

Prévention du cancer du col de l'utérus associé au virus du papillome humain en Suisse: l'essentiel en bref

Claire Anne Siegrist¹, Genève

Introduction

Un premier vaccin contre le cancer du col de l'utérus et autres pathologies associées aux virus HPV (Gardasil[®], SPMSD) est enregistré et disponible en Suisse depuis janvier 2007, un deuxième vaccin (Cervarix[®], GSK) étant attendu pour cet été. L'extraordinaire efficacité et l'excellente tolérance de ces deux vaccins ont déjà été communiquées, y compris par la presse non spécialisée et les médias grand public. Les démarches promotionnelles entreprises et prévues par deux producteurs en compétition commerciale promettent à ces vaccins une large publicité, et l'on sait déjà que la majorité des femmes auxquelles la question est posée en Suisse choisiraient une vaccination permettant de prévenir un cancer extrêmement présent dans leur vie du fait des obligations de dépistage. Le but de cet article est de rappeler les données essentielles concernant cette nouvelle vaccination... et de poser quelques questions quant au positionnement des médecins de premier recours, et des pédiatres en particulier, face à un nouveau défi de santé publique.

Virus, transmission, infections et néoplasie: l'essentiel en bref

Il existe plus d'une centaine de virus du papillome humain (HPV), dont la spécialité est d'infecter les cellules épithéliales en différenciation dans la peau ou les muqueuses. Ces virus se transmettent par contacts cutanés avec la peau ou les muqueuses infectées. Ces infections sont extrêmement fréquentes, puisque 70-80% des femmes avec une activité sexuelle sont infectées au cours de leur vie¹.

¹ «L'auteur n'a reçu aucun soutien financier pour l'élaboration de ce rapport. En tant que Présidente de la Commission Fédérale pour les Vaccinations, l'auteur n'a accepté aucun intérêt financier (propriété, action, situation de conseiller) la reliant à une firme pharmaceutique et a décliné toute participation aux pannels d'experts des firmes pharmaceutiques concernant les vaccins contre HPV.»

Le risque infectieux dépend de l'âge au début des contacts sexuels et du nombre de partenaires. La capacité de l'utilisation régulière d'un préservatif à diminuer le risque infectieux est retrouvée dans certaines études mais pas dans d'autres, suggérant des facteurs confondants^{2,3}. La possibilité d'une transmission par contact cutané, avant la pose du préservatif et/ou sans rapport sexuel complet est compatible avec un effet modérément protecteur que confirme une incidence d'infections HPV stable entre 1980 et 2000, malgré une augmentation considérable de l'utilisation des préservatifs par les jeunes.

Selon leur pathogénicité, les virus HPV sont considérés comme à risques élevés ou faibles d'occasionner des lésions cancéreuses. L'infection aiguë par HPV peut rester asymptomatique ou entraîner trop peu de symptômes pour être identifiée. Les virus HPV de bas grades sont la cause des verrues génitales, dont 95% sont

provoquées par les HPV des types 6 et 11. Les virus HPV de grades élevés sont oncogènes, étant capables de s'intégrer dans le génome des cellules hôtes, de compromettre les chances d'élimination virale par le système immunitaire et de provoquer une infection persistante puis une oncogénèse.

L'infection HPV est une cause nécessaire à la survenue d'un cancer du col de l'utérus, des virus HPV sont identifiés dans 99.7% des cancers⁴, ce que l'on peut résumer par «sans HPV, pas de cancer du col». On estime qu'environ 70% des cancers du col de l'utérus sont provoqués par les virus HPV 16 et 18. Ces cancers ne surviennent qu'après quelques années, en moyenne 2-5 ans mais parfois plusieurs dizaines d'années après l'infection (Figure 1). La moitié des cas de cancers du col de l'utérus surviennent donc avant l'âge de 50 ans. On estime que l'infection persiste dans 10-30% des cas, risquant de provoquer des dysplasies de sévérité progressive (CIN I, II, III)*, un carcinome in situ et enfin un cancer invasif. Il semble que 30% des infections par un HPV de haut grade provoquent de lésions CIN I, dont 2-3% progressent vers des lésions de plus haute malignité. A ceci s'ajoute un risque estimé à 3-4% qu'une infection par un HPV de haut grade se développe directement en lésions CIN II ou III. Ainsi,

* CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia

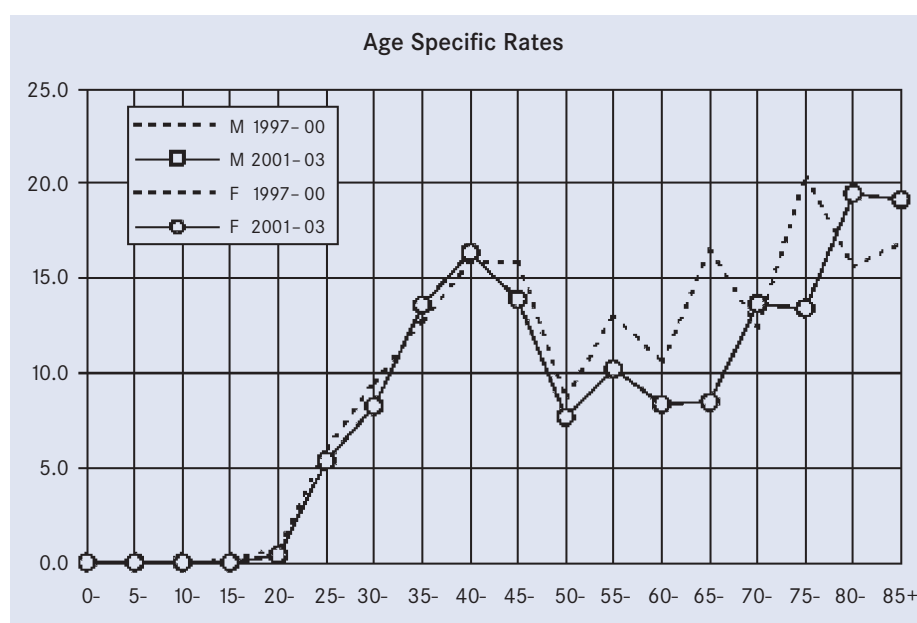


Figure 1: Incidence du cancer du col de l'utérus en Suisse, en fonction de l'âge, entre 1997 et 2003.

Réf: Association suisse des registres des tumeurs. M: masculin; F: féminin

en l'absence de traitement, environ 15% des infections par un HPV de type 16 ou 18 génèrent des lésions de type CIN III ou carcinome in situ^{5), 6)} et environ 25% des lésions CIN II ou III progressent vers un carcinome invasif^{7), 8)}. Le risque d'infection persistante et de transformation maligne augmente naturellement significativement en cas d'immunosuppression (infection à VIH, traitement immunosuppresseur).

Prévention des néoplasies du col de l'utérus en Suisse: luxe ou nécessité?

Ainsi, l'infection HPV est fréquente (>70%). Elle est précoce, puisque le risque infectieux est maximum en Suisse entre 18 et 28 ans (20%) et diminue considérablement (< 10%) après 30 ans⁹⁾. Ces infections comportent un risque significatif de provoquer des verrues génitales (12% des infections à HPV 6 ou 11), des lésions précancéreuses ou cancéreuses (15–25% des infections à HPV 16 ou 18).

Avec près d'un demi-million de nouveaux cas par an à travers le monde, le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de cancer chez la femme. En Suisse, où les programmes de dépistage et de traitement des lésions précancéreuses sont généralisés depuis les années septante, le nombre de cas de cancer de l'utérus n'a diminué que de 20% (de 440 à 320 cas en moyenne par année)¹⁰⁾. Cette incidence a essentiellement diminué chez les femmes de plus de 50 ans, principales bénéficiaires des programmes de dépistage. S'il est facile de comprendre une incidence restée élevée chez les femmes de plus de 80 ans, peu enclines au dépistage, il est frappant de relever que le risque de cancer de l'utérus reste élevé chez les jeunes femmes (*Fig 1*). Mais le plus choquant est de voir que les disparités socio-économiques qui déterminent le risque de cancer du col à travers le monde exercent aussi leurs influences en Suisse. Ainsi, entre 1993–1996, l'incidence de cancer était 2–3 fois plus élevée dans certains cantons (Grisons 14/100'000, Vaud 10/100'000) que dans les cantons ville de Genève (6.5/100'000) ou Bâle (4.5/100'000)¹¹⁾. Ceci s'explique essentiellement par une moindre compliance au dépistage, plusieurs enquêtes ayant identifié un taux de couverture bien moindre pour les femmes d'origine étrangères et

celles des classes sociales les plus défavorisées¹¹⁾.

Au risque d'environ 320 cancers et d'une petite centaine de décès par an s'ajoute le fardeau considérable des lésions précancéreuses (CIN II-III). En effet, on estime que 5–8% des dépistages aboutissent à un résultat anormal faisant suspecter une pathologie précancéreuse ou cancéreuse, nécessitant des investigations complémentaires dont le poids est aussi bien économique que psychologique. Les statistiques médicales suisses indiquent que plus de 5'000 femmes sont confrontées chaque année au diagnostic de lésion précancéreuse (CIN II ou III). Ce sont donc annuellement plus de 5'000 femmes qui doivent subir une intervention chirurgicale (cônisation (3000 par an), excision, cautérisation, cryochirurgie, etc.) due à une infection par HPV de haut grade. Ces interventions sont souvent nécessaires chez des femmes jeunes, compliquant leur désir de grossesse ou sa réalisation – le taux de prématurité étant nettement accru après une cônisation¹²⁾. Le poids de ces 5'000 diagnostics annuels est considérable, tant sur le plan psychologique que sur celui des coûts de la santé.

Ainsi, la prévention du cancer du col de l'utérus et autres néoplasies associées au HPV remplit les critères d'un problème de santé publique. D'une part les lésions précancéreuses dues aux HPV frappent chaque année environ 5'000 jeunes femmes, dont 340 femmes restent confrontées à un diagnostic de cancer malgré des programmes de dépistage en place depuis plus de 30 ans. D'autre part, ce risque est général (>70% des femmes) et clairement modulé par des facteurs sociaux et économiques que seules des stratégies de santé publique pourraient corriger... à condition d'intervenir assez tôt, avant que ces facteurs n'exercent leur influence et ne génèrent des conditions de marginalisation difficiles à corriger par la suite.

La modélisation des infections par HPV permet, en suivant une cohorte virtuelle de jeunes filles de 12 ans pendant toute leur vie de femmes, d'identifier l'ensemble de la morbidité liée aux virus HPV affectant la sphère génitale. Ces modèles sont extrêmement précieux à l'analyse d'une nouvelle stratégie de prévention puisqu'ils permettent de modéliser l'impact attendu des stratégies de prévention (dépistage

seul, vaccination seule, dépistage + vaccination, etc.) sur ces pathologies – et d'en déduire les économies attendues. Les analyses pour la Suisse sont encore en cours. Mais celles présentées pour les Etats-Unis ou l'Angleterre montrent que l'introduction d'une vaccination contre HPV a un effet majeur sur les coûts des lésions qui y sont associées et a ainsi un bon rapport coût-efficacité^{13), 14)}.

Vaccination contre le cancer du col de l'utérus: l'essentiel en bref

Les vaccins contre les HPV 16 et 18 (+/- 6 et 11) contiennent la protéine de capside L1 de chacun des types de HPV inclus dans le vaccin (Gardasil®: HPV 16, 18, 6 et 11; Cervarix®: HPV 16 et 18), produite par génie génétique sur cellules d'insectes ou de levure. Ceci permet la production de particules dépourvues de tout matériel génétique, et donc sans risque aucun de provoquer une infection (vaccins non vivants) ou une transformation oncogène. Ces protéines L1, qui s'assemblent spontanément en particules non infectieuses, sont administrées avec un adjuvant qui en renforce l'immunogénicité (Gardasil®: aluminium; Cervarix®: adjuvant à base de lipides). Au cas où on vous le demanderait, aucun vaccin ne contient de mercure!

La vaccination comporte 3 doses administrées par voie intramusculaire à 0, 1–2 et 6 mois après la première dose. Les études cliniques conduites chez les jeunes femmes ont démontré la forte immunogénicité puis l'excellente efficacité de ces deux vaccins contre les infections persistantes (≥90%), contre les verrues génitales (>99%) et contre les lésions précancéreuses (CIN II-III, >99%) dus aux types de HPV contenus dans les vaccins (15–17). On peut également s'attendre à une diminution d'autres cancers, notamment de la vulve et du vagin, provoqués par les virus HPV 16 et 18.

En l'absence d'un nombre suffisant d'échecs de vaccination (!), un marqueur de protection n'a pas encore pu être identifié. Il est néanmoins clair que ce sont les anticorps de vaccination qui exercent leur effet protecteur en neutralisant les particules virales. Ces anticorps déclinent dans les premiers 18 mois après la 3^e dose vaccinale, puis se stabilisent à un plateau persistant pendant au moins 5 ans – durée pendant laquelle la

protection est maintenue sans perte significative^{18), 19)}.

Il est intéressant de noter que, comme pour l'hépatite B, les réponses anticorps sont plus fortes chez les adolescentes que chez les jeunes femmes. Il faut relever l'absence d'efficacité vaccinale chez les femmes ayant eu ou présentant au moment de la vaccination une infection à HPV 16/18. De même, la vaccination ne protège officiellement pas (encore) contre les types de HPV non contenus dans les vaccins. Cependant, les données sur les infections mixtes suggèrent qu'une infection par HPV 16 ou 18 augmente considérablement le risque d'une infection par un autre type de HPV²⁰⁾, peut-être en favorisant la pénétration épithéliale. Les données plus récentes montrent par exemple que la vaccination par Cervarix® (qui ne contient que les HPV 16 et 18) protège également contre les HPV 45 et 31¹⁸⁾. Il est donc possible que la vaccination contre HPV 16 et 18 puisse permettre de protéger contre plus de 70% des cancers du col. Le risque de remplacement par des types de HPV non contenus dans des vaccins utilisés à large échelle ne peut naturellement encore être objectivé. Il paraît cependant très improbable, le remplacement biologique étant le fait des bactéries et autres organismes se partageant une niche écologique, et non des virus.

Comme pour tous les nouveaux vaccins, les données de compatibilité vaccinale sont encore limitées. La co-administration (en sites séparés!) du Gardasil® avec le vaccin hépatite B a été démontrée comme sans interférence significative¹⁹⁾. Les autorités de santé, notamment américaines, considèrent la co-administration avec les autres vaccins susceptibles d'être donnés à l'adolescence comme possible sur des bases physiopathologiques, même si les études permettant de le démontrer sont encore en cours.

Les effets secondaires locaux (douleur à la pression, érythème, tuméfaction) sont fréquents (80%). La fièvre étant présente dans environ 10% des cas, nausées, étourdissements et diarrhées survenant à la même fréquence dans le groupe placebo ayant reçu de l'aluminium seul^{15), 16)}. La proportion de sujets rapportant un effet indésirable sérieux et les types de ces effets indésirables étaient les mêmes chez les sujets vaccinés contre HPV ou ayant reçu un placebo^{21), 22)}. Il n'y a aucune évidence à ce jour que

la vaccination provoque des maladies de type allergique ou à médiation immunitaire, même s'il est naturellement trop tôt pour exclure des effets indésirables qui surviendraient à une fréquence inférieure à 1 sur 1'000 ou 10'000. Les contre-indications sont limitées à celle d'une affection aiguë intercurrente ou d'une réaction anaphylactique antérieure à une vaccination ou à un composant inclus dans les vaccins. La vaccination pendant la grossesse ou l'allaitement est par principe contre-indiquée jusqu'à plus ample information, sans impliquer de mesures strictes (contraception, test de grossesse, etc.) puisqu'il s'agit de vaccins non infectieux.

Vaccination des adolescentes contre le cancer du col de l'utérus: sommes-nous prêts en Suisse?

L'efficacité quasi totale et l'excellente tolérance des vaccins contre le cancer du col de l'utérus et autres néoplasies associées aux virus HPV 16 et 18 permet d'envisager le remplacement de la stratégie actuelle de prévention secondaire du dépistage des lésions précancéreuses par une stratégie de prévention primaire par la vaccination. Pour être efficace, cette stratégie doit cibler les jeunes adolescentes afin d'avoir lieu dans l'immense majorité des cas avant le début des relations sexuelles. Selon l'étude SMASH réalisée en Suisse en 2002, 5% des jeunes filles disent avoir débuté leur activité sexuelle avant l'âge de 15 ans. Cette propor-

tion augmente rapidement, puisque 25% des étudiantes et 45% des apprenties de 16 ans ont déjà eu des relations sexuelles²³⁾. Ainsi, la vaccination doit avoir lieu vers 11-13 ans et atteindre 80% des adolescentes pour exercer une influence maximale.

La vaccination des adolescents n'est pas un nouveau défi pour la Suisse, puisque la vaccination contre l'hépatite B est recommandée entre 11 et 15 ans depuis 1998. Suffira-t-il d'ajouter la vaccination contre HPV pour atteindre rapidement dans tous les cantons une couverture vaccinale de 80%? Il est permis de ne pas croire que cela se fera sans efforts. En effet, l'analyse des données de couverture vaccinale contre l'hépatite B montre des disparités cantonales considérables: en 2003, les données récoltées par l'Institut de Médecine Sociale et Préventive de Zürich indiquaient que seuls les cantons de Bâle, Fribourg, Jura, Nidwald, Schaffhouse, Vaud, Valais, Tessin et Zoug avaient atteint une couverture vaccinale d'au moins 60% pour au moins une dose de vaccin. En 2005, quelques cantons supplémentaires les ont rejoints - mais selon les données de l'O.F.S.P., la couverture vaccinale reste extrêmement faible dans d'autres cantons, comme ceux d'Appenzell (12%) ou de Schwyz (35%).

Les cantons qui se sont donnés les moyens d'établir des stratégies efficaces de vaccination des préadolescents contre l'hépatite B devraient pouvoir ajouter la vaccination HPV à leur stratégie vaccinale, que celle-ci

Annexe 1: Synopsis Plan de vaccination Suisse 2007
Vaccins tous recommandés de base et complémentaires

Âge ¹⁾	Vaccination de base							Vaccinations complémentaires	
	Diphtérie Tétanos Coqueluche	Poliomyélite	Méningites Influenza Type B	Hépatite B ²⁾	rougeole Oreillons Rubéole	Varicelle	Grippe	Pneumocoques	Méningocoques C
Naissance				✓					
2 mois	DTP ³⁾	IPV ⁴⁾	Hib ⁵⁾	✓				Pro-7e ⁶⁾	
4 mois	DTP	IPV	Hib	✓				Pro-7e	
6 mois	DTP	IPV	Hib	✓					
15 mois					FCR			Pro-7e ⁶⁾	
12-18 mois									Men C ⁷⁾
15-24 mois	DTP ³⁾	IPV	Hib ⁵⁾	✓	FCR				
4-7 ans	DTP ³⁾	IPV			"				
11-15 ans	ci ²⁾	✓		Hib ⁵⁾	"	Var ⁸⁾			Men C ⁷⁾
Adultes	ci	✓		ci	ci		ci		

Tableau 1: Synopsis du Plan de vaccination suisse 2007.

soit effectuée à l'école ou bien en pratique libérale après information en milieu scolaire. Cependant, la vaccination des adolescents inclut aussi un rappel diphtérie-tétanos (coqueluche-polio) et une vaccination contre la varicelle (2 doses) pour les adolescents encore non immuns (4–5%). Dans 10–15% des cas, il est aussi encore nécessaire de rattraper la 2e dose de ROR (Tableau 1²⁴). Enfin, la vaccination contre les méningocoques C, moins importante sur le plan épidémiologique (vaccination complémentaire et non de base), nécessite au moins un accès équitable à l'information. Ainsi, on peut imaginer un calendrier de vaccination qui inclurait 3 visites pour la majorité des adolescent(e)s, auxquelles devraient s'ajouter 1–2 visites supplémentaires pour les jeunes nécessitant une vaccination contre la varicelle – éventuellement avec les méningocoques du groupe C (Tableau 2).

La situation des cantons ne disposant pas encore d'une plateforme efficace de vaccination des adolescents devient délicate: non seulement, le risque d'hépatite B aiguë des jeunes adultes n'y diminue pas, mais il deviendra de plus en plus difficile aux autorités cantonales d'expliquer à leurs concitoyens que seules les femmes des cantons voisins seront efficacement protégées contre le cancer de l'utérus! Il n'est donc pas interdit d'espérer que cet élément politiquement sensible déclenche une prise de conscience et des efforts supplémentaires permettant de renforcer la prévention vaccinale des adolescents dans ces cantons. Cela n'ira pas sans une réflexion de fond sur la collaboration et le partage des tâches entre l'école et les médecins de premier recours.

La vaccination des jeunes femmes: d'autres défis en perspective!

Si la vaccination des adolescentes répond à un souci de santé publique et appelle des stratégies bien définies, celle des jeunes femmes est plus complexe. En effet, le risque qu'une infection HPV ait déjà eu lieu avant la vaccination – rendant celle-ci inutile – n'augmente pas linéairement avec l'âge mais avec l'exposition à des partenaires sexuels potentiellement infectés. Ainsi, il n'est pas facile de déterminer un âge limite «au delà duquel votre ticket n'est plus valable». Comment conseiller une jeune femme

Age	Vaccins Recommandés			
11–13 ans	HBV (1)	+	HPV (1)	
+ 2 mois	dT(pa)	+	HPV (2)	
+ 6 mois	HBV (2)	+	HPV (3)	
14–15 ans	VZV (1)	+	Men C	+ rattrapage ROR si nécessaire
+ 1 mois	VZV (2)			+ rattrapage ROR si nécessaire

Tableau 2: Proposition de calendrier de vaccination des adolescentes

de 20 ou 25 ans sans l'interroger sur le nombre de ces partenaires sexuels antérieurs, au risque de paraître très intrusif?

Une tentation serait de se simplifier la vie en recommandant la vaccination à toutes les femmes pour lesquelles les vaccins sont enregistrés, en tablant sur leur excellente tolérance vaccinale et en comptant que les jeunes femmes qui ne bénéficieraient pas d'une vaccination n'en souffriront pas non plus. Mais cette alternative n'en est pas une. D'une part, l'âge limite actuel de 26 ans établi sur la base des études réalisées avec le Gardasil sera rapidement repoussé, les 2 firmes générant actuellement des données montrant que la vaccination est immunogénique jusqu'à 50 ans, voire au-dessus. Or, tout produit médicamenteux ou biologique comporte des risques – même faibles. Le principe de précaution que nous respectons demande ainsi qu'une vaccination ne soit recommandée que si les risques de la maladie sont largement supérieurs (100–1000 fois) à ceux d'une vaccination. Recommander une vaccination HPV sans distinction à toutes les femmes pour lesquelles les vaccins HPV sont – ou seront – enregistrés serait donc contraire à ce principe.

D'autre part, l'histoire de la vaccination des jeunes adultes contre l'hépatite B en France a largement démontré le risque de coïncidences et d'associations fortuites entre une intervention exercée sur une période de 6 à 12 mois (3 injections à plusieurs mois d'intervalle) et les pathologies les plus fréquentes dans cette tranche d'âge. Il est donc établi que des pathologies auto-immunes (sclérose en plaques, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux et autres) surviendront en association temporelle avec une vaccination HPV... réactivant ainsi une polémique que 10 ans d'études négatives ont certes apaisée mais pas éradiquée! Il est naturellement permis de craindre que d'autres pathologies survenant en asso-

ciation temporelle avec une vaccination (saignements utérins, infertilité, fausses couches, etc.) puissent soulever les mêmes craintes.

Ainsi, tous les efforts nécessaires devraient être faits pour qu'au moins 80% des femmes soient vaccinées avant leur 15e anniversaire, cette stratégie associant un bénéfice maximum à des risques minimes d'association fortuite avec des pathologies qui sont nettement plus fréquentes chez les jeunes femmes que chez les adolescentes. Ceci implique naturellement l'inclusion de la vaccination HPV parmi les vaccinations de base (objectif programmatique: 80% de couverture vaccinale) et son remboursement par l'assurance maladie obligatoire des soins. La vaccination des femmes plus âgées devrait être décidée sur une base individuelle, en fonction des risques infectieux passés et futurs qu'il faudra pouvoir aborder et préciser. Une stratégie dont l'intérêt individuel est plus grand que celui de la collectivité, correspondant à une recommandation de vaccination «complémentaire».

Ce qu'il nous reste à faire...

L'intérêt évident d'une vaccination précoce (11–13 ans) contre les virus HPV, tant sur le plan individuel que celui de la santé publique, met les médecins en charge des préadolescentes au centre du dispositif. Les pédiatres n'auront pas de difficulté à vacciner leurs propres patientes... et pourraient être tentés de se tenir à cette responsabilité! Cependant, seule une minorité d'adolescentes ont des contacts réguliers avec un pédiatre, et les jeunes filles marginalisées ou défavorisées n'y sont pas souvent amenées par leurs mères.

Le défi majeur pour la Suisse est donc que chaque canton s'organise pour permettre à plus de 80% des jeunes filles d'avoir un accès suffisant à réseau vaccinateur pour

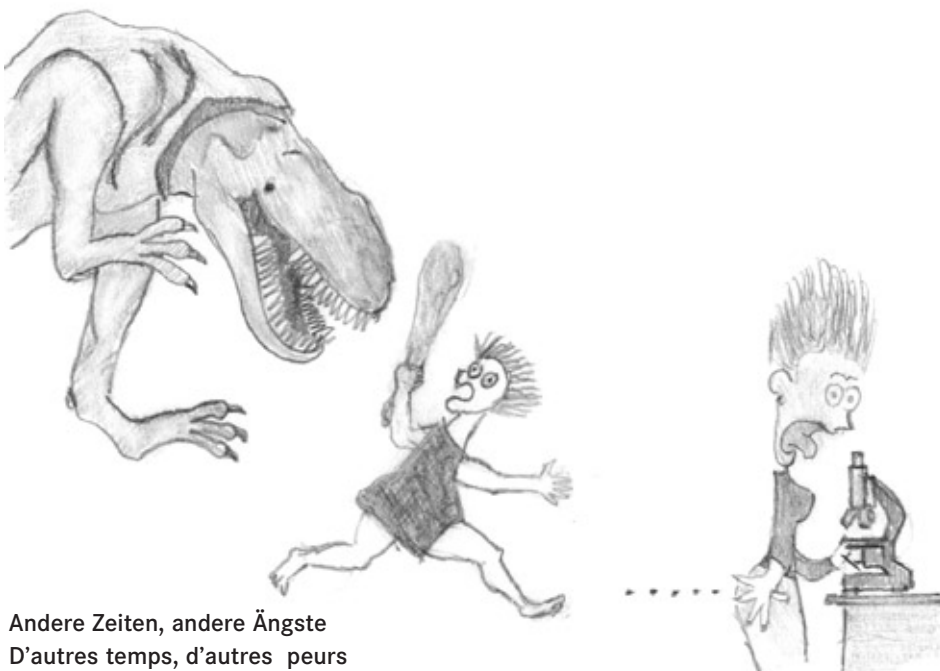
permettre une vaccination complète (3 doses) avant l'âge de 15 ans. Cela nécessite de repenser, dans chaque canton, la collaboration entre les médecins et l'école – qui doit pouvoir servir de canal d'information, inviter des médecins à effectuer des vaccinations dans des locaux parascolaires en permettant qu'ils soient correctement rémunérés, vérifier les carnets de vaccination et relancer les adolescentes retardataires ou réfractaires. Il est permis d'espérer que cette belle occasion de renforcer la prévention dont nos adolescents sont encore trop souvent privés sera saisie au vol et que les sociétés de pédiatrie et de médecine de premier recours de chaque canton solliciteront leurs autorités cantonales et scolaires en vue d'un partenariat renforcé.

Références

- Baseman J.G. and Koutsky L.A. 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 32(1): 16–24.
- 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. *American Journal of Epidemiology*, 2003; 157: 218–226.
- Winer RL et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *The New England Journal of Medicine*, June 2006, 354; 25.
- IARC 2005. <http://oncology.thelancet.com>, Vol 6, April 2005.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20; 97(14): 1072–9.
- 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 Jul 20; 97(14): 1066–71.
- 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: 1831–1836.
- Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia – a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186–192.
- Petignat P, Faltin D, Goffin F, Billieux MH, Stucki D, Sporri S, Vassilakos P. 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 Jun 25; 105(3): 126–32.
- Association Suisse des Registres des Tumeurs, statistiques 1985–2003: www.asrt.ch/asrt/newstat/i2003ch.pdf.
- Oncosuisse. Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2005–2010; www.oncosuisse.ch.
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan LMD. Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery *JAMA*. 2004; 291: 2100–6.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Nat Cancer Inst* 2004; 96: 604–15.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Inf Dis* 2007; 13: 28–41.
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. (2005). 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: 271–78.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al. (2004). 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.
- 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.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. (2006). 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.
- 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: 14959–66.
- Mendez F, Munoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Munoz A; Instituto Nacional de Cancerologia Human Papillomavirus Study Group. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis*. 2005 Oct 1; 192(7): 1158–65.
- EMA. Gardasil, European Public Assessment Report (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm).
- FDA. Gardasil Product Approval Information – Licensing Action. www.fda.gov/cber/products/hpvmr060806.htm.
- Narring F, Stronksi Huwiler SM, Michaud PA. Prevalence and dimensions of sexual orientation in Swiss adolescents: a cross-sectional survey of 16 to 20-year-old students. *Acta Paediatr*. 2003; 92(2): 233–9.
- OFSP et Commission Fédérale pour les Vaccinations. Plan de vaccination suisse 2007. Directives et Recommandations N° 8, Berne, OFSP 2007.

Correspondance:

Professeure Claire-Anne Siegrist
Présidente de la Commission Fédérale
pour les Vaccinations
Département de Pédiatrie, Genève
1 Rue Michel Servet, 1211 Genève 4
Fax 022 379 58 01
claire-anne.siegrist@medecine.unige.ch



Andere Zeiten, andere Ängste
D'autres temps, d'autres peurs