverte. Ce sont des virus à ADN, "nus" (sans enveloppe). Ces virus sont très résistants aux conditions environnementales (froid, chaleur, solvants, agents chlorés, antiseptiques...) et conservent donc leur contagiosité dans un milieu extérieur.

Certains types de HPV se propagent surtout par contacts cutanés et sont à l'origine des verrues vulgaires (HPV 1, 2, 4, 27, 29, 57, 75) ou planes, sur le visage le plus souvent (HPV 3, 10, 28). Ces verrues sont toujours d'évolution bénigne, même si elles peuvent durer longtemps ou récidiver.

D'autres sous-types viraux (HPV 6, 11, 54) ont une localisation génitale. Ils occasionnent des verrues appelées condylomes, pouvant se localiser sur la vulve, le périnée, le pénis, l'anus. Ces verrues peuvent avoir un aspect bourgeonnant (condylomes acuminés, "crêtes de coq"), ou un peu bombé (condylomes papuleux) ou plan. On n'observe quasiment pas ce type de verrues chez l'enfant car ils se transmettent par voie sexuelle plus que cutanée. Ils touchent indifféremment les hommes et les femmes jeunes, principalement au début de leur vie sexuelle. Le risque de contamination est très important même après un seul rapport sexuel avec une personne porteuse, mais l'apparition des condylomes ne se fait que dans les 3 à 6 mois qui suivent la contamination. Quelquefois le virus peut rester latent plusieurs mois ou années. Ce portage asymptomatique, sans lésion visible, est très fréquent, concernant presque un quart de la population de moins de 25 ans sexuellement active. La virulence, ou au contraire la mise au repos du virus, reste inexpliquée. Les papillomavirus étant résistants aux conditions environnementales, une transmission indirecte par de l'eau, du linge de toilette ou du matériel souillé est possible, de même que par le biais de saunas ou de jacuzzis. L'utilisation du préservatif s'avère moyennement protectrice contre la contamination par les virus HPV. La régression spontanée est possible, mais l'évolution classique est habituellement l'extension des lésions en taille et en nombre, ou des récurrences. Elles occasionnent donc surtout une gêne esthétique. Ces lésions ne dégèrent jamais vers une évolution cancéreuse.

La troisième famille des HPV est représentée par des génotypes responsables de contaminations muqueuses (anus, bouche, pharynx, œsophage) et génitales (pénis, vulve, vagin, col de l'utérus). Cette infection est très fréquente puisque l'on considère que plus de 70% des personnes ayant une activité

sexuelle rencontrent ce type de HPV au moins une fois dans leur vie. La contamination se fait également à l'occasion de rapports sexuels ou même par simple contact cutané. Un peu plus d'une quinzaine de souches possèdent un potentiel cancérigène élevé (HPV 16 et 18 surtout, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82...) du fait de leur capacité à s'intégrer au génome des cellules infectées [1]. Les types les plus courants de VPH à haut risque varient selon les pays et les régions. Chez la femme, une contamination génitale peut occasionner une diffusion de virus sur le col de l'utérus qui guérit dans la majorité des cas puisque le virus disparaît spontanément en 12 mois (70 % des cas) à 24 mois (90% des cas).

Chez donc environ 10% des femmes infectées, le virus peut persister plusieurs années au niveau du revêtement superficiel du col de l'utérus, colonise certaines cellules de cette muqueuse, risquant ensuite d'évoluer vers un cancer. Cette évolution reste rare, ne représentant que moins de 1,5% des infections persistantes. Les génotypes le plus souvent responsables de ces cancers du col sont les HPV 16 (50-60%) et HPV 18 (10-12%). Ce cancer est attribuable à une infection par un ou plusieurs de ces génotypes d'HPV dont l'ADN peut être détecté dans les cellules tumorales dans 95 à 100% des cas. [2]

Ces HPV (surtout le type 16) peuvent être impliqués plus rarement dans le développement de cancers ano-génitaux (anus, vulve, vagin, pénis) ou des voies aérodigestives (bouche, amygdales, oropharynx) lors de contacts oro-sexuels, aussi bien chez la femme que chez l'homme.

Quand l'infection à HPV devient précancéreuse ou cancéreuse

Dans les cas où le HPV s'installe durablement au niveau du col utérin (10% des infections à HPV), il peut s'introduire dans certaines cellules superficielles et y provoquer des modifications, on parle alors de dysplasies. Ces lésions les plus fréquentes affectent la plupart du temps l'exocol, c'est à dire la partie externe du col de l'utérus. Un cancer peut parfois se développer ensuite sur la première couche muqueuse du col de l'utérus, autrement dit en surface, sur le tissu qui le recouvre (l'épithélium).

Ces lésions dysplasiques sont aussi qualifiées de "*néoplasies cervicales intraépithéliales*" ou CIN. Celles-ci peuvent exister sous des formes plus ou moins intenses et profondes. Elles sont ainsi classées en trois grades (1, 2 et 3) selon l'extension en profondeur et le degré d'invasion de l'épithélium par des cellules anormales colonisées par des HPV oncogènes (CIN 1, CIN 2 et CIN 3) [3].

Ces lésions possiblement « précancéreuses » disparaissent le plus souvent spontanément, ou bien persistent, voire s'étendent vers une lésion plus sévère ou parfois se cancérisent. Cette évolution est fonction du degré d'invasion du revêtement de la muqueuse du col. Les lésions classées CIN 1 ne donnent lieu à un cancer que dans 1% des cas, les CIN 2 dans 1,5% et les CIN 3 dans 12 % [4]. Le type de cancer qui se développe est habituellement un "*carcinome épidermoïde* ». L'apparition d'une cancérisation d'une infection par un HPV ne survient donc que dans 1,5% des cas (figure 1).

Classe de CIN	Régression	Persistance	Evolution vers la CIN 3	Evolution vers le cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	1.5%
CIN 3	32%	56%	-	12%

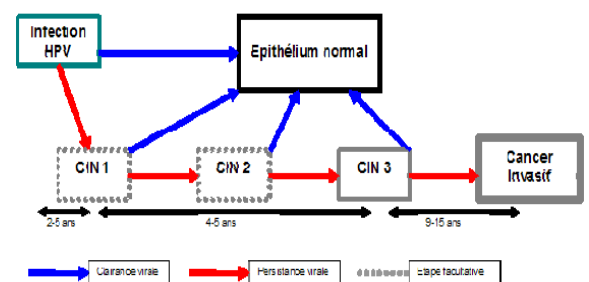


Figure 1 : Evolution naturelle des lésions CIN (OSTOR AG.1993)

Figure 2 : Histoire naturelle de l'infection à HPV (INVS-2007)

Cette évolution est très lente puisqu'un cancer apparaît généralement 10 à 20 ans après l'infection initiale persistante par le HPV. Cet écart peut n'être que de 5 à 10 ans seulement chez des femmes présentant un système immunitaire affaibli (SIDA). C'est ce portage persistant du virus qui représente le facteur de risque de progression des lésions du col.

Le dépistage régulier des dysplasies est du cancer du col comporte une colposcopie (examen à la loupe binoculaire de l'aspect du col de l'utérus), complété ensuite par un frottis. Cet examen simple et sans risques repose sur la réalisation d'un prélèvement par un écouvillon de cellules situées à la surface du col de l'utérus qui sont ensuite analysées au microscope. Ce dépistage est proposé de façon systématique depuis 2019 en France et pris en charge à 100% par la CNAM. Il est recommandé tous les trois ans (après deux frottis normaux espacés d'un an au début), chez toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, ayant ou n'ayant pas eu des relations sexuelles. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille (1990) qui a permis d'instituer progressivement ce geste préventif anodin et rentable, au vu de la décroissance régulière du nombre de cancers du col dans tous les pays qui promeuvent cette technique. Certains pays (Australie, Grande-Bretagne, Suède, Italie...) ont cependant adopté, en première intention, l'utilisation d'un test de recherche locale des HPV puis le frottis en complément, simplement si le test viral est positif. La fiabilité de cette méthode très simple serait nettement plus élevée, évitant les faux négatifs de certains frottis.

En cas de lésion de moyen (CIN 2) et haut grade (CIN 3) retrouvé au frottis et à la colposcopie, ceci peut justifier une recherche de l'ADN de virus HPV "à haut risque de cancer" (16, 18...). Une simple surveillance rapprochée est possible mais n'est pas la règle. On propose sinon un traitement local au laser (plutôt si CIN 2) ou une "conisation" (plutôt si CIN 3), sorte de « rabotage » d'une collerette du col utérin. Ces traitements préventifs évitent ainsi le risque de passage au stade du cancer déclaré. Une conisation peut parfois favoriser la survenue ultérieure de fausses couches ou d'accouchements prématurés que l'on peut prévenir par un cerclage du col.

Le nombre de nouveaux cas de cancers du col recensés en France était de 2920 pour l'année 2018, soit une incidence annuelle de 6 cas pour 100.000 femmes. Le nombre de décès par cancer a été de 1117 la même année. Le cancer du col de l'utérus représente 0,7% de l'ensemble des cancers et se situe par sa fréquence au 12ème rang des cancers féminins en France (Réseau FRANCIM). Il peut survenir à tout âge, cependant l'âge médian de sa découverte est de 51 ans. Une étude de génotypage des HPV retrouvés chez 516 femmes françaises atteintes d'un cancer du col a retrouvé le plus souvent le type 16 (73%), puis le HPV 18 (19%) et le HPV 31 (7%) mais une infection multiple est également possible (22%). [\[5\]](#)

Le tabac (risque deux fois supérieur pour les fumeuses) [\[6\]](#), l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (Distilbène), la multiparité, l'association à d'autres maladies sexuellement transmissibles (herpès, chlamydia) ou une immunodépression (Infection au VIH, greffe d'organe...), l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux (pilules, implants...), les rapports sexuels à un âge précoce et les partenaires sexuels multiples sont des facteurs associés à une plus grande fréquence de cancers du col de l'utérus. Des conditions d'hygiène défectueuses ne sont pas des facteurs de risque prouvés ni le type d'alimentation. Les populations à faible niveau de vie sont cependant notablement plus à risque, probablement du fait de l'accessibilité limitée aux soins médicaux préventifs et curatifs.

En France, l'incidence annuelle du cancer du col est en baisse constante depuis les années 1980 (Figure 3). Elle est passée de 22,4/100.000 en 1975 à 6,7/100.000 femmes en 2018 (soit moins 2,5 % par an). Ceci grâce à la mise en place du dépistage régulier par frottis du col utérin. Cependant, presque une femme sur deux (entre 45 et 55 % selon les régions) ne réalise pas ces frottis régulièrement, rendant cette prévention moins efficace. Le taux de mortalité a fortement diminué depuis les années 1980 (moins 3,2% par an) avec cependant une baisse moins marquée depuis les années 2000. Ce taux de mortalité a été de 1,7/100.000 en 2017 [\[7\]](#).

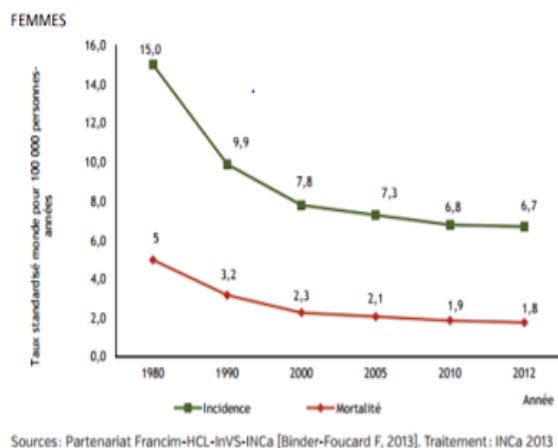


Figure 3: Incidence (noir) et mortalité (rouge) du cancer du col de l'utérus en France (INCa 2013)

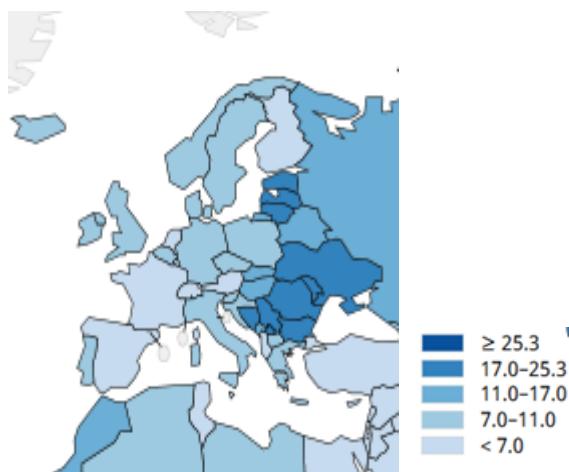


Figure 4: Incidence du cancer du col de l'utérus en 2018 en Europe (IARC – GLOBOCAN)

L'incidence du cancer du col de l'utérus est très variable selon les différentes politiques de dépistage. Dans les pays industrialisés, des programmes sont le plus souvent en place pour permettre aux femmes d'être dépistées régulièrement par la technique du frottis, ce qui permet de déceler la plupart des lésions précancéreuses à des stades où elles peuvent être facilement traitées. Le traitement précoce permettrait de prévenir jusqu'à 80% des cancers du col dans ces pays. Ainsi, l'incidence annuelle du cancer du col est faible en Finlande, 4,7/100.000 femmes, pays où le dépistage national est organisé depuis 1962. Contre-exemple, ce taux est de 16,6/100.000 en Slovaquie où aucun programme n'existe, mais simplement de rares démarches individuelles. Le chiffre de cette incidence en France, 6,7/100.000 femmes en 2018, se situe donc entre ces deux extrêmes, au 7ème rang des pays de l'Union européenne, derrière Suisse, Finlande, Espagne, Autriche, Luxembourg, Pays-Bas (figure 4).

La situation sanitaire est tout autre dans les pays en voie de développement qui regroupent 83 % des nouveaux cas de cancer car l'accès limité à un dépistage efficace a pour corollaire un diagnostic tardif de la maladie. En Zambie ou au Zimbabwe, l'incidence annuelle est supérieure à 60/100.000 femmes. En outre, les perspectives de traitement de cette maladie à un stade très avancé sont assez médiocres, d'où un taux de décès plus important dans ces régions où ce cancer est l'une des principales causes de mortalité féminine.

Les vaccins anti-HPV actuels

1. Un vaccin recombinant dirigé contre 4 génotypes [6, 11, 16 et 18] des virus HPV a obtenu une autorisation de commercialisation en septembre 2006 sous le nom de GARDASIL (Développé par Merck et commercialisé par Sanofi Pasteur). Il a été remplacé en 2018 par un vaccin équivalent, le GARDASIL 9 qui contient 5 génotypes supplémentaires [types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58].

Ces deux vaccins recombinants sont préparés par "génie génétique" à partir de cellules de levures (*saccharomyces cerevisiae*). Celles-ci servent "d'usines" où ont été insérés les gènes du HPV, programmés pour fabriquer eux-mêmes la protéine d'enveloppe (appelée L1) de la capsid virale (structure qui entoure l'ADN viral). Ces protéines L1 sont recueillies et purifiées. Elles peuvent ensuite s'assembler entre elles, 5 par 5 formant des capsomères. Ces dernières s'assemblent ensuite entre elles, créant une capsid vide que l'on nomme "pseudo-particule virale" ou « VLP ». La monographie du vaccin spécifie que ces VLP « ne contiennent pas d'ADN viral, elles ne peuvent pas infecter les cellules, se multiplier, ni provoquer de maladies » (Cette affirmation du laboratoire producteur sera remise en question un peu plus loin).

L'adjuvant est le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe ou « AAHS » (0,5 mg d'Al) retrouvé dans les biopsies musculaires des personnes atteintes de myofasciite à macrophages (MMF) plusieurs années après l'injection. Les additifs sont le borax (conservateur, reprotoxique) et du polysorbate 80 (émulsifiant).

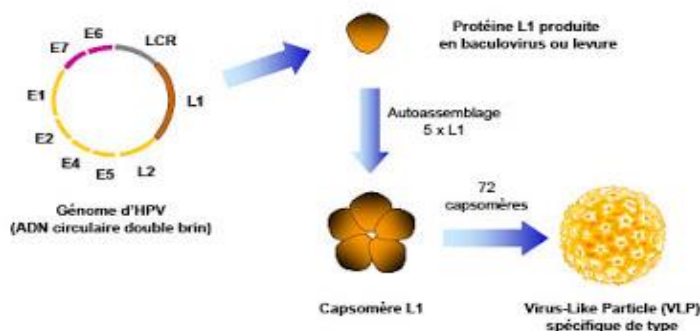


Figure 5 : Schéma de la fabrication du vaccin anti-HPV



Le prix de vente du Gardasil est de 136 €. Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de 6 mois entre les âges de 9 et 14 ans et 3 doses à partir de 15 ans (0, 2 et 6 mois). L'utilisation de simplement 2 doses avant l'âge de 15 ans (au lieu de 3 doses à un âge supérieur) est en lien avec la meilleure réponse immunitaire à cet âge de la vie.

2. L'autre vaccin recombinant dirigé contre les deux principaux types responsables de cancers du col [16 et 18] a été commercialisé en 2007 sous le nom de CERVARIX (laboratoire GSK). Ce vaccin est dit bivalent, car contenant 2 "pseudo-particules virales" ou « VLP » qui sont également des protéines "L1", composants de la capsidie des virus HPV 16 et 18. La production de ces protéines d'enveloppe est obtenue par l'introduction des gènes correspondants dans un "baculovirus" (virus contaminant des insectes), qui est lui-même ensuite introduit dans une culture de cellules d'ovaires d'insectes.

Ce vaccin contient deux adjuvants, de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,5 mg en Al) et de l'ASO4 (squalène). Ce dernier adjuvant, utilisé pour le vaccin PANDEMRIX, lors de la grippe H1N1 en 2009, est reconnu comme étant en lien avec la survenue de cas de narcolepsies [8]. Le prix à la vente du CERVARIX est de 110 €. Le schéma vaccinal est le même que pour son concurrent.

Ces vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un des deux vaccins doit être poursuivie avec le même produit.

Les recommandations officielles des "autorités de santé":

Les recommandations officielles françaises conseillent fortement, en 2019, une vaccination systématique de toutes les fillettes âgées de 11 à 14 ans, précisant que cette vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection à HPV (avant leurs premières relations sexuelles). Il est également recommandé de réaliser un "rattrapage" pour les jeunes filles âgées de 15 et 19 ans révolus (avec le risque non négligeable de vacciner des personnes déjà contaminées par un HPV comme nous le reverrons).

Nom et producteur	Types de HPV inclus	Date de la première autorisation EU	Indication: pour la prévention des	Schéma d'administration	
Cervarix [®] ou HPV2 (GSK)	16, 18	20/09/2007	Garçons et filles ≥9 ans : - Lésions précancéreuses du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Cancers du col et de l'anus	9-14 ans : 15+ ans :	2 doses 3 doses
Gardasil [®] ou HPV4 (MSD)	6, 11, 16, 18	20/09/2006	Garçons et filles ≥9 ans : - Lésions précancéreuses du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Cancers du col et de l'anus - Verrues ano-génitales	9-13 ans : 14+ ans :	2 ou 3 doses 3 doses
Gardasil 9 [®] ou HPV9 (MSD)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	10/06/2015	Garçons et filles ≥9 ans : - Lésions précancéreuses du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Cancers du col, de la vulve, du vagin et de l'anus - Verrues ano-génitales	9-14 ans : 15+ ans :	2 ou 3 doses 3 doses

Les European public assessment reports (EPAR) sont disponibles sur <http://www.ema.europa.eu> (Consultés le 08/11/2018). Les dernières mises à jour datent du 26/06/2018 (Cervarix), 27/06/2018 (Gardasil 9) et 23/08/2018 (Gardasil).

Une vaccination par le Gardasil 9 des hommes ayant des relations homosexuelles, est conseillée jusqu'à l'âge de 26 ans pour prévenir les verrues ano-génitales et les risques de cancers anaux-génitaux. La Ministre de la Santé a déclaré début 2019, soutenue par la Ligue contre le cancer, qu'elle serait favorable à l'extension de cette indication à tous les garçons, attendant l'avis de la HAS (Haute Autorité de Santé). En attendant, un « ballon d'essai » a été lancé sur deux grandes régions métropolitaines (Grand Est et Auvergne-Rhône-Alpes) afin d'expérimenter l'incitation à une [vaccination](#) massive de filles et garçons dès l'âge de 9 ans.

Cette vaccination anti-HPV n'est pas (encore) imposée par la loi... mais cette obligation semble bien être aussi dans les cartons ([proposition de loi](#) du 27 juin 2018). La France reste en effet le mauvais élève de la classe puisque le taux d'adolescentes vaccinées stagne entre 15 et 20%. Le champion du monde est l'Australie qui est arrivée à une couverture vaccinale de presque 80% des filles et de 75% pour les garçons, pays où l'on proclame la disparition du cancer du col de l'utérus dans les années à venir.

Que sait-on actuellement de l'efficacité des vaccins ?

Bien que la vaccination soit souvent présentée comme étant la première arme contre les cancers du col de l'utérus, cet argument n'est pour l'instant basé que sur une pure hypothèse. En effet ces cancers ne se développant en moyenne qu'une quinzaine d'années après l'infection locale par les HPV oncogènes, il faudra attendre encore quelques années pour que des études épidémiologiques sérieuses et indépendantes démontrent le bien-fondé de cette théorie.

Dans l'impossibilité de prouver l'efficacité de ces vaccins sur le cancer à éradiquer, l'industrie pharmaceutique s'est d'abord concentrée sur la fabrication de copies des principaux virus responsables, les HPV 16 et 18, coupables du développement de la majorité des lésions précancéreuses du col (environ 70%). Ces deux génotypes constituent les composants obligés des deux vaccins actuellement sur le marché. Ne pouvant pas estimer directement l'action préventive espérée sur des lésions cancéreuses du col utérin, les essais cliniques ont comparé (sujets vaccinés contre population non vaccinée), la fréquence des lésions précancéreuses de haut grade (CIN-2 et CIN-3) associées à la présence de génotypes HPV à haut risques (16, 18). Or la question majeure concernant l'évaluation de ce type de vaccins est de savoir s'il réduit, non seulement les lésions dysplasiques en lien avec des HPV 16 et 18, mais surtout son efficacité à réduire l'ensemble des dysplasies CIN 2 et 3, dans des proportions attendues (environ 70%).

Ces essais cliniques princeps ont d'abord été pilotés par Merck¹ aux USA sous l'égide de la FDA (US Food & Drug Administration). Bien qu'aucune menace de santé publique ne soit liée à ce virus, Merck a obtenu en 2002, des experts de la FDA une procédure accélérée (« fast track ») d'homologation de

¹ Le laboratoire Merck est le deuxième groupe pharmaceutique mondial depuis sa fusion avec Shering-Plough. Merck s'est illustré en 2005 lors de la découverte du scandale de l'anti-inflammatoire VIOXX qui s'est éteint grâce au versement de près de 5 milliards de \$ pour mettre un terme aux poursuites judiciaires (La FDA estime à environ 28.000 le nombre de victimes décédées ou ayant fait l'objet de complications cardiaques).

leur vaccin Gardasil. Ce passe-droit a ouvert la porte au développement d'essais cliniques rapides et limités à la seule efficacité sur la prévention des lésions précancéreuses des génotypes 16 et 18.

L'étude initiale de 2002 (dite "*par protocole*") concernait des jeunes femmes de 16 à 26 ans, dont on avait vérifié au préalable qu'elles n'avaient pas été infectées par l'un des 2 génotypes vaccinaux majeurs (HPV 16 et 18) et qu'elles avaient respecté le protocole vaccinal de 3 injections. La durée d'observation de l'efficacité sur la survenue de lésions dysplasiques de haut grade (CIN 2 et 3) liées aux génotypes 16 et 18 fut brève (1 an 1/2 en moyenne) et comparait une population vaccinée « *par protocole* » à une autre recevant un placebo. Si aucune lésion dysplasique dues aux 2 génotypes vaccinaux 16/18 ne fut décrite dans le groupe vacciné, le degré d'efficacité dans la prévention des dysplasies associées à tous types de virus HPV n'était que de 16,9%, par rapport au groupe témoin, soit un taux statistiquement non significatif et n'apportant aucune garantie d'efficacité de la vaccination. Existe-t-il un remplacement des infections à HPV 16 et 18 par d'autres HPV oncogènes ? Ce résultat de l'étude primitive ne fut pas publié et on le doit à [C. Riva](#) (journaliste) et J.P. Spinosa (gynécologue) [9] qui ont réussi à obtenir et exploiter ces données issues de la FDA [10].

Parallèlement, une autre étude avait été mise en route par Merck. Celle-ci portait sur un sous-groupe (appelé *RMITT-2*) redéfini après le début de l'étude initiale, car censée mieux représenter la population à vacciner. Les femmes, du même groupe d'âge, devaient ne pas avoir été contaminées auparavant par l'un des 14 génotypes HPV reconnus comme oncogènes certains. Le pourcentage de réduction du risque de dysplasies dues à tous types confondus dans le groupe vacciné était cette fois plus élevé, de 38% 2 années après la vaccination et de 43 % au bout de 3 ans 1/2 (Figure 6). Cependant ces chiffres ont été calculés sur des sous-groupes dont la définition a changé plusieurs fois en cours d'études, des regroupements d'études distinctes et sur des analyses complémentaires complexes définies à postériori, ce qui en affaiblit le niveau de preuves selon la revue indépendante « Prescrire »[11].

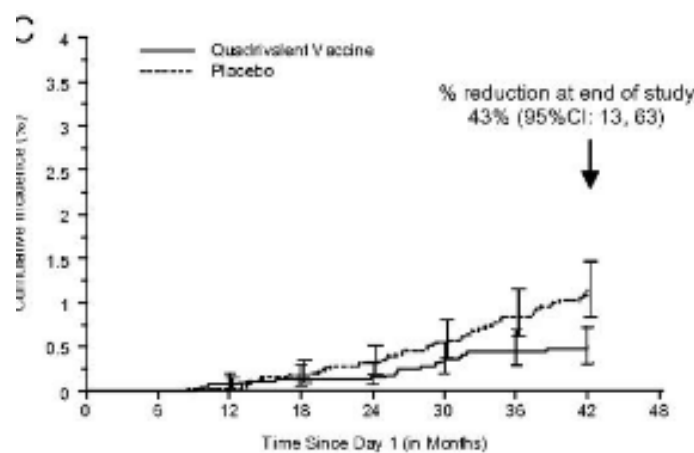


Figure 6 : Pourcentage de réduction à 3 ans 1/2 (42 mois) des lésions dysplasiques dues à tous types de HPV dans le groupe vacciné (trait plein) et le groupe placebo non vacciné (pointillés) [13]

Cette réduction du risque paraît faible par rapport à la fréquence très dominante des HPV 16 et 18 responsables en principe d'au moins 70% des lésions dysplasiques du col. Une explication possible serait que l'éradication des HPV 16 et 18 a pu laisser possiblement le champ libre à d'autres virus oncogènes [12]. Ce phénomène de remplacement viral favorise l'émergence d'autres virus à haut risque, déplaçant ainsi le problème sans le résoudre. Malgré ces résultats troublants, la FDA autorisa en 2006 la commercialisation du Gardasil aux USA, seulement 9 mois après le début de cette seconde étude, alors qu'aucune urgence de santé publique n'existait en la matière. Cette seconde étude ne fut publiée qu'en 2010 [13].

Une étude australienne publiée l'année suivante [14] a comparé l'incidence des lésions du col de haut grade (CIN 2 et 3), avant le début de la vaccination dans ce pays (2007) et durant les 3 années suivantes. Une diminution du taux de ces lésions a bien été retrouvée (38%) dans la tranche d'âge des

adolescentes de moins de 18 ans. Par contre au-delà de cet âge, une augmentation de ces lésions a été relevée, et de façon très significative. Ce fait paradoxal montre que cette vaccination non seulement n'assure aucune protection mais est susceptible d'augmenter le nombre de lésions précancéreuses dans une population de femmes ayant une activité sexuelle et ayant donc probablement déjà été en contact avec le HPV.

Quand "Cochrane" s'en mêle...

Une méta-analyse réalisée par la collaboration "Cochrane" a été publiée en 2018 [\[15\]](#). Elle a intégré 26 articles portant sur de essais randomisées (vaccinées/témoins), dont 7 concernaient le Gardasil et 18 le Cervarix. Parmi ces articles, 10 publications ont étudié la prévention de l'apparition de dysplasies du col (CIN-2 et CIN-3) chez des femmes âgées de 15 à 26 ans sur un suivi allant de 3 ans 1/2 à 8 ans après la vaccination. Les conclusions globales semblent favorables aux deux vaccins en termes d'efficacité et de sécurité.

- La protection est très efficace, soit chez les sujets initialement indemnes de contamination par les HPV 16 ou 18, soit chez ceux qui ne possédaient aucun autre sérotype de HPV à haut risque cancérigène. Chez ces femmes non contaminées, la vaccination réduit significativement (efficacité théorique de 95%) l'apparition de tous types de dysplasies associée aux HPV 16 et 18, par rapport à un placebo.
- Par contre le risque relatif de voir survenir des lésions dysplasiques de type CIN-3 dues à tous types de virus HPV, dans la tranche d'âge 15-26 ans, met en évidence une efficacité du vaccin beaucoup moins évidente par rapport aux femmes non vaccinées. Ce risque est estimé à 0,55 après un vaccin bivalent et à 0,81 avec un quadrivalent, soit en d'autres termes, une efficacité de 45% pour le Cervarix et seulement de 19% pour le Gardasil.
- Les vaccinations réalisées chez des femmes âgées de 24 à 45 ans sont inefficaces (risque relatif à 1,04), pour les 2 vaccins, probablement en lien avec une infection antérieure à HPV.

Les autorités sanitaires s'appuient sur la partie positive des résultats de cette étude Cochrane pour tenter de convaincre les parents réticents et les médecins hésitants.

La collaboration Cochrane était réputée pour son indépendance et sa transparence sans failles jusqu'à cette publication. En effet, une forte contestation s'est alors manifestée en son sein, [\[16\]](#) portée notamment par le médecin Danois Peter Gotzsche, membre fondateur et pilier de l'organisation en tant que président de Cochrane Danemark².

Quelles sont les critiques émises envers la méta-analyse « made in Cochrane » ?

- Les résultats sur l'efficacité mixent des données déséquilibrées en nombre d'études (18 sur le Cervarix contre simplement 7 sur le Gardasil alors que c'est ce dernier vaccin qui est utilisé à une très large majorité dans tous les pays industrialisés). Ce mélange d'études concernant 2 vaccins de compositions différentes (nombre de génotypes viraux et adjuvants) pose un problème méthodologique également gênant. Aucune étude concernant le Gardasil 9 alors qu'il a désormais remplacé le premier vaccin quadrivalent du même laboratoire.
- L'autre reproche important est le choix unique de publications commanditées par les deux laboratoires producteurs, et laissant forcément des doutes sur la neutralité des résultats bien que les auteurs de Cochrane écrivent benoîtement que ces publications "*étaient à faible risque de biais*". Les auteurs ont de plus ignoré presque la moitié des articles éligibles, dont les fameuses données d'efficacité (ou plutôt d'inefficacité) non publiées par Merck sur les essais initiaux du Gardasil [\[8\]](#). Dans le même registre, cet article de Cochrane a été rédigé par 6 auteurs, tous Britanniques, dont 3 ayant (ou ayant eu) des liens d'intérêts avec l'industrie du

² P. Gotzsche décida, avec quatre de ses collègues, de démissionner du conseil d'administration de Cochrane international. L'organisation demandera alors- et obtiendra- que la direction du Rigshospitalet (l'un des principaux hôpitaux Danois) licencie P. Gotzsche de son poste de directeur de Cochrane Danemark pour avoir osé pointer les failles de cette publication qualifiée de "*complaisante*"

vaccin anti-HPV. Le premier auteur est en charge à l'EMA d'un comité de surveillance des effets indésirables du vaccin, financé par Sanofi.

- Le principe d'accepter, sans sourciller, que les études sur les effets indésirables s'établissent en comparant un vaccin avec un soi-disant "placebo" (contenant un adjuvant aluminique), met plus qu'à mal la définition même du placebo.

- La critique du médecin Danois dénonce en dernier lieu les risques de cette vaccination capable de déclencher à son avis de graves dommages neurologiques, ce que les auteurs banalisent ou ignorent (données manquantes ou non réclamées aux industriels...)

Quels renseignements peut-on tirer de l'expérience des pays à très fort taux de vaccinations anti-HPV ?

Voyons ce qui se passe en Australie puisque ce pays détient la médaille d'or de la vaccination anti-HPV. La campagne vaccinale a débuté en 2007 chez les adolescentes, avec un taux proche actuellement de 80%. Ce pays a ensuite inclus un plan de vaccination généralisée de ses pré-adolescents en 2011. Un dépistage organisé des cancers du col par frottis avait été mis en place dès 1991. Grâce à ce dépistage, l'incidence du cancer du col avait diminué de plus de moitié, passant de 15 cas/100.000 en 1982 à 7/100.000 en 2004. Mais depuis cette date l'incidence ne baisse plus (figure 7), malgré une vaccination massive débutée en 2007 [17]. Les médias ont pourtant relayé l'annonce d'une future éradication des cancers du col dans ce pays, ce qui ne repose en fait que sur des calculs statistiques aléatoires [18] et ne semble pas encore à l'ordre du jour. L'une des raisons de cette stagnation de l'incidence des cancers pourrait être la baisse du dépistage chez les femmes vaccinées qui se croient à tort, protégées définitivement par le vaccin. Par ailleurs, un effet paradoxal semble exister dans la mesure où l'incidence des cancers du col augmente dans les classes d'âge de femmes vaccinées. Ainsi, dans la tranche d'âge des femmes de 20-24 ans (vaccinées à 80% entre 12 et 16 ans), l'incidence passe de 0,7 en 2007 à 1,5 cas/100.000 en 2014. Chez les femmes âgées de 25 à 29 ans, ces chiffres évoluent également à la hausse, passant de 5,9 en 2007 à 8,2/100.000 en 2014. Durant la même période, cette incidence reste similaire ou diminue chez les femmes plus âgées, non vaccinées mais continuant à bénéficier du simple dépistage par frottis [17].

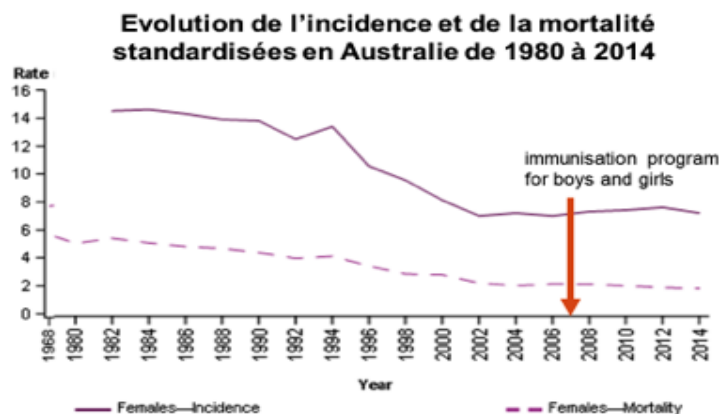


Figure 7 : Incidence (trait plein) et mortalité (pointillés) du cancer du col en Australie (1980-2014) [17]

Médaille d'argent, la Grande Bretagne a débuté sa campagne de vaccination en 2008, en obtenant une couverture de plus de 85% d'adolescentes, après avoir débuté un dépistage des dysplasies du col en 1988. Ce dépistage organisé avait permis une baisse de l'incidence du cancer du col de 14/100.000 en 1993 à 9,4/100.000 en 2007, année précédant le début de la vaccination. Depuis cette date, ce chiffre global, tous âges, stagne (figure 8) et se situe à 9,6 en 2016 [19].

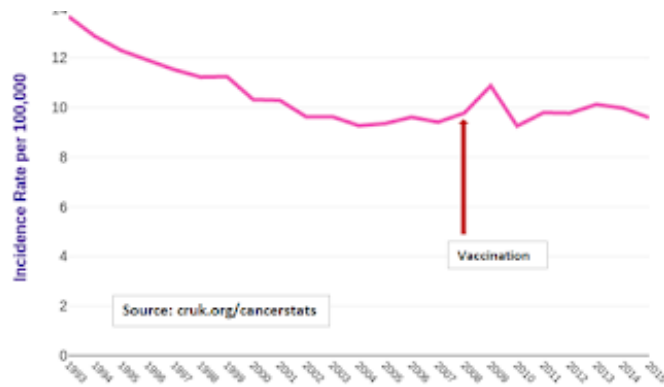


Figure 8 : Incidence globale, tous âges, du cancer du col en G.B. (1993-2015) [19]

Mais si l'on détaille cette évolution, selon les tranches d'âge (figure 9), on s'aperçoit que l'incidence du cancer a globalement diminué chez les femmes les plus âgées, après 50 ans. Par contre, ce chiffre a augmenté chez les femmes les plus jeunes de la population Britannique :

- incidence 3,1 en 2008 et 4/100.000 en 2016 chez les femmes âgées de 20-24 ans
- incidence 16,9 en 2008 et 19,7/100.000 en 2016 pour la tranche d'âge 25-34 ans.

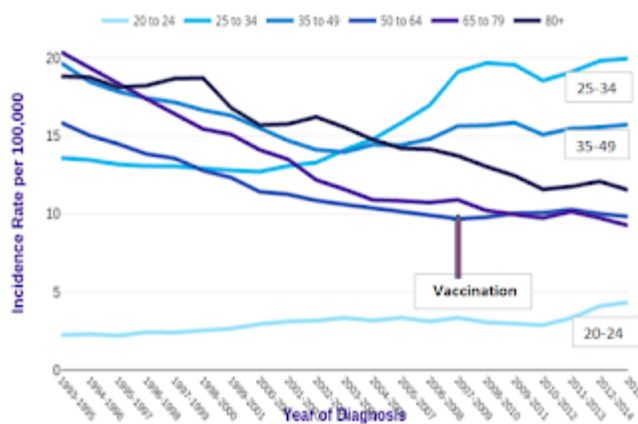


Figure 9 : incidence du cancer du col selon la tranche d'âge (1993-2015) [19]

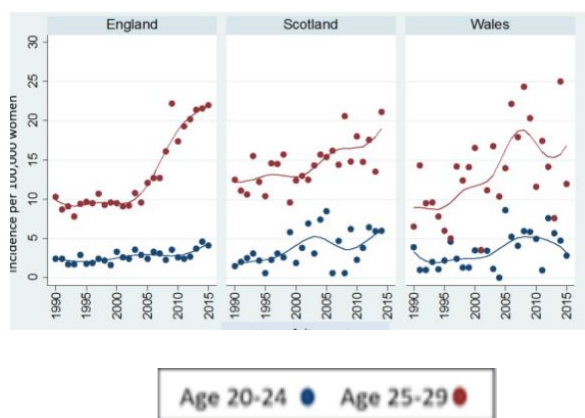


Figure 10 : incidence comparée dans 3 régions de 2 tranches d'âge, 20/24 ans et 25-29 ans (1990-2015) [20]

C'est surtout dans la tranche d'âge 25-29 ans de la population Anglaise que cette incidence a doublé, passant de 11 en 2007 à plus de 22/100.000 en 2015 avec des courbes assez similaires, quoique moins marquées, pour les jeunes femmes Ecossaises et Galloises [20]. Or c'est dans ce créneau d'âge que l'on retrouve toutes les adolescentes ou jeunes femmes ayant pu recevoir une vaccination, dont certaines tardivement (vaccins dits de "rattrapage" après 16 ans).

L'une des hypothèses émises pour expliquer ces hausses rapides de cancers est celle d'une exposition plus fréquente et plus précoce aux HPV chez les adolescentes Anglaises. Est-ce que l'acte vaccinal ne viendrait pas favoriser la réactivation de HPV oncogènes déjà présents ? L'autre explication reposerait sur une technologie plus fine de l'étude microscopique des frottis, dépistant des micro-cancers, voire des sur-diagnostics [20]. Quel est l'impact de la vaccination anti-HPV préalable dans cette augmentation significative des cancers du col à un âge inhabituellement précoce, en particulier lorsqu'une infection à HPV préexiste ? Le doute existe sérieusement...

En Suède, le vaccin Gardasil a été introduit en 2006 et le programme de vaccination des pré-adolescentes mis en route en 2010 pour atteindre une large couverture approchant les 80% avec un "rattrapage" des femmes plus âgées (18 ans). L'incidence globale des cancers du col a cru progressivement depuis 2006 passant de 9,7 jusqu'à un taux de 11,5/100.000 en 2015 [21]. Cette augmentation a touché en fait essentiellement les groupes les plus jeunes de la population féminine. L'incidence a en effet doublé dans la tranche d'âges 20-24 ans, passant de 1,8 en 2007 à 3,8/100.000 en 2015, tandis que pour la tranche des 20-29 ans, elle évoluait de 6,5 à 8,1/100.000, soit donc deux populations ayant un taux de couverture vaccinale le plus élevé.

Globalement seule la population du groupe d'âge 20-49 ans voit son incidence de cancer du col augmenter depuis 2011 (Figure 11). Aucune augmentation n'est par contre notée dans la population âgée de plus de 50 ans, non concernée par la vaccination HPV [22]³.

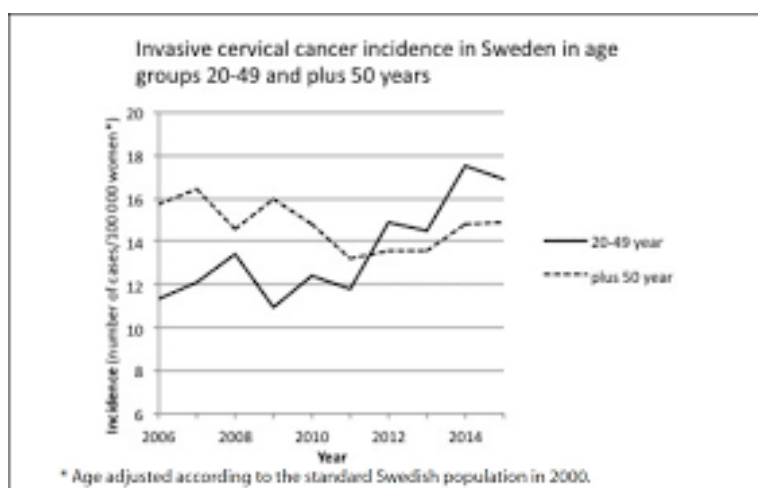


Figure 11 : Incidence du cancer du col en Suède (2006-2015) dans 2 tranches d'âge différentes (avant et après 50 ans) [22]

La Norvège a une politique similaire de prévention. Un dépistage organisé est proposé depuis 1995 et la vaccination des pré-adolescentes depuis l'année 2009. L'incidence globale des cancers du col a suivi une pente descendante jusqu'en 2007 avec un chiffre de 11,7/100.000 et depuis une augmentation modérée mais régulière avec des chiffres de 11,9 en 2011 puis 13,2/100.000 en 2016. (Figure 12). L'incidence du groupe de jeunes femmes de 20 à 29 ans a progressé parallèlement, passant de 7,8 en 2007 à 9,9/100.000 en 2015 [23].

³ Cet article a été signé sous un pseudonyme, l'auteur affirmant craindre des répercussions personnelles du fait de faire part de critiques concernant une vaccination. Son éditeur a déclaré l'article retiré un mois après sa parution, confirmant ne pas pouvoir retrouver l'auteur réel... Les chiffres rapportés dans cet article sont cependant ceux d'un rapport Suédois officiel [21]

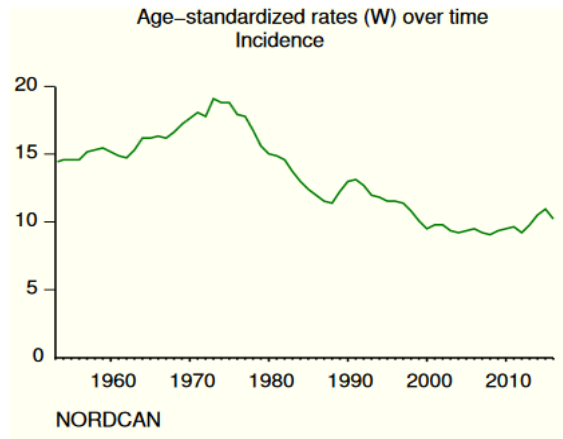


Figure 12 : Incidence du cancer du col en Norvège (1950-2016) selon NORDCAN [23]

Beaucoup d'inconnues existent donc quant à la réelle efficacité des vaccins anti-HPV.

- En premier lieu, cette progression récente et persistante du nombre de cancers du col dans des pays où la population jeune est largement vaccinée interroge à juste titre [24].

- L'étude pivot de Merck concernant l'évaluation initiale du Gardasil et destinée à la FDA [10] avait inclus des personnes (dénommées "non naïves") qui avaient été contaminées préalablement par des souches virales oncogènes (en particulier 16 et 18). Les résultats de ce sous-groupe avaient retrouvé une augmentation (26%) de l'apparition de lésions dysplasiques du col par rapport au groupe placebo. Il paraît donc crucial de n'utiliser ces vaccins que chez des individus "naïfs" de toute contamination préalable avec des HPV oncogènes. Le fait de vacciner des femmes ayant déjà commencé leur vie sexuelle pourrait probablement augmenter le nombre de lésions précancéreuses sévères. Ce pourrait être là l'une des explications de cette augmentation modérée mais paradoxale du nombre de cancers dans les populations les plus jeunes fortement vaccinées.

A noter que la contamination par les HPV n'est pas toujours sexuelle. Un enfant peut être contaminé par voie cutanée ou voie génitale à sa naissance (mère porteuse de virus HPV), ce type de virus étant très résistant à un environnement inhabituel et aux antiseptiques [25]. Quel sera alors le risque de vacciner une adolescente déjà porteuse chronique d'un virus HPV ? D'une manière générale, il est aléatoire après une contamination de prouver de façon certaine que le HPV a complètement disparu des voies génitales, même après un ou deux tests par PCR négatifs. Ce virus pourrait très bien persister à un taux très bas avec la possibilité d'une réactivation virale ultérieure [26].

- Si des adolescentes sont immunisées contre certaines souches oncogènes (HPV 16, 18 et autres) à la suite d'une vaccination, qui peut être certain que d'autres génotypes viraux ne viendront pas proliférer à leur place ? Est-ce que la vaccination ne serait pas capable de favoriser le développement de souches résistantes ou de réactiver en accroissant leur virulence des HPV non ciblés par le vaccin ? Ce phénomène de remplacement de la prévalence des souches de HPV a été constaté chez des adolescentes ou jeunes femmes préalablement vaccinées par le Gardasil. Une réactivation avec prolifération pour les types de HPV 52 et 56, à risque oncogénique et non ciblés par le vaccin, a pu être ainsi observée au niveau du tractus génital [27].

- Quelle est la durée de protection des vaccins anti-HPV réalisées chez des pré-adolescentes de 11-12 ans contre les génotypes principalement ciblés (HPV 16 et 18) ? Comment évolue le taux des anticorps post-vaccinaux au fil des ans ? Dans une étude regroupant 17.622 femmes vaccinées par un schéma à 3 doses, le taux des anticorps anti-HPV 18 est devenu négatif dans 40% des cas 4 années plus tard [28].

- Est-ce qu'une protection contre les HPV oncogènes est synonyme d'éviction des cancers du col utérin qui apparaissent la plus part du temps de façon très décalée (10 à 20 ans) par rapport à la colonisation virale initiale. Aucune étude à long terme n'a été menée dans ce sens, puisque le recul du début de ces vaccinations est insuffisant.

Les effets secondaires possibles des vaccins anti-HPV

Les premières données de la pharmacovigilance française ont ciblé les 5 premières années (2006-2011) de l'utilisation des 2 vaccins pour lesquels le Gardasil a été nettement plus utilisé (4,3 millions de doses vaccinales) que le Cervarix (131.000 doses). Un total de 352 effets indésirables, considérés comme "graves", ont été retenus pour le Gardasil, soit une fréquence de 8,2/100.000 doses ou 24 cas/100.000 vaccinées (si schéma à 3 doses). La même proportion a été retrouvée pour le Cervarix [29]. Le tableau ci-dessous montre une prédominance d'effets immédiats sous forme de syncopes, parfois avec manifestations convulsives. Les effets notifiés sur le long terme sont surtout des manifestations neurologiques (SEP, myélites, encéphalomyélites, névrites optiques, Guillain-Barré...), hématologiques (thrombo-embolies veineuses, baisse des plaquettes) et diverses pathologies auto-immunes... (Confer tableau ci-dessous)

Aux USA, une petite dizaine de cas de ménopause précoce par atteinte ovarienne ont été rapportés auprès du système de déclaration spontanée VAERS (Vaccine adverse event reporting system). Une équipe Canadienne a par ailleurs rapporté 7 cas Nord-Américains d'encéphalopathies graves par vascularite cérébrale dont au moins deux patientes sont décédées. Ces observations sont apparues dans les semaines et jusqu'à 3 mois après la ou les injections vaccinales. L'autopsie des deux jeunes filles décédées n'a pas retrouvé de cause patente à ces décès. Il a par contre été retrouvé au niveau du tissu cérébral des anticorps anti-HPV 16 dans des capillaires cérébraux [30]. Cette particularité n'a pas été décrite ensuite par d'autres auteurs.

EFFETS INDESIRABLES "GRAVES" GARDASIL NOTIFIES	PERIODE Nov 2006 - Sept 2011	NOMBRE
	Malaise, perte de conscience et/ou convulsion	45
	SEP, démyélinisation centrale, myélite	18
	Névrite optique	9
Affections neurologiques et neuro-musculaires	Guillain-Barré, polyradiculonévrite, neuropathie	10
	Encéphalite, Encéphalomyélite atique disséminée (ADEM)	6
	Narcolepsie	1
	Myofasciite à macrophages (MFM)	1
Affections hématologiques	Thrombo-embolies	10
	Thrombopénie	14
	Anémie hémolytique	2
Autres affections auto-immunes	Polyarthrite, arthrite, spondylarthrite	26
	Thyroïdite, hypothyroïdie	11
	Dermatomyosite, myosite	5
	Lupus, vascularite	15
	Crohn, rectocolite	12
	Pathologies non étiquetées	15

Le dernier rapport de pharmacovigilance du 11.09.2018 publié par l'ANSM [31] comptabilise pour le Gardasil 742 cas graves d'effets indésirables déclarés et 59 pour le Cervarix depuis la commercialisation en France de ces deux vaccins. Ce taux de notification paraît stable par rapport aux années antérieures, un peu moindre pour le Cervarix (qui est très peu prescrit en France). Les pathologies signalées sont globalement identiques, avec des maladies neurologiques démyélinisantes et des pathologies auto-immunes. Sur la période 2006/2018 (12 ans), il a donc été recensé en France 801 cas « graves » post-vaccinaux. Ces chiffres sont à interpréter en sachant que la déclaration spontanée des effets indésirables post-vaccinaux par le personnel de santé souffre d'une sous-notification chronique, qui ne permet d'enregistrer que moins de 10% d'entre eux et que le système de déclaration spontanée en ligne par les victimes potentielles elles-mêmes est encore trop récent et méconnu.

Ce rapport pointe de plus un nombre de narcolepsies et d'hypersomnies disproportionné par rapport aux années précédentes. Le nombre de narcolepsies (avec ou sans cataplexie) est de 10 cas après vaccination par Gardasil et 1 cas après Cervarix. Les cas d'hypersomnie sont de 8, toutes survenues après un vaccin Gardasil. A rajouter dans le même registre 3 observations de syndrome de Kleine-Levin (hypersomnie avec boulimie), également après Gardasil. La narcolepsie est une affection très rare (incidence annuelle de moins de 1/100.000 personnes) et quelques cas groupés étaient survenus surtout dans les pays nordiques mais aussi en France lors de la période de vaccination contre la grippe H1N1, puisque plusieurs études épidémiologiques avaient mis en évidence une association significative [5]. L'adjuvant à base de squalène (contenu dans le vaccin Pandemrix) avait été surtout pointé du doigt. La surveillance rapprochée pour ces deux vaccins anti-HPV reste donc d'actualité et amènera peut-être à une recherche spécifique sur le lien potentiel entre ceux-ci et l'apparition de cas de narcolepsies/hypersomnies, alors que l'EMA (Agence européenne du médicament) a estimé que la survenue post-vaccinale de ces pathologies rares n'était pas un signal d'alerte à retenir.

Une large étude française a par ailleurs été publiée en 2015 [32] pour tenter d'estimer au mieux l'incidence de certains effets secondaires post-vaccinaux potentiels. Un suivi durant 5 années (2008-2013) d'une cohorte de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, séparées en deux groupes, « exposées », c'est-à-dire vaccinées (842.120), et « non exposées » (1.410.596) a été recensé. Les adolescentes vaccinées ont surtout reçu le Gardasil (93%), avec un âge moyen de 15 ans pour la première dose. Les données médicales de la survenue éventuelle de certaines pathologies ont été recueillies auprès de la base de données de l'assurance maladie (SNIIRAM). Les pathologies recherchées ont ciblé 14 affections auto-immunes, dont les principales sont les pathologies neurologiques démyélinisantes (SEP et syndrome de Guillain-Barré), des affections rhumatologiques (lupus, sclérodermie, myosites, polyarthrite), hématologiques (purpura thrombopénique), endocriniennes (diabète, thyroïdite) ou gastro-intestinales (Crohn, rectocolite, maladie cœliaque). La durée moyenne de suivi a été de 30 mois pour les adolescentes non vaccinées et de presque 20 mois pour les sujets dit « exposées ». La survenue d'une maladie auto-immune durant cette phase de surveillance a été observée chez 3.974 jeunes filles, soit 2.978 personnes non vaccinées et 996 sujets vaccinés. A signaler que cette étude n'a pas pris en compte les autres vaccinations probablement réalisées dans cette même tranche d'âge (rappel DTPolio, vaccin antigrippal...) et dont certaines (DTPolio et DTCoqPolio) contiennent un adjuvant aluminique. Or certaines maladies auto-immunes peuvent survenir à de nombreuses vaccinations (comme par exemple la mini-épidémie de syndromes de Guillain-Barré survenue aux USA en 1976 à la suite d'une campagne de vaccination contre la grippe porcine). Il n'est donc pas impossible que la population dite « non-exposée » ait reçu une vaccination autre que le vaccin HPV, avec une éventuelle pathologie auto-immune secondaire. Ce biais est donc susceptible de fausser les résultats de cette étude cas/témoins.

L'analyse statistique n'a pas révélé de risque supplémentaire de survenue de pathologies auto-immunes dans la population vaccinée, à l'exception de cas de syndromes de Guillain-Barré où l'association est statistiquement significative. Le risque global de voir survenir cette affection est majoré par un facteur de 3,96 par rapport à la population non-vaccinée, l'incidence passant de 0,4 chez les non-exposées à 1,4 /100.000 personnes vaccinées. Ce risque est plus net, avec un facteur de 5,35 lorsque l'on ne tient compte que des cas survenus lors des deux premiers mois suivant une vaccination (délai qui est habituellement observé dans la littérature médicale).

A signaler également que les observations de myofasciite à macrophages (MFM) n'ont pas été retenues dans cette étude en raison de l'absence de « critères reconnus » (code international CIM-10 des maladies). Ce qui est un moyen d'éviter de recenser une pathologie récemment décrite et qui pose il est vrai, des questions dérangementes, notamment le rôle neurotoxique de l'adjuvant aluminique. Le syndrome de fatigue chronique ou « encéphalomyélite myalgique » (SFC/EM), dont relève la MFM, est pourtant officiellement reconnu dans la classification CIM-10 des maladies. Il n'a pas non plus été intégré parmi les pathologies recherchées et l'on sait bien que l'on ne retrouve que ce que l'on cherche.

Certaines autres « nouvelles » pathologies ont également été rapportées dans les suites de vaccinations anti-HPV depuis 2013. Au Japon, une publication a d'abord décrit une série de 40 cas de CRPS (syndrome de douleurs régionales complexes) [33] ayant pour conséquence l'arrêt, au bout de 2 mois, de la campagne vaccinale mis en place par les autorités sanitaires de ce pays. Plus récemment, une étude a mis en évidence chez ces jeunes filles l'existence d'anticorps sériques dirigés contre les récepteurs du système nerveux autonome [43]. Au Danemark, c'est un groupe de 35 sujets [34] se plaignant de symptômes regroupés sous l'acronyme POTS (syndrome de tachycardie orthostatique posturale) qui est rapporté. Chez les adolescentes voisines du Pays-Bas, ce sont des observations de syndromes de fatigue chronique ou encéphalopathie myalgique (SFC/EM) qui sont recensées [35] avec le Cervarix. Toutes ces pathologies inexpliquées ont en commun des symptômes assez banaux : outre la fatigue persistante, des céphalées, des vertiges, des faiblesses musculaires ou des myalgies des membres et parfois des troubles du sommeil, des troubles neurocognitifs, des palpitations, des troubles vaso-moteurs... Malgré ces alertes multiples, l'EMA (Agence européenne du médicament) a conclu que ces symptômes indéfinis n'avaient pas de lien prouvé avec la vaccination anti-HPV⁴.

Il est bien sur logique de tenter de regrouper ces différents syndromes qui pourraient avoir comme origine commune le rôle délétère de l'adjuvant à base d'aluminium contenu dans la plupart des vaccins comme ceux dirigés contre le HPV (Ce d'autant que l'adjuvant du Gardasil est de l'hydroxyphosphate d'aluminium qui beaucoup plus immunogène). La difficulté d'établir un lien de causalité est surtout le délai qui sépare l'injection de l'adjuvant aluminique et le début des manifestations de ces maladies. Ces pathologies peuvent s'installer progressivement avec un décalage qui peut être de quelques années pour la MFM. Les observations de MFM rapportées à la pharmacovigilance française ou les cas de POTS ou CRPS rapportés dans les pays concernés restent peu nombreux probablement pour cette raison. Il est vrai que ni les personnes atteintes ni les médecins ne pensent systématiquement à faire le rapprochement entre cette affection et une vaccination anti-HPV ou une autre immunisation, réalisée quelques années avant puis oubliée.

Il faut également se souvenir que la plupart des études de tolérances des vaccins comparent des cohortes de personnes vaccinées et de personnes recevant un placebo qui contient habituellement l'adjuvant aluminique du vaccin. Il est bien évident que si l'aluminium vaccinal est à l'origine de certaines pathologies comme la MFM ou le SFC/EM, celles-ci ne seront jamais mises en évidence par de tels protocoles d'étude. C'est ce qui s'est passé pour le Gardasil. L'utilisation d'un pseudo-placebo (contenant l'adjuvant aluminique) permet de générer possiblement des effets indésirables dans le groupe contrôle, ce qui minore un éventuel signal d'effet secondaire dans le groupe vacciné.

Le protocole de l'essai clinique « princeps » de l'industriel Merck a utilisé des procédures permettant de négliger ou ignorer certains effets secondaires possibles. Seuls les événements indésirables considérés comme « graves » par les expérimentateurs devaient être rapportés. Les autres étaient classés paradoxalement dans une rubrique « *nouveaux antécédents médicaux* »...[36]. De plus la fenêtre de surveillance d'éventuelles complications post-vaccinales est restée limitée à 14 jours, alors que la survenue d'une pathologie auto-immune peut être évidemment beaucoup plus tardive. Le laboratoire a de plus décidé de ne mentionner, dans ses recommandations officielles, que les affections

⁴ Cette fin de non-recevoir a occasionné une plainte de la branche nordique de l'association Cochrane contre la l'EMA devant ce refus manifeste de toute recherche complémentaire.

post-vaccinales dont la fréquence serait supérieure à 1%. Il est bien évident que lorsqu'un vaccin est utilisé à l'échelle mondiale, chez des millions de personnes, l'omission de ce petit pourcentage peut permettre de ne pas mentionner des pathologies graves et inattendues même si elles sont rares. C'est ainsi par exemple, qu'une myasthénie grave a été récemment décrite en Corée, 3 jours après une seconde injection de Gardasil 9, chez une femme de 23 ans [37].

Les atypies du système officiel de surveillance des effets indésirables post-vaccinaux ne facilitent ni leurs déclarations ni leurs reconnaissances, alors que l'on sait déjà que les professionnels de santé déclarent spontanément moins de 10% des effets secondaires post-vaccinaux. Et quand bien même une pathologie suspecte est rapportée à la pharmacovigilance nationale (ANSM) et apparaît sur ses rapports officiels, celle-ci ne sera pas systématiquement visible dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) du vaccin qui est destiné à informer et alerter les médecins à propos d'éventuels effets secondaires post-vaccinaux. Le RCP du Gardasil oublie de mentionner par exemple la possibilité d'une affection démyélinisante ou d'une névrite optique alors ce sont les principales affections neurologiques rapportées par l'ANSM. Aucune mention non plus de thyroïdite, de lupus ou de polyarthrite. Malgré la multiplication progressive de cas de narcolepsies/hypersomnies, l'ANSM n'a pas jugé bon de demander aux laboratoires de le rajouter dans la liste des effets indésirables. Si l'on compare les listes de ces effets secondaires possibles du Gardasil 9, d'un continent à l'autre [38], on s'aperçoit que les adolescentes américaines et canadiennes peuvent être sujettes à d'éventuelles complications que les européennes ne présenteraient pas : anémie hémolytique auto-immune, myélite transverse, maladie du motoneurone (c'est-à-dire sclérose latérale amyotrophique), embolie pulmonaire...et décès. Vérité au-delà de l'Atlantique, mensonge en deçà ?

Autre fait alarmant, la présence dans les ampoules du vaccin Gardasil de fragments d'ADN, attachés aux nanoparticules d'adjuvant aluminique, constatation rapportée par le Dr Lee [39]. Sur 16 échantillons de vaccins en provenance de 9 pays différents, ce sont des fragments d'ADN de virus HPV 11 ou 18 ou des deux génotypes qui ont été ainsi détectés. Ceci pose problème sur leur devenir une fois injectés, cet ADN va-t-il suivre le cheminement de l'adjuvant aluminique auquel il est collé, notamment jusqu'au cerveau ? Cette contamination lors du procédé de fabrication du vaccin a été confirmée depuis par le Pr L. Belec, virologue français, qui a retrouvé « *des fragments d'ADN viral résiduel qui ne devraient pas y être... entre 200 et 400 fragments d'ADN résiduel par ampoule* » [40]. Les organismes de surveillance américain (FDA) et européen (EMA) auraient été averties des travaux du Dr. Lee et auraient déclaré, selon un responsable du laboratoire Sanofi-Pasteur que « *ces fragments d'ADN hautement purifiés ne présentaient absolument aucun risque pour les vaccins* » (sic) [41]. Un risque pour les vaccins, cela n'est effectivement pas inquiétant... un risque pour les sujets vaccinés, semble par contre représenter une inconnue alarmante.

Conclusions provisoires

« La pratique généralisée des frottis cervico-vaginaux devrait faire diminuer ce type de cancer en permettant un dépistage précoce et efficace des lésions précancéreuses. Si cet examen était pratiqué régulièrement, le cancer du col de l'utérus deviendrait exceptionnel. » (Institut Curie – 2014). Ce frottis est encore trop peu organisé en France alors qu'il devrait être réalisé en principe tous les 3 ans entre 25 et 65 ans, peu coûteux (20,22 €) et pris en charge à 100%. Le message principal des autorités sanitaires repose surtout et avant tout sur la promotion d'une vaccination onéreuse (136 € la dose) mais miraculeuse qui pourrait presque faire croire que l'on est protégé à vie et que les frottis sont devenus superflus. Cet effet pervers risquerait d'aboutir à majorer l'incidence du cancer du col si les autorités sanitaires ne savent pas faire passer le message de l'importance de ce dépistage régulier chez toutes les femmes, qu'elles aient été vaccinées ou non.

La généralisation (et bientôt pourquoi pas l'obligation ?) de cette vaccination à toutes les adolescentes (voire tous les adolescents ensuite) serait un gouffre financier : 2 vaccins à 136 € plus le prix des visites à multiplier par 370.000 filles à vacciner chaque année représente un budget avoisinant les 200 millions d'euros. Est-ce qu'il existe une urgence et une menace nationale telles que l'on priverait le budget de la Santé d'une telle somme aux dépens d'autres priorités sanitaires plus évidentes ? Ceci ne

tient pas compte bien sûr de la prise en charge médico-sociale et des séquelles liées aux effets indésirables de cette vaccination à large échelle.

La vaccination anti-HPV, non seulement ne protège pas, mais augmente le nombre de cas de lésions précancéreuses du col utérin si les femmes vaccinées ont déjà été contaminées, ce qui est relativement fréquent dès le début de l'activité sexuelle. La pratique de soi-disant « rattrapages » vaccinaux chez les femmes de plus de 15/16 ans est donc nocive.

Aucune certitude n'existe actuellement sur la durée d'action des vaccins réalisés à l'adolescence et sur l'évolution des anticorps post-vaccinaux. Des rappels vaccinaux ne seront-ils pas nécessaires ? Même si cette protection contre les principales souches vaccinales oncogènes (16, 18 ...) se prolonge, rien ne prouve que ceci permettra de faire disparaître progressivement les cancers du col de l'utérus. Il n'est pas exclu que d'autres génotypes viraux viennent contaminer les cellules du col utérin et remplacer les souches antérieures qui auront été écartées.

La présence de contaminants d'ADN viral dans le Gardasil (alors que la notice mentionne bien l'absence de toute trace d'ADN dans ce vaccin), banalisée par les autorités de santé, est-elle sans conséquences ? N'est-ce pas là un défaut de fabrication de la part du laboratoire producteur ? Les effets indésirables potentiels des vaccins contre le HPV actuellement sur le marché sont variés et graves. Certains (syndrome de Guillain-Barré) sont certainement en lien avec cette vaccination. D'autres observations ponctuelles sont très troublantes, voire plus que suspectes [42].

Les vaccins doivent être considérés comme des médicaments, ils sont divers et variés. Ils comportent des bénéfices mais aussi des risques, peut-être rares mais réels, survenant chez certaines personnes et pas d'autres. Et notre connaissance des effets secondaires est souvent tristement incomplète, trop peu documentée et rarement rapportée. Dans le cas présent du vaccin anti-HPV, est-ce que le risque ne l'emporte pas ici nettement sur un bénéfice plus que douteux ? Face à une telle volonté d'imposer la généralisation de la vaccination HPV à toute une population d'adolescents malgré les nombreuses incertitudes qui persistent, la question d'une alliance dogmatique entre leaders d'opinion, autorités sanitaires et industriels doit de poser.

Comme on a pu le lire récemment (mars 2019) dans la revue indépendante Prescrire « *Toutes les informations critiques sur les vaccins ne sont pas des « fake news » ou des stupidités. Le débat aurait beaucoup à gagner si les pouvoirs publics et les soignants les plus favorables à la vaccination n'exagéraient pas les bénéfices et n'en minimisaient pas les risques* ».

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] [MUÑOZ N.](#) et coll. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003. 348(6): 518–527.
- [2] [BOSCH FX](#) et coll. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer. Burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*.31:3–13 (2003).
- [3] [CIRC](#). Introduction à la néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN)
- [4] [OSTOR AG](#). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 193;12: 186-192
- [5] [JACQUART AC](#). et coll. Distribution des génotypes de HPV dans les lésions génitales en France: étude Edith. *BEH* 2009; 29: 313-317
- [6] [SYRJÄNEN K](#). New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J. Gynaecol Oncol*. 2008;29 (3) 205-21
- [7] [INVS-Santé publique France](#) Cancer du col de l'utérus (mis à jour le 12/04/2018)
- [8] [MILLER E](#). Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013;346:f794
- [9] [RIVA C. et SPINOSA J.P.](#) La piqure de trop ? Pourquoi vaccine-t-on les jeunes filles contre le cancer du col de l'utérus Ed. Xenia, Vevey, 2010
- [10] [VRBPAC](#) Background Document. Gardasil HPV quadrivalent vaccine. May18, 2006 VRBPAC meeting
- [11] Revue [PRESCRIRE](#). Vaccins papillomavirus: quelle efficacité, quels risques ? Juillet 2013; 33 (N°357): 552-556.

- [12] [MURALL C.L.](#) et coll. Revising ecological assumptions about Human papillomavirus interactions and type replacement. *J. Theor. Biol.* 2014; 350: 98-109
- [13] [MUNOZ 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
- [14] [BROTHERTON J.M.L.](#) et coll. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *The Lancet* 2011. 377, 9783:2085-2092
- [15] [ARBYN M.](#) XU L. SIMOENS C. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May9; 5
- [16] [JORGENSEN.L.](#) [GOTZSCHE P.C.](#), JEFFERSON T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ evidence based medicine.* 2018; 23,5: 165-168
- [17] [Australia Cancer Incidence and Mortality](#) (ACIM) workbooks contain incidence data from 1982 to 2015 and mortality data from 1968 to 2016.
- [18] [HALL M.T.](#) et coll. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet* 2019; 4, 1: 19-27
- [19] [Cancer Research UK.](#) Cervical cancer statistics
- [20] [CASTANON A.](#) Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20–24 years in England a cause for concern? *Preventive Medicine.* 2018 107: 21-28
- [21] [Centre for Cervical Cancer Prevention \(NKCx\)](#)- Annual report of 2017- page 45
- [22] [ANDERSSON L.](#) Increased incidence of cervical cancer in Sweden: Possible link with HPV vaccination. *Indian Journal of medical ethics.* 2018 doi: 10.20529/IJME.2018.037
- [23] [NORDCAN.](#) Standardized rates by cancers
- [24] [DELEPINE N. et G.](#) Hystérie vaccinale. Vaccin Gardasil et cancer: un paradoxe. Fauves éditions (Oct. 2018)
- [25] [SABEENA S.](#) Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *The journal of obstetrics and gynecology research.* 2017;43, 3: 429-435
- [26] [BROWN D.R.](#) et coll. Human papillomavirus in older women: new infection or reactivation? *J Infect Dis.* 2013; 207(2):211-12
- [27] [SODERLUND-STRAND A.](#) et coll. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: The high-throughput HPV monitoring study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(12):2757-64
- [28] [JOURA E.A.](#) et coll. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. 2008; 26,52: 6844-6851
- [29] [AFSSAPS.](#) Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil. Commission nationale de pharmacovigilance du 22.11.2011
- [30] [TOMLJENOVIC L. et SHAW CA.](#) Death after quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination : causal or coincidental ? *Pharmaceutic Reg affairs.* 2012 (special issue) 12 pages
- [31] [ANSM](#) Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - Séance du 11.09.2018
- [32] [ANSM/CNAMTS.](#) Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique. 02.09.2015.
- [33] [KINOSHITA T.](#) et coll. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med.* 2014; 53:2185–200.
- [34] [BRINTH L.S.](#) et coll. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine.* 2015; 33(22):2602–5.
- [35] [LAREB.](#) Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix. Dec. 2015
- [36] [JOELVING F.](#) « Les essais cliniques du Gardasil ont-ils passé sous silence des effets secondaires ? » « Gardasil, comment le laboratoire s’est mis lui-même une balle dans le pied ». *Slate* 05.01.2018
- [37] [CHUNG J.Y.](#) Myasthenia gravis following human papillomavirus vaccination: a case report. *BMC Neurol.* 2018; 18:222
- [38] [AIMSIB.](#) Gardasil 9: les françaises plus résistantes que les américaines 20.02.2019
- [39] [LEE S.H.](#) Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil® *Journal of Inorganic Biochemistry* 2012; 117: 85-92
- [40] Déclaration du Pr BELEC lors du colloque « *Les adjuvants vaccinaux : une question controversée* » organisé par l’[OPECST](#) (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques) le 22.05 2014
- [41] Déclaration du Dr SOUBEYRAND (Sanofi-Pasteur) lors du colloque « *Les adjuvants vaccinaux : une question controversée* » organisé par l’[OPECST](#) le 22.05.2014.
- [42] [FR3-Réseau d'enquêtes](#) : « Vaccin, un trésor contesté » (Passage de 4 mn à 11 mn 30) diffusé le mardi 09.04.2019
- [43] [IKEDA S.J.](#) Autoantibodies against Autonomic Nerve Receptors in Adolescent Japanese Girls after Immunization with Human Papillomavirus Vaccine. *Annals of Arthritis and Clinical Rheumatology* 2019 ; 2(2):

Dr Dominique LE HOUÉZEC
 Pédiatre. Conseiller médical de l’association REVAHB-REVAV
 Conflits d’intérêt : néant (Sauf l’intérêt de l’enfant)