

Vaccination contre les HPV : recommandations de l'OFSP et de la CFV concernant le nouveau vaccin Gardasil 9®

Il existe depuis quelques années un nouveau vaccin contre les HPV (Gardasil 9®) qui, par comparaison avec les anciens vaccins Gardasil® (protection contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18) et Cervarix® (protection contre les HPV de types 16 et 18), protège en plus contre cinq autres types de HPV oncogènes : 31, 33, 45, 52 et 58. Le vaccin, selon nos sources, sera disponible d'ici peu sur le marché suisse. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) recommandent d'utiliser le Gardasil 9® dès que possible, car il présente une efficacité spécifique 20 à 30 % plus élevée, malgré une légère augmentation des réactions indésirables locales minimales à modérées. Hormis ce changement de produit, les recommandations restent identiques. L'introduction du Gardasil 9® dans les programmes cantonaux est en préparation.

CONTEXTE

Chez la femme et chez l'homme, les papillomavirus humains (HPV), transmis par voie sexuelle, sont à l'origine de diverses pathologies, en particulier de cancers de la région anogénitale et de verrues génitales. Citons ici notamment le cancer du col de l'utérus, qui compte parmi les cancers les plus fréquents chez les femmes du monde entier et qui est dû à une infection par un HPV dans près de 100 % des cas. En Suisse, le cancer du col de l'utérus est le cinquième cancer le plus fréquent chez les femmes entre 20 et 49 ans [1].

Les HPV jouent également un rôle dans un plus ou moins grand pourcentage de cancers, allant de 10 à 90 % selon les types de tumeurs [2]. Plus de 70 % des tumeurs dues aux HPV sont causées par des types de HPV dont on peut se protéger par la vaccination. Certains groupes à risque, comme les personnes avec un déficit immunitaire et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), ont un risque accru de contracter ces maladies. Des études internationales ont mis en évidence une augmentation, avec les années, des cancers dus aux HPV, aussi bien chez les hommes que chez les

femmes, la répartition par sexe des personnes atteintes variant selon les types de tumeurs. Les verrues génitales touchent les deux sexes de manière quasi identique ; si ces maladies sont bénignes, elles sont très fréquentes et associées à des coûts élevés et à une importante réduction de la qualité de vie [3]. Globalement, les femmes sont plus touchées que les hommes par les maladies liées aux HPV, en raison de la charge de morbidité élevée que représentent les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus [4, 5].

En Suisse, le vaccin contre les HPV a reçu l'autorisation de mise sur le marché en novembre 2006, et la vaccination recommandée par l'OFSP et la CFV pour la prévention contre le cancer du col de l'utérus introduite en juin 2007 [6]. Les filles de 11 à 14 ans constituent le principal groupe cible pour la vaccination contre les HPV (vaccination recommandée de base, schéma à deux doses). L'OFSP et la CFV recommandent en outre la vaccination des adolescentes de 15 à 19 ans (vaccination de rattrapage), ainsi que celle des adolescents et des hommes entre 11 et 26 ans et des femmes entre 20 et 26 ans (vaccination complémentaire, schéma à trois doses)

[7]. Les niveaux de recommandations se fondent entre autre sur le fardeau des pathologies respectivement de l'utilité de la vaccination pour les différents groupes cibles.

Jusqu'ici, on disposait de deux vaccins, l'un qui protège contre les types de HPV oncogènes 16 et 18 (bivalent, Cervarix®) et l'autre qui, en plus, protège contre les types 6 et 11, susceptibles de provoquer des verrues génitales (quadrivalent, Gardasil®). Les deux vaccins étaient déjà très efficaces et très sûrs [8]. La vaccination des groupes mentionnés précédemment est remboursée par l'assurance obligatoire des soins (AOS) quand elle est prescrite dans le cadre de programmes cantonaux. Les conditions de prise en charge des coûts par l'AOS sont définies dans l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS, RS 832.112.31, art. 12a, let. k, état en octobre 2018) [9].

Le vaccin Gardasil 9® a reçu une autorisation de mise sur le marché suisse en 2016, pour un schéma à 3 doses. Il protège contre 5 types de HPV oncogènes de plus que le Gardasil® (types 6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52 et 58) [10]. Comme avec les anciens vaccins, le

Figure 1:
Composition du Gardasil® et du Gardasil 9®,
quantité d'antigènes et d'adjuvants [11]

Type HPV	Quantité d'antigènes [protéine L1]	
	Gardasil®	Gardasil 9®
6	20 µg	30 µg
11	40 µg	40 µg
16	40 µg	60 µg
18	20 µg	40 µg
31		20 µg
33		20 µg
45		20 µg
52		20 µg
58		20 µg

Chlorure de sodium, L-histidine, polysorbate 80, borate de sodium, sulfate d'hydroxy-phosphate d'aluminium amorphe (0,5 mg Al Gardasil 9®/0,225 mg Al Gardasil®), eau (0,5 ml suspension par dose)

schéma à deux doses est aussi autorisé depuis août 2017 pour les moins de 15 ans (si la première dose a été administrée avant leur quinzième anniversaire). Outre des quantités un peu plus importantes d'antigènes, le nouveau vaccin contient un pourcentage légèrement plus élevé d'adjuvant (figure 1).

FARDEAU DE LA MALADIE DES NOUVEAUX TYPES DE HPV (31, 33, 45, 52 ET 58) COUVERTS PAR LE VACCIN, RAPPORTÉ AUX LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET AU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

On sait que les HPV oncogènes de types 16 et 18, couverts par les anciens vaccins, sont responsables de 50 % des lésions intraépithéliales de grade 2 (CIN) et de 70 % des cancers du col de l'utérus. Différentes études ont cherché à déterminer le pourcentage supplémentaire de lésions CIN3 dont sont responsables les cinq nouveaux types oncogènes de HPV intégrés au vaccin [12–14]. Elles ont conclu qu'ils pouvaient être à l'origine de 25 à 30 % des lésions, avec de faibles variations selon le type de tissu, la région et l'âge. Joura et al. ont montré que, dans les cas de CIN3, le pourcentage d'infections potentiellement évitables par le vaccin passait de 62 % avec le quadrivalent à 95 % avec le nonavalent [15].

De vastes études internationales portant sur plus de 100 000 patientes ont cherché à déterminer le rôle des différents types de HPV dans le déclenchement des CIN3 et des cancers du col invasifs, en Europe et dans les pays industrialisés. Elles ont conclu que les sept types oncogènes couverts par le vaccin nonavalent comptent parmi les dix principaux types déclencheurs [16, 17]. Toutefois, avec 50 à 60 % des lésions CIN3 et 60 à 70 % des cancers invasifs, le HPV-16 reste le type le plus fréquent.

En Suisse, l'étude CIN3+plus fournit des données sur la prévalence des différents types dans les lésions précancéreuses de haut grade et le cancer du col de l'utérus (CIN3+) [18]: la distribution des types de HPV dans les lésions CIN3 correspondait aux relevés internationaux, dans un ordre légèrement différent.

Ainsi, dans le collectif de l'étude CIN3+plus, 687 des 768 cas retenus (90 %) pourraient être évités grâce au vaccin nonavalent (avec pour hypothèse une efficacité de 100 % et un taux de couverture de 70 %), contre seulement 475 cas (62 %) avec le quadrivalent. L'Institut national pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer (NICER) [1] recense les cas déclarés dans toute la Suisse. Si l'on prend comme base une

distribution des types de HPV identique à celle de l'étude CIN3+plus, 1530 des 2442 cas de CIN3 peuvent être évités par le vaccin nonavalent, contre 1058 avec le quadrivalent (données de 2013, communication personnelle du NICER).

D'après de vastes études internationales, on part du principe que le vaccin nonavalent pourrait prévenir, dans le monde, jusqu'à 90 % des cancers du col invasifs, ainsi que d'autres pathologies associées aux HPV, telles que les lésions précancéreuses et les verrues génitales [12, 3, 19]. Des indications quant à la couverture d'autres tumeurs associées aux HPV par le vaccin nonavalent ont également été publiées [2].

PROPRIÉTÉS DU VACCIN (IMMUNOGÉNÉICITÉ, EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ) Efficacité et immunogénéicité

Schéma à trois doses

Pour des raisons éthiques, les études ont comparé l'efficacité du vaccin nonavalent à celle du vaccin quadrivalent et non pas à un placebo. Le vaccin quadrivalent présentant déjà une très grande efficacité, il est presque impossible de faire ressortir des différences sur un point ou un autre, parce qu'il faudrait pour cela que les études portent sur un très grand nombre de participants.

Une étude randomisée a analysé, sur une cohorte de plus de 14 000 femmes et pendant une durée de quatre ans, l'efficacité du vaccin nonavalent sur les lésions précancéreuses de haut grade (CIN2 + CIN3) et les infections persistantes du col de l'utérus [20]. Les femmes, âgées de 16 à 26 ans, avaient reçu trois doses de vaccin. Chez celles du groupe per protocole (l'un des critères était qu'elles n'avaient pas encore été infectées par les types vaccinaux de HPV), il a été possible d'éviter plus de 96 % des lésions précancéreuses de haut grade, des cancers du col et des infections persistant au moins six mois provoqués par les neuf nouveaux types vaccinaux; par ailleurs, l'efficacité contre les HPV de types 16 et 18 (anciens) était équivalente à celle du vaccin quadrivalent. Ces chiffres ont été confirmés par un suivi allant jusqu'à six ans [19]. L'étude a également analysé les effets sur les anomalies cytologiques et les

interventions chirurgicales subséquentes. Pour les cinq types vaccinaux supplémentaires, elle a montré une réduction significative du nombre d'interventions sur le col chez les femmes vaccinées avec le vaccin nonavalent. Un suivi à long terme (dix ans) est en cours.

L'immunogénicité du vaccin nonavalent par comparaison avec le quadrivalent a été étudiée dans différents groupes d'âge et dans les deux sexes, aussi bien pour le schéma à trois doses que pour celui à deux doses : pour les femmes [20] comme pour les hommes (16–26 ans) [21] et les filles (9–15 ans) [22], les études randomisées ont montré qu'un mois après la troisième dose, le titre d'anticorps et la séroconversion étaient comparables avec les deux vaccins pour les anciens types vaccinaux de HPV. La séroconversion était également proche de 100 % pour les nouveaux types vaccinaux. L'étude de suivi mentionnée plus haut (d'une durée allant jusqu'à 60 mois) a montré que les anticorps diminuaient du 7^e au 36^e mois, puis atteignaient un plateau jusqu'au 42^e mois. La majorité des participantes restaient séropositives jusqu'au 60^e mois pour les types de HPV contenus dans le vaccin nonavalent (77,5 à 100 %). Pour les anciens types vaccinaux, les titres d'anticorps n'étaient pas inférieurs à ceux obtenus avec le vaccin quadrivalent (étude de non-infériorité jusqu'au 42^e mois) [19].

La séroconversion observée chez les filles et les garçons était similaire (100 %) à celle observée chez les femmes pour tous les types de HPV contenus dans le vaccin nonavalent [23]. La comparaison entre ces groupes cibles a montré que la réponse immunitaire était d'autant meilleure que la vaccination était précoce [24].

Une étude s'est penchée sur l'immunogénicité chez les femmes et chez les hommes, la distinction étant faite entre hommes hétérosexuels (HH) et HSH [25]. La séroconversion un mois après la troisième dose de vaccin était de 100 % pour tous les types vaccinaux dans les trois groupes. Selon la conception de l'étude, la réponse immunitaire (moyenne géométrique des titres, MGT) était plus faible chez les HSH que chez les HH et les

femmes. Mais ces comparaisons sont relativisées par plusieurs facteurs : l'étude n'était pas conçue à l'origine pour cette analyse, ce qui affaiblit la puissance statistique de la comparaison, et le nombre de HSH participants était nettement plus bas (30 % environ des deux autres groupes). Une étude d'efficacité randomisée du vaccin quadrivalent a également mis en évidence des titres d'anticorps plus faibles chez les HSH que chez les HH, malgré une efficacité avérée contre les lésions génitales associées aux HPV, notamment les verrues génitales [26]. En revanche, le taux de séroconversion était plus faible chez les HSH que chez les HH avec le vaccin quadrivalent, alors qu'il était comparable avec le nonavalent. Cependant, comme on ne sait toujours pas s'il existe une corrélation entre la valeur seuil pour le titre d'anticorps et la protection contre l'infection, le niveau relatif des titres d'anticorps est difficile à évaluer dans la perspective de la protection. Certains modèles explicatifs partent de l'hypothèse que les HSH sont exposés plus précocement aux HPV que les autres groupes, ce qui pourrait modifier la réponse immunitaire aux types de HPV apparentés (notamment vaccinaux) [25, 27].

Schéma à deux doses

L'immunogénicité du schéma à deux doses a fait l'objet d'études randomisées chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, à différents intervalles pour l'administration des doses, par comparaison avec le schéma à trois doses [28]. Un mois après la dernière dose, la séroconversion et les titres d'anticorps d'un schéma à deux doses séparées de 6 ou 12 mois étaient comparables à ceux d'un schéma à trois doses chez les femmes. L'étude a également montré que (1) la réponse immunitaire était plus élevée chez les personnes vaccinées plus jeunes et (2) qu'elle augmentait parallèlement à l'intervalle entre les doses.

Sécurité

Les études qui ont porté sur l'efficacité du Gardasil 9[®] ont aussi relevé des données sur la sécurité du nouveau vaccin. Les effets indésirables, plutôt bénins, survenaient majoritairement au point d'injection, comme ceux provoqués par le vaccin quadrivalent. Ces réactions lo-

cales sont un peu plus fréquentes avec le vaccin nonavalent qu'avec le quadrivalent, et varie en fonction de la population étudiée (67–92 % versus 72–88 %) [20–23, 25] : les effets indésirables locaux étaient un peu plus fréquents chez les femmes que chez les filles et les garçons (85,4 % contre 81,9 % et 72,8 % [23]), et plus fréquents aussi que chez les hommes (84,1 % versus 67,6 % [25]). Cette différence s'explique vraisemblablement par le fait que le pourcentage d'aluminium utilisé comme adjuvant est plus élevé, même s'il est comparable à celui d'autres vaccins administrés chez l'enfant (Infanrix Hexa[®] 820 µg, Boostrix Polio[®] 500 µg, Cervarix[®] 500 µg). L'administration du vaccin nonavalent chez les femmes qui avaient déjà reçu le quadrivalent n'a pas provoqué de réactions locales ou systémiques plus violentes [27].

Une méta-analyse regroupant les données de 27 465 femmes résume ces résultats. Les rougeurs et les douleurs locales étaient plus fréquentes avec le Gardasil 9[®] qu'avec le Gardasil[®] (*odds ratio* [OR] 1,29 [IC 95 % 1,21–1,36] et OR 1,72 [IC 95 % 1,62–1,82]). Il n'y avait pas de différence entre les deux vaccins en ce qui concerne les céphalées, les vertiges et l'asthénie. Les effets indésirables graves en lien avec la vaccination ont été aussi rares qu'avec le vaccin quadrivalent [29]. Selon le dernier rapport du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) de l'OMS, la vaccination anti-HPV est considérée comme sûre et aucun lien de causalité n'a pu être établi, notamment avec l'apparition du syndrome de Guillain-Barré, après administration de 270 millions de doses dans le monde, la conduite de plusieurs études internationales sur les risques potentiels et l'examen des données disponibles [30].

PROTECTION CROISÉE

Différentes études cliniques semblent indiquer que les deux anciens vaccins confèrent une certaine protection croisée, en particulier contre le HPV-31, mais aussi contre le 33 et le 45, qui sont aussi spécifiquement couverts par le Gardasil 9[®] [31–33]. Selon les estimations, la protection croisée serait plus

élevée avec le vaccin bivalent qu'avec le quadrivalent. Mais, s'agissant de l'efficacité en situation réelle, les résultats les plus récents sont hétérogènes : une revue systématique a conclu que les deux anciens vaccins [34] ont conduit, chez les femmes jeunes, à une réduction du HPV-31, mais pas des deux autres types ; une autre aboutit, pour les HPV de types 31, 33 et 45 réunis, à une réduction avec les deux anciens vaccins [35], mais ne confirme pas les différences supposées entre eux. En revanche, des études récentes menées, en situation réelle, en Écosse et aux Pays-Bas (programmes de vaccination nationaux avec le vaccin bivalent, taux de couverture vaccinale de 90 % en Écosse, de 60 % aux Pays-Bas) concluent à un recul des types non vaccinaux, dans les cohortes vaccinées, de 37 à 90 % sur une période de six à sept ans (Pays-Bas : HPV de types 45, 35, 31 et 52 ; Écosse : HPV de types 31, 45 et 33) [36, 37].

RECOMMANDATION DE L'OFSP ET DE LA CFV

La CFV et l'OFSP recommandent de passer dès que possible au Gardasil 9[®]. Le but est que chaque personne vaccinée soit protégée efficacement au moins contre les papillomavirus de type 16 et 18, conditions remplies aussi bien par le Gardasil[®] que le Gardasil 9[®]. Selon les avis d'experts internationaux ainsi que les recommandations des CDC et de l'ACIP, une vaccination commencée avec du Gardasil et du Cervarix peut être complétée avec le Gardasil 9. [38] (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html>). En principe, tous les vaccins anti-HPV disponibles protègent contre les principaux types oncogènes, à savoir les 16 et 18. Ils confèrent, selon les études, une protection croisée plus ou moins importante contre d'autres types de HPV à haut risque. Le Gardasil 9[®] peut, comme le Gardasil[®] précédemment, être administré en même temps qu'un vaccin contre l'hépatite B.

AUTORISATION DU VACCIN PAR D'AUTRES AUTORITÉS

Le Gardasil 9[®] est autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis depuis décembre 2014 pour un schéma à trois doses et depuis oc-

tobre 2016 pour un schéma à deux doses [39]. L'Agence européenne des médicaments (AEM) a autorisé le schéma à trois doses en juillet 2015 et le schéma à deux doses en avril 2016 [40]. Les deux autorisations concernent, pour les hommes comme pour les femmes, les cancers associés aux HPV, les lésions précancéreuses et les verrues génitales ; les pathologies touchant le col, le vagin, la vulve et l'anus y sont citées explicitement. Les indications prévues dans l'autorisation de Swissmedic comprennent actuellement les lésions précancéreuses, le cancer du col, de la vulve et du vagin et les verrues génitales chez la femme, ainsi que les verrues génitales chez les jeunes hommes et les hommes hétérosexuels [41]. Le Gardasil 9[®] a déjà totalement remplacé le Gardasil[®] dans certains pays, par exemple aux États-Unis depuis mai 2017 et en Allemagne depuis août 2017.

RECOMMANDATIONS VACCINALES DANS D'AUTRES PAYS

Les recommandations vaccinales de plusieurs pays correspondent aux recommandations actuelles et prévues en Suisse : l'Allemagne, l'Autriche et les États-Unis recommandent, à partir de l'âge de 15 ans, un schéma de vaccination à trois doses à un intervalle de 0,2 et 6 mois et, avant (généralement pour les groupes d'âge 9–14 ans), un schéma à deux doses avec un intervalle minimum de 5 ou 6 mois [42–46].

CONCLUSION

La CFV et l'OFSP approuvent le passage au Gardasil 9[®] pour protéger des maladies associées aux HPV, en raison de l'égalité prouvée avec l'ancien vaccin, à laquelle s'ajoute une protection plus élevée contre cinq autres types de HPV oncogènes, et malgré une augmentation – minime – des effets indésirables, généralement bénins. Les données relatives à l'immunogénicité et l'expérience acquise avec le vaccin quadrivalent permettent de conclure que l'efficacité du vaccin nonavalent chez la femme peut être transposée à d'autres groupes cibles. Le vaccin peut ainsi, potentiellement, protéger contre 20 à 30 % de maladies associées aux HPV supplémentaires, en particulier les lésions précancéreuses et le cancer du col

de l'utérus. Globalement, un taux de couverture vaccinale élevé est ainsi à même de protéger la population de 90 % de ces maladies.

On ne dispose pas encore de données concernant la protection à long terme en particulier pour le schéma vaccinal à deux doses et les résultats en situation réelle. On peut toutefois supposer que les résultats du vaccin quadrivalent sont également transposables.

En raison de la distribution de la charge de morbidité, de l'évolution des maladies et des caractéristiques du vaccin quant à l'efficacité et aux effets indésirables, les recommandations actuelles, y compris la répartition entre les différentes catégories, restent inchangées.

Referenzen

- <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/>. Consulté septembre 2017
- 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.
- Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012;23:189–94.
- Hartwig S, Syrjänen S, Diminiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
- Stanley M. Vaccinate boys too. *Nature* 2012;488:S10.
- 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). Plan de vaccination suisse 2018. Directives et recommandations. Bern: Office fédéral de la santé publique, 2018.
- Spaar A, Heininger U, Stronski Huwiler S, et al. Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher. *Ars Medici* 2017;24:1150–8.
- <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>. Consulté octobre 2018
- <https://www.swissmedic.ch/zulassung-gen/00153/00189/00200/03495/index.html?lang=de>. Consulté septembre 2017
- <https://compendium.ch/mpro/mnr/27673/html/de>. Consulté septembre 2017
- Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious Agents and Cancer* 2012;7:38.
- Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, et al. Population-Level Impact of the Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines: A Model-Based Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1712–23.
- Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1732–41.
- Joura EA, Ault KA, Bosch FX, et al. Attribution of 12 High-Risk Human Papillomavirus Genotypes to Infection and Cervical Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):1997–2008.
- [www.hpvcentre.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.hpvcentre.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 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;6:12–8.
- 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.
- 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.
- Vesikari T, Brodzki 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.
- Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28–e39.
- 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;3:105–15.
- Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33:6892–6901.
- Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccines Immunol* 2012;19(2):261–7.
- Garland SM, Cheung TK, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33(48):6855–64.
- 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):2411–21.
- Costa APF, Cobucci RNO, Medeiros da Silva J, et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res* 2017;2017:3736201.
- Global Advisory Committee WHO. Weekly epidemiological report 2017;92:13–20. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/. Consulté octobre 2017
- 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.
- 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 VI-VIANE study. *Lancet* 2014;384:2213–27.
- 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.
- Meshor D, Soldan K, Lehtinen M, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerging Infectious Diseases* 2016;22(10):1732–40.
- 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.
- 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.
- Woestenberg PJ, King AU, van Benthem BHB, et al. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis* 2018;217:213–22.
- Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine* 2016;34:757–61.

39. U.S. Food and Drug Administration. Approved Products. Gardasil 9. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>.
Consulté octobre 2017
40. 42. European Medicines Agency. Gardasil 9. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Stand März 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf.
Consulté octobre 2017
41. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/gardasil---9--injektionssuspension--humaner-papillomavirus-.html>.
Consulté septembre 2017
42. Impfplan Österreich 2017. <http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/impfplan.pdf>.
Consulté octobre 2017
43. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. Epidemiologisches Bulletin 2017;34:333–380. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile.
Consulté octobre 2017
44. Ständige Impfkommission. Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). Epidemiologisches Bulletin 2016;16:137–38. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.pdf?__blob=publicationFile.
Consulté octobre 2017
45. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015;64(11):300–4. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>.
Consulté octobre 2017
46. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, UNITED STATES, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-combined-schedule-bw.pdf>.
Consulté octobre 2017