

Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV)

Version : juin 2007

Commission fédérale pour les vaccinations¹

Groupe de travail Vaccination HPV²

Office fédéral de la santé publique

1. L'essentiel en bref

Agents, pathogénèse, tableau clinique

Les papillomavirus humains (*human papillomavirus*, HPV) ou virus du papillome humain (VPH) sont la cause la plus fréquente d'infections sexuellement transmissibles (IST). Ainsi, 70 % à 80 % de la population sexuellement active contractera des HPV au cours de sa vie. Certains types de HPV dits « à haut risque » peuvent entraîner des dysplasies du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus et de la sphère ORL, lesquelles peuvent évoluer vers un cancer invasif. Les autres types de HPV causent des verrues cutanées et ano-génitales (HPV 6/11 responsables à plus de 90 %). Avec près de 500 000 nouveaux cas chaque année dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer malin le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein. Dans pratiquement 100 % des cas, ce sont les HPV qui en sont la cause, les HPV 16 et 18 étant à eux seuls responsables de plus de 70 % des cas.

Epidémiologie

La plupart des **infections HPV** génitales sont contractées lors d'un rapport sexuel. Les autres modes de transmission, comme un contact direct avec la peau ou les muqueuses, sont plus rares. La mère peut également contaminer son nouveau-né lors de l'accouchement. La plupart de ces infections sont asymptomatiques. La durée médiane d'une nouvelle infection HPV est de huit mois. Les infections persistantes avec un type à risques élevés de HPV constituent le facteur de risque le plus important de développement de lésions précancéreuses, qui peuvent entraîner des cancers du col de l'utérus. Le HPV 16 présente le risque oncogène le plus élevé. Une néoplasie cervicale intraépithéliale de degré 2/3 (CIN 2 / CIN 3) va se développer, dans la plupart des cas entre 6 mois et 3 ans après l'infection. La néoplasie évolue ensuite vers un cancer de l'utérus, généralement après 10 à 15 ans. La fréquence des infections HPV augmente avec le nombre de partenaires sexuels. Elles sont le plus souvent diagnostiquées chez des femmes jeunes : pour environ 38 % des nouvelles infections, le diagnostic est ainsi établi entre 18 et 28 ans. Selon les modélisations réalisées en Suisse, on estime l'incidence des infections HPV à environ

¹ Membres : C. Aebi, Berne ; R. Anderau, Neuchâtel ; G. Bachmann, St. Gall ; H. Binz, Soleure ; D. Desgrandchamps, Baar ; M. Gallacchi, Melide ; U. Heininger, Bâle ; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne ; L. Matter, Bâle ; K. Mühlemann, Berne ; J. Roffler, Genève ; C.-A. Siegrist, Genève ; R. Steffen, Zurich ; B. Vaudaux, Lausanne.
Secrétariat : Office fédéral de la santé publique, section Vaccinations

² Membres : H. Binz, Soleure ; B. Bolliger, St. Gall ; D. Desgrandchamps, Baar ; E. Ebnöther, Bâle ; M. Fehr, Zurich ; F. Gurtner, Berne ; U. Heininger, Bâle ; S. Heinzl, Bruderholz ; S. Jambresic, Berne ; L. Matter, Bâle ; P.-A. Michaud, Lausanne ; D. Nardelli, Lausanne ; J. Roffler, Genève ; C.-A. Siegrist, Genève ; R. Steffen, Zurich ; H. Zimmermann, Berne.

2 % chez les 12-14 ans (HPV 16/18 : 1 %). Elle augmente ensuite rapidement pour atteindre 14-16 % chez les 16-25 ans (HPV 16/18 : 7-9 %) avant de connaître une baisse linéaire jusqu'à 8 % à 50 ans (HPV 16/18 : 2 %).

On évalue à environ 5-8 % le taux de tests de dépistage aboutissant à un résultat positif et à une suspicion de cancer. D'autres examens sont alors nécessaires. Chaque année, on diagnostique une **dysplasie sévère** (CIN 2/3, lésions précancéreuses) chez 5 000 femmes qui devront subir un traitement chirurgical. Grâce principalement aux examens préventifs, l'incidence du **cancer du col de l'utérus** a baissé d'environ 28 % en Suisse depuis les années 80, de 440 cas (1980-83) à 317 cas annuels en moyenne (2000-03). Ce recul a été particulièrement marqué chez les femmes de 50-79 ans, alors qu'il a été quasiment inexistant chez les plus jeunes. Entre 2000 et 2003, un quart des cancers concernait des femmes de moins de 40 ans et 65 % des femmes de moins de 60 ans. Le nombre de décès dus à un cancer de l'utérus est lui aussi en baisse, de 190 par an entre 1981 et 1984 à 88 entre 2001 et 2003.

Comportement sexuel – risque d'exposition : en Suisse, l'âge médian du premier rapport sexuel se situe à 18,5 ans chez les hommes comme chez les femmes. La proportion d'adolescents ayant déjà eu un rapport sexuel avant l'âge de 15 ans est de 7 % chez les filles et de 13 % chez les garçons alors que près de 80 % d'entre eux ont eu un rapport sexuel avant l'âge de 20 ans. Ces données ainsi que la corrélation précitée entre l'âge et l'incidence des infections HPV montrent que l'efficacité de la vaccination sera maximale si elle effectuée avant l'âge de 15 ans.

Vaccination

Actuellement un vaccin quadrivalent (Gardasil[®] des laboratoires Sanofi Pasteur MSD) est enregistré et commercialisé en Suisse. Le vaccin comprend des protéines L1 de la capsid des HPV 6, 11, 16 et 18, lesquelles ont été fabriquées sur des cellules de levure par un procédé de génie génétique. La commercialisation d'un autre vaccin, bivalent contre les HPV 16/18 (Cervarix[®], GSK), est attendue dans le courant de l'année. Les vaccins ne contiennent aucun matériel génétique et ne peuvent ni causer d'infection ni favoriser l'apparition de lésions malignes.

Immunogénicité : un mois après l'administration de la troisième dose de Gardasil[®] (soit sept mois après le début de la vaccination), une séroconversion est observée chez ≥ 99 % des femmes de 16 à 23 ans ayant été vaccinées. 36 mois après la première vaccination, 94 % d'entre elles restent séropositives au HPV 6, 96 % au HPV 11, 100 % au HPV 16 et 76 % au HPV 18. Les titres d'anticorps sont au maximum après sept mois, diminuent ensuite jusqu'à 18 mois avant de se stabiliser pendant au moins cinq ans. Sept mois après la vaccination les titres d'anticorps sont, pour les quatre types de HPV précités, 7 à 100 fois plus élevés que ceux des femmes ayant contracté l'infection de manière naturelle. 36 mois après la vaccination, les titres d'anticorps contre HPV 6, 11 et 18 sont aussi élevés que chez les personnes ayant présenté une infection naturelle, et sont même 17 fois élevés pour le HPV 16. A noter encore que les taux d'anticorps sont beaucoup plus élevés chez les adolescentes de 10-15 ans que chez les jeunes femmes de 16-23 ans.

Efficacité : chez les femmes entre 15 et 26 ans qui 1) avaient reçu les trois doses de vaccin prévues dans les douze mois, 2) étaient séronégatives contre HPV au début de l'étude et 3) dont le résultat du test PCR était encore négatif sept mois après le début de l'étude, l'efficacité, après une période d'observation moyenne de trois ans, était de 98 % (86-100 %) contre les néoplasies cervicales intraépithéliales de degré 2/3 (CIN 2/3) et contre l'adénocarcinome in situ (AIS), tous deux causés par les HPV 16/18 (analyse *per protocole*). Elle était de 100 % contre les condylomes et les néoplasies intraépithéliales vulvaires ou vaginales de degré 2/3 (VIN/VaIN 2/3) dus aux HPV 6/11/16/18.

Si l'on considère toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, indépendamment de leur statut infectieux et de la présence de lésions du col au début de l'étude, l'efficacité contre les CIN 2/3 et les AIS dus aux HPV 16/18 s'élevait à 44 % (26-58 %) respectivement à 17 % (1-31 %) contre toutes les lésions quel que soit le HPV responsable. L'efficacité, dans cette analyse nommée « Intention-to-treat », est ici clairement inférieure, car l'étude comprenait aussi des femmes qui avaient déjà été infectées avant le début de l'étude, ou qui étaient infectées au moment de l'étude et celles qui n'avaient reçu qu'une ou deux doses de vaccin. Elle correspond plus ou moins à l'efficacité observée auprès de la population féminine moyenne âgée de 16 à 26 ans. Mais il faut tenir compte du fait que les femmes ayant eu plus de quatre partenaires sexuels masculins ont été généralement exclues des études, de même que les femmes ayant présenté auparavant un frottis PAP anormal.

La vaccination contre un type de HPV s'avère inefficace si la personne concernée est - ou a été - infectée avec ce même type de HPV avant d'être vaccinée.

La vaccination induit des anticorps chez les garçons, mais il n'existe encore aucune donnée permettant de déterminer si ces anticorps sont protecteurs.

Effets indésirables : la sécurité du Gardasil[®] a été testée par sept études cliniques, avec un total de 11 778 personnes vaccinées, âgées de 9 à 26 ans et de 9 686 personnes de la même classe d'âge ayant reçu un placebo. Des réactions locales, le plus souvent bénignes, ont été observées chez 20 à 80 % des personnes vaccinées. Les réactions systémiques les plus fréquentes étaient : fièvre (13 %), nausées (7 %), nasopharyngite (6 %), vertiges (4 %) et diarrhée (4 %). Seules 102 des 21 464 personnes participant aux études (0,5 %) ont connu un effet indésirable grave, dont les plus fréquents étaient : maux de tête (Gardasil[®] : 0,03 % / placebo : 0,02 %), gastroentérite (0,03 % / 0,01 %), appendicite (0,02 % / 0,01 %) et maladie inflammatoire pelvienne (MIP) (0,02 % / 0,01 %). Cette sécurité a été confirmée par la surveillance des effets indésirables survenus après l'administration de plus de 600'000 doses de vaccin aux Etats-Unis.

Rapport coût/bénéfices : Selon une analyse coût/ bénéfices (modèle de cohorte) effectuée pour la Suisse, sur mandat de la firme, la vaccination contre les HPV présente un rapport coût/bénéfices favorable, avec un coût de 26 000 CHF / QALY, comparable aux autres vaccinations. La vaccination resterait même favorable si une vaccination de rappel s'avérait nécessaire et que le coût augmentait de 45 400 CHF/QALY. Ces calculs sous-estiment le rapport coût/bénéfices si l'on considère qu'ils ne prennent pas en compte les facteurs suivants : immunité de groupe, protection contre les autres types de HPV, répercussions sur les autres pathologies causées par les HPV 6, 11, 16 et 18 (cancers du vagin, de

la vulve et de l'anus, etc.) et les coûts indirects. En prenant en considération simplement l'immunité de groupe, le rapport coût/bénéfices est trois fois meilleur.

Recommandations de vaccination

Les recommandations suivantes, élaborées conjointement par la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) se fondent sur une évaluation détaillée des données relatives à tous les critères d'évaluation :

1. Vaccination recommandée de base pour les adolescentes :

- Vaccination des filles entre 11 et 14 ans (avant le quinzième anniversaire)
- Vaccination de rattrapage entre 15 et 19 ans (durant cinq ans)

2. Vaccination recommandée complémentaire après l'adolescence :

- recommandée au cas par cas (situation individuelle)
- limite d'âge selon les conditions d'enregistrement du vaccin (26 ans actuellement)

La vaccination des garçons n'est pas recommandée.

Schéma de vaccination : 3 doses i.m. à 0, 2 et 6 mois. Respecter un délai minimal d'un mois entre la première et la deuxième dose et un délai minimal de trois mois entre la deuxième et la troisième dose.

Administration simultanée de plusieurs vaccins : le vaccin contre les HPV peut être administré en même temps que celui contre l'hépatite B et celui contre la diphtérie et le tétanos (dT/dTp_a). A titre de précaution, il convient toutefois de ne pas administrer la première dose de vaccin contre les HPV en même temps que le vaccin dT/dTp_a.

Les vaccinations de rattrapage étant effectuées à un âge plus avancé, leur efficacité est moindre et le risque de coïncidence avec un problème de santé (sans lien de cause à effet avec la vaccination) est plus élevé. Au vu de ces deux points, il est nécessaire d'évaluer au cas par cas la pertinence d'une vaccination en fonction des bénéfices attendus et des risques potentiels liés à la vaccination. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel la vaccination HPV ne présenterait plus d'intérêt, celui-ci dépendant en premier lieu de l'anamnèse sexuelle et non de l'âge de la personne concernée.

Actuellement, **les vaccinations de rappel** ne sont pas recommandées, leur nécessité n'ayant pas encore pu être évaluée. Considérant qu'une stabilisation du titre d'anticorps a été observée 5 ans après la vaccination, on peut supposer que la protection pourrait durer pendant encore plusieurs années.

La vaccination constitue une mesure de prévention primaire qui complète la prévention secondaire qu'est **le dépistage**. Elle ne peut en aucun cas le remplacer, puisqu'environ 25% des cancers du col de l'utérus ne sont pas causés par des types de HPV contenus dans le vaccin. Il est indispensable de continuer à se

faire examiner régulièrement par son gynécologue, conformément aux recommandations de la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique.

Les contre-indications sont une réaction anaphylactique grave lors d'une précédente vaccination, une allergie à l'un des composants du vaccin ou en cas de maladie aiguë sévère.

Mesures de précaution : on ne peut recommander la vaccination aux femmes enceintes étant donné qu'aucune étude n'a été réalisée dans cette situation. La vaccination est possible pendant l'allaitement. De nombreux médicaments passant dans le lait, une certaine réserve doit toutefois être observée.

Prise en charge des coûts de la vaccination : les commissions fédérales compétentes (Commission fédérale des prestations générales et Commission fédérale des médicaments) ont délibéré et reconnu l'efficacité de la vaccination contre HPV lors de leur première session. Leur recommandation est encore conditionnée par l'économicité, laquelle dépend essentiellement du prix final du vaccin. Cela prend tout son sens lorsqu'on considère le prix envisagé par le producteur du vaccin HPV (env. 700 CHF). Les deux commissions, par mandat consultatives, doivent remettre leurs recommandations à l'automne 2007. La décision finale quant au remboursement des coûts par l'assurance obligatoire de soins incombe au Département fédéral de l'intérieur.

Déclaration des effets indésirables : les médecins sont tenus de signaler les effets indésirables de la vaccination (EIV). Ils sont notamment dans l'obligation de signaler immédiatement tout EIV potentiellement grave voire mortel ou encore inconnu, tout décès ainsi qu'une éventuelle erreur de fabrication. Le formulaire correspondant peut être téléchargé à l'adresse suivante : www.swissmedic.ch. Il doit être envoyé à l'un des cinq instituts universitaires de pharmacologie et de toxicologie ou au Centre de pharmacovigilance de Lugano.

2. Introduction

Les papillomavirus humains (HPV) sont la cause la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (IST). Ainsi, 70 % à 80 % de la population sexuellement active contractera des HPV au cours de sa vie [1]. Certains types de HPV dits « à haut risque » peuvent entraîner des dysplasies du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus et de la sphère ORL, lesquelles peuvent évoluer vers un cancer invasif. Les autres types de HPV causent des verrues, notamment des condylomes. Avec près de 500 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer malin le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein [2]. Dans pratiquement 100 % des cas, ce sont les HPV qui en sont la cause, les HPV 16 et 18 étant à eux seuls responsables de plus de 70 % des cas [3]. La commercialisation d'un vaccin quadrivalent contre les HPV 6, 11, 16 et 18 a été autorisée en Suisse. Plusieurs pays (USA, Canada, Australie, France, Allemagne, Italie, Grèce, Luxembourg, Autriche) ont déjà publié des recommandations conseillant la vaccination de toutes les adolescentes de 11 à 14 ans, ainsi que des vaccinations de rattrapage pour différentes classes d'âge comprises entre 12 et 26 ans.

Les présentes recommandations sont le fruit d'une analyse approfondie de la situation en Suisse effectuée conjointement par le groupe de travail Vaccination HPV, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) sur la base des « Critères d'évaluation de nouveaux vaccins, pour l'élaboration de recommandations nationales en Suisse » [4]. Une analyse coûts/bénéfices spécifique à la Suisse a également été réalisée, ainsi qu'une modélisation de la séroprévalence des HPV chez les adolescentes vivant en Suisse.

3. Agents, pathogénèse

Les papillomavirus humains (HPV) sont de petits virus à ADN nus (virions non enveloppés), à double brin (dsDNA) appartenant à la famille des papovavirus. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire (7 000-8 000 paires de base) contenant au moins deux protéines de capsid. Plus d'une centaine de types HPV ont été séquencés jusqu'à présent. Environ 30 types touchent uniquement la muqueuse ano-génitale.

Diagnostic : les HPV ne peuvent pas être cultivés. Le diagnostic et le typage sont effectués par réaction en chaîne par polymérase (PCR) sur frottis. Les examens sérologiques ne font pas partie des examens proposés de routine.

Les HPV sont subdivisés en deux catégories en fonction de leur pouvoir cancérogène (types à haut risque et à bas risque). Les **types à bas risque** sont considérés comme peu pathogènes car ils causent principalement des verrues cutanées et des muqueuses. Les **types à haut risque** sont considérés comme oncogènes car ils sont à l'origine du cancer du col de l'utérus, d'une grande partie des cancers de la vulve, des cancers du vagin et du cancer de l'anus. Ainsi, la présence de HPV à haut risque a été établie dans près de 99,7 % des cancers du col de l'utérus (types 16 et 18 dans environ 70 % des cas) [5,6]. Font également partie des types à risque les HPV 31, 33 et 45. Les papillomavirus infectent soit les cellules à la surface de l'épithélium de la peau, soit celles de la muqueuse ano-génitale et ORL (tableau 1).

Les types de HPV à haut risque entraînent des dysplasies de la muqueuse ano-génitale appelées néoplasies intra-épithéliales (du col de l'utérus : CIN, de la vulve : VIN, du vagin : VaIN, de l'anus : AIN). D'un point de vue histologique, il est impossible de distinguer une légère néoplasie intra-épithéliale de la muqueuse ano-génitale, une CIN 1 par exemple, d'une verrue (condylome). La plupart des infections dues à un HPV à haut risque causent d'abord des néoplasies intra-épithéliales de degré 1. Seule une partie de ces infections évolue vers une néoplasie intra-épithéliale plus grave, c'est-à-dire vers un stade précancéreux. Une nouvelle répartition histopathologique de ces dysplasies de la peau fait la distinction entre les lésions à haut risque (*high risk intraepithelial squamous lesion HSIL*), soit les CIN 2 et CIN 3, et les lésions à bas risque (LSIL), c'est-à-dire les condylomes et les CIN 1.

Une étude réalisée sur 1 600 femmes concernant les co-infections par plusieurs types de HPV a montré que les infections dues à certains types de virus favorisaient les infections par les autres types de virus [7]. Les femmes qui avaient été infectées par le HPV 18 pendant l'étude avaient ainsi un risque 11 à 18

fois plus élevé d'être infectées par les HPV à haut risque 31, 39 ou 45. Il en allait de même pour les femmes positives aux HPV 16 et 18 pour lesquelles le risque d'une infection par le HPV à haut risque 58 était cinq à sept fois plus élevé. On peut donc supposer que la vaccination contre les types 16 ou 18 est susceptible de réduire le risque d'une infection par un autre type de HPV.

Tableau 1 : Tumeurs et HPV à l'origine de ces tumeurs [8,9].

Tumeurs	Proportion de HPV de type oncogène	Principaux types de HPV à l'origine de la tumeur
Verrues cutanées		
Verrues plantaires		1, 2, 4
Verrues communes		2, 4
Verrues planes juvéniles		3, 10
Epidermodysplasie verruciforme		5, 8, 17, 20, 36
Verrues ano-génitales	95 %	
Condylomes acuminés		6, 11
Condylomes plans		6, 16, 31
Papulose bowénoïde		16
Verrues des muqueuses		
Papillomes du larynx et de la muqueuse buccale		6, 11
Hyperplasie épithéliale focale		13, 32
Tumeurs malignes		
Maladie de Bowen		Rarement : 2, 16, 34
Cancer du pénis, de la vulve	40 %	6, 16, 18
Cancer du vagin	40 %	
Cancer de l'anus	90 %	
Cancer du col de l'utérus	100 %	16, 18
Cancer du larynx	≤ 12 %	Rarement : 16, 18, 30
Cancer de la langue		Rarement : 2, 16

4. Tableau clinique

Les infections par un HPV à haut risque peuvent entraîner des dysplasies du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus et de la région ORL, lesquelles peuvent évoluer vers un cancer invasif. Les infections par un HPV à bas risque peuvent provoquer des verrues, notamment des verrues ano-génitales. 15 % à 25 % des tumeurs ORL sont dues à une infection HPV [10].

Deux tiers des infections dues aux HPV à haut risque sont asymptomatiques. Dans 30 % des cas, elles entraînent la formation d'une néoplasie intra-épithéliale de degré 1 (CIN 1). 2 % de ces néoplasies évolueront vers une néoplasie intra-épithéliale de degré élevé (CIN 2 / 3). 3 % à 4 % des personnes infectées développeront directement une néoplasie de ce type. 28 % à 54 % des CIN 2 et 3 guérissent spontanément. Sans traitement, 17 % à 25 % évoluent vers un cancer invasif [11-13]. Plus les lésions sont graves, plus la proportion des HPV 16 et 18 dans les HPV à l'origine de la lésion est élevée. En Europe, la prévalence des HPV 16/18 s'élève à 19 % dans les cas d'ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*), à 24 % dans les cas de LSIL, à 57 % dans les cas de HSIL et à 73 % dans

les cas de cancers (tableau 2) [14]. En cas d'infection par un HPV 16, le risque de développer une CIN 3 ou un cancer dans les dix ans s'élève à 17 %. Avec un HPV 18, il est de 14 % [15,16].

Tableau 2 : Taux de frottis positifs aux HPV 16/18 pour chaque modification du col de l'utérus [14]

	Europe	Monde
ASCUS	19 %	8-19 % *
LSIL	24 %	15-32 %
HSIL	57 %	41-57 %
Cancer	73 %	65-77 %

* dépend de l'âge : 27 % chez les 18-24 ans

Cancer du col de l'utérus et stades précancéreux (CIN)

Lorsqu'une personne est atteinte d'un cancer du col de l'utérus, les symptômes comme des saignements irréguliers ou des saignements en cas de contact n'apparaissent que lorsque la tumeur a atteint une certaine taille ou se nécrose. Les douleurs ne surgissent que lorsque la tumeur a atteint les organes voisins (vessie, rectum, uretère). Le col de l'utérus étant traversé par de nombreux vaisseaux lymphatiques, la dissémination des cellules cancéreuses (métastases) par voie lymphatique est relativement rapide. On observe ensuite souvent une compression et un rétrécissement (sténose) des uretères, une insuffisance rénale chronique ou une urémie (cette dernière étant la première cause de mortalité en cas de cancer de l'utérus). Les métastases hématogènes (dans le foie, les poumons et la colonne vertébrale, p. ex.) apparaissent seulement ultérieurement.

Les CIN 2, les CIN 3 et les CIN 1 persistantes (au moins une année) doivent être traitées, le plus souvent par conisation (bistouri, laser et bistouri électrique). L'intervention a lieu sous anesthésie locorégionale ou générale. En cas de grossesse ultérieure, le risque de naissance prématurée est alors plus élevé [17,18]. Une étude finlandaise réalisée sur 25 000 femmes ayant subi une conisation a établi que le risque relatif d'accoucher prématurément (naissance avant la 37^e semaine de grossesse) était de 1,89 (IC 95 %: 1,75-2,04) par rapport à une femme non traitée [17].

Les cancers de l'utérus sont traités chirurgicalement et/ou par radiothérapie et/ou par chimiothérapie. Les éventuelles complications liées à ce type de traitement concernent, pour des raisons de proximité, la région située entre les voies urinaires inférieures et les organes génitaux internes. On distingue les complications primaires (souvent dues à l'intervention chirurgicale) et les séquelles tardives (souvent consécutives à la radiothérapie). Il est toutefois difficile de les distinguer précisément. Parmi les complications primaires, on peut citer l'incontinence et une sensibilité diminuée de la vessie suite à l'intervention chirurgicale et à des problèmes d'innervation de la vessie [19]. Des séquelles tardives peuvent survenir jusqu'à 40 ans après le traitement, en raison des dommages cellulaires. Il s'agit de

sténose et nécrose de l'uretère, de reflux vésico-urétral, de cystite due aux rayons (avec, dans certains cas, un rétrécissement de la vessie avec risque de formation d'une fistule) et de sténose de l'urètre [19].

Cancer de la vulve et du vagin et stades précancéreux (VIN et VaIN)

Environ 40 % des cancers de la vulve et du vagin sont dus à une infection par un HPV oncogène [20]. Les cancers de la vulve causés par une infection HPV concernent plutôt les femmes jeunes [9]. Ils peuvent être précédés par une néoplasie intra-épithéliale vulvaire. Quant aux cancers du vagin, ils sont rares.

Un tiers des femmes ayant souffert d'une VIN présente une récurrence douze mois après le premier traitement et 14 % cinq ans après le premier traitement. Malgré des traitements répétés, 3,7 % de ces femmes développeront un cancer invasif. Lorsque le cancer de la vulve a atteint un stade trop avancé, l'ablation des ganglions lymphatiques inguinaux s'avère nécessaire, car des métastases peuvent s'y être formées. Si c'est le cas, il faut traiter les ganglions lymphatiques du bassin par radiothérapie. En cas d'intervention chirurgicale, les principales complications sont les œdèmes lymphatiques des membres inférieurs, qui touchent presque 50 % des femmes opérées et s'avèrent parfois invalidants.

Cancer de l'anus

80-90 % des cancers de l'anus sont dus à une infection par un virus HPV oncogène [21]. On a observé des cas de néoplasies intra-épithéliales anales (AIN) mais l'évolution de ces lésions est moins claire que celle des CIN. Les petites tumeurs font l'objet d'une ablation chirurgicale ; pour les plus grosses, on associe radiothérapie et chimiothérapie.

Papillomatose du larynx chez le nourrisson

Les nouveaux-nés peuvent être infectés par des virus HPV de leur mère lors de l'accouchement. La papillomatose du larynx est due aux HPV 6 et 11 ; elle est extrêmement difficile à traiter. La plupart des enfants doivent être traités au laser à plusieurs reprises, sous anesthésie. Les verrues sises dans le larynx peuvent en effet entraîner des problèmes respiratoires aigus et 14 % des enfants concernés doivent même subir une trachéotomie. Heureusement, cette pathologie est rare (4,7 sur 100 000 naissances) [22].

Verrues ano-génitales (*Condyloma acuminata*)

On trouve des verrues ano-génitales chez environ 1 % de la population sexuellement active. Ce sont les tumeurs bénignes de la région ano-génitale externe les plus fréquentes [23]. Plus de 90 % d'entre elles sont dues aux HPV 6 et 11 [24]. Ce sont de grosses papules de couleur rouge, gris-brun ou blanche. Leur taille varie entre un demi-millimètre et plusieurs centimètres. Elles sont souvent nombreuses et ont tendance à former des couches. Plus rarement, on observe des condylomes acuminés géants (*condylomata gigantea*, également baptisés tumeur de Buschke-Löwenstein). Chez les femmes, sont touchés par ordre décroissant, le périnée, puis le vagin, l'anus, le col de l'utérus et l'urètre.. Chez

l'homme, les verrues s'installent sur le pénis (prépuce). Le temps d'incubation des verrues génitales est généralement de trois à quatre mois (de six mois à deux ans) [25]. Les problèmes liés aux verrues génitales sont en premier lieu d'ordre esthétique mais elles peuvent aussi être difficiles à gérer d'un point de vue psychologique. Ces condylomes peuvent disparaître spontanément (20-30 % des cas). Le traitement, local, est souvent difficile et douloureux. Il existe plusieurs options : la cryothérapie, le laser et la cautérisation, des méthodes parfois combinées à des immunomodulateurs et à des agents cytotoxiques locaux. Seuls les tissus atteints étant traités, les virus survivent souvent sur les tissus sains, de nouvelles verrues apparaissant dans 25 % des cas au cours des trois premiers mois suivant le traitement.

5. Epidémiologie

Infections par des papillomavirus humains (HPV)

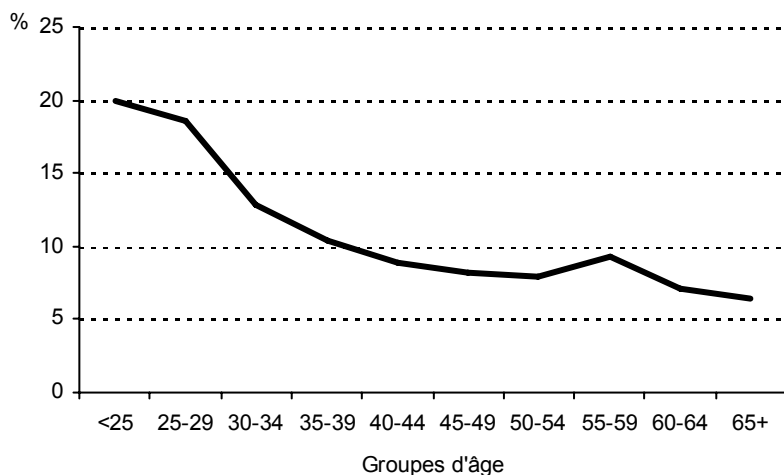
Les infections génitales à HPV sont le plus souvent contractées lors d'un rapport sexuel. Les autres modes de transmission, comme un contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse, sont plus rares. La mère peut également contaminer son nourrisson lors de l'accouchement. La plupart de ces infections sont asymptomatiques. La durée médiane d'une nouvelle infection à HPV est de huit mois. Dans 70 % des infections récentes, le virus a disparu une année plus tard, voire dans 90 % des cas deux années plus tard. Les infections persistantes avec un HPV à haut risque constituent un facteur de risque majeur car ces infections sont à l'origine de lésions précancéreuses qui peuvent entraîner des cancers du col de l'utérus. Le HPV 16 présente le risque oncogène le plus élevé [9]. Une CIN 2 / CIN 3 va se développer, le plus souvent entre six mois et trois ans après l'infection (médiane : quatorze mois) [26]. La néoplasie évolue ensuite vers un cancer de l'utérus, le plus souvent après dix à quinze ans.

La fréquence des infections à HPV augmente avec le nombre de partenaires sexuels [27]. Les autres facteurs de risque sont : le tabagisme, les grossesses, l'âge (le risque augmentant avec l'âge), les autres IST, l'immunodéficience et l'utilisation prolongée de contraceptifs [9]. Le risque de contracter une infection à HPV est fonction de l'âge au premier rapport sexuel, pour les personnes sexuellement actives, et du nombre de grossesses pour les femmes. Bien que le risque de contracter une infection à HPV soit le même pour les hommes et pour les femmes, ces dernières ont un risque beaucoup plus élevé de développer une tumeur maligne consécutive à cette infection dans la région génitale.

70 % à 80 % des personnes sexuellement actives contractent une infection HPV au cours de leur vie [1]. Ces infections sont le plus souvent diagnostiquées chez des femmes jeunes : pour environ 38 % des nouvelles infections, le diagnostic est ainsi établi entre 18 et 28 ans. L'incidence recule fortement à partir de 30 ans [28]. Dans sa publication de 2005, l'équipe de P. Petignat présente l'incidence des infections à HPV dans différentes classes d'âge en Suisse, sur la base de données collectées en Suisse romande. 7 254 femmes ont participé à l'étude et 830 d'entre elles avaient été testées (frottis) positives à l'un des

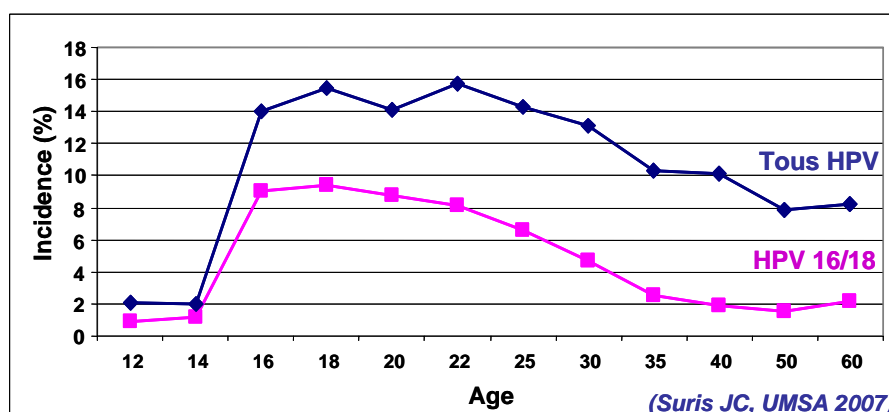
treize types de HPV à haut risque recherchés. 20 % des nouvelles infections concernaient des femmes de moins de 25 ans et 18 % des femmes âgées de 25 à 29 ans (figure 1).

Figure 1 : Répartition par classe d'âge des infections HPV touchant des femmes en Suisse [28]



Selon les modélisations réalisées en Suisse, on estime l'incidence des infections dues aux HPV à environ 2 % chez les 12-14 ans (HPV 16/18 : 1 %) [communication personnelle de J-C Suris, Lausanne]. Elle augmente ensuite rapidement pour atteindre 14-16 % chez les 16-25 ans (HPV 16/18 : 7-9 %) avant de diminuer linéairement jusqu'à 8 % à 50 ans (HPV 16/18 : 2 %) (figure 2).

Figure 2 : Incidence estimée des infections dues aux HPV en Suisse, en fonction de l'âge [communication personnelle de J-C Suris, Lausanne]



Cancer du col de l'utérus et stades précancéreux (CIN)

Avec près de 500 000 nouveaux cas dans le monde chaque année, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer malin le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein [2]. Dans les pays

développés, son incidence recule grâce aux programmes de dépistage et aux examens préventifs appropriés [29]. Les pays en développement, eux, manquent de moyens financiers pour mettre en œuvre les mesures de prévention nécessaires. A l'heure actuelle, l'incidence du cancer du col de l'utérus varie donc fortement entre les différentes régions du monde et 80 % des cas concernent les pays en développement. Les incidences les plus élevées sont enregistrées en Amérique latine et dans l'Afrique subsaharienne [2]. Dans les pays disposant d'un programme de dépistage précoce des cancers du col de l'utérus, les frottis positifs représentent une charge importante pour le système de santé.

A l'heure actuelle, la Suisse compte environ 1 500 femmes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus. Quelque 300 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. On estime que pour chaque cancer invasif du col utérus, on a 10 cas de cancer du col utérin qui restent localisés [30]. En Suisse, l'incidence du cancer du col de l'utérus a enregistré une baisse de 28 % depuis les années 80, passant d'une moyenne de 440 cas / an (1980-83) à 317 cas / an (2000-03), principalement grâce aux examens préventifs [31]. Ce recul est particulièrement marqué chez les femmes âgées de 50 à 79 ans, alors qu'il est quasiment inexistant chez les moins de 50 ans (figure 3). Entre 2000 et 2003, un quart des cas concernait des femmes de moins de 40 ans et 65 % des femmes de moins de 60 ans. La figure 4 présente l'incidence par classe d'âge pendant les années 1997 à 2003 ; elle montre un premier pic dans la classe d'âge 40-44 ans. L'incidence baisse ensuite puis remonte pour atteindre sa valeur maximale dans la classe d'âge des personnes de 80 ans et plus [31]. Entre 1993 et 1996 elle variait fortement d'un canton à l'autre, ce qui était certainement dû, tout au moins en partie, à la différence de mise en oeuvre des programmes de dépistage dans les cantons concernés (GR : 13,7/100 000; SG/AR/AI : 11,2 ; ZH : 10,6; VD : 10,2 ; NE : 7,9 ; GE : 6,6 ; VS : 6,3; BS/BL : 4,5).

Figure 3 : Incidence annuelle moyenne du cancer du col de l'utérus en Suisse de 1980 à 2003 par classe d'âge [31]

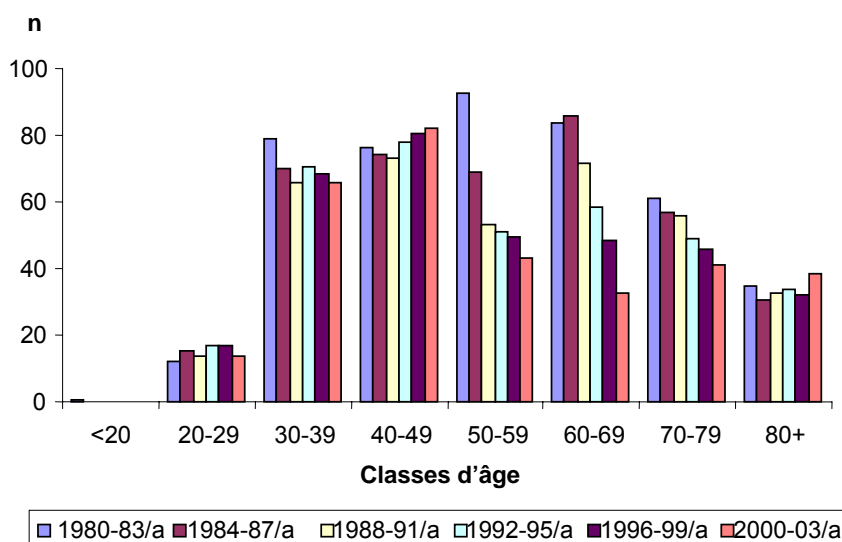
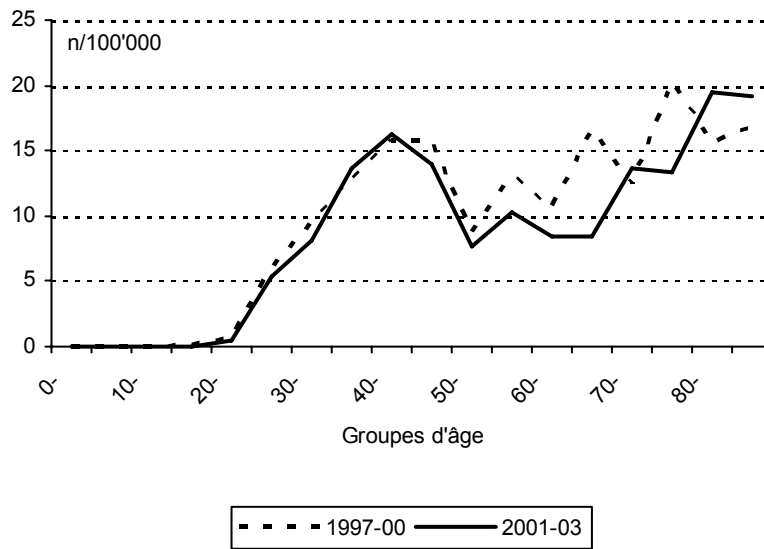


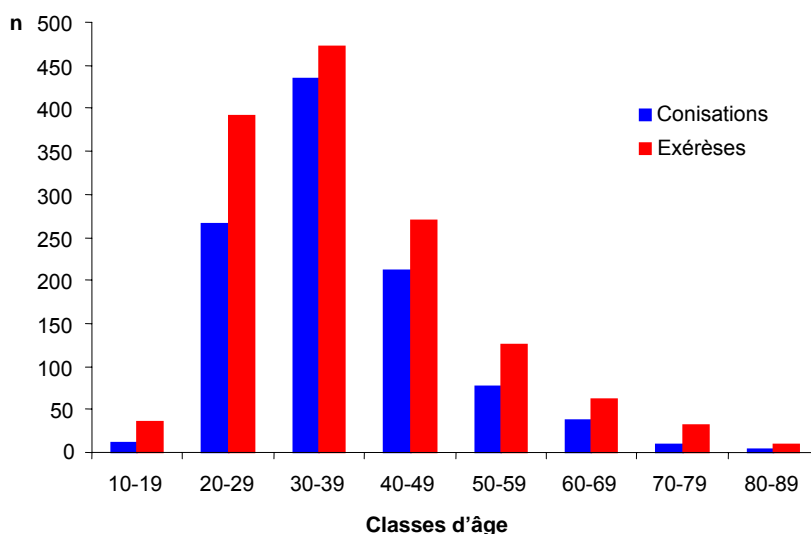
Figure 4: Incidence annuelle moyenne du cancer du col de l'utérus en Suisse de 1997 à 2000 et de 2001 à 2003 par classe d'âge [31]



Les données de l'Association suisse des registres des tumeurs (ASRT) font état d'une baisse continue du nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus (de 190 cas par an de 1981 à 1984 à 88 cas par an de 2001 à 2003) [31]. Concernant cette dernière période, 70 % des décès concernaient des femmes de plus de 60 ans et 5 % des femmes de moins de 40 ans. Le taux de mortalité varie fortement d'un canton à un autre (de 1,4 à 5,2 / 100 000 entre 1999 et 2003). Des études américaines ont montré qu'aux Etats-Unis, 52 % des cancers du col de l'utérus sont diagnostiqués à un stade précoce (local), 34 % le sont alors que la tumeur a déjà atteint les ganglions lymphatiques régionaux et 9 % alors qu'il y a déjà des métastases (pour les 5 % restants, le stade n'est pas connu) [29]. Le taux de survie à cinq ans est de 92 % pour les femmes dont le cancer a été diagnostiqué à un stade précoce, de 56 % lorsque la tumeur est régionale et de 15 % en présence de métastases [29].

Selon des données des registres des tumeurs des cantons de Genève et de St-Gall, on enregistre en moyenne 1 800 cas de CIN 3 (dysplasies sévères et cancers in situ) en Suisse chaque année (2000-2004) [communication personnelle de S. Ess, ASRT St-Gall]. L'incidence par classe d'âge connaît un pic chez les femmes âgées de 25 à 34 ans. Les statistiques du Groupe de travail des cliniques suisses pour femmes (*Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Frauenkliniken, ASF*), qui couvrent de 30 à 40 % de ces cliniques, montrent que 705 à 1 075 CIN 2 et 3 sont diagnostiquées chaque année et traitées par conisation/exérèse. Une extrapolation de ces chiffres permet de supposer qu'environ 3 000 conisations/exérèses sont pratiquées chaque année en Suisse. Selon les statistiques des hôpitaux (exhaustivité : env. 94 %), 1 049 conisations ont été pratiquées en 2004 à titre de traitement principal (et 1 218 si l'on inclut les traitements complémentaires primaires et secondaires) ainsi que 1 394 exérèses également à titre de traitement principal (2 106 si l'on inclut les traitements complémentaires primaires et secondaires) (figure 5). Parmi les 1 394 exérèses, on compte 1 044 cautérisations, 45 cryochirurgies, 13 marsupialisations et 292 autres interventions.

Figure 5 : Conisations / Exérèses en Suisse en 2004, par classe d'âge
(n=1049 / 1394, statistique médicale des hôpitaux, OFS)



Cancer de la vulve et cancer du vagin et stades précancéreux (VIN et VaIN)

Selon les statistiques 2005 du Groupe de travail des cliniques suisses pour femmes (*Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Frauenkliniken, ASF*), 53 à 75 cancers de la vulve sont traités chaque année. En extrapolant ces chiffres, on peut estimer que quelque 180 cancers de la vulve sont traités chaque année dans notre pays. A noter que chaque vulvectomie nécessite une hospitalisation d'au moins dix jours. Les cancers du vagin, eux, sont plutôt rares. En 2003, on a ainsi enregistré 0,7 cas / 100 000 femmes aux Etats-Unis [9]. L'âge médian de ces femmes était de 69 ans. En transposant ces chiffres à la Suisse, on peut supposer que 25 à 30 cas sont traités chaque année.

L'incidence des VIN est actuellement à la hausse et s'élevait, d'après le registre des tumeurs du canton de Vaud, à 1,3 cas pour 100 000 femmes en 1998 [32], ce qui représente environ 45 à 50 cas pour toute la Suisse (extrapolation). L'âge moyen des femmes concernées s'élevait à 47 ans [33]. Les statistiques de l'ASF indiquent que 84 à 110 VIN sont traitées chaque année, soit 280 cas par an en Suisse (extrapolation). Une récurrence de VIN est diagnostiquée chez un tiers de ces femmes une année après le premier traitement et 14 % de toutes les femmes ayant une VIN doivent subir un nouveau traitement cinq ans après le premier pour cause de récurrence [33]. Malgré ces traitements répétés, un cancer invasif de la vulve se déclare chez 3,7 % d'entre elles.

Cancer de l'anus

Il n'existe aucune donnée suisse relative à la fréquence du cancer de l'anus. Aux Etats-Unis, l'incidence s'élève à 1,6 cas / 100 000 femmes (hommes : 1,3/100 000) [9]. Après extrapolation, on estime que 50 femmes sont touchées chaque année.

Verrues ano-génitales

La fréquence des condylomes en Suisse n'est pas connue non plus. Une étude allemande et une étude française ont permis d'estimer l'incidence suisse à environ 200 cas / 100 000 soit environ 6 000 cas par an chez les femmes [34,35]. Les 20-24 ans sont les plus touchés avec une incidence de 630 cas / 100 000.

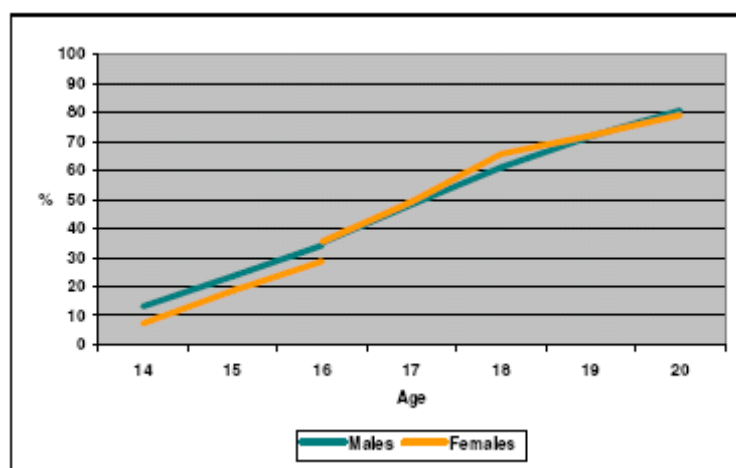
Comportement sexuel – Risque d'exposition

La vaccination n'a aucun effet sur les personnes déjà infectées. Pour retirer tous les bénéfices d'une vaccination, il est donc primordial d'administrer le vaccin avant le premier rapport sexuel.

En Suisse, l'âge médian de ce premier rapport s'élève à 18,5 ans, pour les hommes comme pour les femmes [36,37]. 7 % des jeunes filles et 13 % des garçons ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans (figure 6). Ce taux est de 80 % à l'âge de 20 ans. Au cours des vingt dernières années, la fréquence des rapports sexuels des jeunes est restée relativement stable [38]. Depuis 1993, le nombre de partenaires sexuels a quant à lui reculé chez les 17-20 ans [38,39]. Ainsi, en 1993, environ 30 % d'entre eux indiquaient avoir eu trois partenaires ou plus au cours des douze derniers mois alors qu'en 2000, ce pourcentage n'était que de 10 % environ (jeunes hommes : 12 %, jeunes filles : 5 %). Parallèlement, on a observé une augmentation du taux de jeunes ayant eu un seul partenaire au cours des douze derniers mois (de 20 % à 40 %).

Ces données ainsi que la corrélation précitée entre l'âge et l'incidence des infections HPV montrent que l'efficacité de la vaccination est maximale si elle est effectuée avant l'âge de 15 ans.

Figure 6 : Proportion d'adolescentes sexuellement actives en Suisse en fonction de l'âge [36,37]



6. Prévention

Préservatifs

Si les préservatifs offrent une protection contre les maladies sexuellement transmissibles comme le VIH ou l'hépatite B, leur efficacité contre les infections HPV est controversée. En effet, ce type d'infection peut également être contracté lors d'un contact de peau à peau, c'est-à-dire en l'absence d'un rapport sexuel. Une étude réalisée sur 602 étudiantes a ainsi montré que l'utilisation d'un préservatif n'offrait pas de véritable protection contre les infections HPV [40]. Selon une autre étude, réalisée sur 82 étudiantes, l'utilisation systématique de préservatifs permet de réduire le risque d'infection jusqu'à 70 % [41]. Les chercheurs expliquent cette différence par la structure de leur étude. De plus, il est impossible de transposer directement à la Suisse les résultats de cette étude réalisée sur des étudiantes américaines. On peut rappeler ici que l'incidence observée des infections à VIH des dix dernières années en Suisse indique une utilisation insuffisante des préservatifs, alors que le VIH est relativement difficilement transmissible (par rapport aux HPV).

Dépistage

La méthode de dépistage précoce la plus répandue et la plus efficace est le **test PAP**, mis au point en 1943 par le médecin G.N. Papanicolaou. Dans la plupart des pays européens, il est recommandé à toutes les femmes sexuellement actives d'effectuer ce test tous les un à cinq ans. En Suisse, le test PAP s'est imposé dès les années 1970. Il est recommandé tous les trois ans, voire tous les ans s'il existe un facteur de risque [42]. Si la proportion de femmes subissant un dépistage occasionnel est relativement élevée, celle des femmes se faisant régulièrement dépister n'est que de 50 % [42]. Dans de nombreux cas, l'examen est effectué trop fréquemment ou alors, au contraire, trop rarement voire jamais (au vu du nombre de cancers invasifs du col de l'utérus diagnostiqués à un stade avancé). Diverses enquêtes réalisées en Suisse ont montré que le taux de couverture du dépistage précoce est plus élevé chez les Suisses et les cadres que chez les étrangères et les personnes appartenant aux classes sociales moins favorisées. En Suisse, 1 à 1,2 million d'examen de dépistage sont réalisés chaque année, ce qui représente un coût d'au moins 150 millions de CHF [30]. Selon les recommandations, seuls 520 000 examens seraient nécessaires [30].

7. Vaccination

Les vaccins

Comme dans de nombreux autres pays, un seul vaccin, le vaccin Gardasil[®] des laboratoires Sanofi Pasteur MSD (SPMSD), est enregistré en Suisse. L'enregistrement du Cervarix[®] des laboratoires GlaxoSmithKline (GSK), devrait être effectif dans le courant de l'année.

Les deux vaccins sont fabriqués grâce à une technologie de recombinaison de l'ADN. L'antigène est la protéine de capsid L1, cultivée sur des cellules de levure (Gardasil[®]), ou d'insectes (Cervarix[®]), qui développe des pseudo-particules (*virus like particle VLP*). Les vaccins ne contiennent aucun matériel génétique et ne peuvent donc ni causer d'infection, ni favoriser l'apparition d'une tumeur maligne.

Gardasil[®] contient 20 µg de la protéine L1 du HPV 6, 40 µg de celle du HPV 11, 40 µg de celle du HPV 16 et 20 µg de celle du HPV 18 ainsi que 225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium à titre d'adjuvant. Autres composants : chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80 et borate de sodium.

Cervarix[®] contient 20 µg de la protéine L1 du HPV 16 et 20 µg de celle du HPV 18 ainsi qu'un adjuvant AS 04 (50 µg 3-O-Desacyl-4'-Monophosphoryl-Lipid-A (MPL) et 500 µg d'hydroxyde d'aluminium. Autres composants : chlorure de sodium et monohydrogénophosphate de sodium hydraté.

Immunogénicité

Il est à noter que les deux laboratoires précités, SPMSD et GSK, utilisent des unités différentes pour indiquer la concentration d'anticorps, et qu'il est par conséquent impossible de comparer les concentrations d'anticorps des deux producteurs. On ne connaît pas la corrélation entre le taux d'anticorps et la protection vaccinale, ni le taux minimal d'anticorps nécessaire pour garantir une protection suffisante.

Il existe des données relatives à l'immunogénicité du **Gardasil[®]** collectées grâce à différentes études (randomisée, en double aveugle, avec répartition au hasard, contrôlée par placebo et de phases II et III) effectuées auprès de femmes âgées de 16 à 26 ans [43] et de personnes âgées de 9 à 15 ans des deux sexes [44]. Sept mois après le début de la vaccination (soit un mois après l'administration de la troisième dose), on observait une séroconversion chez la quasi-totalité des femmes participantes ($\geq 99\%$). 36 mois après le début de la vaccination avec le Gardasil[®], 94 % des près de 200 femmes vaccinées étaient séropositives au HPV 6, 96 % au HPV 11, 100 % au HPV 16 et 76 % au HPV 18 [45]. Les titres d'anticorps sont maximum après sept mois (soit un mois après l'administration de la troisième dose), puis diminuent jusqu'à 18 mois avant de se stabiliser pendant au moins cinq ans. Sept mois après la première vaccination, les titres d'anticorps sont, pour les quatre types de HPV précités, 7 à 100 fois plus élevés que chez les femmes ayant contracté l'infection de manière naturelle [43]. 36 mois après la vaccination, les titres d'anticorps contre HPV 6, 11 et 18 sont aussi élevés que chez les personnes ayant présenté une infection naturelle, et sont même 17 fois plus élevés pour le HPV 16. Une autre étude a montré que la vaccination avec le Gardasil[®] génère un taux d'anticorps plus élevé chez les adolescents des deux sexes que chez les jeunes femmes. Ainsi, le taux d'anticorps est aussi élevé chez les adolescentes de 10-15 ans après la deuxième dose que chez les femmes de 16 à 23 ans après la troisième dose [44,46]. La vaccination induit des anticorps chez les garçons, mais il n'existe encore aucune donnée permettant de déterminer si ces anticorps sont protecteurs [44,46],

Un mois après l'administration de la troisième dose de **Cervarix[®]** (trois doses aux mois 0, 1 et 6), on observait une séroconversion chez toutes les femmes pour le HPV 16, et de 99,7 % d'entre elles pour le HPV 18 (n=350) [48]. Sept mois après la première vaccination, les titres d'anticorps suite à la vaccination

étaient 80 à 100 fois plus élevé que ceux des femmes ayant contracté une infection naturelle par les HPV 16 et 18. L'évolution des titres d'anticorps est similaire à celle des personnes vaccinées avec le Gardasil[®] et présente notamment aussi une stabilisation à partir du 18^e mois. 51-53 mois après la première vaccination, toutes les femmes (n=40) étaient encore séropositives aux HPV 16 et 18 [48]. Les titres d'anticorps étaient 17 fois (HPV 16), voire 14 fois (HPV 18) plus élevés que lors d'une infection naturelle.

L'**administration simultanée de plusieurs vaccins** n'a été testée qu'avec le vaccin contre l'hépatite B. L'administration du Gardasil[®] en même temps que le vaccin contre l'hépatite B (3 doses, 0-1-6 mois) n'a pas d'impact significatif sur le titre des anti-HBs [46], même si le titre d'anticorps HBs est légèrement plus bas en cas d'administration simultanée (GMT 535 vs. 792 mIE/ml). En l'état actuel des connaissances, cette différence n'a pas de conséquence clinique [46]. Le comité américain ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) a publié des recommandations relatives à l'utilisation du vaccin quadrivalent contre les HPV (Gardasil[®]) dans lesquelles il considère que l'administration concomitante d'autres vaccins devant être administrés à cet âge (dT, méningocoques C) ne pose pas de problème. Les études correspondantes sont en cours.

Efficacité

L'efficacité du **Gardasil[®]** a été évaluée par quatre études de phases II et III, auprès de 8 487 femmes de 16 à 23 (-26) ans [9, 43, 45, 49-51]. Les efficacités combinées de l'analyse *per protocole* de ces quatre études sont présentés dans le tableau 3 [9]. Cette analyse *per protocole* ne prend en compte que les femmes qui 1) ont reçu trois doses de vaccin en l'espace de douze mois, qui 2) étaient séronégatives au début de l'étude et qui 3) l'étaient toujours sept mois après le début de la vaccination (analyse PCR). La durée d'observation médiane pour trois études (n=7732) s'élevait à 1,9 an, celle de la quatrième étude (n=755) était de 3,9 ans. L'efficacité était de 89 % contre les infections persistantes aux HPV 6/11/16/18 (analyse PCR positive pour au moins deux frottis réalisés à quatre mois d'intervalle). L'efficacité s'élevait à 100 % contre les CIN 2/3 dus aux HPV 16 et 18 ainsi que contre l' AIS (adénocarcinome in situ), à 95,2 % contre les CIN 1 et les lésions plus graves causées par les HPV 6/11/16/18, et à 98,9 % contre les condylomes causés par les HPV 6/11/16/18. Enfin, le vaccin offre également une protection totale contre les VIN 1-3 et les VaIN 1-3 causées par les HPV 16/18 [9].

Tableau 3 : Efficacité du Gardasil[®], analyse *per protocole* combinée des données issues de quatre études [9,43,45,49-51]

	Vaccination		Placebo		Efficacité	
	n	cas	n	cas	(%)	IC de 95 % ¹⁾
Infections persistantes aux HPV 6/11/16/18	235	4	233	35	89	70-97
CIN 2/3 ou AIS ²⁾ causés par les HPV 16 et 18	8 487	0	8 460	53	100,0	92,9-100,0
CIN 1, CIN 2/3 ou AIS causés par les HPV 6/11/16/18	7 858	4	7 861	83	95,2	87,2- 98,7
Condylomes causés par les HPV 6/11/16/18	7 897	1	7 899	91	98,9	93,7-100,0

¹⁾ intervalle de confiance de 95 %

²⁾ adénocarcinome in situ

Deux études publiées en mai 2007 portant sur une période moyenne de trois ans confirment la très grande efficacité du Gardasil[®] [52,53]. L'analyse *per protocole* fait état d'une efficacité de 98 % (86-100 %) contre les CIN 2/3 ou les AIS causés par les HPV 16/18, et de 100 % contre les condylomes et les VIN/VaIN 2/3 causés par les HPV 6/11/16/18 (tableau 4).

Selon l'analyse *Intention-to-treat*, qui inclut toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, indépendamment de leur statut infectieux et de la présence de lésions du col au début de l'étude, l'efficacité contre les CIN 2/3 ou les AIS causés par les HPV 16/18 s'élève à 44 % (26-58 %). Elle est de 17 % (1-31 %) contre les lésions causées par tous les types d'HPV [52,53]. L'efficacité est ici nettement inférieure, car l'étude tient aussi compte des femmes qui avaient déjà été infectées au début de l'étude et de celles qui n'avaient reçu qu'une ou deux doses de vaccin. Elle correspond plus ou moins à l'efficacité observée auprès de la population féminine moyenne âgée de 16 à 26 ans. Il convient toutefois de tenir compte du fait que les femmes ayant eu plus de quatre partenaires sexuels masculins sont généralement exclues des études, de même que les femmes ayant déjà eu un frottis PAP anormal [45]. A noter ici qu'au début de l'étude, 27 % des femmes présentaient des signes d'infection HPV (actuelle ou passée) [9].

Tableau 4 : Efficacité du Gardasil® contre les lésions dues aux HPV 16/18, aux HPV 6/11/16/18 et contre les lésions dues à n'importe quel type de HPV [52,53]

	Population étudiée	Vaccination		Placebo		Efficacité	
		N	Cas	N	Cas	%	(IC : 95 %)
Lésions causées par les HPV 16/18							
CIN 2/3 et AIS	PP	5 305	1	5 260	42	98	(86-100)
	ITT	6 087	83	6 080	148	44	(26-58)
	ITT, tous types	6 087	219	6 080	266	17	(1-31)
CIN 2	PP	5 305	0	5 260	28	100	(86-100)
	ITT	6 087	41	6 080	96	57	(38-71)
	ITT, tous types	6 087	149	6 080	192	22	(3-38)
CIN 3	PP	5 305	1	5 260	29	97	(79-100)
	ITT	6 087	57	6 080	104	45	(23-61)
	ITT, tous types	6 087	127	6 080	161	21	(<0-38)
AIS	PP	5 305	0	5 260	1	100	(<0-100)
	ITT	6 087	5	6 080	7	28	(<0-82)
	ITT, tous types	6 087	5	6 080	8	37	(<0-84)
HPV 16	PP	4 559	1	4 408	35	97	(84-100)
	ITT	6 087	77	6 080	132	42	(22-56)
HPV 18	PP	5 055	0	4 970	11	100	(6 100)
	ITT	6 087	6	6 080	29	79	(49-93)
Lésions causées par HPV 6/11/16/18							
Condylomes	PP	2 261	0	2 279	48	100	(92-100)
	ITT	2 723	21	2 732	86	76	(61-86)
	ITT, tous types	2 723	55	2 732	111	51	(32-65)
VIN / VaIN 2/3	PP	2 261	0	2 279	9	100	(49-100)
	ITT	2 723	5	2 732	13	62	(<0-89)
	ITT, tous types	2 723	17	2 732	23	26	(<0-63)

L'efficacité du **Cervarix®** a également été évaluée par une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo réalisée auprès de 1 113 femmes âgées de 15 à 25 ans sur une période de 27 mois [47]. L'efficacité contre les infections persistantes dues aux HPV 16/18 (analyse PCR positive sur deux échantillons au moins à six mois d'intervalle) était de 100 % (76,8-100 %) avec l'analyse *per protocole* (366 femmes vaccinées, 355 contrôles) et de 87,5 % (64,6-95,6 %) avec l'analyse *Intention-to-treat* (560 femmes vaccinées, 553 contrôles). L'efficacité contre les anomalies cytologiques (\geq ASCUS) s'élevait à 92,9 % (70,0-98,3 %) avec l'analyse *Intention-to-treat*.

Durée de la protection vaccinale : un échantillon des participantes aux études sur le Gardasil® âgées de 16 à 23 ans (235 femmes vaccinées, 233 contrôles) a été suivi pendant cinq ans (durée moyenne

d'observation : 40 mois) 51]. L'efficacité contre les infections persistantes dues aux HPV 6/11/16/18 était de 95,6 % (83,3-99,5 %). Elle était de 100 % (<0,0 %-100 %) contre les CIN 1-3 causées par les HPV 6/11/16/18 ainsi que contre les condylomes causés par les HPV 6/11/16/18 (<0,0-100,0 %) (tableau 5). D'autres études portant sur l'efficacité à long terme du Gardasil[®] sont en cours. Les résultats de l'étude de suivi sur l'efficacité du Cervarix[®] portant sur une durée moyenne d'observation de 48 mois sont également présentés dans le tableau 5. Ils sont similaires à ceux du Gardasil[®] [48].

Tableau 5 : Efficacité (%) du Gardasil[®] jusqu'à 60 mois après le début de la vaccination (moyenne : 40 mois) et du Cervarix[®] jusqu'à 52 mois après le début de la vaccination (moyenne : 48 mois) [48,51]

	Gardasil ¹⁾		Cervarix ¹⁾	
	PPE ²⁾ n= 235 + 233	ITT ³⁾ n= 266 + 263	PPE ²⁾ n= 414 + 385	ITT ³⁾ n= 481 + 470
Infections persistantes	95,6 (83,3-99,5)	93,5 (82,5-98,3)	96,0 (75,2-99,9)	94,4 (78,2-99,4)
CIN 1-3	100,0 (<0,0-100,0)	100,0 (30,8-100,0)	100,0 (42,4-100,0)	
Condylomes	100,0 (<0,0-100,0)	100,0 (<0,0-100,0)		
≥ ASCUS (HPV 16/18)				95,7 (83,5-99,5)
≥ LSIL (HPV 16/18)				92,6 (70,5-99,2)

¹⁾ Gardasil : infections/lésions causées par les HPV 6/11/16/18 ; Cervarix : infections/lésions causées par les HPV 16/18

²⁾ PPE = *per protocole efficacy*

³⁾ ITT = analyse *Intention-to-treat*

Efficacité contre les types de HPV non présents dans le vaccin : les responsables de l'étude de suivi relative au Cervarix[®] se sont également penchés sur l'efficacité du vaccin contre les types de HPV non présents dans le vaccin [48]. Avec l'analyse *Intention-to-treat* (effectuée sur des femmes avec une analyse PCR négative au début de l'étude), l'efficacité contre les nouvelles infections causées par les HPV 45 s'élevait à 94,2 % (63,3-99,9 %) et à 54,5 % (11,5-77,7 %) contre les infections dues aux HPV 31. Le vaccin ne semble pas efficace contre les HPV 33, 52 et 58. Une étude similaire relative au Gardasil[®], dont les résultats détaillés ne sont pas encore disponibles, aboutira vraisemblablement à des conclusions semblables.

Effets indésirables

Il convient de souligner que dans le cadre des études cliniques portant sur les deux vaccins, le placebo utilisé était généralement l'adjuvant, à savoir le sulfate d'hydrophosphate d'aluminium pour le Gardasil et l'hydroxyde d'aluminium + MPL pour le Cervarix.

La sécurité du **Gardasil[®]** a été testée dans le cadre de sept études cliniques portant au total sur 11 778 personnes vaccinées âgées de 9 à 26 ans et 9 686 personnes dans le groupe placebo [54]. Des

informations détaillées ont par ailleurs été récoltées sur une carte de déclaration durant les 14 jours suivants chaque vaccination chez un sous-groupe (5 088 personnes vaccinées, 3 790 contrôles). Des **réactions locales** ont été observées chez 20 à 80 % des personnes vaccinées, mais elles étaient rarement sérieuses (tableau 6). Les différences de fréquence étaient plus marquées entre les deux placebos qu'entre le vaccin et le placebo avec aluminium.

Tableau 6 : Effets indésirables locaux du Gardasil[®] et de différents placebos [54]

Effets indésirables	Gardasil [®] (n = 5 088) %	Placebo (Al) (n = 3 470) %	Placebo (NaCl) (n = 320) %
Douleurs	83,9	75,4	48,6
faibles/modérées	81,1	74,1	48,0
fortes	2,8	1,3	0,6
Œdèmes	25,4	15,8	7,3
faibles/modérés	23,3	15,2	7,3
graves	2,0	0,6	0
Erythèmes	24,6	18,4	12,1
faibles/modérés	23,7	18,0	12,1
graves	0,9	0,4	0
Prurit	3,1	2,8	0,6

Le tableau 7 présente les effets indésirables systémiques de fréquence > 1 %. Seules de petites différences ont été observées entre le Gardasil[®] et le placebo avec aluminium [54]. On ne dispose pas de données comparatives avec un placebo de solution saline. La fréquence des symptômes augmentait légèrement de dose en dose. On n'a pas constaté de différence importante en cas de vaccination simultanée contre l'hépatite B par rapport à la seule injection de l'un ou l'autre des vaccins étudiés [54].

Sur les 21 464 personnes ayant participé à l'étude sur le Gardasil, 102 (0,5 %) ont signalé un effet secondaire grave. Les plus fréquents étaient des céphalées (Gardasil[®] : 0,03 % / Placebo : 0,02 %), des gastroentérites (0,03 % / 0,01 %), des appendicites (0,02 % / 0,01 %) et des maladies inflammatoires pelviennes (0,02 % / 0,01 %). On a observé 17 décès au total (0,08 %) [54]. Les causes en sont présentées dans le tableau 8. Aucun de ces décès n'a été attribué au vaccin.

Dans le cadre des études cliniques avec le Gardasil, les sujets ont fait l'objet d'une surveillance en vue de déceler de nouvelles maladies survenues au cours d'une période de suivi pouvant atteindre quatre ans. La fréquence des nouveaux symptômes / diagnostics indiquant d'éventuels troubles auto-immuns généraux est résumée dans le tableau 9 [54]. Parmi les sujets vaccinés, on a observé neuf cas, et trois parmi ceux ayant reçu le placebo (OR = 2,4 (0,67-9,11)).

Tableau 7 : Gardasil® : effets indésirables systémiques de fréquence > 1 % après vaccination et placebo (AI) [54]

	Gardasil (n = 5 088)%	AI-Placebo (n = 3 790) %
Fièvre (pyrexie)	13,0	11,2
Nausées	6,7	6,6
Nasopharyngite	6,4	6,4
Vertiges	4,0	3,7
Diarrhée	3,6	3,5
Vomissements	2,4	1,9
Myalgie	2,0	2,0
Toux	2,0	1,5
Mal de dent	1,5	1,4
Infection des voies respiratoires supérieures	1,5	1,5
Malaise	1,4	1,2
Arthralgie	1,2	0,9
Insomnie	1,2	0,9
Congestion nasale	1,1	0,9

Tableau 8 : Décès observés dans le cadre des études sur le Gardasil® [54]

	Gardasil® (n = 11 813)	Placebo (AI) (n = 9 701)
Accident de la route	4	3
Surdose médicamenteuse / suicide	1	2
Embolie pulmonaire / thromboses veineuses profondes	1	1
Septicémie	2	
Cancer du pancréas	1	
Arythmie	1	
Asphyxie		1
Total	10 (0,08 %)	7 (0,07 %)

Tableau 9 : Etudes cliniques sur le Gardasil®: sujets présentant des nouveaux symptômes / diagnostics indiquant d'éventuels maladies auto-immunes systémiques [54]

Maladie auto-immune potentielle	Gardasil® (n = 11 813)	Placebo (AI) (n = 9 701)
Spécifiques :		
Arthrite juvénile	1	0
Arthrite rhumatoïde	2	0
Lupus érythémateux disséminé	0	1
Autres :		
Arthrite	5	2
Arthrite réactive	1	0

La FDA a contraint le fabricant à procéder à des examens et à des études plus approfondis concernant les effets secondaires du Gardasil[®]. Le premier de ces rapports, qui porte sur la période allant du 1^{er} juin au 30 novembre 2006 (env. 675 000 personnes vaccinées), n'a pas révélé de résultats influant sur l'innocuité du Gardasil[®]. Les syncopes ont par contre été ajoutées à la liste des effets indésirables. Durant la période de suivi, on a en effet recensé douze cas de syncopes et deux cas de syncopes vaso-vagales.

Le tableau 10 présente les effets indésirables locaux et systémiques du Cervarix[®]. Une réaction locale a été observée chez 94 % des sujets vaccinés. 86 % d'entre eux ont rapporté au moins un effet indésirable général, les plus fréquents étant les céphalées (62 %) et la fatigue (58 %). Une femme a interrompu la vaccination en raison d'une fausse couche non induite par le vaccin.

Tableau 10 : Effets indésirables du Cervarix[®] [47]

	Vaccin (n = 531) %	Placebo (n =538) (AI + MPL) %	p
Réactions graves			
Dues au vaccin	-	-	...
Durant toute la durée de l'étude*	4,0	3,5	0,636
Réactions locales **			
Douleurs	93,4	87,2	0,0006
Œdème	34,3	21,0	<0,0001
Rougeurs	35,6	24,3	0,0001
Total ***	94,0	87,7	0,0004
Effets indésirables systémiques **			
Fatigue	58,0	53,7	0,175
Troubles gastro-intestinaux	33,5	32,0	0,602
Céphalées	62,3	61,2	0,706
Prurit	24,5	20,3	0,106
Eruption cutanée	11,3	10,0	0,552
Température élevée ****	16,6	13,6	0,172
Total ***	86,3	85,9	0,860
Interruption de l'étude			
En raison d'une réaction peu grave	0,0	0,6	0,249
En raison d'une réaction grave	0,1	0,0	0,497

* Sujets (femmes) ayant rapporté un effet indésirable grave durant toute la durée de l'étude (mois 0 à 27).

** Sujets (femmes) ayant rapporté un effet indésirable spécifique dans les sept jours suivant le vaccin.

*** Sujets (femmes) ayant rapporté au moins un symptôme dans les 30 jours suivants le vaccin.

**** Température buccale > 37,5 °C; aucune fièvre > 39,0 °C n'a été rapportée.

Coïncidences : Lorsque l'on vaccine un grand nombre de personnes, il faut s'attendre à observer un certain nombre d'effets indésirables ou même de décès en relation temporelle avec la vaccination. Ceci est particulièrement vrai pour les jeunes femmes et les maladies auto-immunes, comme on l'avait constaté au moment de l'introduction à grande échelle du vaccin contre l'hépatite B. A l'époque, celle-ci avait entraîné de longues controverses relatives à l'innocuité du vaccin, qui se sont révélées injustifiées par la suite. La fréquence naturelle de tels événements, auxquels il faut également s'attendre en relation temporelle avec la vaccination, a été évaluée en Californie avant l'introduction du vaccin contre les HPV pour les jeunes et les adultes. Il faut ainsi s'attendre à ce que, pour une couverture vaccinale de 80 %, onze adolescents sur 100 000 et 151 jeunes femmes sur 100 000 soient hospitalisés pour une maladie auto-immune dans les six semaines suivant la vaccination, sans qu'il y ait de relation de cause à effet avec la vaccination. Ce risque est nettement plus élevé chez les jeunes femmes que chez les adolescentes pour toutes les manifestations auto-immunes prises en compte [55].

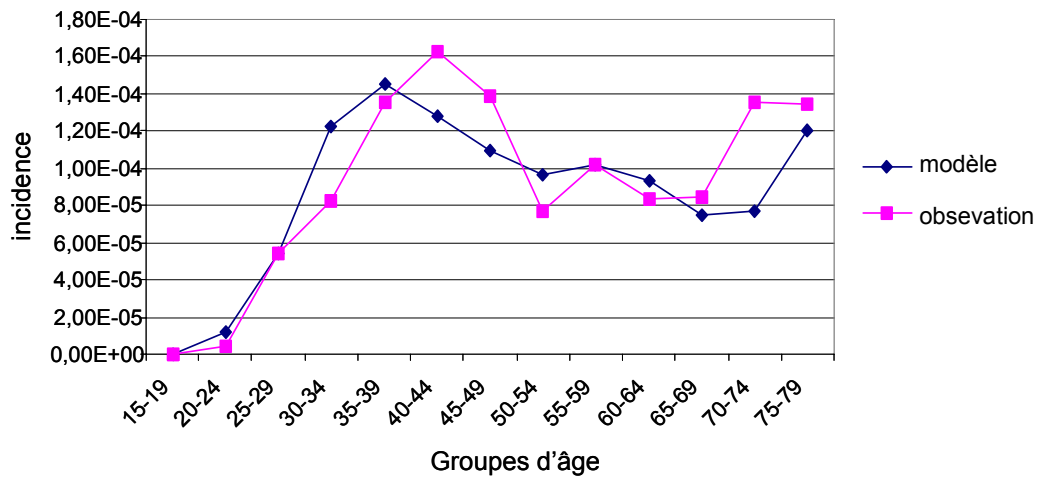
Rapport coûts/bénéfices

Deux types d'études ont été réalisées pour évaluer l'incidence économique du vaccin contre les HPV. Dans le cas du modèle de cohorte selon Myers (fondé sur le modèle de Markov), une cohorte de sujets est suivie et les effets directs du vaccin sont analysés, sans tenir compte de l'immunité de groupe [56]. Dans le cas du modèle de transmission (*population dynamic model*), les effets sur les personnes vaccinées et leurs partenaires sexuels sont analysés en tenant compte de l'immunité de groupe. Aux Etats-Unis et en Angleterre, on a procédé à des analyses selon les deux modèles [57,58]. Il en ressort que le rapport coûts/bénéfices est environ trois fois meilleur pour le modèle de transmission que pour le modèle de cohorte. Pour l'Angleterre, le rapport coûts/bénéfices selon le modèle de cohorte s'élevait à 17 576 £ / QALY tandis qu'il s'élevait à 8 700 £ / QALY selon le modèle de transmission [58]. Selon ce dernier, en Angleterre, pour une couverture vaccinale de 80 %, 88 % des cancers du col de l'utérus, des CIN 2/3 et des CIN 1 causés par des HPV 16/18, ainsi que 92 % des verrues génitales causées par des HPV 6/11 pourraient être évités à long terme.

Une analyse de cohorte se fondant dans la mesure du possible sur des données suisses a été sollicitée par la Commission fédérale pour les vaccinations et réalisée par st[è]ve consultants à la demande de SPMSD, en collaboration avec le groupe de travail Vaccination HPV de la CFV et sous la supervision du Prof. Szucs, Zurich [58]. Les calculs étaient fondés sur les hypothèses suivantes : coûts du vaccin : 237 CHF/dose, consultation : 45 CHF, couverture vaccinale des sujets âgés de 11 ans : 80 %, efficacité du vaccin : 95 %, durée de protection : à vie ou rappel après dix ans, taux d'escompte : coût : 3 %, bénéfice : 1,5 %.

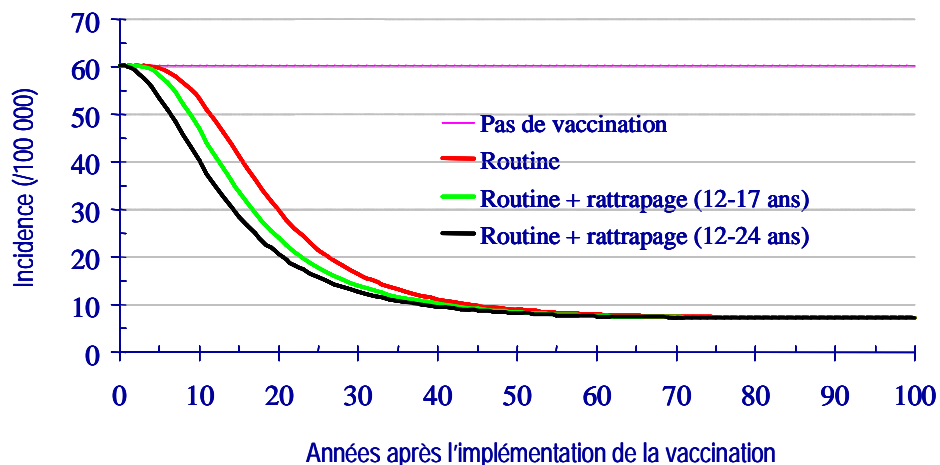
La figure 7 montre une bonne correspondance entre l'incidence calculée par modèle et l'incidence effective du cancer du col de l'utérus en Suisse en fonction de l'âge.

Figure 7 : Incidence des cancers du col de l'utérus en fonction de l'âge en Suisse ; calcul d'après le modèle et observation effective [58]



La figure 8 montre les effets de différentes stratégies de vaccination sur l'incidence des CIN 2/3 causées par les HPV 16/18. En tenant compte de l'immunité de groupe, le vaccin peut permettre de réduire à terme de 88 % la fréquence des CIN 2/3 et des cancers de l'utérus. Les vaccins de rattrapage ont un effet plus rapide et plus marqué. En administrant pendant une période de 5 ans une vaccination de rattrapage aux femmes âgées de 12 à 24 ans, il serait possible d'éviter, sur vingt ans, 522 cas de cancers du col de l'utérus en plus que les 156 cas que permet d'éviter la vaccination de base des sujets âgés de 11 ans (cf. figure 8).

Figure 8 : Effets de différentes stratégies de vaccination sur l'incidence des CIN 2/3 causées par les HPV 16/18 [58]



L'analyse selon le modèle de cohorte a révélé que la vaccination avec le Gardasil d'une cohorte annuelle de 41 200 filles de 11 ans permettrait d'éviter en Suisse 164 cas de cancers du col de l'utérus (- 62 %), 47 décès liés à un cancer du col de l'utérus (- 62 %), 1 365 CIN 3 (- 45 %), 1 493 CIN 2 (- 43 %), 1 348 CIN 1 (- 18 %) et 2 141 verrues génitales (- 66 %) au cours de la vie de cette cohorte.

Avec un coût de 26 000 CHF / QALY³, la vaccination contre les HPV présente un rapport

coûts/bénéfices très intéressant. La stratégie restera même intéressante si une vaccination de rappel s'avérait nécessaire et que le coût augmentait à 45 400 CHF / QALY. Si 30 % des filles sont vaccinées dans le cadre de la médecine scolaire (vaccin : 187 CHF/dose, injection : 15 CHF/d.), les coûts baissent à 23 150 CHF/QALY. Si deux des doses sont administrées en même temps que le vaccin contre l'hépatite B, le rapport coûts/bénéfices passe à 22 400 CHF/QALY. Enfin, si le taux d'escompte est ramené à 0 %, le rapport coûts/bénéfices diminuerait à 13 000.- CHF/QALY. Selon le Prof. Szucs, de Zurich, ceci serait absolument justifié pour ne pas négliger les effets cliniques de la vaccination à long terme.

Ces calculs sous-estiment le rapport coûts/bénéfices, étant donné que les facteurs suivants ne sont pas pris en compte : immunité de groupe, protection contre d'autres types de HPV (notamment les HPV 45 et les HPV 31), effets sur d'autres pathologies (cancers du vagin, de la vulve et de l'anus, etc.) causées par les HPV 6, 11, 16 et 18, ainsi que des coûts indirects. Comme mentionné plus haut, le modèle de cohorte arrive à un rapport coûts/bénéfices presque trois fois inférieur, ce qui signifie que le rapport coûts/bénéfices devrait s'élever en réalité à environ 8 700 CHF/QALY. Le vaccin contre les HPV peut donc être considéré comme présentant un rapport coûts/bénéfices très favorable comparé à d'autres vaccins (vaccination générale des jeunes contre l'hépatite B : 12 380 CHF / année de vie gagnée, vaccination contre les méningocoques C (une injection à douze mois) : 28 000 CHF / QALY) [59,60].

Actuellement en Suisse, les coûts annuels du dépistage s'inscrivent dans une fourchette allant de 117 à 183 millions de francs par an. Les traitements des pathologies causées par les HPV (cancer du col de l'utérus et stades précancéreux, verrues génitales) coûtent quelque 24 millions de francs par an. Les coûts d'une vaccination généralisée des fillettes de 11 ans en Suisse s'élèveraient à 20 millions de francs par an, soit 11 à 17 % des coûts de dépistage. Le coût net de la vaccination (coûts de la vaccination moins coûts des maladies évitées) s'élèveraient, à long terme, à 10 millions de francs par an, soit 5 à 9 % des coûts du dépistage. En réduisant un peu le nombre des examens de dépistage, souvent trop fréquents, la vaccination contre les HPV pourrait ainsi même être réalisée sans incidence sur les coûts. A moyen terme, les recommandations relatives au dépistage devront être adaptées à l'évolution des conditions.

³ Quality adjusted life years

8. Recommandations de vaccination

Les recommandations suivantes, élaborées conjointement par la CFV et l'OFSP se fondent sur une analyse détaillée des données relatives à tous les critères d'évaluation [4] :

1. Vaccination recommandée de base pour les adolescentes :

- Vaccination des filles entre 11 et 14 ans (avant le quinzième anniversaire)
- Vaccination de rattrapage entre 15 et 19 ans (durant cinq ans)

2. Vaccination recommandée complémentaire après l'adolescence :

- Recommandée au cas par cas (situation individuelle)
- Limite d'âge selon les conditions d'enregistrement du vaccin (26 ans actuellement)

La vaccination des garçons n'est pas recommandée.

Schéma de vaccination :

Le vaccin contre les HPV est administré par injection intramusculaire et requiert trois doses à 0, 2 et 6 mois. Il convient de respecter un délai d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection et d'au moins trois mois entre la deuxième et la troisième injection.

Administration simultanée de plusieurs vaccins :

Le vaccin contre les HPV peut être administré en même temps que celui contre l'hépatite B. En l'état actuel des connaissances immunologiques, l'organisme américain *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) prévoit également l'administration simultanée du vaccin dT/dTp_a [9]. Par mesure de précaution, il est toutefois recommandé de ne pas procéder au vaccin dT/dTp_a en même temps qu'à la première injection contre les HPV, puisque c'est lors de cette première injection que les interférences sont les plus probables. Pour ces mêmes raisons, il est également déconseillé de procéder au vaccin contre les HPV en même temps qu'au vaccin contre les méningocoques du sérogroupe C, lequel ne requiert qu'une seule injection. Pour les vaccinations de base, sans le vaccin contre le VZV, il faudra une consultation supplémentaire. Si des vaccins contre le VZV ou contre les méningocoques C sont aussi indiqués, ou si un rappel de vaccin ROR est nécessaire, il faudra une à deux consultations supplémentaires. L'intégration du vaccin au plan de vaccination suisse est présentée au tableau 11.

Tableau 11 : Intégration de la vaccination contre les HPV dans le plan de vaccination suisse

Age	Vaccinations de base			Vaccinations complémentaires
11-14 ans	HBV (1)	+	HPV (1)	
+ 2 mois	dT(pa)	+	HPV (2)	
+ 6 mois	HBV (2)	+	HPV (3)	
11-15 ans	VZV (1)*	+	Rattrapage ROR*	+ Men C (1)
+ 1 mois	VZV (2)*	+	Rattrapage ROR*	

* en cas d'immunité insuffisante [61]

Les vaccinations de rattrapage étant effectuées à un âge plus avancé, leur efficacité est moindre et le risque de voir une maladie survenir concomitamment (sans lien de cause à effet avec la vaccination) est plus élevé. Au vu de ces deux points, il est nécessaire d'évaluer au cas par cas la pertinence d'une vaccination en fonction des bénéfices attendus et des risques potentiels liés à la vaccination. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel la vaccination HPV ne présenterait plus d'intérêt, celui-ci dépendant en premier lieu de l'anamnèse sexuelle et non de l'âge de la personne concernée. Il n'est pas non plus possible de considérer l'âge limite jusqu'auquel le vaccin est actuellement autorisé (26 ans pour le Gardasil) comme limite d'âge supérieure pour la recommandation de vaccination. En effet, les deux fabricants procèdent actuellement à des études qui devraient permettre l'utilisation du vaccin au moins jusqu'à l'âge de 50 ans.

Dans le cadre des études cliniques sur l'efficacité du vaccin contre les HPV, les jeunes femmes ayant eu plus de quatre partenaires sexuels ont été exclues. Cet indicateur, pris en compte par la Société américaine de gynécologie et d'obstétrique, est plus objectif que l'âge pour évaluer au cas par cas si une femme devrait se faire vacciner. Cette approche suppose toutefois une relation de confiance entre la femme et le médecin devant procéder à la vaccination. Une décision appropriée ne peut donc être prise que dans le cadre d'une vaccination individualisée de type « vaccination complémentaire ».

Sur la base de la durée de protection démontrée à l'heure actuelle, soit cinq ans, le groupe de chercheurs lausannois a émis la recommandation suivante, fondée sur des simulations : vaccination des filles de 12 ans et vaccins de rattrapage jusqu'à l'âge de 22 ans [communication personnelle J-C Surís, Lausanne]. Selon eux, étendre la période de vaccination de rattrapage jusqu'à 25 ans n'aurait qu'un bénéfice minime.

Actuellement, les **vaccins de rappel** ne sont pas recommandés, leur nécessité n'ayant pas encore pu être évaluée. Etant donné qu'une stabilisation du taux d'anticorps a été observée pendant cinq ans, on peut supposer que la protection est assurée pendant encore plusieurs années.

L'immunogénicité chez les **garçons** de 11 à 15 ans est comparable à celle des filles. On ne dispose toutefois pas, à l'heure actuelle, de données sur l'efficacité du vaccin chez les garçons et les jeunes hommes. Pour l'heure, il est donc impossible de recommander le vaccin en vue de protéger les hommes. Pour pouvoir démontrer que la vaccination des hommes contribue à protéger les femmes, il faudrait prouver que le vaccin protège non seulement contre la maladie, mais encore contre la transmission. Or il n'y a pas non plus de données à ce sujet.

L'expérience faite avec le vaccin contre l'hépatite B montre que le taux de couverture vaccinale est nettement plus élevé si la vaccination est prise en charge par la **médecine scolaire**. Il est donc fortement recommandé aux cantons de promouvoir autant que possible la vaccination contre les HPV dans le cadre de la médecine scolaire. Cette mesure est d'autant plus importante qu'elle permet aux jeunes filles des classes sociales les moins favorisées, qui sont déjà désavantagées sur le plan du dépistage, d'avoir le même accès à la vaccination que les autres.

La vaccination ne peut en aucun cas remplacer le **programme de dépistage**, puisque environ 25 % des cancers du col de l'utérus ne sont pas causés par des types de HPV contenus dans le vaccin. Il est indispensable de continuer à se faire examiner régulièrement par son gynécologue, conformément aux recommandations de la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique [42].

Contre-indications

- Grave réaction allergique lors d'une précédente vaccination ou à l'un des composants du vaccin
- Grave pathologie aiguë (respecter un délai d'une à deux semaines)

Mesures de précaution

Grossesse : La vaccination ne peut pas être recommandée en cas de grossesse car aucune étude spécifique n'a été réalisée sur l'être humain. Si une grossesse se déclare avant la fin de la vaccination, les injections restantes devraient être administrées après la grossesse. Aucune mesure particulière n'est cependant à prendre si une vaccination a lieu involontairement durant la grossesse. Chez des rates femelles ayant reçu jusqu'à 300 fois la dose de vaccin inoculé aux êtres humains, on n'a observé de conséquences ni sur la grossesse ni sur le fœtus [54]. Une grossesse s'est déclarée durant l'étude chez 2 266 femmes participant aux études cliniques sur le Gardasil (Gardasil : 1 115, placebo : 1 151). Chez 40 femmes vaccinées avec le Gardasil (3,6 %) et 41 femmes ayant reçu le placebo (3,6 %), des évolutions indésirables ont été constatées pendant la grossesse (travail non déclenché, présentation anormale, disproportion céphalopelvienne, risque de fausse couche, rupture prématurée de la poche des eaux, prééclampsie, hyperémèse). Parmi les personnes vaccinées, on a observé quinze anomalies congénitales, alors qu'il y en avait seize dans le groupe placebo. Parmi les femmes vaccinées chez lesquelles on a évalué le début de la grossesse dans les 30 jours suivant la vaccination, cinq cas d'anomalies congénitales ont été observés (sténose pylorique, mégacôlon congénital, hydronéphrose congénitale, dysplasie des hanches, pied bot) contre aucune dans le groupe placebo. Dans les cas où le début de la grossesse a été daté plus de 30 jours après la vaccination, on a dénombré dix cas d'anomalies congénitales parmi les femmes vaccinées et seize dans le groupe placebo. Le type

d'anomalies congénitales correspondait aux anomalies généralement constatées chez les femmes de 16 à 26 ans [54].

Allaitement : Il est possible de vacciner les femmes qui allaitent [9]. Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il convient d'observer une certaine réserve lors de la vaccination de femmes qui allaitent. On ne sait pas si les antigènes du vaccin ou les anticorps sont présents dans le lait maternel. Durant les études cliniques avec le Gardasil[®], 500 femmes allaitantes ont été vaccinées et 495 autres ont reçu le placebo [54]. Au total, on a constaté un effet indésirable grave chez 17 nourrissons dont les mères avaient été vaccinées (3,4 %) et chez neuf nourrissons du groupe placebo (1,8 %). Aucun de ces cas n'a été retenu par les investigateurs comme découlant de la vaccination. Dans les 30 jours suivant la vaccination, des maladies respiratoires aiguës ont été constatées plus souvent chez les nourrissons des femmes allaitantes ayant été vaccinées (n = 6, 1,2 %) que chez les nourrissons du groupe placebo (n = 2, 0,4 %). Les autres effets indésirables constatés sont survenus à la même fréquence dans les deux groupes.

Prise en charge des coûts

Les commissions fédérales compétentes (Commission fédérale des prestations générales et Commission fédérale des médicaments) ont délibéré et reconnu l'efficacité de la vaccination contre HPV lors de leur première session. Leur recommandation est encore conditionnée par l'économicité, laquelle dépend essentiellement du prix final du vaccin. Cela prend tout son sens lorsqu'on considère le prix envisagé par le producteur du vaccin HPV (env. 700 CHF). Les deux commissions, par mandat consultatives, doivent remettre leurs recommandations à l'automne 2007. La décision finale quant au remboursement des coûts par l'assurance obligatoire de soins incombe au Département fédéral de l'intérieur.

Notification des effets indésirables

Les médecins sont tenus de signaler les effets indésirables de la vaccination (EIV). Ils doivent notamment signaler immédiatement les EIV suivants : les EIV potentiellement graves ou inconnus, les EIV potentiellement mortels et les décès ainsi que les éventuels défauts de fabrication. Le formulaire correspondant peut être téléchargé à l'adresse suivante : www.swissmedic.ch. Il doit être envoyé à l'un des cinq instituts universitaires de pharmacologie et de toxicologie ou au Centre de pharmacovigilance de Lugano. Ces services transmettent ensuite les notifications à l'Institut suisse des produits thérapeutiques, qui centralise les données dans une banque et les analyse. Les notifications urgentes doivent être communiquées parallèlement à Swissmedic [62].

Il est en outre recommandé de suivre les recommandations suivantes pour la notification d'EIV [OFSP, 2007] :

Sont à déclarer, toutes les réactions/événements sérieux, indépendamment de l'appréciation d'un lien de causalité avec la vaccination :

- lorsqu'elles surviennent jusqu'à huit semaines après la vaccination
et
- qu'elles constituent le motif principal de consultation
et
- qu'elles ne sont pas clairement dues à une autre cause.

Sont plus particulièrement à déclarer : les réactions locales étendues, les réactions systémiques, les atteintes d'organes (p. ex. : névrite, arthrite, thrombopénie), les réactions qui entraînent une hospitalisation, des dommages permanents ou le décès, ainsi que tous les événements décrits dans l'information destinée aux professions médicales (Compendium suisse des médicaments).

Ne doivent pas être déclarés les réactions légères telles que les cas de fièvre < 39 °C, les réactions locales limitées ou exanthèmes (rougeole, rubéole), les céphalées légères ou les sentiments de vertige, sauf si ces réactions surviennent plus fréquemment qu'attendu.

Bibliographie

- 1 Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005;32:16-24.
- 2 World Health Organisation (WHO). Incidence, mortality and survival database. Report of the Consultation on Human Papillomavirus vaccines, World Health Organization Geneva, April 2005. www.who.int/cancer
- 3 Munoz N, Castellsagué X, Berrington de González, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl3):1-10.
- 4 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impfungen. Impfpfehlungen in der Schweiz: Empfehlungskategorien. *Bull BAG* 2005;Nr.45:817-21.
- 5 Wallboomers JM, Jakobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- 6 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *NEJM* 2003;348:518-27.
- 7 Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis* 2005;192:1158-65.
- 8 Hillemanns P, Thaler C et al. Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie – Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik der CIN noch aktuell? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1997;37:179-91.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56 (RR02):1-26.
- 10 McKraig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papilloma-virus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;20:250-65.
- 11 Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
- 12 Östor AG., Natural history of cervical intraepithelial neoplasia - a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- 13 Syrjänen KJ. Biological behaviour of cervical intraepithelial neoplasia. In: Franco E, Monsonogo J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science, 1997:93-108.
- 14 Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa,LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24:53 (Suppl 3): S26-34.
- 15 Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *J Adolesc Health*. Dec 2005;37(Suppl):S10-16.

- 16 Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl. Cancer Inst* 2005;97:1066-71.
- 17 Jacobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309-13.
- 18 Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.
- 19 Gellrich J, Hakenberg OW, Oehlschlager S, Wirth MP. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. *Oncology* 2003;26:334-40.
- 20 Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
- 21 Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999;59:753-7.
- 22 Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645-52.
- 23 Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- 24 Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In Gross, Barasso Eds. *Papilloma virus infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby. 1997. p1-18.
- 25 Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2006:1841-56.
- 26 Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infections. *J Inf Dis* 2005;191:731-8.
- 27 Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis* 2006;33:502-8.
- 28 Petignat P, Faltin D et al. Age-Related Performance of Human papillomavirus testing used as an adjunct to cytology for cervical carcinoma screening in a population with a low incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 2005;105:126-32.
- 29 Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2003. National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006.
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- 30 Oncosuisse. Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2005-2010; www.oncosuisse.ch
- 31 Vereinigung Schweizerischer Krebsregister (VSKR). Statistics of Cancer Incidence 1985 – 2004. Geneva, February 2007.
<http://www.asrf.ch/>
- 32 Levi F, Raymond L, Schüler G et al. Krebs in der Schweiz: Fakten, Kommentare. Schweiz Krebsliga 1-64, 1998.
- 33 Fehr MK, Dedes KJ, Heinzl S, Mueller MD, Baumann M, Fink D. Development of invasive disease in 433 women treated for high-grade anogenital intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2006;24:266.
- 34 Gieseeking F, Petry KU, Hillemanns P, Germé M, Littlewood KJ, Bénard S, Breugelmans JG. Incidence, prevalence and costs of treating genital warts in the pre-HPV vaccine era in Germany. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Florence, November 2005.
- 35 Monsonego J, Breugelmans G, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 2007;35:107-13.
- 36 Narring F, Tschumper A, Inderwildi Bonivento L, et al. Santé et styles de vie des adolescents âgés de 16 à 20 ans en Suisse (2002). SMASH 2002 : Swiss multicenter adolescent study on health 2002. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive; Bern: Institut für Psychologie; Bellinzona: Sezione sanitaria; 2003.
- 37 Kuendig H, Kuntsche EN, Delgrande JM, Schmid H. Enquête sur les comportements de santé des élèves de 11 à 16 ans. Une statistique descriptive des données nationales de 2002. Lausanne: ISPA, 2003.
- 38 Balthasar H, Spencer B, Addor V. Indicateur de santé sexuelle et reproductive en Suisse: Module pour le site de l'Observatoire de la santé. Lausanne : Institut universitaire de médecine sociale et préventive, 2003.
- 39 Dubois-Arber F, Jeannin A, Konnings E, Paccaud F. Increased condom use without other major changes in sexual behaviour among the general population in Switzerland. *Am J Public Health* 1997;87:558-66.
- 40 Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-226.
- 41 Winer RL et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *NEJM* 2006;354:2645-54.
- 42 Schweizerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (SGGG). Kommission Qualitätssicherung. Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischem Abstrich der Cervix uteri. *Schweizerische Ärztezeitung* 2004;8585:2305-2301.

- 43 Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.
- 44 Block SL, Nolan T, Sattler C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
- 45 Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005, 6:271-8.
- 46 European Medicines Agency (EMA). Gardasil, European Public Assessment Report. 15/01/2007 Gardasil-H-C-703-N-02. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- 47 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-65.
- 48 Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- 49 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *NEJM* 2002;347:1645-51.
- 50 Mao C et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1425.
- 51 Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18/ L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Brit J Cancer* 2006;95:1459-66.
- 52 The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007;356:1915-27.
- 53 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *NEJM* 2007;356:1928-42.
- 54 Food and Drug Administration (FDA). Product approval information—licensing action [package insert]. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18). Merck & Co., Whitehouse Station, NJ. Available at <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>
- 55 Siegrist CA, Lewis E, Escola J, Evans S, Black S. Predicting vaccine scares following HPV immunization: a cohort study to define risks of coincidental associations with autoimmune diseases. Presentation at the 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Porto, Portugal, May 2-4, 2007. <http://www.kenes.com/ESPID/>
- 56 Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158 –71.
- 57 Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Inf Dis* 2007;13:28-41
- 58 St[è]ve consultants, Largeron N. Rapport sur l'impact medico-economique de Gardasil en Suisse. Lyon, 2 avril 2007.
- 59 Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998;43(Suppl 1):S61-4.
- 60 Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003;21:4145-52.
- 61 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter gegen Röteln, Masern, Mumps und Varizellen. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 20 (ehemals Supplementum XX). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2006.
- 62 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2007. Richtlinien und Empfehlungen Nr. 8. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2007.