



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre les infections à papillomavirus humains

Environ 120 types de papillomavirus (HPV) sont connus chez l'homme. Leur transmission se fait à la fois par voie muqueuse et par voie cutanée. Parmi eux, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une vingtaine, dits « à haut risque oncogène », sont associés à des cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus. Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV à haut risque oncogène, responsables au niveau européen de près de 70 % des cancers du col de l'utérus, à côté des types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66... Les HPV dits « à faible risque oncogène », dont les types 6 et 11, sont eux à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes.

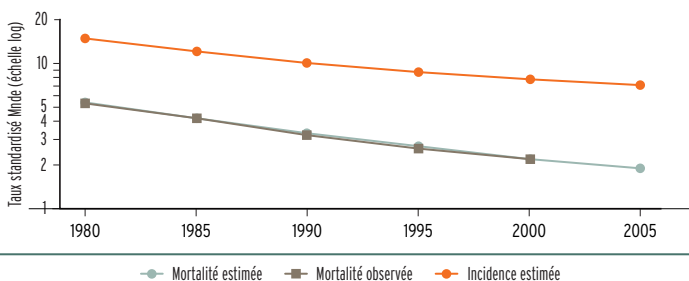
Les nouveaux vaccins dirigés contre certains types de papillomavirus sont des vaccins uniquement préventifs, c'est-à-dire à administrer avant l'infection par les types d'HPV contenus dans ces vaccins.

Le vaccin contre les HPV 16 et 18 s'adresse à la prévention primaire des cancers du col de l'utérus dus aux HPV 16 et 18 dont il peut, à terme, réduire l'incidence. Par ailleurs, la prévention secondaire des cancers cervico-utérins, quel que soit le type d'HPV incriminé, repose depuis des décennies sur le dépistage des lésions précancéreuses/cancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU) qui a largement fait preuve de son efficacité quand il est correctement organisé [figure 1]. Les vaccins prévenant les infections par les HPV oncogènes 16 et 18 viennent en complément du dépistage par le FCU et ne peuvent s'y substituer.

Le vaccin bivalent (types 16, 18) est ciblé contre les deux principaux HPV oncogènes. Le vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) présente de plus une efficacité contre les condylomes dus aux HPV à faible risque oncogène 6 et 11.

FIGURE 1

Tendances chronologiques des taux standardisés (monde) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) - France



Source :InVS, 2008.

La décision de vaccination implique la prise en compte de nombreux aspects, soit d'ordre sociétal liés au comportement sexuel des Français, à l'éducation à la sexualité, en particulier en direction des jeunes et de leur famille, soit d'ordre éducatif comme la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST). Pour la France, ces aspects ne sont pas forcément superposables aux autres pays, européens ou non, développés ou en voie de développement.

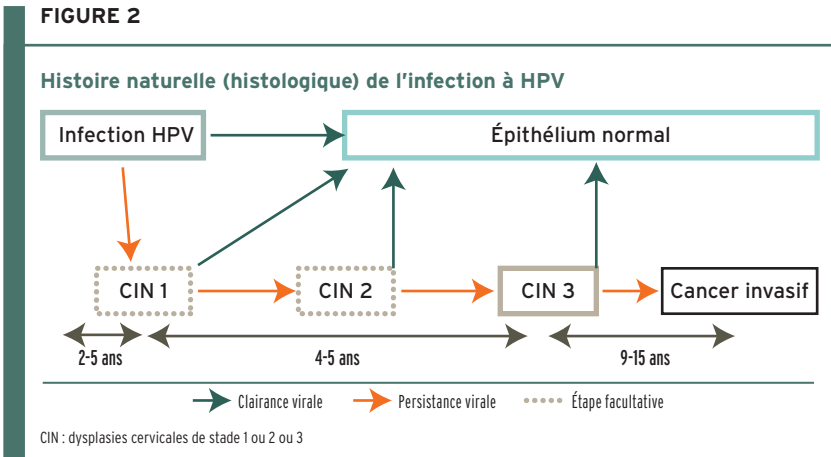
RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et histologique

L'infection à HPV est une des trois principales IST en population générale. Tout acte sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection. Du fait de la transmission aussi bien cutanée que muqueuse, le pouvoir protecteur des préservatifs vis-à-vis des HPV est insuffisant, même s'ils contribuent à en réduire le risque.

Quel que soit le type d'HPV considéré, la primo-infection est inapparente [figure 2]. Après primo-infection, la durée médiane de portage du virus est d'environ quinze mois. Ce portage évolue dans plus de 80 % des cas vers la clairance virale. Dans un faible pourcentage de cas, l'infection persiste, d'abord sans traduction cytologique ou histologique, puis se traduisant par des lésions histologiques précancéreuses obéissant à une définition précise codifiée (néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de différents grades).

Toutes ces lésions précancéreuses ont une probabilité non négligeable (de 32 à 57 % selon la lésion) de régresser spontanément de façon inversement corrélée à leur grade. Donc, si le lien de causalité entre lésions précancéreuses/cancers du col de l'utérus et certains HPV à haut risque est établi, l'évolution vers le cancer n'est pas systématique. Celui-ci se développe environ quinze à vingt-cinq ans après l'infection et les HPV 16 et 18 sont en cause dans environ



73 % des cas. **Le dépistage de ces lésions du col utérin** repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin.

Les condylomes ou verrues anogénitales sont dus à l'infection par des HPV à faible risque oncogène, le plus souvent, les types 6 et 11. L'un de ces deux types est retrouvé dans 90 % des condylomes génitaux. La transmission sexuelle des condylomes anogénitaux est bien documentée, impliquant le traitement des partenaires sexuels et la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles associées. La durée d'incubation des condylomes acuminés est en moyenne de trois mois (trois semaines à huit mois). Le risque de contamination après contact sexuel est élevé et l'infectiosité est estimée à 85 %. L'infection peut rester longtemps asymptomatique, les premières lésions pouvant survenir des mois voire des années après le contact. Chez la femme, les condylomes acuminés se présentent comme des papules pédiculées, confluent en masses exubérantes, localisés à la paroi postérieure du vestibule vaginal et aux lèvres. Ils peuvent s'étendre au vagin, à l'urètre, au périnée, au col utérin et vers le canal anal. Les condylomes acuminés peuvent être associés aux condylomes papuleux et aux verrues pigmentées et kératosiques, ainsi qu'aux condylomes plans, lésions infracliniques qui siègent exclusivement sur les muqueuses génitales. Le diagnostic des condylomes anogénitaux est clinique. Les examens anatomopathologiques et virologiques ont un intérêt limité en l'absence de risque de transformation maligne. Ils sont utiles en cas de suspicion de maladie de Bowen ou de papulose bowénoïde. Les condylomes anogénitaux sont, en règle générale, des lésions bénignes mais fréquentes, volontiers récidivantes après traitement, et retentissant sur la vie psycho-affective.

Rappel épidémiologique

Plus de 70 % des adultes font au moins une **infection à HPV** dans leur vie. Chez les jeunes femmes, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les cinq ans suivant les premiers rapports sexuels, sachant que l'âge médian

de ceux-ci se situe en France vers 17 ans pour les garçons et 17,5 ans pour les filles. Environ 3,1 % des filles déclarent avoir eu leur premier rapport sexuel avant 14 ans, et 8,9 % avant 16 ans (les chiffres ont été multipliés par sept en Angleterre, Pays de Galles entre 1971 et 2001).

L'incidence annuelle des **condylomes anogénitaux** est très élevée et en augmentation dans les pays développés depuis trente ans, en particulier chez les jeunes filles de 16 à 25 ans.

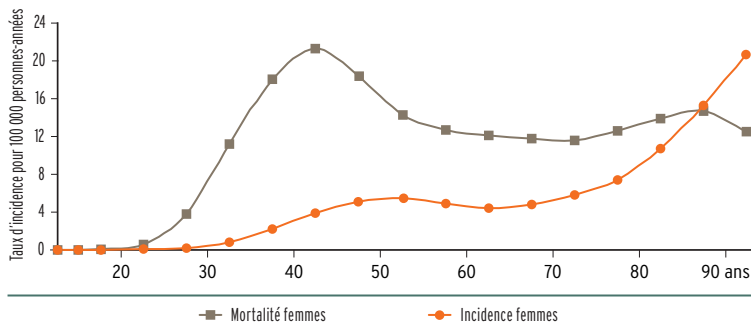
En ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, c'est en France le 8^e cancer féminin pour le nombre de cas incidents avec près de 3 400 cas estimés en 2000. C'est le 15^e cancer féminin pour le nombre de décès avec près de 900 décès en 2002. Le pic d'incidence est à 40 ans et le pic de mortalité à 50 ans. L'âge médian lors du diagnostic est de 51 ans **[figure 3]**. La survie relative à cinq ans est inférieure à 70 %. Les personnes immunodéprimées, du fait d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, d'une transplantation, etc. présentent un sur-risque de développer des cancers dus aux HPV.

Les recommandations internationales (OMS, Circ, UE) sont unanimes concernant la mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col. Sa mise en place dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité de ce cancer.

La politique de dépistage (test, âge cible et fréquence du dépistage) de la France se situe dans les normes européennes. Mais, à part des expériences pilotes de programme « organisé » dans quatre départements, le dépistage est essentiellement individuel. Or, le nombre de FCU remboursés par l'assurance maladie sur trois ans permettrait de couvrir la quasi-totalité des femmes de la tranche d'âge cible. Cependant, le taux de couverture moyen (tous âges) sur trois ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de trois ans entre 1995 et 2000. Ainsi, plus de 40 % des femmes n'ont pas fait de FCU en trois ans, plus de 34 % des femmes n'en ont pas fait en six ans.

FIGURE 3

Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus - France (taux bruts)



Source : InVS, 2008.

Centre de référence

Un centre national de référence pour le papillomavirus doit être nommé en 2008.

VACCINATION

Deux vaccins ont une AMM en France :

- le vaccin quadrivalent [HPV 6, 11, 16, 18] Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD), AMM le 20 septembre 2006 ;
- le vaccin bivalent [HPV 16, 18] Cervarix® (GlaxoSmithKline), AMM le 20 septembre 2007.

Caractéristiques des vaccins papillomavirus

Les vaccins papillomavirus sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsid sous forme de pseudo-particules virales entraînant la synthèse d'anticorps neutralisants. Le Gardasil® est produit sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (système baculovirus). La composition quantitative en substances actives et en adjuvant est présentée dans le **tableau I**.

Ces vaccins préventifs sont indiqués pour la prévention des lésions précancéreuses cervicales (Gardasil®, Cervarix®), des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin, des lésions génitales externes (condylomes acuminés) (Gardasil®) liées à un papillomavirus humain contenu dans les vaccins respectifs.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins se présentent sous forme d'une seringue préremplie de 0,5 ml. Le schéma de vaccination consiste en trois doses administrées par voie intramusculaire, à 0, 2 et 6 mois (Gardasil®) ou 0, 1 et 6 mois (Cervarix®).

TABLEAU I

Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins papillomavirus

	Gardasil®	Cervarix®
Laboratoire pharmaceutique	Sanofi Pasteur MSD	GSK
Quantité de protéine L1 par dose	Type 6 : 20 µg Type 11 : 40 µg Type 16 : 40 µg Type 18 : 20 µg	Type 16 : 20 µg Type 18 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium : 225 µg	AS04 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al ³⁺ au total) et de 3-0-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

Ils se conservent au réfrigérateur (entre +2 °C et + 8 °C), à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés.

Politique vaccinale : recommandations

Définies dans les avis du 5 décembre 2006 et du 9 mars 2007 du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et rappelées dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007, les recommandations vaccinales contre les papillomavirus sont les suivantes :

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;
- la vaccination de rattrapage proposée aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif.

Par ailleurs, le HCSP recommande :

- l'élargissement des dispositifs actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ;
- que soit expliquée par le médecin avant toute vaccination la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et la remise d'un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;
- l'obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus, et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers ;
- le HCSP rappelle que l'utilisation du préservatif participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

Dans l'avis du 14 décembre 2007, le HCSP, dans l'état actuel des connaissances, **recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent (6,11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (16, 18)** en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
- d'une efficacité non formellement démontrée, bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

Par ailleurs, le HCSP :

- constate que les données actuelles sont trop limitées pour savoir si l'absence

de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes ;

- confirme la demande du CSHPF, dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France ;
- reconsidérera son avis en fonction de nouvelles données portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

Place de la vaccination et du dépistage du cancer du col de l'utérus

L'analyse coût/efficacité a montré que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, mais aussi que l'introduction de la vaccination des adolescentes avant l'initiation de leur vie sexuelle avait un impact épidémiologique significatif avec un coût par année de vie gagnée supplémentaire compris, selon l'hypothèse retenue pour le taux d'actualisation des bénéfiques (3 % ou 1,5 %), entre 55 500 € et 27 500 € si on prend en compte l'ensemble des coûts médicaux, et entre 35 400 € et 17 500 € pour l'assurance maladie.

La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue donc pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention. À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes vaccinées ou non vaccinées doivent continuer à bénéficier du dépistage.

Ce dépistage correctement mis en œuvre, comme la campagne régionale de dépistage organisée en Alsace (EVE) l'a montré, a fait la preuve de son efficacité. Sa bonne pratique s'appuie sur les directives nationales édictées par l'Anaes¹ et sur le cahier des charges rédigé par le Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. Le FCU est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle. La répétition des frottis permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul frottis et de garantir l'efficacité du dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de cette pathologie marquée par une évolution lente.

L'information des femmes et des professionnels est capitale pour l'amélioration de la participation au dépistage par le FCU et le respect de sa rythmicité (tous les trois ans). Ceci permettrait de répondre à l'objectif 48 de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 : « Réduire l'incidence de 2,5 % par an du cancer du col de l'utérus notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 65 ans. »

Effets indésirables

Suite à l'analyse des données de tolérance issues des essais cliniques contrôlés contre placebo menées sur un total de plus de 11 000 sujets exposés au

1. Actuelle Haute Autorité de santé.

vaccin quadrivalent, le profil de sécurité d'emploi de Gardasil® a été jugé satisfaisant. Des réactions au point d'injection telles que érythème, douleur, gonflement prédominant dans le groupe Gardasil® comparé au groupe placebo (82,9 % *versus* 73,3 %), tout comme pour les cas de fièvres transitoires (11,4 % *versus* 9,7 %).

Le profil de sécurité d'emploi de Cervarix® a été évalué sur un total de plus de 16 000 sujets exposés au vaccin bivalent. L'analyse de l'ensemble des données suggère une tolérance globale satisfaisante avec, tout comme pour le Gardasil®, une prédominance de réactions au point d'injection notamment la douleur, plus fréquemment rapportées dans le groupe Cervarix® comparé au groupe contrôle (≥ 10 %). Par ailleurs, des effets systémiques tels que myalgies et arthralgies étaient également plus fréquemment rapportés dans le groupe Cervarix® comparé au groupe contrôle (vaccin hépatite A).

Aucun risque particulier grave n'a été signalé, ni durant la phase de développement de Gardasil® ni durant celle de Cervarix®.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin-traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Efficacité

Données immunologiques

Les vaccins papillomavirus induisent chez les adolescents et les jeunes femmes des anticorps spécifiques de chacun des types viraux. Les données immunologiques, avec un recul d'au moins cinq ans, montrent un titre des anticorps sériques supérieur à celui observé après infection naturelle guérie.

Efficacité clinique

Gardasil®

À partir des deux études pivots ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur un suivi moyen de deux ans (les études sont toujours en cours), l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 100 % dans la population *per protocol* (âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion par les types de HPV inclus dans le vaccin, avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose, soit au septième mois). L'efficacité de Gardasil® était de 99 % dans la prévention des condylomes et de 10 % dans la prévention des lésions vulvaires de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (VIN 2/3).

En revanche, dans l'analyse en intention de traiter qui inclut des sujets ayant reçu au moins une dose vaccinale, quel que soit leur statut HPV initial, donc qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la première injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre (39 %) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* associés aux infections par les HPV 16 et 18.

Cervarix®

À partir d'une étude pivot ayant inclus plus de 18 000 femmes âgées de 15 à 25 ans sur un suivi moyen de quinze mois (l'étude est toujours en cours), l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 90,4 % (93,3 % pour HPV 16, 83,3 % pour HPV 18, avec un très large intervalle de confiance pour ce dernier génotype) dans la cohorte TVC-1 (absence d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, test ADN négatif vis-à-vis de HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin).

Une analyse complémentaire des tissus biopsiés faisant appel à la biologie moléculaire a été réalisée chez les patientes ayant un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 ou à un HPV 18. À la vue du résultat de ces analyses, il a été considéré que dans trois cas (deux dans le groupe vaccin HPV, un dans le groupe contrôle) il était peu probable que le HPV 16 ou 18 dans les lésions soit la cause de ces lésions. En excluant ces trois cas, l'efficacité vaccinale est de 100 % vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18. La preuve de l'efficacité du vaccin dans la prévention des lésions vulvaires de haut grade (VIN 2/3) n'a pas été apportée.

L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez l'homme.

On manque actuellement de données sur la durée de protection conférée par ces vaccins au-delà de cinq-six ans, sur la mémoire immunitaire et sur la nécessité, voire le rythme d'administration, de rappels vaccinaux.

La mise en place d'un CNR pour le papillomavirus devrait permettre de surveiller l'épidémiologie des infections à HPV et l'évolution des génotypes sous l'influence de la vaccination.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18, séance du 5 décembre 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2007; 31-32 : 281-2.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf
- **Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, séance du 9 mars 2007.**
Bull Epidemiol Hebd 2007; 31-32 : 284-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent, séance du 14 décembre 2007.**
http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf
- **Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col 2006. Document de travail.**
<http://www.francesfcc.org/>
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **EPAR Cervarix® 2007.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>

- **EPAR Gardasil® 2006.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- **Rapport du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.**
<http://www.sante.gouv.fr>
- Bajos N, Beltzer N, Bozon M et le groupe CSF.
Premiers résultats de l'enquête sur le contexte de la sexualité en France.
Paris : Inserm-INED, 2007.
- Bergeron C, Cohet C.
Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus en France.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 1 : 4-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/01/beh_01_2007.pdf
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S.
Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer : a meta-analysis.
Br J Cancer 2003 ; 89 : 101-5.
- Duport N, Bloch J.
Cancer du col de l'utérus.
In : Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A. *Baromètre cancer 2005.*
Saint-Denis : Inpes, 2006 : 208 p.
- Duport N.
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances - Actualisation 2008.
Saint-Maurice : InVS, 2008 : 33 p.
- Exbrayat C.
Col de l'utérus.
In : *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.*
Saint-Maurice : InVS, 2003 : 107-12.
- Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P.
EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives.
Presse Med 2003 ; 32 : 1545-51.
- Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A.
Baromètre cancer 2005.
Saint-Denis : Inpes, 2006 : 208 p.
- Hantz S, Alain S, Denis F.
Vaccins anti-papillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus : avancées et perspectives.
Presse Med 2005 ; 34 : 745-753.
- Hantz S, Alain S, Denis F.
Vaccins anti-papillomavirus : avancées et perspectives.
In : Gaudelus J. *Vaccinologie.*
Paris : Doin, 2008 : 358-69.
- Lydie N, Léon C.
Sexualité, IST et dépistage du VIH.
In : *Baromètre santé 2005.* Premiers résultats.
Saint-Denis : Inpes, 2006 : 93-101.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.*
Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.
N Engl J Med 2003 ; 348 : 518-27.
- Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R.
Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie.
Bull Epidemiol Hebd 2002 ; 19 : 81-3.
http://www.invs.sante.fr/beh/2002/19/beh_19_2002.pdf