

Le texte original de cet article est paru le 8.12.2017 dans la revue *Ars medici* avec l'aimable autorisation de la rédaction.

# La vaccination contre les HPV : efficace et sûre

## État actuel de l'efficacité et de la sécurité des vaccins disponibles

L'expérience de ces dix dernières années montre clairement que les vaccins disponibles contre les HPV sont très efficaces et sûrs. L'utilisation du vaccin nonavalent permettra de prévenir une plus grande part des maladies associées aux HPV. Le présent article livre un aperçu des données scientifiques disponibles sur l'efficacité et la sécurité des différents vaccins contre les HPV en tenant compte de la charge de morbidité occasionnée par ces virus.

**Anne Spaar<sup>1</sup>, Ulrich Heininger<sup>2</sup>, Susanne Stronski Huwiler<sup>3,4</sup>, Virginie Masserey Spicher<sup>1</sup>**

Les infections à papillomavirus humains (HPV) constituent les maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes. La centaine de types de HPV connus se répartissent en types oncogènes et non oncogènes. Le HPV de type 16 en particulier joue un rôle dans les cas de cancer causés par les HPV. Alors que la majeure partie de la population est infectée par différents types de HPV au cours de la vie, la plupart de ces infections sont temporaires. Mais l'infection peut perdurer chez certaines personnes et entraîner des modifications cellulaires dans l'organe cible. Plusieurs cancers de la région anogénitale et de la sphère laryngopharyngée peuvent être engendrés par ces infections persistantes à HPV. Selon la nature de la tumeur, la part des maladies imputables à une infection à HPV varie néanmoins. Certains groupes à risque, à l'instar des personnes souffrant d'un déficit immunitaire et des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), ont un risque accru d'infection et de manifestations subséquentes de la maladie.

Depuis 2007, la vaccination contre les HPV est recommandée par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), au début uniquement pour les filles et les femmes, depuis 2015 également pour les garçons et les hommes (*encadré 1*) (1, 2). Dans un premier temps, deux vaccins étaient disponibles, l'un (Cervarix®) couvrant les HPV oncogènes de types 16 et 18, l'autre (Gardasil®) couvrant de surcroît les HPV de types 11 et 6, qui provoquent surtout des verrues génitales. Depuis quelques

années, il existe un nouveau vaccin, qui protège contre cinq autres types de HPV oncogènes : 31, 33, 45, 52, 58 (Gardasil 9® ; *encadré 2*). Ce vaccin nonavalent devrait être disponible en Suisse au cours de l'année 2018. Les autorités et instances compétentes préparent actuellement les bases nécessaires pour son utilisation en Suisse.

### CHARGE DE MORBIDITÉ DES MALADIES ASSOCIÉES AUX HPV

Le cancer du col de l'utérus et les lésions précancéreuses associées découlent pour une large part des HPV et représentent la plus grande partie de la charge de morbidité des tumeurs causées par les HPV : le cancer du col de l'utérus est l'un des plus fréquents chez les femmes du monde entier et est associé aux HPV dans près de 100 % des cas. En Suisse, c'est le cinquième carcinome le plus fréquent chez les femmes âgées de 20 à 49 ans. Hartwig et al. ont analysé les taux d'incidence annuels des maladies associées aux HPV en Europe (31 pays sous revue), les types de HPV impliqués ainsi que les fractions évitables grâce au vaccin quadrivalent ou nonavalent (3). En

### Phrases-clés :

- Les vaccins disponibles contre les HPV sont très efficaces et sûrs.
- Aucun lien de causalité n'a pu être établi avec l'apparition du syndrome de Guillain-Barré.
- En cas de couverture vaccinale suffisante, les personnes non vaccinées bénéficient d'une immunité de groupe.
- Une vaccination précoce est importante pour exploiter tout le potentiel d'efficacité des vaccins.
- Le dépistage du cancer du col de l'utérus reste important.
- Avec l'accroissement de la couverture vaccinale et l'augmentation du nombre de cohortes vaccinées, il sera nécessaire de réfléchir à adapter le dépistage.

1. Division Maladies transmissibles, Office fédéral de la santé publique, Berne  
2. Infectiologie/vaccinologie pédiatrique, Hôpital pédiatrique universitaire des deux Bâle  
3. Clinique pédiatrique de l'Hôpital de l'Île, Berne  
4. Service de pédiatrie, Hôpital de Riggisberg

Encadré 1 :

## Recommandations de vaccination contre les HPV selon le plan de vaccination suisse 2017

### Vaccination de base

- filles entre 11 et 14 ans (avant le quinzième anniversaire): 2 doses – 0 et 6 mois

### Vaccination de rattrapage

- jeunes femmes non vaccinées entre 15 et 19 ans (avant le vingtième anniversaire): 3 doses – 0, 1/2 et 6 mois

### Vaccination complémentaire (décision médicale individuelle)

- femmes non vaccinées entre 20 et 26 ans: 3 doses – 0, 1/2 et 6 mois
- garçons entre 11 et 14 ans (avant le quinzième anniversaire): 2 doses – 0 et 6 mois
- garçons/hommes entre 15 et 26 ans: 3 doses – 0, 1/2 et 6 mois

Le schéma à trois doses s'applique aux personnes souffrant d'un déficit immunitaire.

plus du col de l'utérus, l'anus et le vagin sont les localisations de cancer le plus souvent imputables aux HPV (respectivement 87,1 % et 70,1 %, *tableau*). Pour les autres localisations, moins de 30 % des maladies sont associés aux HPV. Pour tous les types de cancer, 70 à 90 % des cas associés aux HPV sont provoqués par des types de HPV contenus dans le vaccin quadrivalent ou nonavalent. D'après les données européennes, les hommes sont concernés dans 19 % des cas de tumeurs malignes liés aux HPV (près de 10 000 nouveaux cas par an), les femmes dans 81 % des cas (44 000). Sans compter le nombre important de verrues génitales, qui touchent les deux sexes de manière égale, et les lésions précancéreuses (*tableau*).

En fonction des études et de leurs sources (région, âge), la charge de morbidité imputable aux HPV et les types de HPV déterminants varient (4, 5). Les présentes données doivent être considérées comparativement comme une estimation plutôt prudente.

Les études scientifiques utilisent principalement comme résultat les maladies du col de l'utérus associées aux HPV, à cause de leur charge de morbidité élevée. La répartition des types de HPV dans les lésions cervicales précancéreuses de haut grade (néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 3 ou plus, CIN3+) ou dans les cancers invasifs du col de l'utérus a fait l'objet d'importantes études internationales sur plus de 100 000 patientes dans les pays industrialisés (6, 7). Une étude réalisée en Suisse a montré une répartition des types de HPV comparable chez les patientes atteintes de CIN3+ à quelques

différences près (8). Par conséquent, les sept types oncogènes couverts par le vaccin nonavalent comptent parmi les dix principaux types déclencheurs. Le HPV de type 16 est le plus fréquent, dans 50 à 60 % des cas pour les lésions CIN3 et dans 60 à 70 % des cas pour les cancers invasifs du col de l'utérus.

En Suisse, l'Institut national pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer (NICER) (9) collecte les données sur l'incidence du cancer. Seules sont évaluées séparément les données à partir d'une certaine fréquence de la maladie. D'après les données pour la période 2010–2014, il y a chaque année en Suisse 254 nouveaux cas estimés de cancers du col de l'utérus, respectivement 140 et 57 nouveaux cas de carcinomes anaux chez les femmes et les hommes ainsi que 2440 cas estimés de CIN3 (données CIN3 de 2013, communication personnelle NICER 2017).

Encadré 2 :

## Données probantes sur le vaccin nonavalent (Gardasil 9®)

À ce jour, une étude randomisée a évalué l'efficacité du vaccin nonavalent dans une comparaison directe avec le vaccin quadrivalent, sur plus de 10 000 femmes âgées de 16 à 26 ans (15, 16). Les critères d'évaluation étaient l'efficacité contre les infections et lésions génitales, la sécurité et l'immunogénicité, d'une part par rapport au Gardasil® pour les anciens types vaccinaux (approche de non-infériorité), d'autre part s'agissant des cinq nouveaux types vaccinaux. Cette étude a servi d'analyse de validation de principe.

Des études de non-infériorité randomisées ont examiné l'immunogénicité du vaccin nonavalent par rapport au vaccin quadrivalent ainsi qu'entre les groupes cibles pour les femmes, les filles, les garçons et les hommes. Tous les groupes ont fait montre d'excellentes réponses immunitaires à court et moyen terme, aussi bonnes pour les quatre anciens types vaccinaux que pour le vaccin quadrivalent (16, 36, 77). Une étude comparative entre femmes, HSH et hommes hétérosexuels (HH) a montré une réponse des anticorps plus faible chez les HSH (35). Différentes limitations de l'étude relativisent ce résultat.

Une étude randomisée sur le vaccin quadrivalent a aussi révélé des titres plus bas chez les HSH que chez les HH, malgré une efficacité avérée. Des comparaisons entre leur immunogénicité et celle des femmes âgées de 16 à 26 ans, pour lesquelles une grande efficacité est avérée, et l'expérience acquise avec le vaccin quadrivalent laissent supposer une aussi bonne efficacité dans le groupe cible respectif.

Tableau

### Incidence annuelle des cancers associés aux HPV en Europe et taux de couverture par le vaccin quadrivalent ou nonavalent

Type de cancer	Associé aux HPV		Couverture des cas associés aux HPV			
	Part	Nombre de cas	Vaccin quadrivalent		Vaccin nonavalent	
			Nombre de cas	Couverture vaccinale	Nombre de cas	Couverture vaccinale
Col de l'utérus	100 %	34939	25 471	72,9 %	31 130	89,1 %
Anus	87,1 %	4062 (F)	3717 (F)	91,5 %	3834 (F)	94,4 %
		2440 (M)	2233 (M)		2303 (M)	
Vagin	70,2 %	1562	1134	72,6 %	1360	87,1 %
Vulve	15,9 %	1554	1312	84,4 %	1466	94,3 %
Pénis	29 %	1227	968	78,9 %	1113	90,7 %
Oropharynx	19,9 %	5834 (M)*	93,8 %		5485 (M)*	97,5 %
Pharynx	25 %		85,7 %			85,7 %
Autre, sphère laryngo-pharynx	2,4-10,8 %		50-90 %			75-100 %
CIN2+			env. 300 000-500 000		env. 200 000-400 000	82,3 %
Femmes total (sans CIN2+)		43512			39091	89,6 %
Hommes total		9501			8901	93,7 %

Adapté de Hartwig et al. 2017 (3)

\* Rapporté à tous les cancers de la sphère laryngopharyngée; F: femmes; H: hommes

### EFFICACITÉ SUR LES LÉSIONS CERVICALES PRÉCANCÉREUSES ET CONSÉQUENCES SUR LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV DU COL DE L'UTÉRUS

#### Efficacité dans les conditions spécifiques des études

D'importantes études randomisées ont montré, chez des femmes âgées de 15 à 25 ans, une très bonne efficacité après quatre ans environ pour le vaccin bivalent et quadrivalent contre les lésions cervicales précancéreuses de haut grade associées aux HPV de types 16 et 18 (CIN3+, qui est considéré comme un stade préliminaire obligatoire d'un cancer). Elle était de 100 % dans le groupe qui s'est conformé au protocole et d'à peu près 45 % au sein du groupe moins restrictif (*encadré 3*) (10, 11). Des données à long terme sont disponibles sur une durée de dix ans (12-14) et continueront d'être collectées pendant 14 ans.

Pour le vaccin nonavalent, des résultats comparables ont pu être observés sur une période de six ans chez plus de 10 000 femmes (15, 16). L'efficacité contre les infections persistantes et les lésions cervicales précancéreuses de haut grade était de plus de 96 % pour les cinq nouveaux types vaccinaux dans le groupe qui s'est conformé au protocole. L'efficacité contre les types couverts par l'ancien vaccin était équivalente à celle du vaccin quadrivalent. Pour des raisons éthiques, l'efficacité du vaccin nonavalent est comparée à celle du vaccin quadrivalent dans les études.

#### Efficacité dans les conditions de tous les jours

L'efficacité du vaccin bivalent et quadrivalent dans les conditions de tous les jours a fait l'objet d'études dans plusieurs pays avec des taux de vaccination élevés ( $\geq 70$  %). L'efficacité contre les lésions cervicales précancéreuses de haut grade était de 40 à 70 %. Il est apparu que la vaccination était d'autant plus efficace que le grade du stade précancéreux était élevé et que la vaccination intervenait avant le début de l'activité sexuelle (17-21). Ces résultats dépassent les analyses des études de base (10, 11, 17) et correspondent aux attentes des experts (18, 20, 21).

La prévalence des types vaccinaux dans les frottis de la muqueuse est un paramètre important pour l'identification précoce de l'efficacité du vaccin, car les premiers changements cliniques n'apparaissent souvent qu'après huit à dix ans (22). Des études réalisées dans plusieurs pays ont analysé la modification de la prévalence des types vaccinaux dans les frottis cervicaux le plus souvent avant et peu après l'introduction de la vaccination ou le début des programmes de vaccination (22-26). Le recul au cours des quatre premières années était de 30 à 80 % et dépendait du taux national de vaccination. Une étude écossaise actuelle montre une diminution de 90 % de la prévalence des HPV de types 16 et 18 sept ans après le début du programme de vaccination avec le vaccin bivalent chez plus de 8000 femmes âgées de 20 à 21 ans (de 30 à 4 %). La cou-

Encadré 3 :

## L'efficacité dans diverses conditions

Dans la mesure du possible, l'article fait la distinction entre les conditions spécifiques des études et les conditions de tous les jours pour présenter l'efficacité des vaccins. L'efficacité dans les conditions de tous les jours est souvent plus faible que dans les études dédiées à la vaccination : une partie des femmes vaccinées peut avoir une infection préexistante à HPV ou l'observance peut être réduite (schéma de vaccination incomplet).

En principe, d'autres types de HPV oncogènes peuvent causer des lésions précancéreuses en plus des types vaccinaux. Comme les études sur la vaccination tentent de montrer l'utilité maximale des vaccins, les participantes ne doivent le plus souvent pas avoir eu d'infection aux types de HPV déterminants et doivent suivre le schéma de vaccination recommandé (per protocol, c.-à-d. une population étudiée qui se conforme au protocole).

Les études essaient toutefois souvent d'évaluer aussi l'efficacité dans des conditions réelles (population moins restrictive), où les personnes qui n'ont pas respecté le protocole de l'étude sont aussi prises en compte dans l'analyse (intent to treat).

verture vaccinale de ces cohortes était de 80 à 90 % (27). En Australie, une forte diminution des types vaccinaux a aussi été observée après sept ans de programme de vaccination avec le vaccin quadrivalent (couverture vaccinale de 70 %) (28).

### VERRUES GÉNITALES ET IMMUNITÉ DE GROUPE

#### Efficacité dans les conditions spécifiques des études

D'importantes études randomisées ont révélé une très bonne efficacité du vaccin quadrivalent contre les verrues génitales, entre 80 et 100 % selon le groupe étudié (respect du protocole ou groupe moins restrictif) pour les femmes (11, 29), entre 65 et 90 % pour les hommes, entre 57 et 100 % pour les HSH (30, 31). Le vaccin nonavalent protège au moins aussi bien que le quadrivalent contre les HPV de types 6 et 11 qui provoquent des verrues génitales (15). Des premières études ont déjà montré une forte immunogénicité chez les garçons (32, 33) pour les vaccins de première génération contre les HPV (quadri- et bivalent) : la formation d'anticorps était au moins aussi bonne que chez les femmes et les filles, voire deux à trois fois plus importante par rapport aux femmes ; la séroconversion était de 100 % un mois après la dernière dose de vaccin. L'immunogénicité du vaccin nonavalent chez les garçons et les hommes se situe à un niveau comparable (34–37).

#### Efficacité dans les conditions de tous les jours

Des études réalisées dans plusieurs pays (en particulier l'Australie, mais aussi les pays scandinaves) et des revues systématiques de littérature montrent un fort recul des verrues

génitales jusqu'à une élimination presque complète chez les filles ayant l'âge cible des programmes de vaccination (38–42). Des effets indirects, à savoir des effets d'immunité de groupe, ont aussi été constatés chez des femmes et des hommes ne relevant pas des groupes-cibles de la vaccination (22–24, 38, 42–46). Les HSH ne bénéficient pas de cette immunité de groupe si la vaccination se limite aux femmes (44, 46, 47). Pour permettre une immunité de groupe au sein d'une population, il faut une couverture vaccinale élevée (d'au moins 50 % selon Drolet et al. [42]). Des études actuelles corroborent ces résultats : en Écosse (programme de vaccination avec le vaccin bivalent), une diminution significative de la prévalence virale dans les frottis cervicaux a été observée chez des jeunes femmes non vaccinées ayant l'âge des cohortes vaccinales aussi bien pour les types vaccinaux que pour les HPV de types 31, 33 et 45 (27). En Australie (programme de vaccination avec le vaccin quadrivalent), on assiste à un recul significatif de la prévalence des types de HPV du vaccin quadrivalent tant chez les femmes non vaccinées (28) que chez les hommes hétérosexuels non vaccinés (48).

### LÉSIONS ANALES PRÉCANCÉREUSES ET PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV DE L'ANUS

#### Efficacité dans les conditions spécifiques des études

À notre connaissance, il existe jusqu'ici peu de données publiées sur l'efficacité des vaccins contre les infections anales à HPV et les stades précancéreux correspondants. Une étude a examiné le taux des infections anales à HPV de types 16 et 18 quatre ans après vaccination avec le vaccin bivalent chez les femmes (49) : l'efficacité atteignait 62 % pour l'ensemble de la population étudiée et près de 84 % dans le groupe qui se conformait au protocole. Ces résultats sont comparables à l'efficacité du vaccin quadrivalent contre les infections anales persistantes à HPV et les néoplasies intraépithéliales anales (AIN 2/3) chez les HSH (30).

### LÉSIONS MALIGNES ET PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV DE LA SPHÈRE OROPHARYNGÉE

#### Efficacité dans les conditions spécifiques des études

Une étude randomisée a examiné la prévalence des infections orales à HPV de types 16 et 18 chez des femmes, quatre ans après vaccination avec le vaccin bivalent (50) : une réduction d'environ 93 % a été observée par rapport au groupe de contrôle (vaccination contre l'hépatite A), mais le nombre de cas était faible (1 sur 15). En comparaison, l'efficacité contre les infections à HPV de types 16 et 18 du col de l'utérus (objectif premier de l'étude) était de 72 %.

À notre connaissance, il n'existe pour l'heure aucune étude publiée sur l'efficacité des vaccins dans des conditions spécifiques contre les lésions malignes dans la sphère oropharyngée. Le facteur contraignant est qu'il n'y a pas de stades préliminaires établis pour les carcinomes oropharyngés. Étant donné un développement plutôt lent et relativement rare en cancer, des études très longues et importantes seraient nécessaires pour examiner cette corrélation (50, 51). D'après la littérature, l'efficacité avérée de la vaccination contre les infections des muqueuses de la région anogénitale permet de miser

sur une efficacité correspondante dans la zone oropharyngée. Comme on suppose qu'une infection oropharyngée à HPV est en grande partie transmise par un comportement sexuel comprenant des contacts bucco-génitaux (52), on peut aussi s'attendre à un effet indirect en cas de diminution de la prévalence des infections anogénitales (53).

### LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET PRÉVALENCE DES INFECTIONS À HPV VAGINALES ET VULVAIRES

#### Efficacité dans les conditions spécifiques des études

Une analyse combinée de trois études randomisées a examiné l'efficacité du vaccin quadrivalent s'agissant des lésions vaginales et vulvaires précancéreuses (54) : après un suivi de trois ans dans le groupe qui s'est conformé au protocole, une efficacité de près de 100 % a été observée contre les néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN) de grade 2 à 3 ou les néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 à 3 occasionnées par les HPV de types 16 et 18, contre 71 % pour l'ensemble de la population étudiée. Dans le cadre d'une analyse post-hoc, une étude randomisée a examiné la prévalence d'infections vulvaires à HPV de types 16 et 18 quatre ans après vaccination avec le vaccin bivalent (55) : l'efficacité contre une infection vulvaire dans le groupe vaccinal moins restrictif était comparable à celle contre une infection du col de l'utérus par rapport au groupe de contrôle (54,1 % vs 45,8 %). Ces résultats ont été corroborés par d'autres analyses (11, 29, 56).

L'étude comparative du vaccin nonavalent et du vaccin quadrivalent a révélé un plus petit nombre de stades précancéreux rapporté aux cinq nouveaux types du vaccin nonavalent, mais le nombre de cas était trop faible, en dépit des nombreuses participantes, pour obtenir un résultat significatif (15).

#### EFFICACITÉ DU SCHÉMA À DEUX DOSES

##### Efficacité dans les conditions spécifiques des études

Pour le vaccin quadrivalent et bivalent, il a pu être démontré qu'un schéma à deux doses à un intervalle de six mois chez les filles de 9 à 14 ans permet d'obtenir une réponse immunitaire au moins aussi bonne qu'avec un schéma à trois doses chez les femmes âgées de 16 à 25 ans (57–59). S'agissant des infections anales à HPV, des études attestent aussi de leur efficacité contre les infections persistantes avec un schéma de vaccination réduit.

Plusieurs pays, dont l'un des premiers a été la Suisse en 2012, ont adapté leurs recommandations et schémas de vaccination dans la foulée (60). L'Organisation mondiale de la santé (OMS)

(61) recommande un schéma vaccinal de deux doses à un intervalle d'au moins six mois pour les filles avant leur quinzième anniversaire ; il en est de même pour l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui préconise un tel schéma pour les filles et les garçons entre 9 et 13 ans à un intervalle d'au moins six mois également (62). Le schéma à deux doses est maintenant autorisé dans de nombreux pays, dont la Suisse.

S'agissant du vaccin nonavalent, l'immunogénicité du schéma à deux doses chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans a fait l'objet d'une étude randomisée par rapport au schéma à trois doses chez les filles et les femmes (63). Un mois après la dernière dose, la séroconversion et les taux d'anticorps moyens pour le schéma à deux doses étaient comparables à un schéma à trois doses chez les femmes (approche de non-infériorité). Il est apparu qu'un âge précoce et un plus long intervalle entre les doses de vaccin (analyse portant jusqu'à 12 mois) avaient une influence positive sur la réponse des anticorps.

#### Efficacité dans les conditions de tous les jours

Plusieurs études basées sur la population dans les conditions de tous les jours corroborent les données d'études sur l'efficacité du schéma à deux doses pour ces deux vaccins s'agissant de la prévalence des types vaccinaux dans les frottis cervicaux (26) ainsi que des modifications du col de l'utérus et des lésions cervicales précancéreuses de haut grade (20). En ce qui concerne la prévention des verrues génitales, l'administration de deux doses était aussi efficace que celle de trois doses (64). Il s'agit de connaissances relativement nouvelles de ces quatre à six dernières années, des résultats à plus long terme sont en préparation.

### FEMMES ÂGÉES DE 24 À 45 ANS ET INTERVENTIONS CHIRURGICALES SUR LE COL UTÉRIN

#### EFFICACITÉ DANS LES CONDITIONS SPÉCIFIQUES DES ÉTUDES

Une étude randomisée a examiné l'efficacité du vaccin quadrivalent après quatre ans chez des femmes âgées de 24 à 45 ans (65, 66). Presque toutes les participantes étaient actives sexuellement, avaient eu plus d'un partenaire sexuel et étaient positives à l'un des types de HPV (séro- ou ADN-positives). L'efficacité contre les infections cervicales persistantes à HPV de types 16, 18, 11 et 6 variait entre 49 et 90 % en fonction de la population sous revue. S'agissant du vaccin bivalent, des résultats similaires ont été observés pour les HPV de types 16 et 18 (47 à 83 %) (67). La réponse immunitaire des femmes vaccinées était comparable à celle des jeunes femmes (67). Il n'est toutefois pas possible d'influer sur les infections existantes et leurs répercussions (68). Une conclusion possible de ces résultats est qu'une vaccination stimulerait une réponse immunitaire naturelle et éviterait ainsi l'apparition d'une réinfection et la réactivation d'une infection avec les types vaccinaux (69). Cela expliquerait aussi l'observation faite dans certaines études selon laquelle les femmes qui étaient séropositives à un type vaccinal avant la vaccination présentaient des taux d'anticorps sériques postvaccinaux plus élevés que les femmes séronégatives (65, 67).

## Disponibilité du Gardasil 9® en Suisse

Selon les données du producteur, le vaccin nonavalent Gardasil 9® devrait être disponible en Suisse durant le deuxième semestre de l'année 2018. Les autorités et instances compétentes préparent actuellement les bases nécessaires pour son utilisation en Suisse.

## Remboursement illimité de la vaccination HPV pour les femmes âgées de 15–26 ans

En décembre 2017, le chef du Département fédéral de l'intérieur (DFI), Alain Berset, a accordé une prolongation illimitée du remboursement de la vaccination HPV pour les femmes âgées de 15 à 26 ans. L'article 12a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance obligatoire des soins (OPAS) sera adapté en conséquence. Toutes les autres conditions nécessaires pour le remboursement de la vaccination sont mentionnées dans l'article susmentionné et demeurent inchangées.

Il ressort d'études randomisées que les vaccins réduisent aussi les taux de frottis cervicaux anormaux et les interventions subséquentes sur des femmes vaccinées (10, 11, 67). Une étude randomisée sur le vaccin nonavalent a aussi montré, pour les cinq types vaccinaux supplémentaires, une réduction significative des interventions chirurgicales sur le col utérin et dans la zone génitale chez les personnes vaccinées avec ce vaccin (15). Certaines études non randomisées révèlent, s'agissant du vaccin quadrivalent, une réduction significative d'une maladie anogénitale subséquent associée aux HPV chez les femmes suite au traitement de modifications cervicales (70, 71).

Même si ces études sont en partie difficiles à interpréter, les données probantes indiquent une efficacité possible chez les femmes ayant eu une infection par le passé (séropositives, ADN-négatives). L'efficacité contre les types HPV pour lesquels il n'y a pas encore eu d'infection joue ici aussi un rôle.

### PROTECTION CROISÉE CONTRE LES TYPES DE HPV NON COMPRIS DANS LES VACCINS (CROSS-PROTECTION)

#### Protection croisée dans les conditions spécifiques des études

Une revue systématique a analysé, chez les femmes HPV-négatives, l'efficacité du vaccin bivalent et quadrivalent contre les types de virus qui ne sont pas compris dans le vaccin mais sont apparentés à ceux-ci (protection croisée). Les auteurs sont parvenus à la conclusion que les deux vaccins offrent une certaine protection croisée contre les HPV de types 31, 33 et 45 s'agissant des infections associées aux HPV et des lésions du col de l'utérus (72). D'autres études ont mis en évidence des indices de protection croisée (67, 73). Par analogie à l'efficacité contre les types de HPV vaccinaux, cette protection croisée semble être plus élevée contre une infection à HPV et contre les lésions cervicales précancéreuses de haut grade chez les jeunes filles que chez les jeunes femmes et les femmes (74).

#### Protection croisée dans les conditions de tous les jours

Dans les conditions de tous les jours, une protection croisée en partie assez élevée quant aux types 31, 33 et 45 a pu être démontrée pour le vaccin bivalent et quadrivalent (29, 33–35). L'étude écossaise précitée sur les cohortes vaccinées avec le vaccin bivalent a montré une diminution de la prévalence de

14 à 2 % pour ces types de HPV (efficacité de 80 à 95 %) sur une période de sept ans (27) et la revue systématique des programmes de vaccination par Drolet et al. corrobore ces résultats (42).

### SÉCURITÉ

Les données sur la sécurité du vaccin bivalent et quadrivalent sont disponibles sur une période de près de 20 ans dans le cadre des études et de la surveillance postmarketing. Après plus de 270 millions de doses de vaccin administrées dans le monde entier, plusieurs études internationales sur les risques potentiels et l'examen des données disponibles, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) de l'OMS conclut, dans son dernier rapport, que la vaccination contre les HPV est considérée comme extrêmement sûre. Aucun lien de causalité notamment n'a été établi avec l'apparition du syndrome de Guillain-Barré (75). Les vaccins peuvent tout au plus provoquer des effets indésirables locaux à l'endroit de la piqûre. Les études portant sur le vaccin nonavalent ont montré un taux un peu plus élevé d'effets secondaires locaux que le vaccin quadrivalent (16, 35–37). Cela s'explique par les plus grandes quantités d'antigènes et d'adjuvants dans le vaccin nonavalent. Le vaccin bivalent a aussi un taux légèrement accru d'effets secondaires locaux par rapport au vaccin quadrivalent.

### CONCLUSIONS

L'expérience de ces dix dernières années montre clairement que les vaccins disponibles contre les HPV sont très efficaces et sûrs. L'utilisation du vaccin nonavalent permettra à l'avenir de prévenir une plus grande part des maladies associées aux HPV.

Une revue systématique d'une vingtaine d'études a montré qu'en cas de couverture vaccinale d'au moins 50 %, la prévalence des HPV de types 16 et 18 diminuait de 68 % après l'introduction de la vaccination (42). Un travail recensant les études observationnelles des dix dernières années décrit un recul possible à l'échelle mondiale allant jusqu'à 90 % pour les infections à HPV de types 6, 11, 16 et 18 et les verrues génitales, jusqu'à 45 % pour les lésions cytologiques cervicales de bas grade et jusqu'à 85 % pour les lésions histologiques cervicales de haut grade par le vaccin quadrivalent (76).

Pour le vaccin nonavalent, on mise dans le monde entier sur une protection de jusqu'à 90 % contre les cancers du col de l'utérus et des carcinomes de la vulve et du vagin associés aux HPV, de 70 à 85 % des lésions cervicales précancéreuses de haut grade et 90 % des carcinomes anaux associés aux HPV et des verrues génitales chez les hommes et les femmes (15).

La couverture vaccinale dans la population cible joue un rôle déterminant. Si elle est élevée, non seulement les personnes vaccinées peuvent être protégées, mais aussi une part notable d'autres femmes et hommes non vaccinés, grâce à l'immunité de groupe. À l'heure actuelle, le taux de vaccination est supérieur à 50 % en Suisse, mais il existe de fortes disparités entre les cantons.

En plus du bénéfice direct pour les hommes, la recommandation de vaccination indépendamment du sexe qui est en vigueur depuis 2015 est une mesure judicieuse pour maximiser l'utilité de la vaccination grâce à l'immunité de groupe.

Par ailleurs, une vaccination précoce est essentielle pour exploiter tout le potentiel d'efficacité des vaccins. En sus de l'avantage de pouvoir prévenir assez tôt une infection à HPV, la réponse immunitaire est également meilleure chez les jeunes: une analyse combinée de cinq études visant à comparer la réponse des anticorps entre enfants et femmes pour le vaccin nonavalent a permis de démontrer que la réponse était meilleure quand la vaccination intervenait tôt (34).

Pour les vaccins de première génération contre les HPV, il existe jusqu'ici des données probantes à moyen et long terme (10 ans), de tels résultats sont encore attendus pour le vaccin nonavalent et le schéma à deux doses. Des études de suivi à long terme sur dix ans au moins sont réalisées pour tous les vaccins et tous les groupes cibles en tenant compte de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus reste important. Des données établissent que la vaccination n'a aucune conséquence négative sur la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus (frottis cervical et coloration de Papanicolaou, dit « test Pap ») (19, 21). Avec l'accroissement de la couverture vaccinale et des tranches d'âge vaccinées, il sera important de réfléchir à adapter le dépistage, car la baisse de la fréquence des types à haut risque influe sur la valeur prédictive de l'examen cytologique.

Des études d'efficacité dans les conditions de tous les jours pour les carcinomes de la vulve, du vagin, de l'oropharynx et de l'anus sont encore à mener, notamment en raison des plus faibles incidences de ces cancers par rapport à celui du col de l'utérus, de sorte qu'il faudrait étudier de grandes populations pour obtenir une preuve de l'efficacité. Dans le cadre de la surveillance des maladies dans les pays disposant de registres de la population (en particulier en Scandinavie), on pourra constater toutefois un recul de ces maladies à l'avenir.

D<sup>r</sup> Anne Spaar Zographos, MPH  
Département fédéral de l'intérieur (DFI)  
Office fédéral de la santé publique (OFSP)  
Division Maladies transmissibles  
Schwarzenburgstrasse 157  
3003 Berne  
Courriel: anne.spaar@bag.admin.ch

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel.

## Références

- Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), Groupe de travail Vaccination HPV. Directives et recommandations. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Février 2008: 1–21.
- Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Vaccination contre les HPV: recommandation de vaccination complémentaire pour les garçons et jeunes hommes âgés de 11 à 26 ans. Bull OFSP. 2015; 10: 141–9.
- Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. Infectious Agents and Cancer 2017; 12: 19.
- Martel C de, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017; 141: 664–70.
- Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. Vaccine. 2011; 29: 5245–9.
- [http://www.hpvcntr.net/parser.php?xml=M1\\_Precancerous cervical lesions High grade HPV type distribution top 10&iso=XDM&title=Module 1: HPV prevalence estimates – Cervical precancerous lesions \(High grade\) – Top 10 HPV oncogenic types \(Country/Regions\)](http://www.hpvcntr.net/parser.php?xml=M1_Precancerous%20cervical%20lesions%20High%20grade_HPV%20type%20distribution%20top%2010&iso=XDM&title=Module%201%3A%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Cervical%20precancerous%20lesions%20(High%20grade)%20-%20Top%2010%20HPV%20oncogenic%20types%20(Country/Regions)). Consulté en septembre 2017.
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. Int. J. Cancer 2012; 131: 2349–59.
- Office fédéral de la santé publique. Les génotypes des papillomavirus humains dans les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus en Suisse au début des programmes cantonaux de vaccination: l'étude CIN3+plus. Bull OFSP. 2017; 6: 12–18.
- <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/krebsinzidenz/>. Consulté en octobre 2017.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. The Lancet Oncology. 2012; 13: 89–99.
- Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 325–39.
- Naud PS, Roteli-Martins CM, Carvalho NS de, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a longterm follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10.
- Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics. 2014; 134: 657–65.
- Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. J Clin Virol. 2012; 53: 239–43.
- Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017; pii: S0140-6736(17)31821-4.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. N Engl J Med 2015; 372: 711–23.
- Gertig DM, Brotherton JML, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 2013; 11: 227.
- Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, et al. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. J Clin Oncol. 2014; 32: 438–43.
- Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer. 2014; 111: 1824–30.

20. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014; 348: g1458.
21. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106: djt460.
22. Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013; 32: 26–32.
23. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012; 206: 1645–51.
24. Kahn JA, Brown DR, Ding L, et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*. 2012; 130: e249–56.
25. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013; 208: 385–93.
26. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer*. 2014; 110: 2804–11.
27. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri A, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017; pii:S1473–3099(17)30468-1.
28. Chow EPF, Danielewski JA, Fehler G, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 1314–23.
29. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341: c3493.
30. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1576–85.
31. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401–11.
32. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201–9.
33. 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.
34. Petersen LK, Restrepo J, Moreira Jr. ED, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Research* 2017; 3: 105–115.
35. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015; 33: 6892–6901.
36. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016; 34: 4205–12.
37. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015; 136: e28–e39.
38. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: f2032.
39. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013; 40: 130–5.
40. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 929–34.
41. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis*. 2012; 206: 860–6.
42. Drolet M, Bénard E, Boily M, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(5): 565–80.
43. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and crossprotection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 958–66.
44. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 39–44.
45. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JML. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med*. 2011; 53 Suppl 1: S29–35.
46. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011; 87: 544–7.
47. Chow EPF, Read TRH, Wigan R, et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2015; 91: 214–9.
48. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 68–77.
49. Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12: 862–70.
50. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS ONE*. 2013; 8: e68329.
51. Kreimer AR. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncol*. 2014; 50: 555–9.
52. Chung CH, Bagheri A, D’Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol*. 2014; 50: 364–9.
53. Chaturvedi AK. Global burden of human papillomavirus-positive head and neck cancers. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1282–3.
54. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007; 369: 1693–702.
55. Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, et al. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1890–9.

56. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009; 2: 868–78.
57. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 1374–86.
58. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10: 1155–65.
59. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 1793–802.
60. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les HPV: passage du schéma à trois doses au schéma à deux doses chez les adolescentes âgées de moins de 15 ans. *Bull OFSP*. 2012; 6: 106–10.
61. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record: Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. 2014; 89: 221–36.
62. European Medicines Agency (EMA). EPAR Summary for the public: Gardasil. 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000703/WC500021146.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf). Accessed 10 Sep 2015.
63. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 2016; 316(22): 2411–2421.
64. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014; 311: 597–603.
65. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer*. 2011; 105: 28–37.
66. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 373: 1949–57.
67. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet*. 2014; 384: 2213–27.
68. Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15–25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2012; 131: 106–16.
69. Olsson S, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009; 5: 696–704.
70. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012; 344: e1401.
71. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol*. 2013; 130: 264–8.
72. Malagón T, Drolet M, Boily M, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 781–9.
73. Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 862–70.
74. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 100–10.
75. Global Advisory Committee WHO. Weekly epidemiological report 2017; 92: 13–20. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/). Consulté en octobre 2017.
76. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): 519–27.
77. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 992–8.