



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI  
**Office fédéral de la santé publique OFSP**

Édition du 22 octobre 2018

Semaine

# OFSP-Bulletin 43/2018

Magazine d'information pour professionnels de la santé et pour les médias

**Vaccination contre les HPV : recommandations de l'OFSP et de la CFV concernant le nouveau vaccin Gardasil 9®, p. 10**

**[www.anresis.ch](http://www.anresis.ch) : Déclarations de micro-organismes multirésistants en Suisse, p. 22**

**Professions de la santé : le Conseil fédéral formule des exigences uniformes, p. 26**

# Impressum

## ÉDITEUR

Office fédéral de la santé publique  
CH-3003 Berne (Suisse)  
[www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)

## RÉDACTION

Office fédéral de la santé publique  
CH-3003 Berne  
Téléphone 058 463 87 79  
[drucksachen-bulletin@bag.admin.ch](mailto:drucksachen-bulletin@bag.admin.ch)

## IMPRESSION

Stämpfli AG  
Wölflistrasse 1  
CH-3001 Berne  
Téléphone 031 300 66 66

## ABONNEMENTS, CHANGEMENTS D'ADRESSE

OFCL, Diffusion publications  
CH-3003 Berne  
Téléphone 058 465 5050  
Fax 058 465 50 58  
[verkauf.zivil@bbl.admin.ch](mailto:verkauf.zivil@bbl.admin.ch)

ISSN 1420-4266

## DISCLAIMER

Le bulletin de l'OFSP est une revue spécialisée hebdomadaire, en français et en allemand, qui s'adresse aux professionnels de la santé, aux médias et aux milieux intéressés. Ce périodique publie les derniers chiffres en matière de santé ainsi que des informations importantes de l'OFSP.

Abonnez-vous pour recevoir la version électronique du bulletin :  
[www.bag.admin.ch/ofsp-bulletin](http://www.bag.admin.ch/ofsp-bulletin)

# Sommaire

Déclarations des maladies infectieuses	4
Statistique Sentinella	6
Rapport hebdomadaire des affections grippales	6
Vaccination contre les HPV : recommandations de l'OFSP et de la CFV concernant le nouveau vaccin Gardasil 9®	10
www.anresis.ch : Déclarations de micro-organismes multirésistants en Suisse	22
Le Conseil fédéral accepte de prolonger temporairement la limitation du nombre de médecins	24
Professions de la santé : le Conseil fédéral formule des exigences uniformes	26
Vol d'ordonnances	27

# Déclarations des maladies infectieuses

## Situation à la fin de la 41<sup>e</sup> semaine (16.10.2018)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Déclarations des médecins et des laboratoires selon l'ordonnance sur la déclaration. Sont exclus les cas de personnes domiciliées en dehors de la Suisse et de la principauté du Liechtenstein. Données provisoires selon la date de la déclaration. Les chiffres écrits en gris correspondent aux données annualisées : cas/an et 100 000 habitants (population résidente selon Annuaire statistique de la Suisse). Les incidences annualisées permettent de comparer les différentes périodes.

<sup>b</sup> Voir surveillance de l'influenza dans le système de déclaration Sentinella [www.bag.admin.ch/rapport-grippe](http://www.bag.admin.ch/rapport-grippe).

<sup>c</sup> N'inclut pas les cas de rubéole materno-fœtale.

<sup>d</sup> Femmes enceintes et nouveau-nés.

<sup>e</sup> La définition de cas a été modifiée. Les chiffres ne sont par conséquent pas comparables avec ceux des bulletins plus anciens.

<sup>f</sup> Inclut les cas de diphtérie cutanée et respiratoire, actuellement il y a seulement des cas de diphtérie cutanée.

### Maladies infectieuses:

#### Situation à la fin de la 41<sup>e</sup> semaine (16.10.2018)<sup>a</sup>

	Semaine 41			Dernières 4 semaines			Dernières 52 semaines			Depuis début année		
	2018	2017	2016	2018	2017	2016	2018	2017	2016	2018	2017	2016
<b>Transmission respiratoire</b>												
<b>Haemophilus influenzae: maladie invasive</b>	2 1.20	3 1.80	3 1.80	7 1.10	7 1.10	9 1.40	129 1.50	113 1.30	109 1.30	103 1.50	86 1.30	91 1.40
<b>Infection à virus influenza, types et sous-types saisonniers<sup>b</sup></b>	4 2.40	4 2.40	1 0.60	13 2.00	13 2.00	12 1.80	15026 176.30	9472 111.20	3695 43.70	13658 203.30	7731 115.10	3569 53.50
<b>Légionellose</b>	13 7.90	14 8.50	5 3.10	50 7.60	58 8.80	47 7.20	549 6.40	464 5.40	375 4.40	458 6.80	399 5.90	300 4.50
<b>Méningocoques: maladie invasive</b>	1 0.60		1 0.60	2 0.30	2 0.30	4 0.60	57 0.70	56 0.70	50 0.60	52 0.80	50 0.70	44 0.70
<b>Pneumocoques: maladie invasive</b>	18 11.00	15 9.20	17 10.40	50 7.60	55 8.40	54 8.30	980 11.50	960 11.30	835 9.90	772 11.50	735 10.90	614 9.20
<b>Rougeole</b>	2 1.20	2 1.20		2 0.30	9 1.40	2 0.30	40 0.50	117 1.40	47 0.60	34 0.50	99 1.50	47 0.70
<b>Rubéole<sup>c</sup></b>							2 0.02	1 0.01		2 0.03	1 0.01	
<b>Rubéole, materno-fœtale<sup>d</sup></b>												
<b>Tuberculose</b>	4 2.40	6 3.70	21 12.90	27 4.10	44 6.70	51 7.80	529 6.20	566 6.60	589 7.00	435 6.50	440 6.60	485 7.30
<b>Transmission féco-orale</b>												
<b>Campylobactériose<sup>e</sup></b>	89 54.30	129 78.70	144 88.50	568 86.60	582 88.80	669 102.80	7316 85.80	7340 86.10	8115 96.00	5986 89.10	5866 87.30	6613 99.20
<b>Hépatite A</b>	3 1.80	7 4.30	1 0.60	6 0.90	11 1.70	5 0.80	92 1.10	98 1.20	41 0.50	68 1.00	90 1.30	33 0.50
<b>Hépatite E</b>	1 0.60			6 0.90			47 0.60			47 0.70		
<b>Infection à E. coli entérohémorragique</b>	22 13.40	13 7.90	2 1.20	92 14.00	75 11.40	42 6.50	785 9.20	661 7.80	451 5.30	662 9.80	575 8.60	385 5.80
<b>Listériose</b>	1 0.60			4 0.60			2 0.30	53 0.60	43 0.50	56 0.70	46 0.70	37 0.60
<b>Salmonellose, S. typhi/paratyphi</b>				1 0.20	2 0.30	1 0.20	23 0.30	22 0.30	25 0.30	19 0.30	18 0.30	19 0.30
<b>Salmonellose, autres</b>	49 29.90	45 27.50	31 19.10	172 26.20	207 31.60	181 27.80	1496 17.60	1840 21.60	1504 17.80	1193 17.80	1529 22.80	1196 17.90
<b>Shigellose</b>	9 5.50		2 1.20	23 3.50	14 2.10	10 1.50	216 2.50	138 1.60	195 2.30	181 2.70	100 1.50	136 2.00

	Semaine 41			Dernières 4 semaines			Dernières 52 semaines			Depuis début année		
	2018	2017	2016	2018	2017	2016	2018	2017	2016	2018	2017	2016
<b>Transmission par du sang ou sexuelle</b>												
Chlamydirose	148 90.30	207 126.30	181 111.30	839 128.00	937 142.90	859 132.00	11073 129.90	11084 130.10	10959 129.60	8760 130.40	8791 130.80	8692 130.40
Gonorrhée	33 20.10	38 23.20	44 27.00	195 29.80	204 31.10	178 27.40	2608 30.60	2455 28.80	2383 28.20	2121 31.60	1970 29.30	1941 29.10
Hépatite B, aiguë		1 0.60	2 1.20	1 0.20	4 0.60	4 0.60	37 0.40	33 0.40	38 0.40	23 0.30	21 0.30	32 0.50
Hépatite B, total déclarations	12	13	38	70	110	133	1244	1207	1477	963	917	1159
Hépatite C, aiguë		2 1.20	1 0.60	1 0.20	2 0.30	1 0.20	27 0.30	38 0.40	50 0.60	19 0.30	32 0.50	37 0.60
Hépatite C, total déclarations	11	36	26	92	110	115	1347	1403	1515	1056	1102	1215
Infection à VIH	5 3.00	12 7.30	34 20.90	32 4.90	42 6.40	52 8.00	412 4.80	485 5.70	514 6.10	327 4.90	381 5.70	440 6.60
Sida		2 1.20	1 0.60	4 0.60	7 1.10	2 0.30	67 0.80	88 1.00	70 0.80	58 0.90	73 1.10	56 0.80
Syphilis	4 2.40	17 10.40	16 9.80	111 16.90	92 14.00	72 11.10	1283 15.10	1180 13.80	985 11.60	1054 15.70	921 13.70	793 11.90
<b>Zoonoses et autres maladies transmises par des vecteurs</b>												
Brucellose	1 0.60		1 0.60	1 0.20		2 0.30	7 0.08	9 0.10	6 0.07	6 0.09	8 0.10	6 0.09
Chikungunya		1 0.60	1 0.60	1 0.20	2 0.30	4 0.60	3 0.04	20 0.20	37 0.40	3 0.04	18 0.30	31 0.50
Dengue		3 1.80	4 2.50	5 0.80	9 1.40	13 2.00	153 1.80	163 1.90	202 2.40	122 1.80	124 1.80	162 2.40
Encéphalite à tiques	8 4.90	4 2.40	2 1.20	21 3.20	20 3.00	16 2.50	392 4.60	237 2.80	210 2.50	344 5.10	221 3.30	186 2.80
<b>Fièvre du Nil occidental</b>												
Fièvre jaune							1 0.01			1 0.01		
Fièvre Q				1 0.20		4 0.60	53 0.60	33 0.40	49 0.60	42 0.60	28 0.40	43 0.60
Infection à Hantavirus					1 0.20		1 0.01	3 0.04	1 0.01	1 0.01	1 0.01	1 0.01
Infection à virus Zika						3 0.50	12 0.10	11 0.10	51 0.60	4 0.06	8 0.10	51 0.80
Paludisme	7 4.30	7 4.30	7 4.30	29 4.40	20 3.00	25 3.80	297 3.50	336 3.90	364 4.30	246 3.70	289 4.30	268 4.00
Trichinellose							1 0.01					
Tularémie		5 3.00		2 0.30	15 2.30	8 1.20	132 1.60	104 1.20	59 0.70	92 1.40	91 1.40	44 0.70
<b>Autres déclarations</b>												
Botulisme								3 0.04	1 0.01		2 0.03	1 0.01
Diphthérie <sup>f</sup>				2 0.30			3 0.04	4 0.05	5 0.06	3 0.04	2 0.03	4 0.06
Maladie de Creutzfeldt-Jakob				1 0.20		2 0.30	17 0.20	15 0.20	18 0.20	12 0.20	13 0.20	12 0.20
Tétanos												

# Statistique Sentinella

Données provisoires

Sentinella :

Déclarations (N) des dernières 4 semaines jusqu'au 12.10.2018 et incidence pour 1000 consultations (N/10<sup>3</sup>)  
Enquête facultative auprès de médecins praticiens (généralistes, internistes et pédiatres)

Semaine	38		39		40		41		Moyenne de 4 semaines	
	N	N/10 <sup>3</sup>	N	N/10 <sup>3</sup>	N	N/10 <sup>3</sup>	N	N/10 <sup>3</sup>	N	N/10 <sup>3</sup>
Suspicion d'influenza	12	1.0	10	0.9	16	1.6	8	1.0	11.5	1.1
Oreillons	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coqueluche	6	0.5	1	0.1	0	0	4	0.5	2.8	0.3
Piqûre de tiques	11	0.9	4	0.3	6	0.6	10	1.3	7.8	0.8
Borréliose de Lyme	5	0.4	7	0.6	6	0.6	4	0.5	5.5	0.5
Herpès zoster	8	0.7	8	0.7	7	0.7	8	1.0	7.8	0.8
Néuralgies post-zostériennes	2	0.2	1	0.1	2	0.2	3	0.4	2	0.2
Médecins déclarants	151		140		127		105		130.8	

## Rapport hebdomadaire des affections grippales

Sous nos latitudes, les affections grippales surviennent de façon saisonnière. Jusqu'à présent, une vague de grippe est observée chaque hiver. D'une année à l'autre, l'intensité, la durée, les souches virales et les répercussions sur la population varient. Afin d'informer la population et les médecins en temps voulu de la vague de la grippe et de la couverture de la grippe par le vaccin, l'OFSP publie d'octobre à avril un rapport hebdomadaire avec une évaluation des risques.

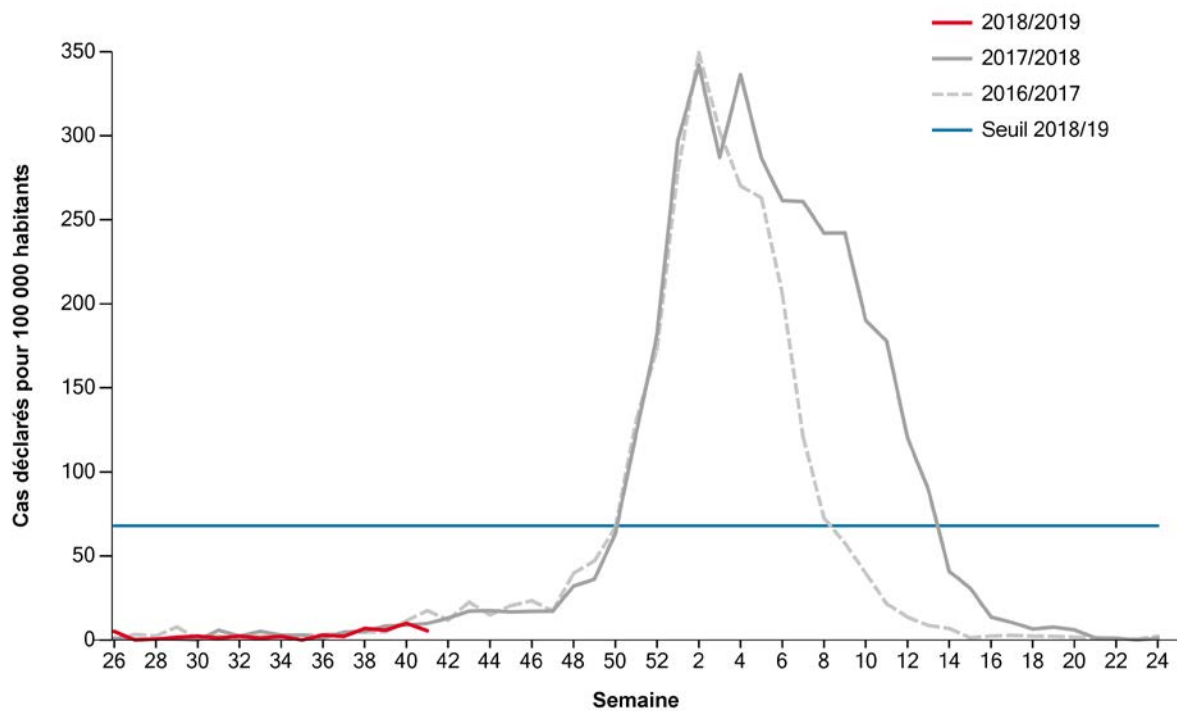
### Semaine 41/2018

La propagation des affections grippales en Suisse est actuellement indétectable. Durant la semaine 41, 105 médecins du système de surveillance Sentinella ont rapporté 1,0 cas d'affections grippales pour 1000 consultations. Extrapolé à l'en-

semble de la population, ce taux correspond à une incidence de 5 consultations dues à une affection grippale pour 100 000 habitants.

Le seuil épidémique saisonnier de 68 cas d'affections grippales pour 100 000 habitants n'a pas été atteint (Figure 1).

Figure 1  
Nombre de consultations hebdomadaires dues à une affection grippale, extrapolé pour 100 000 habitants



L'incidence était basse dans l'ensemble des classes d'âge (Tableau 1). La propagation de la grippe n'est détectable dans aucune des régions Sentinella (Figure 2, Encadré). Les différences liées à l'âge ou à la région sont indétectables en début de saison.

Durant la semaine 41, le Centre National de Référence de l'Influenza (CNRI) n'a mis en évidence aucun virus Influenza des 5 échantillons analysés dans le cadre du système de surveillance Sentinella.

Tableau 1:  
Incidence en fonction de l'âge durant la semaine 41/2018

	Consultations dues à une affection grippale pour 100 000 habitants	Tendance
<b>Incidence par âge</b>		
0-4 ans	0	-
5-14 ans	0	-
15-29 ans	12	-
30-64 ans	8	-
≥65 ans	0	-
<b>Suisse</b>	<b>5</b>	<b>-</b>

Tableau 2:

### Virus Influenza circulant en Suisse

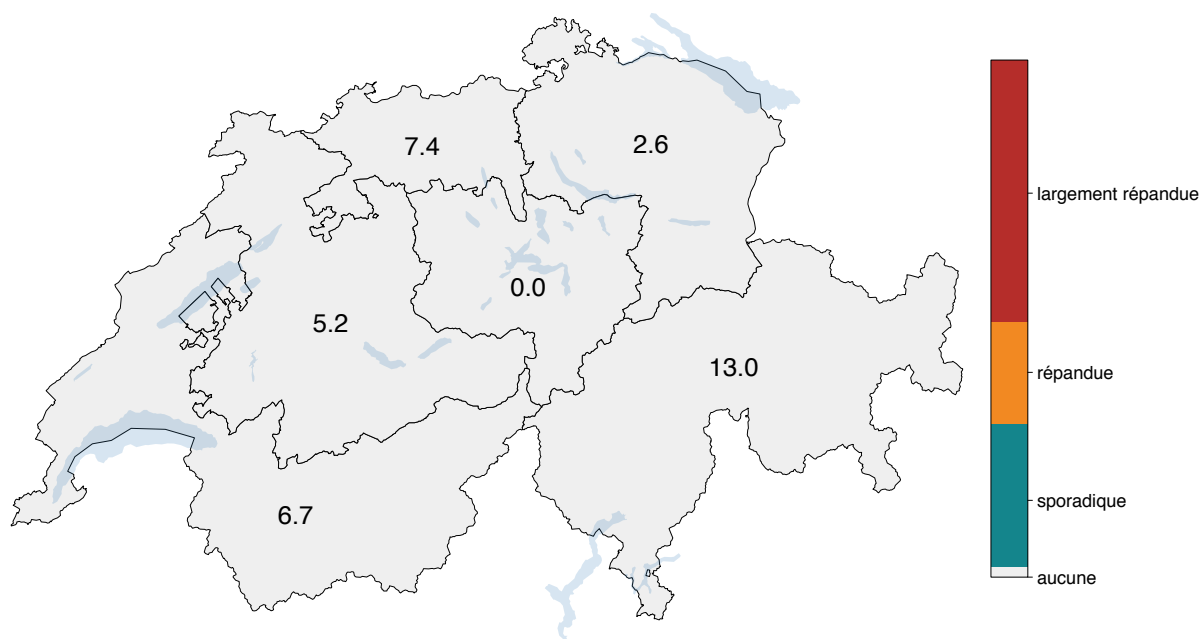
Fréquence des types et sous-types d'Influenza isolés durant la semaine actuelle et les semaines cumulées, et couverture par les vaccins 2018/19

	Semaine 41/2018	Semaines cumulées 2018/19	
	Fréquence des virus	Fréquence des virus	Couverture par les vaccins
			▲ ■
Part d'échantillons positifs	0%	0%	- -
Nombre d'échantillons testés	5	13	- -
B Victoria	-	-	- -
B Yamagata	-	-	- -
B non sous-typé	-	-	- -
A(H3N2)	-	-	- -
A(H1N1)pdm09	-	-	- -
A non sous-typé	-	-	- -

▲ Couvert par le vaccin trivalent 2018/19

■ Couvert par le vaccin quadrivalent 2018/19

Figure 2  
Incidence pour 100 000 habitants et propagation par région Sentinella durant la semaine 41/2018



Région 1 (GE, NE, VD, VS), Région 2 (BE, FR, JU), Région 3 (AG, BL, BS, SO), Région 4 (LU, NW, OW, SZ, UR, ZG), Région 5 (AI, AR, GL, SG, SH, TG, ZH), Région 6 (GR, TI). Gris: aucune propagation, bleu: propagation sporadique, orange: propagation répandue, rouge: propagation largement répandue.

### Situation internationale

En Europe, on a généralement observé une activité grippale basse [1]. De même, l'Amérique du Nord et l'Asie ont enregistré une activité basse, au niveau intersaisonnier [2–5].

Dans les régions tempérées de l'hémisphère sud, différents virus Influenza ont circulé simultanément pendant la saison grippale 2018. En Afrique du Sud, les virus Influenza A(H1N1) pdm09 prédominaient, suivis par les virus Influenza B en fin de saison. L'Australie et la Nouvelle-Zélande ont enregistré une épidémie de faible ampleur, avec principalement des virus Influenza A(H1N1)pdm09 [6]. Par contre, en Amérique du Sud, les virus Influenza A(H3N2) prédominaient [7].

La majorité des virus Influenza A(H1N1) et Influenza B Victoria ayant circulé dans l'hémisphère sud sont couverts par le vaccin trivalent contre la grippe saisonnière 2018/19 recommandé pour l'hémisphère nord. De même, les virus Influenza B Yamagata sont couverts par le vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière 2018/19 [8]. Par contre, la majorité des virus Influenza A(H3N2) ont évolué antigéniquement, montrant une couverture réduite par les vaccins contre la grippe 2018 de l'hémisphère sud [9]. Pour cette raison, le virus Influenza A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 a été remplacé par Influenza A/Switzerland/8060/2017 dans la recommandation de l'OMS pour la composition du vaccin de l'hémisphère sud 2019 [10].

### Contact

Office fédéral de la santé publique  
Unité de direction Santé publique  
Division Maladies transmissibles  
Téléphone 058 463 87 06  
E-mail [epi@bag.admin.ch](mailto:epi@bag.admin.ch)

### Pour les médias

Téléphone 058 462 95 05  
E-mail [media@bag.admin.ch](mailto:media@bag.admin.ch)



## GLOSSAIRE

- Incidence :** Nombre de consultations pour affections grippales pour 100 000 habitants par semaine.
- Intensité :** Comparaison de l'incidence actuelle avec l'incidence historique. L'intensité est fournie seulement pendant l'épidémie. Elle se subdivise en quatre catégories : basse, moyenne, élevée et très élevée.
- Propagation :** La propagation se base :
- sur la proportion des médecins Sentinella qui ont déclaré des cas d'affections grippales et
  - sur la mise en évidence de virus Influenza au CNRI dans les échantillons prélevés par les médecins Sentinella.
- Elle est classée dans les catégories suivantes : aucune, sporadique, répandue, largement répandue.
- Seuil épidémique :** Niveau de l'incidence à partir duquel la saison de la grippe se situe dans sa phase épidémique. Il est basé sur les données des dix saisons précédentes. Le seuil épidémique se situe à 68 cas d'affections grippales pour 100 000 habitants pour la saison 2018/19.
- Tendance :** Comparaison du niveau d'intensité de la semaine actuelle à celui des deux semaines précédentes. La tendance n'est fournie qu'après le dépassement du seuil épidémique et se subdivise en trois catégories : ascendante, descendante et constante.

### Références

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal Influenza – Latest surveillance data <http://flunewseurope.org/> (accessed on 16.10.2018).
2. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> (accessed on 16.10.2018).
3. Canada Rapports hebdomadaires d'influenza. <http://www.canadiensensante.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/disease-maladie/flu-grippe/surveillance/fluwatch-reports-rapports-surveillance-influenza-fra.php> (accessed on 16.10.2018).
4. Japan NIID Surveillance report influenza. <http://www.nih.go.jp/niid/en/influenza-e.html> (accessed on 16.10.2018).
5. China National Influenza Center weekly reports. <http://www.chinaivdc.cn/cnic/> (accessed on 16.10.2018).
6. World Health Organisation (WHO) Influenza update – 325 [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/latest\\_update\\_GIP\\_surveillance/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/) (accessed on 16.10.2018).
7. Australian Influenza Surveillance Report and Activity Updates – 2018 <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ozflu-surveil-no09-18.htm> (accessed on 16.10.2018).
8. World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017–18 northern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018\\_19\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/) (accessed on 10.10.2017).
9. World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018 southern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018\\_south/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_south/en/) (accessed on 16.10.2018).
10. World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019 southern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019\\_south/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_south/en/) (accessed on 16.10.2018).

## La surveillance sentinella de la grippe en Suisse

L'évaluation épidémiologique de la grippe saisonnière est basée :

- sur les déclarations hebdomadaires des affections grippales transmises par les médecins Sentinella ;
- sur les frottis nasopharyngés envoyés pour analyse au Centre National de Référence de l'Influenza (CNRI) à Genève ;
- sur tous les sous-types d'Influenza soumis à la déclaration obligatoire, confirmés par les laboratoires.

Les typages effectués par le CNRI en collaboration avec le système de déclaration Sentinella permettent une description en continu des virus grippaux circulant en Suisse.

Ce n'est que grâce à la précieuse collaboration des médecins Sentinella que la surveillance de la grippe en Suisse est possible. Elle est d'une grande utilité pour tous les autres médecins, de même que pour la population en Suisse. Nous tenons donc ici à exprimer nos plus vifs remerciements à tous les médecins Sentinella !

## 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<sup>e</sup> au 36<sup>e</sup> mois, puis atteignaient un plateau jusqu'au 42<sup>e</sup> mois. La majorité des participantes restaient séropositives jusqu'au 60<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 820 µg, Boostrix Polio<sup>®</sup> 500 µg, Cervarix<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> qu'avec le Gardasil<sup>®</sup> (*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<sup>®</sup> [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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> que le Gardasil 9<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> peut, comme le Gardasil<sup>®</sup> précédemment, être administré en même temps qu'un vaccin contre l'hépatite B.

#### AUTORISATION DU VACCIN PAR D'AUTRES AUTORITÉS

Le Gardasil 9<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> a déjà totalement remplacé le Gardasil<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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/](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](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](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](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*

## Vaccinazione contro gli HPV: Raccomandazioni dell'UFSP e della CFV sul nuovo vaccino Gardasil 9®

Da alcuni anni esiste un nuovo vaccino contro HPV (Gardasil 9®) che, in confronto ai vecchi vaccini Gardasil® (protezione contro gli HPV di tipo 6, 11, 16 e 18) e Cervarix® (protezione contro gli HPV di tipo 16 e 18), protegge in più contro cinque altri tipi di HPV oncogeni: 31, 33, 45, 52 e 58. Secondo le nostre fonti, il vaccino sarà disponibile a breve sul mercato svizzero. L'ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la commissione federale per le vaccinazioni (CFV) raccomandano di utilizzare il Gardasil 9® il prima possibile poiché presenta un'efficacia specifica del 20–30 % più elevata, nonostante un leggero aumento delle reazioni indesiderate locali minime e moderate. Tranne questo cambiamento di prodotto, le raccomandazioni rimangono invariate. L'introduzione del Gardasil 9® nei programmi cantonali è in preparazione.

### CONTESTO

Nella donna e nell'uomo, i papillomavirus umani (HPV), trasmessi per via sessuale, sono all'origine di diverse patologie, in particolare di cancro della regione anogenitale e di verruche genitali. Citiamo qui in particolare il cancro del collo dell'utero che figura tra i tumori più frequenti nelle donne in tutto il mondo e che è dovuto a un'infezione da HPV in quasi il 100 % dei casi. In Svizzera, il cancro del collo dell'utero è il quinto tumore più frequente nelle donne tra 20 e 49 anni [1].

Gli HPV giocano inoltre un ruolo in una più o meno grande percentuale di tumori, che vanno dal 10 al 90 % a seconda dei tipi di tumori [2]. Più del 70 % dei tumori dovuti agli HPV sono causati dai tipi di HPV contro i quali ci si può proteggere con la vaccinazione. Alcuni gruppi a rischio, come le persone con un deficit immunitario e gli uomini che hanno dei rapporti sessuali con uomini (HSH), hanno un rischio aumentato di contrarre queste malattie. Studi internazionali hanno mostrato un aumento, nel corso degli anni, dei tumori dovuti agli HPV sia negli uomini sia nelle donne, con una ripartizione per sesso delle persone colpite che varia a seconda dei

tipi di tumore. Le verruche genitali toccano i due sessi in maniera quasi identica; se queste malattie sono benigne, sono però molto frequenti e associate a dei costi elevati e a una importante riduzione della qualità di vita [3]. Nel complesso, le donne sono tuttavia più colpite rispetto agli uomini dalle malattie correlate agli HPV a causa dell'elevato carico di morbidità rappresentato dalle lesioni precancerose e dai tumori del collo dell'utero [4, 5].

In Svizzera, il vaccino contro gli HPV ha ricevuto l'autorizzazione di immissione sul mercato in novembre 2006 e la vaccinazione raccomandata dall'UFSP e dalla CFV per la prevenzione contro il cancro del collo dell'utero è stata introdotta in giugno 2007 [6]. Le ragazze dagli 11 ai 14 anni costituiscono il principale gruppo bersaglio per la vaccinazione contro gli HPV (vaccinazione raccomandata di base, schema a due dosi). L'UFSP e la CFV raccomandano inoltre la vaccinazione delle adolescenti dai 15 ai 19 anni (vaccinazione di recupero), come pure quella degli adolescenti e degli uomini tra gli 11 e i 26 anni e delle donne tra i 20 e i 26 anni (vaccinazione complementare, schema a tre dosi) [7]. I livelli di raccomandazioni si basano, tra

le altre cose, sul peso delle patologie rispettivamente sull'utilità della vaccinazione per i diversi gruppi bersaglio.

Finora, erano disponibili due vaccini, uno che protegge contro i tipi di HPV oncogeni 16 e 18 (bivalente, Cervarix®) e l'altro che, in più, protegge contro i tipi 6 e 11, suscettibili di provocare delle verruche genitali (quadrivalente, Gardasil®). I due vaccini erano già molto efficaci e molto sicuri [8]. La vaccinazione dei gruppi menzionati in precedenza è rimborsata dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOC) quando è prescritta nell'ambito dei programmi cantonali. Le condizioni di presa a carico dei costi da parte dell'AOC sono definite nell'Ordinanza sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (OPre, RS 832.112.31, art. 12a, lett. k, stato ottobre 2018) [9].

Il vaccino Gardasil 9® ha ricevuto un'autorizzazione di immissione sul mercato svizzero nel 2016, per uno schema a 3 dosi. Protegge contro 5 tipi di HPV oncogeni in più del Gardasil® (tipi 6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52, e 58). [10]. Come con i vecchi vaccini, lo schema a due dosi è pure autorizzato da agosto



Figure 1:  
**Composizione del Gardasil® e del Gardasil 9®, quantità d'antigeni e di adiuvanti [11]**

Tipo HPV	Quantità d'antigeni (proteina 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

Cloruro di sodio, L-istidina, polisorbato 80, borato di sodio, solfato d'idrossifosfato d'alluminio amorfo (0,5 mg Al Gardasil 9® / 0,225 mg Al Gardasil®), acqua (0,5 ml sospensione per dose)

2017 per le persone di meno di 15 anni (se la prima dose è stata somministrata prima del loro 15° compleanno). Oltre a quantità leggermente maggiori di antigeni, il nuovo vaccino contiene una percentuale leggermente superiore di adiuvante (figura 1).

#### **PESO DELLA MALATTIA DEI NUOVI TIPI DI HPV (31, 33, 45, 52 E 58) COPERTI DAL VACCINO IN RAPPORTO ALLE LESIONI PRECANCEROSE E AL CANCRO DEL COLLO DELL'UTERO**

Si sa che gli HPV oncogeni di tipo 16 e 18, coperti dai vecchi vaccini, sono responsabili del 50 % delle lesioni intraepiteliali di grado 2 (CIN) e del 70 % dei cancri del collo dell'utero. Diversi studi hanno cercato di determinare la percentuale supplementare di lesioni CIN3 di cui sono responsabili i cinque nuovi tipi oncogeni di HPV integrati al vaccino [12–14]. Hanno concluso che potevano essere all'origine del 25–30 % delle lesioni, con piccole variazioni a seconda del tipo di tessuto, della regione e dell'età. Joura et al. hanno mostrato che, nei casi di CIN3, la percentuale di infezioni potenzialmente evitabili dal vaccino passava dal 62 % con il quadrivalente al 95 % con il nonavalente [15].

Studi internazionali eseguiti su oltre 100 000 pazienti hanno cercato di de-

terminare il ruolo dei differenti tipi di HPV nello sviluppo delle CIN3 e dei cancri del collo invasivi, in Europa e nei paesi industrializzati. Hanno concluso che i sette tipi oncogeni coperti dal vaccino nonavalente figurano tra i 10 principali tipi che inducono tali lesioni [16, 17]. Tuttavia, con 50–60 % delle lesioni CIN3 e 60–70 % dei cancri invasivi, l'HPV-16 rimane il tipo più frequente.

In Svizzera, lo studio CIN3+plus fornisce dei dati sulla prevalenza dei differenti tipi nelle lesioni precancerose di alto grado e nel cancro del collo dell'utero (CIN 3+) [18]: la distribuzione dei tipi di HPV nelle lesioni CIN3 corrispondeva ai dati internazionali, in un ordine leggermente diverso.

Così, nel collettivo dello studio CIN3+plus, 687 dei 768 casi ritenuti (90 %) potrebbero essere evitati grazie al vaccino nonavalente (con un'ipotesi di efficacia del 100 % e un tasso di copertura del 70 %), contro solamente 475 casi (62 %) con il vaccino quadrivalente.

L'Istituto nazionale per l'epidemiologia e la registrazione del cancro (NICER) [1] recensisce i casi dichiarati in tutta la Svizzera. Se si prende come base una distribuzione dei tipi di HPV identica a quella dello studio CIN3+plus, 1530 dei

2442 casi di CIN3 possono essere evitati dal vaccino nonavalente, contro 1058 con il quadrivalente (dati del 2013, comunicazione personale del NICER).

Secondo ampi studi internazionali, si parte dal principio che il vaccino nonavalente potrebbe prevenire, nel mondo, fino al 90 % dei cancri del collo invasivi, come pure altre patologie associate agli HPV, come le lesioni precancerose e le verruche genitali [12, 3, 19]. Sono state anche pubblicate delle indicazioni per quanto riguarda la copertura di altri tumori associati agli HPV da parte del vaccino nonavalente [2].

#### **PROPRIETÀ DEL VACCINO (IMMUNOGENICITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA)**

##### **Efficacia e immunogenicità**

###### *Schema a tre dosi*

Per ragioni etiche, gli studi hanno paragonato l'efficacia del vaccino nonavalente a quella del vaccino quadrivalente e non a un placebo. Poiché il vaccino quadrivalente è già molto efficace, è quasi impossibile far emergere le differenze su un punto o un altro, perché, per poterlo fare, gli studi dovrebbero coinvolgere un numero molto elevato di partecipanti.

Uno studio randomizzato ha analizzato, su una coorte di più di 14 000 donne e durante quattro anni, l'efficacia del vaccino nonavalente sulle lesioni precancerose di alto grado (CIN 2 + CIN3) e sulle infezioni persistenti del collo dell'utero [20]. Le donne, di età compresa tra 16 e 26 anni, avevano ricevuto tre dosi di vaccino. Nelle donne del gruppo per protocollo (uno dei criteri era che non fossero ancora state infettate dai tipi vaccinali di HPV), è stato possibile evitare più del 96 % delle lesioni precancerose di alto grado, dei cancri del collo e delle infezioni persistenti almeno sei mesi, dovuti ai nove nuovi tipi vaccinali; peraltro, l'efficacia contro gli HPV di tipo 16 e 18 (vecchi) era equivalente a quella del vaccino quadrivalente. Queste cifre sono state confermate da un follow-up fino a sei anni [19]. Lo studio ha pure analizzato gli effetti sulle anomalie citologiche e sui successivi interventi chirurgici. Per i cinque tipi vaccinali supplementari, una riduzione significativa del

numero di interventi sul collo nelle donne vaccinate con il vaccino nonavalente è stata osservata. Un follow-up a lungo termine (10 anni) è in corso.

L'immunogenicità del vaccino nonavalente in confronto con il quadrivalente è stata studiata in differenti gruppi d'età e nei due sessi, sia per lo schema a tre dosi sia per quello a due dosi: per le donne [20] come per gli uomini (16–26 anni) [21] e le ragazze (9–15 anni) [22], gli studi randomizzati hanno mostrato che un mese dopo la terza dose, il titolo di anticorpi e la sierconversione erano paragonabili con i due vaccini per i vecchi tipi vaccinali di HPV. La sierconversione era vicina al 100 % anche per i nuovi tipi vaccinali. Lo studio di follow-up menzionato qui sopra (di una durata che andava fino a 60 mesi) ha mostrato che gli anticorpi diminuivano dal 7° al 36° mese, poi raggiungevano un plateau fino al 42° mese. La maggior parte delle partecipanti restava sieropositiva fino al 60° mese per i tipi di HPV contenuti nel vaccino nonavalente (77,5–100 %). Per i vecchi tipi vaccinali, i titoli d'anticorpi non erano inferiori a quelli ottenuti con il vaccino quadrivalente (studio di non-inferiorità fino al 42° mese) [19].

La sierconversione osservata nelle ragazze e nei ragazzi era simile (100 %) a quella osservata nelle donne per tutti i tipi di HPV contenuti nel vaccino nonavalente [23]. Il confronto tra questi gruppi bersaglio ha mostrato che la risposta immunitaria era migliore quando la vaccinazione era precoce [24].

Uno studio ha esaminato l'immunogenicità nelle donne e negli uomini, con una distinzione tra uomini eterosessuali (HH) e HSH [25]. La sierconversione un mese dopo la terza dose del vaccino era del 100 % per tutti i tipi vaccinali nei tre gruppi. In base al disegno dello studio, la risposta immunitaria (media geometrica dei titoli, MGT) era più debole negli HSH che negli HH e nelle donne. Tuttavia, questi confronti sono relativizzati da diversi fattori: lo studio non era concepito all'origine per questa analisi, ciò che indebolisce la potenza statistica del confronto, e il numero di HSH partecipanti era nettamente più basso (30 % circa

degli altri due gruppi). Uno studio di efficacia randomizzato del vaccino quadrivalente ha pure riscontrato dei titoli anticorpali più deboli negli HSH che negli HH, nonostante una comprovata efficacia contro le lesioni genitali associate agli HPV, in particolare le verruche genitali [26]. Per contro, il tasso di sierconversione era più debole negli HSH che negli HH con il vaccino quadrivalente mentre era paragonabile con il nonavalente. Tuttavia, poiché non è ancora chiaro se esiste una correlazione tra il valore soglia per il titolo anticorpale e la protezione contro l'infezione, il livello relativo dei titoli anticorpali è difficile da valutare dal punto di vista della protezione. Alcuni modelli esplicativi presuppongono che gli HSH siano esposti più precocemente degli altri gruppi agli HPV, ciò che potrebbe modificare la risposta immunitaria ai tipi di HPV correlati (in particolare vaccinali) [25, 27].

#### Schema a due dosi

L'immunogenicità dello schema a due dosi è stata oggetto di studi randomizzati in ragazze e ragazzi dai 9 ai 14 anni, con differenti intervalli per la somministrazione delle dosi, in confronto allo schema a tre dosi [28]. Un mese dopo l'ultima dose, la sierconversione e i titoli anticorpali di uno schema a due dosi separate da 6 o 12 mesi erano comparabili a quelli di uno schema a tre dosi nelle donne. Lo studio ha parimenti dimostrato che (1) la risposta immunitaria era più alta nei soggetti vaccinati più giovani e (2) che aumentava parallelamente all'intervallo tra le dosi.

#### Sicurezza

Gli studi effettuati sull'efficacia del Gardasil 9® hanno anche rilevato dei dati sulla sicurezza del nuovo vaccino. Gli effetti indesiderati, piuttosto benigni, si sono verificati principalmente nel sito di iniezione, come quelli causati dal vaccino quadrivalente. Queste reazioni locali sono un po' più frequenti con il vaccino nonavalente che con il quadrivalente e variano in funzione della popolazione studiata (67–92 % contro 72–88 %) [20–23, 25]: gli effetti indesiderati locali erano un po' più frequenti nelle donne che nelle ragazze e nei ragazzi (85,4 % contro 81,9 % e 72,8 % [23]), e più frequenti anche che negli uomini (84,1 %

contro 67,6 % [25]). Questa differenza si spiega verosimilmente dal fatto che la percentuale d'alluminio utilizzato come adiuvante è più alta, anche se è paragonabile a quella di altri vaccini somministrati nel bambino (Infanrix Hexa® 820 µg, BoostrixPolio® 500 µg, Cervarix® 500 µg). La somministrazione del vaccino nonavalente nelle donne che avevano già ricevuto il quadrivalente non ha provocato reazioni locali o sistemiche più violente [27].

Una meta-analisi che raggruppa i dati di 27465 donne riassume questi risultati. Gli arrossamenti e i dolori locali erano più frequenti con il Gardasil 9® che con il Gardasil® (odds ratio [OR] 1,29 [IC 95 % 1,21–1,36] e OR 1,72 [IC 95 % 1,62–1,82]). Non c'era differenza tra i due vaccini per quanto concerne le cefalee, le vertigini e l'astenia. Gli effetti indesiderati gravi correlati alla vaccinazione sono stati altrettanto rari che con il vaccino quadrivalente [29]. Secondo l'ultimo rapporto del Comitato consultivo mondiale della sicurezza vaccinale (GACVS) dell'OMS, la vaccinazione anti-HPV è considerata come sicura e nessun nesso di causalità ha potuto essere stabilito, in particolare con l'apparizione della sindrome di Guillain-Barré, dopo la somministrazione di 270 milioni di dosi nel mondo, lo svolgimento di numerosi studi internazionali sui potenziali rischi e l'esame dei dati disponibili [30].

#### PROTEZIONE CROCIATA

Diversi studi clinici sembrano indicare che i due vecchi vaccini conferiscono una certa protezione crociata in particolare contro l'HPV-31, ma anche contro il 33 e il 45, che sono anche specificamente coperti dalla Gardasil 9® [31–33]. Si stima che la protezione crociata sarebbe più alta con il vaccino bivalente rispetto al quadrivalente. Tuttavia, quando si considera l'efficacia rilevata sulla base dei dati epidemiologici, i risultati più recenti sono eterogenei: una revisione sistematica ha concluso che i due vecchi vaccini [34] hanno portato, nelle donne giovani, a una riduzione dell'HPV-31, ma non degli altri due tipi; un altro studio porta, per gli HPV di tipo 31, 33 e 45 riuniti, a una riduzione con i due vecchi vaccini [35], ma non conferma le presunte differenze tra loro.

D'altra parte, studi recenti condotti, in situazione reale, in Scozia e in Olanda (programmi di vaccinazione nazionali con il vaccino bivalente, tasso di copertura vaccinale del 90 % in Scozia, del 60 % in Olanda) concludono in un calo dei tipi non vaccinali, nelle coorti vaccinate, del 37 al 90 % su un periodo di 6–7 anni (Olanda: HPV di tipo 45, 35, 31 e 52; Scozia: HPV di tipo 31, 45 e 33) [36, 37].

### RACCOMANDAZIONE DELL'UFSP DELLA CFV

La CFV e l'UFSP raccomandano di passare al più presto al Gardasil 9<sup>®</sup>. L'obiettivo è che ogni persona sia protetta in maniera efficace almeno contro i papillomavirus di tipo 16 e 18, condizioni soddisfatte sia con il Gardasil<sup>®</sup> sia con il Gardasil 9<sup>®</sup>. Secondo il parere di esperti internazionali come pure le raccomandazioni dei CDC dell'ACIP, una vaccinazione iniziata con del Gardasil<sup>®</sup> e del Cervarix<sup>®</sup> può essere completata con il Gardasil 9<sup>®</sup> [38] (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html>). In principio, tutti i vaccini anti-HPV disponibili proteggono contro i principali tipi oncogeni, cioè i tipi 16 e 18. Conferiscono, secondo gli studi, una protezione crociata più o meno importante contro altri tipi di HPV ad alto rischio. Come già il Gardasil<sup>®</sup> precedentemente, anche il Gardasil 9<sup>®</sup> può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino contro l'epatite B.

### AUTORIZZAZIONE DEL VACCINO DA PARTE DI ALTRE AUTORITÀ

Il Gardasil 9<sup>®</sup> è autorizzato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti da dicembre 2014 per uno schema a tre dosi e da ottobre 2016 per uno schema a due dosi [39]. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha autorizzato lo schema a tre dosi in luglio 2015 e lo schema a due dosi in aprile 2016 [40]. Le due autorizzazioni riguardano, per gli uomini come per le donne, i cancri associati agli HPV, le lesioni precancerose e le verruche genitali; le patologie che toccano il collo uterino, la vagina, la vulva e l'ano vi sono citate esplicitamente. Le indicazioni previste nell'autorizzazione di Swissmedic comprendono attualmente le lesioni precancerose, il cancro del collo dell'utero, del-

la vulva e della vagina e le verruche genitali nella donna, come pure le verruche genitali negli uomini giovani e negli uomini eterosessuali [41]. Il Gardasil 9<sup>®</sup> ha già completamente sostituito il Gardasil<sup>®</sup> in alcuni paesi, per esempio negli Stati Uniti dal maggio 2017 e in Germania dall'agosto 2017.

### RACCOMANDAZIONI VACCINALI IN ALTRI PAESI

Le raccomandazioni vaccinali di diversi paesi corrispondono alle raccomandazioni attuali e previste in Svizzera: la Germania, l'Austria e gli Stati Uniti raccomandano, a partire dall'età di 15 anni, uno schema di vaccinazione a tre dosi a un intervallo di 0, 2 e 6 mesi e, prima (generalmente per i gruppi d'età 9–14 anni), uno schema a due dosi con un intervallo minimo di 5 o 6 mesi [42–46]

### CONCLUSIONE

La CFV e l'UFSP approvano il passaggio al Gardasil 9<sup>®</sup> per proteggere dalle malattie associate agli HPV, in ragione della comprovata uguaglianza con il vecchio vaccino, oltre a una maggiore protezione contro cinque altri tipi di HPV oncogeni e nonostante un aumento – minimo – degli effetti indesiderati, generalmente benigni. I dati di immunogenicità e l'esperienza acquisita con il vaccino quadrivalente permettono di concludere che l'efficacia del vaccino nonavalente nella donna può essere traspunta ad altri gruppi bersaglio. Il vaccino può così, potenzialmente, proteggere contro 20–30 % di malattie associate agli HPV supplementari, in particolare le lesioni precancerose e il cancro del collo dell'utero. Nel complesso, un alto tasso di copertura vaccinale è quindi in grado di proteggere la popolazione dal 90 % di queste malattie.

Non disponiamo ancora di dati sulla protezione a lungo termine, in particolare per lo schema vaccinale a due dosi e l'impatto epidemiologico sul terreno. Si può tuttavia ipotizzare che i risultati del vaccino quadrivalente siano applicabili.

In considerazione del carico di morbilità, dell'evoluzione delle malattie e delle caratteristiche del vaccino per quanto concerne l'efficacia e gli effetti indesiderati,

le raccomandazioni attuali, compresa la ripartizione tra vaccinazioni raccomandate di base e complementari, restano invariate.

## Bibliografia

1. <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/>. Consulté septembre 2017
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Stanley M. Vaccinate boys too. *Nature* 2012;488:S10.
6. 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.
7. 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.
8. Spaar A, Heininger U, Stronski Huwiler S, et al. Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher. *Ars Medici* 2017;24:1150–8.
9. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>. Consulté octobre 2018
10. <https://www.swissmedic.ch/zulassung-gen/00153/00189/00200/03495/index.html?lang=de>. Consulté septembre 2017
11. <https://compendium.ch/mpro/mnr/27673/html/de>. Consulté septembre 2017
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. [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
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28–e39.
24. 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.
25. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33:6892–6901.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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 octobre 2017
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Woestenbergh 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.
38. 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](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](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](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*

## www.anresis.ch :

# Déclarations de micro-organismes multirésistants en Suisse

**FQR-E. coli** Escherichia coli résistants aux fluoroquinolones, définis comme tous les E. coli de sensibilité intermédiaire ou résistants à la norfloxacine et/ou à la ciprofloxacine.

**ESCR-E. coli** Escherichia coli résistants aux céphalosporines à large spectre, définis comme E. coli de sensibilité intermédiaire ou résistants à au moins une des céphalosporines de troisième ou quatrième génération testées. En Europe, 85–100 % de ces ESCR-E. coli sont productrices de BLSE ( $\beta$ -Lactamases à Spectre Étendu).

**ESCR-KP** Klebsiella pneumoniae résistants aux céphalosporines à large spectre, définis comme K. pneumoniae de sensibilité intermédiaire ou résistants à au moins une des céphalosporines de troisième ou quatrième génération testées. En Europe 85–100 % de ces ESCR-KP sont productrices de BLSE.

**MRSA** Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline, définis comme tous les S. aureus de sensibilité intermédiaire ou résistants à au moins l'un des antibiotiques céfoxitine, flucloxacilline, méthicilline ou oxacilline.

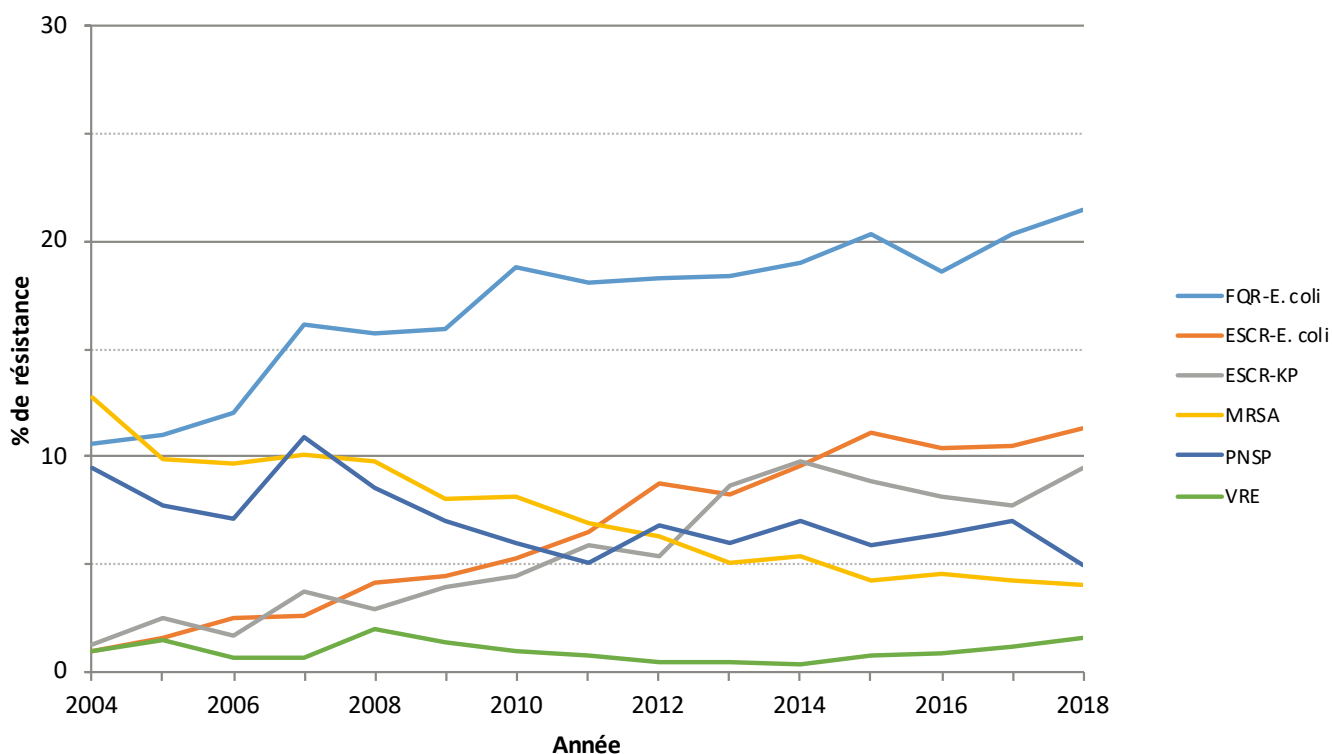
**PNSP** Streptococcus pneumoniae résistants à la pénicilline, définis comme tous les S. pneumoniae de sensibilité intermédiaire ou résistants à l'antibiotique pénicilline.

**VRE** Entérocoques résistants à la vancomycine, définis comme les entérocoques de sensibilité intermédiaire ou résistants à l'antibiotique vancomycine. Eu égard à la résistance intrinsèque de E. gallinarum, E. flavescens et E. casseliflavus à la vancomycine, seuls E. faecalis et E. faecium ont été pris en compte. Les entérocoques non spécifiés ont été exclus de l'analyse.

Anresis :

Situation : enquête [anresis.ch](http://www.anresis.ch) du 15.10.2018

Proportion des micro-organismes multirésistants (en %) provenant d'isolats invasifs (n), 2004–2018



Année		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
FQR-E. coli	%	10.6	11.0	12.0	16.1	15.7	15.9	18.8	18.1	18.3	18.4	19.0	20.3	18.6	20.3	21.5
	n	1'353	1'534	2'086	2'287	2'722	3'142	3'393	3'528	3'713	4'109	4'671	5'166	5'278	5'569	2'957
ESCR-E. coli	%	0.9	1.6	2.5	2.6	4.1	4.4	5.3	6.5	8.7	8.2	9.6	11.1	10.4	10.5	11.3
	n	1'420	1'622	2'167	2'359	2'804	3'258	3'528	3'695	3'712	4'102	4'677	5'162	5'282	5'575	2'956
ESCR-KP	%	1.3	2.5	1.7	3.7	2.9	3.9	4.4	5.9	5.4	8.6	9.8	8.9	8.1	7.7	9.5
	n	238	278	353	427	484	587	656	656	686	730	871	951	1'035	985	503
MRSA	%	12.8	9.9	9.7	10.1	9.8	8.0	8.1	6.9	6.3	5.1	5.4	4.2	4.5	4.2	4.0
	n	758	840	1'063	1'120	1'220	1'393	1'413	1'464	1'383	1'477	1'713	1'826	1'864	2'034	1'023
PNSP	%	9.5	7.7	7.1	10.9	8.5	7.0	6.0	5.1	6.8	6.0	7.0	5.9	6.4	7.0	5.0
	n	421	470	537	677	669	683	536	593	501	568	540	649	639	759	438
VRE	%	1.0	1.5	0.6	0.6	2.0	1.4	1.0	0.7	0.4	0.4	0.3	0.7	0.8	1.2	1.6
	n	191	203	311	335	454	588	611	672	698	761	966	1'134	1'029	1'067	550

## Explications

Le tableau et le graphique prennent en compte tous les isolats provenant de cultures d'échantillons de sang et de liquide céphalorachidien enregistrés dans la base de données à la date spécifiée et qui ont été testés pour les substances citées. Les résultats envoyés par les laboratoires sont intégrés tels quels et les données analysées. anresis.ch ne procède à aucun test de validation de résistance sur les isolats individuels.

La quantité de données envoyée est relativement constante depuis 2009. De légères distorsions dues à des retards de transmission ou à des changements dans l'organisation des laboratoires sont cependant possibles, notamment en ce qui concerne les données les plus récentes. A cause de ces distorsions, la prudence est de mise lors de l'interprétation des chiffres absolus; ces données ne permettent pas une extrapolation à l'échelle nationale.

Seul l'isolat initial a été pris en compte lors de doublons (même germe chez le même patient dans la même année de déclaration). Les examens de dépistage et les tests de confirmation provenant de laboratoires de référence ont été exclus. Les données de résistance sont utilisées pour la surveillance épidémiologique de résistances spécifiques, mais sont trop peu différenciées pour orienter le choix d'un traitement.

### Contact

Office fédéral de la santé publique  
Unité de direction Santé publique  
Division Maladies transmissibles  
Téléphone 058 463 87 06

### Renseignements complémentaires

Des données de résistance supplémentaires concernant les principaux micro-organismes sont disponibles sur le site [www.anresis.ch](http://www.anresis.ch).

## Le Conseil fédéral accepte de prolonger temporairement la limitation du nombre de médecins

Les cantons doivent pouvoir limiter, si besoin, le nombre de médecins dans le cadre de l'assurance-maladie. Le Conseil fédéral accepte donc l'initiative de la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil national visant à prolonger la réglementation en vigueur jusqu'en été 2021. Il préconise cependant, parallèlement à la prolongation, de mener sans délai les débats de fond sur le projet du Conseil fédéral en vue d'une solution durable pour l'admission à pratiquer dans le domaine ambulatoire.

La disposition légale habilitant le Conseil fédéral à limiter l'admission à pratiquer à la charge de l'assurance obligatoire des soins (AOS), qui concerne les médecins travaillant dans un cabinet ou dans le secteur ambulatoire d'un hôpital, arrivera à échéance le 30 juin 2019. Les expériences recueillies dans les cantons montrent cependant que le régime actuel de limitation des admissions, qui ne s'applique pas aux médecins ayant exercé pendant au moins trois ans dans un établissement suisse de formation reconnu, ne permet guère de réduire l'offre existante, ni d'améliorer la qualité des prestations ou de favoriser l'installation de médecins dans des régions périphériques sous-dotées.

Le Conseil fédéral a transmis le 9 mai 2018 au Parlement le message concernant la révision partielle de la LAMal relative à l'admission des fournisseurs de prestations. Ce projet pose des exigences accrues aux fournisseurs de prestations admis à pratiquer à la charge de l'AOS et entend renforcer la qualité et l'économicité des prestations. Il propose aux cantons un instrument plus efficace pour contrôler l'offre et maîtriser les coûts.

Afin de garantir une transition continue avec la nouvelle réglementation, le Parlement doit débattre rapidement du projet du Conseil fédéral. Si ce projet ne peut pas être traité en temps opportun, il y aura à nouveau une lacune dans la limitation des admissions. Afin d'éviter une telle situation et de prévenir le risque d'augmentation massive du nombre de médecins admis à pratiquer, le Conseil fédéral estime qu'il est acceptable de prolonger une nouvelle fois, pour une durée de deux ans, la réglementation transitoire en vigueur.

### Informations complémentaires

<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-revisionsprojekte/zulassung-leistungserbringern.html>

(Révision LAMal : admission des fournisseurs de prestations)

### Renseignements

Office fédéral de la santé publique (OFSP), Communication, 058 462 95 05 ou [media@bag.admin.ch](mailto:media@bag.admin.ch)

### Département responsable

Département fédéral de l'intérieur (DFI)





 **LE DON D'ORGANES : PARLONS-EN**  
**VIVRE-PARTAGER.CH**

**Parler au nom des autres, ce n'est pas facile.  
Je fais part de ma volonté à mes proches.  
Ils pourront ainsi prendre la décision appropriée.**



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

swiss  
transplant 

Département fédéral de l'intérieur DFI  
Office fédéral de la santé publique OFSP

# Professions de la santé : le Conseil fédéral formule des exigences uniformes

Le Parlement a adopté la loi fédérale sur les professions de la santé (LPSan) en 2016. Ce nouveau texte fixe des exigences légales uniformes au niveau national pour sept professions de la santé comme les physiothérapeutes et les sages-femmes. Lors de sa séance du 10 octobre 2018, le Conseil fédéral a mis en consultation les ordonnances afférentes à la LPSan.

La LPSan régleme les formations de sage-femme, en soins infirmiers, en physiothérapie, en ergothérapie, en nutrition et diététique, en optométrie et en ostéopathie dispensées par les hautes écoles spécialisées (HES), ainsi que l'exercice de ces professions. Le profil d'exigences propre à chaque profession sera défini dans l'ordonnance concernant les compétences professionnelles spécifiques. Ces compétences forment la base pour l'accréditation des filières d'études proposées par les HES.

Une autre ordonnance précisera les dispositions sur les données qui figureront dans le futur registre des professions de la santé. Le registre recensera les diplômes et les indications relatives à l'autorisation de pratiquer dont sont titulaires les professionnels de la santé et servira à informer et à protéger les patients. Il sera tenu par la Croix-Rouge suisse.

L'ordonnance sur la reconnaissance des professions de la santé fixera, pour sa part, les conditions auxquelles seront reconnus les diplômes étrangers. Elle réglementera également les modalités d'équivalence entre les diplômes délivrés en vertu du droit en vigueur et ceux octroyés conformément à la nouvelle législation.

Afin que les dispositions concernant toutes les professions de la santé réglemées au niveau fédéral soient formulées de manière uniforme, le droit d'exécution des lois sur les professions médicales et de la psychologie sera adapté parallèlement à l'entrée en vigueur de la LPSan.

La consultation durera jusqu'au 25 janvier 2019.

#### Documents relatifs à la consultation

<http://www.admin.ch/ch/f/gg/pc/pendent.html>

#### Renseignements

Office fédéral de la santé publique, Communication  
+41 31 322 95 05, [media@bag.admin.ch](mailto:media@bag.admin.ch)

#### Départements responsables

Département fédéral de l'intérieur (DFI),  
Département fédéral de l'économie, de la formation et de la recherche (DEFR)

# Vol d'ordonnances

---

Swissmedic, Stupéfiants

---

Vol d'ordonnances

**Les ordonnances suivantes sont bloquées**

Canton	N° de bloc	Ordonnances n°s
Berne		7587290

---

OFSP-Bulletin  
OFCL, Diffusion publications  
CH-3003 Berne

P.P.

CH-3003 Bern  
Post CH AG

# OFSP-Bulletin

Semaine  
43/2018