

I Revues générales

Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?

RÉSUMÉ : L'infection à papillomavirus (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle peut être responsable de cancers aussi bien chez la femme que chez l'homme, dont le dépistage est absent ou insuffisant. Le poids de ces maladies en termes de morbidité et de mortalité justifie la prévention primaire par la vaccination universelle des filles et des garçons.

Les vaccins actuellement disponibles sont efficaces et induisent une immunité de groupe mais celle-ci ne permet pas de protéger les sujets de plus de 25 ans non vaccinés. Or, le risque d'infection persiste après cet âge, surtout en présence de facteurs de risque. La vaccination HPV, efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans vis-à-vis de nouveaux types d'HPV non rencontrés antérieurement, doit être proposée chez les immunodéprimés, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les femmes en post-conisation, non vaccinés antérieurement. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant le risque de récurrence dans cette population à risque.



M.-A. DOMMERGUES

Service de pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, LE CHESNAY.

En mai 2018, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait l'élimination du cancer du col de l'utérus (CCU) dans le monde comme une priorité de santé publique.

Cette pathologie peut être combattue par la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) pour la prévention primaire et par le dépistage organisé associé à une prise en charge thérapeutique adéquate pour la prévention secondaire. Plus de 80 pays ont introduit la vaccination HPV dans leur programme de vaccination.

L'infection à HPV : une IST fréquente ?

On estime que 75 % des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés au cours de leur vie. Une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène (HPV-HR), transmis par voie

sexuelle, est la condition nécessaire au développement de quasiment tous les CCU. L'infection par un HPV-HR est favorisée par la multiplicité des partenaires. La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus et sa transformation vers une lésion cancéreuse est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité. Tous les CCU sont secondaires à une infection HPV, ces virus étant également responsables d'une proportion variable de 5 autres cancers (**fig. 1**).

En France, environ 3 000 nouveaux cas de CCU et 1 100 décès secondaires sont rapportés chaque année. Le dépistage par frottis est à l'origine de 235 000 cytologies anormales par an et de 31 000 diagnostics de lésions précancéreuses ou cancers. Au total, on estime à 6 000 le nombre de cancers liés à HPV, la part des cancers survenant chez l'homme représentant 1/3 de ceux-ci (**fig. 2**).

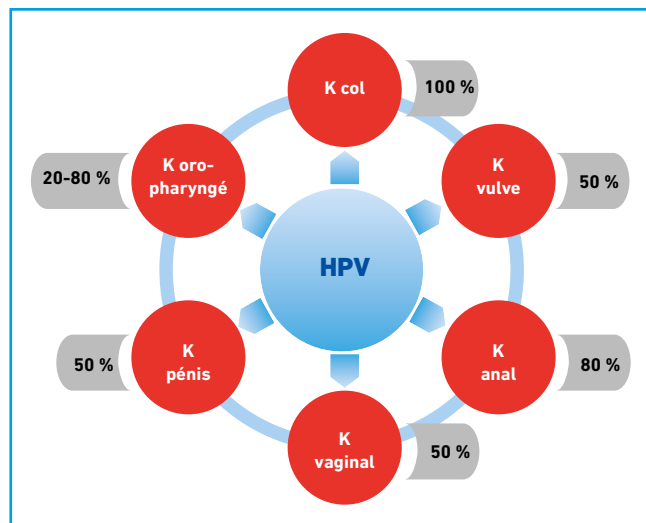


Fig. 1 : Proportion de 6 cancers (K) liés à une infection au papillomavirus.

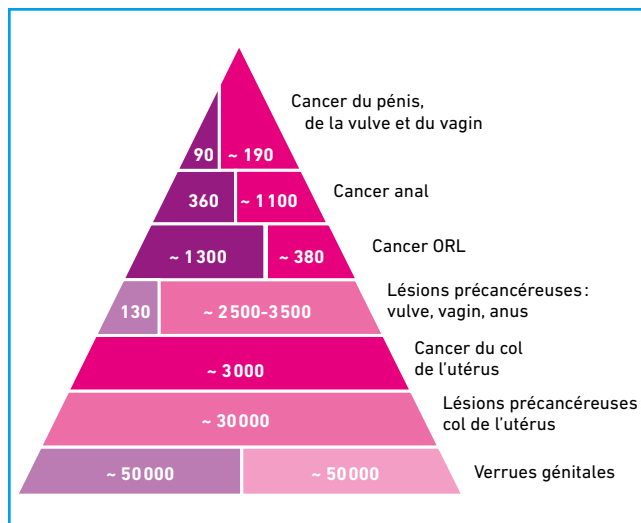


Fig. 2 : Nombre annuel de nouvelles maladies liées aux HPV.

Une prévention secondaire insuffisante ?

Le dépistage par frottis a fait ses preuves avec une réduction d'incidence du CCU et de la mortalité liée à cette pathologie. Mais il a aujourd'hui atteint ses limites : ralentissement de cette baisse à partir des

années 2000, voire augmentation dans certaines classes d'âge. L'évolution du taux d'incidence au cours de la période 1990-2018 est variable selon l'âge (fig. 3). La tendance globale à la baisse est observée, sauf aux âges intermédiaires (45-65 ans) pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005,

l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation depuis les années 2000 [1].

Seulement 60 % de la population est dépistée par réalisation d'un frottis tous les 3 ans, avec de grandes disparités. Les limites du dépistage cytologique sont également liées à la faible sensibilité d'un test unique et la possibilité de faux négatifs. Il existe aussi une augmentation du risque d'exposition et une exposition plus précoce aux HPV-HR chez les femmes nées après 1950, liée aux modifications des comportements sexuels (baisse de l'âge du 1^{er} rapport sexuel, augmentation du nombre de partenaires et évolution des pratiques).

Par ailleurs, les lésions précancéreuses, même traitées, ne sont pas sans conséquences. Il faut prendre en compte la morbidité non négligeable de ces lésions et de leur traitement :

- conséquences psychologiques et risque accru de développer d'autres lésions HPV-induites par la suite [2, 3] ;
- risque de fausses couches lors de grossesses ultérieures [4], risque d'accouchement prématuré augmenté (7 à 16 % des femmes conisées accouchent prématurément) [5, 6].

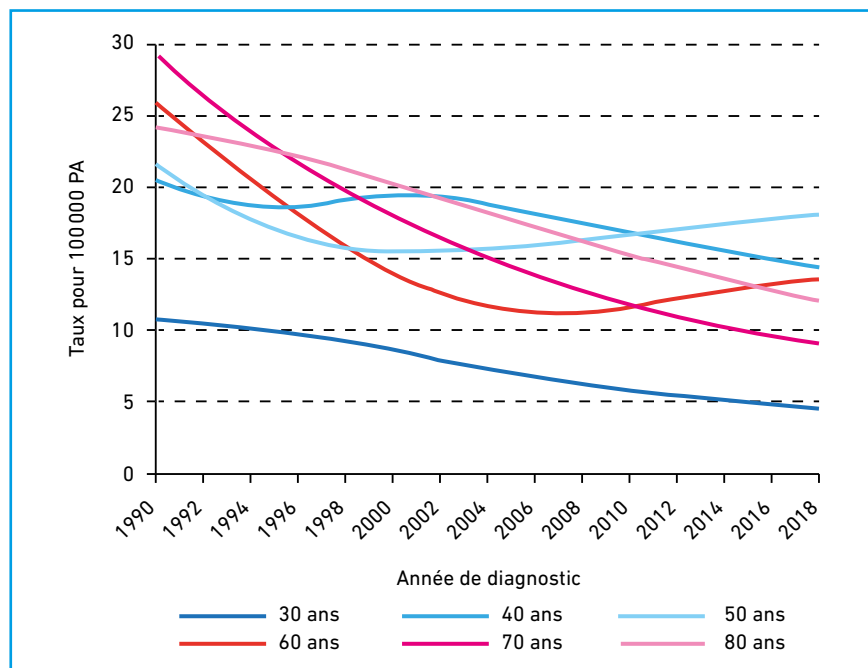


Fig. 3 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par âge pour 100 000 personnes-années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018 [1].

Revue générale

Il n'existe pas en routine de dépistage pour les autres cancers HPV-induits (anus, vulve, vagin, pénis, voies aérodigestives supérieures). En France, chaque année, on dénombre autant de nouveaux cas de cancers HPV-induits pour lesquels il n'existe pas de prévention secondaire que de nouveaux cas de CCU [7].

Ainsi, la prévention primaire par la vaccination est indispensable

Trois vaccins dirigés contre plusieurs types d'HPV sont disponibles : le bivalent HPV 16/18, comprenant les 2 sérotypes les plus oncogènes (70 % des cancers du col), le quadrivalent HPV 6/11/16/18, comprenant en plus les 2 sérotypes responsables de 90 % des verrues génitales, et le nonavalent HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58, avec 5 sérotypes oncogènes supplémentaires portant à 90 % la proportion de CCU potentiellement prévenus par la vaccination.

On dispose maintenant d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV. Après plus de 12 ans d'utilisation, de très nombreuses preuves de ses bénéfices ont été publiées (impact populationnel et efficacité en vie réelle). La méta-analyse de Garland conclut à une réduction d'environ 90 % des infections à HPV 6/11/16/18 et des verrues génitales, de 45 % des lésions cervicales de bas grade et d'approximativement 85 % des lésions cervicales de haut grade [8]. Une autre revue de la littérature comportant 65 publications, incluant 60 millions d'individus avec un suivi de 8 ans, montre une diminution de 83 % des infections à HPV 16 et 18 chez les filles de 13-19 ans et de 66 % chez les femmes de 20-24 ans. La baisse des verrues génitales est de 67 % chez les filles et de 48 % chez les garçons de 15-19 ans, de 54 % chez les filles et de 32 % chez les garçons de 20-24 ans et de 31 % chez les filles de 25-29 ans. Les lésions cervicales CIN2+ (néoplasies cervicales intraépithéliales) ont baissé

de 51 % chez les filles de 15-19 ans et de 31 % chez les 20-24 ans [9].

Avec le vaccin bivalent, on observe une protection croisée contre les lésions cervicales de haut grade CIN3 + liées à certains types non vaccinaux (31, 33, 45). Cet impact en vie réelle a été rapporté dans plusieurs pays. En Écosse, après 7 années d'utilisation du vaccin bivalent, les infections à HPV 31, 33 et 45 ont baissé de 85 % et les lésions cervicales de haut grade de 89 %, quel que soit le type d'HPV [10].

Ces vaccins induisent une immunité de groupe, avec protection des garçons et des femmes de plus de 20 ans non vaccinés, seulement si le taux de couverture vaccinale des filles est supérieur à 50 % [11]. Ainsi, le succès de la vaccination est lié à la couverture vaccinale.

En France, dans le calendrier vaccinal 2019, la vaccination contre les HPV est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et, dans le cadre du rattrapage vaccinal, jusqu'à 19 ans révolus. Des recommandations spéci-

fiques s'appliquent dans les situations suivantes :

- patients transplantés d'organe solide : chez ces patients, l'incidence des infections à HPV est environ 17 fois plus élevée que chez les personnes immuno-compétentes, avec un risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales. La vaccination selon un schéma à 3 doses (M0-M2-M6) est recommandée à partir de l'âge de 9 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans ;
- personnes infectées par le VIH : le fort taux d'infection par les HPV et de lésions associées justifie de recommander la vaccination HPV chez les patients infectés par le VIH. Le schéma vaccinal à 3 doses est également recommandé dans cette situation ;
- hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), jusqu'à l'âge de 26 ans, le bénéfice de cette vaccination étant d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle est récent et le nombre de partenaires passés faible.

Le taux de couverture vaccinale des filles en France est très insuffisant (**fig. 4**). Il ne permet pas d'espérer actuellement une

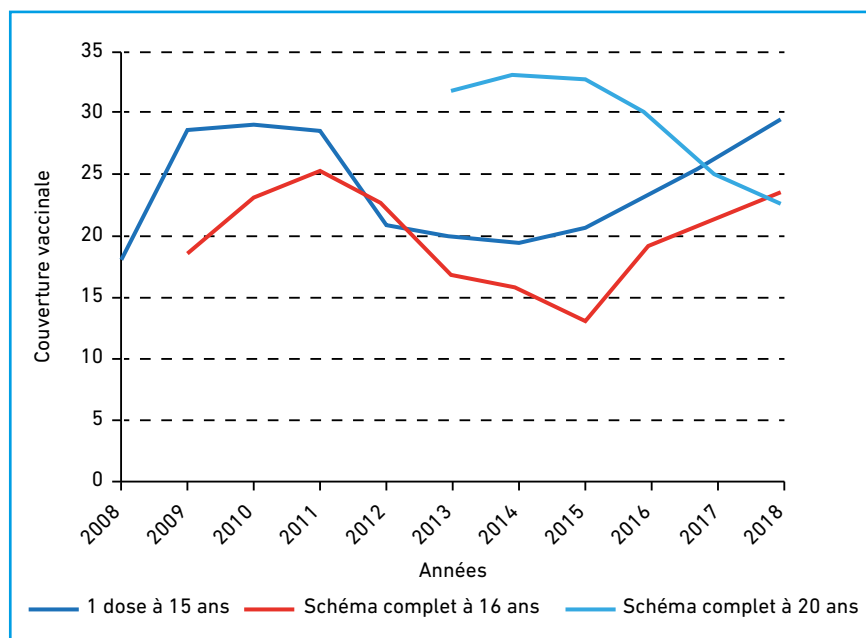


Fig. 4 : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018.

protection des garçons contre les maladies liées à l'HPV et la Haute Autorité de santé (HAS) s'est positionnée récemment en faveur d'une vaccination universelle (filles et garçons).

Cette recommandation est soutenue par :

- une susceptibilité plus importante des hommes aux infections HPV : immunité naturelle plus faible que les femmes, risque de transmission femme-homme plus élevé, prévalence de l'infection relativement constante avec l'âge alors que le pic concerne surtout les 1^{res} années d'activité sexuelle chez la femme, prévalence de l'infection orale plus élevée, clairance virale plus lente chez l'homme, taux de récurrence des pathologies liées à HPV plus important ;
- la protection indirecte des filles non vaccinées grâce à l'immunité de groupe ;
- une meilleure protection des HSH, qui seraient vaccinés avant l'infection (condition pour une vaccination efficace) ;
- l'impact épidémiologique attendu sur les condylomes, les lésions précancéreuses et cancéreuses anales ;
- l'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers, oropharyngés notamment.

En 2019, 41 pays recommandent une vaccination universelle incluant les garçons. La France vient d'adopter cette stratégie. Le problème de l'âge des sujets à vacciner est une question difficile et sera le débat à venir maintenant que la vaccination des garçons est acquise.

Jusqu'à quel âge peut-on vacciner ?

1. Quel est le risque d'infection après l'âge de 25 ans ?

La prévalence de l'infection à des types d'HPV-HR a été évaluée en France à 23 % chez les femmes de moins de 25 ans et à 14 % chez les plus âgées [12]. Ainsi, le risque d'infection à HPV chez l'adulte reste non négligeable. Des études, portant sur la recherche

d'HPV-HR retrouvent une incidence cumulative sur 12 mois de 25,4 % chez des femmes âgées de 25 à 65 ans et un taux d'infection de 25 % chez des hommes âgés de 18 à 59 ans [13, 14]. Même si le risque d'infection à HPV est maximal dans les premières années de l'activité sexuelle, il persiste toute la vie. Il dépend évidemment du nombre de partenaires et des pratiques sexuelles.

En cas de vaccination préalable, il existe probablement des rappels naturels en cas de contact avec le virus, majorant la réponse immune vaccinale. Ainsi, une étude montre l'augmentation des titres en anticorps chez 23 % des adolescents/jeunes adultes dans les 10 ans suivant une vaccination par HPV quadrivalent [15]. En revanche, l'infection naturelle par les HPV n'induit pas de protection à long terme et les individus non vaccinés peuvent se réinfecter avec le même type d'HPV.

2. L'immunité de groupe est-elle suffisante pour protéger les sujets de plus de 25 ans ?

Une revue systématique de l'impact de la vaccination par le quadrivalent (5 à 8 ans après son introduction), regroupant 65 études, rapporte un effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les verrues ano-génitales des femmes de plus de 25 ans uniquement lorsque la couverture vaccinale est supérieure à 50 %. En revanche, les 13 études de cette méta-analyse évaluant l'efficacité sur la prévention des lésions cervicales CIN2+ ne retrouvent pas d'effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les femmes âgées de 25 à 39 ans, même en cas de couverture vaccinale élevée [9].

3. La vaccination est-elle efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans ?

L'efficacité de la vaccination sur les infections persistantes aux HPV vaccinaux a été démontrée chez les adultes non antérieurement infectés. Elle est

bien tolérée quel que soit le statut de l'individu vis-à-vis des infections à HPV. L'efficacité en per-protocole du vaccin quadrivalent sur les infections persistantes à HPV 6/11/16/18 est de 88 % chez les femmes âgées de 24 à 45 ans [16].

4. La vaccination garde-t-elle un intérêt chez les adultes ayant déjà été infectés par un HPV ?

Il est rare d'avoir été infecté par tous les types d'HPV oncogènes et vacciner un adulte permet de le protéger contre les HPV vaccinaux non rencontrés. Par ailleurs, la vaccination d'un sujet déjà infecté par un HPV vaccinal pourrait garder un intérêt en diminuant la transmission de ce virus. Ainsi, la protection apportée par la vaccination des adultes serait individuelle si non infectés (HPV-) et seulement collective si infectés (HPV+) par diminution de la transmission aux partenaires.

Aux États-Unis, la vaccination HPV est recommandée en routine aux adolescents des 2 sexes à 11-12 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans. La position prise récemment par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ouvre la possibilité d'une vaccination des adultes âgés de 27 à 45 ans, soulignant l'intérêt individuel de cette protection. Il s'agit d'une décision partagée après échange sur l'éventuel bénéfice de cette prévention entre le patient et son médecin [17].

Les principaux facteurs de risque associés à un risque élevé de nouvelle infection HPV chez des femmes âgées de 24 à 45 ans sont les mêmes que chez les jeunes femmes : vie sexuelle active précoce (avant 17 ans), nombre de partenaires supérieur à 4, au moins 2 à 3 partenaires différents dans les 6 derniers mois, nulliparité et tabagisme [18]. Après l'âge de 19 ans, la vaccination des femmes ayant un comportement à risque, selon les critères cités ci-dessus, pourrait être intéressante.

Revue générale

5. La vaccination peut-elle apporter une protection chez les femmes ayant subi une conisation ?

En post-conisation, le taux de récurrence d'infection à HPV est de 6,6 %. Le risque de développer un cancer invasif après traitement pour une lésion cervicale de haut grade CIN2+ est 5 fois plus important que celui de la population générale. Les femmes avec antécédent de lésion HPV-induite constituent donc une population à risque.

L'analyse *post-hoc* de 3 essais contrôlés randomisés va dans le sens d'une protection vaccinale contre la récurrence de lésions HPV induites. Ainsi, l'analyse rétrospective de femmes incluses dans l'essai clinique contrôlé randomisé pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vaccin quadrivalent a permis d'évaluer l'effet de ce vaccin sur le risque de lésions HPV-induites après conisation. Un total de 587 femmes dans le groupe vacciné et de 763 dans le groupe placebo a subi une chirurgie cervicale durant les 4 premières années de suivi. La vaccination diminuait de 35 à 46 % le risque d'une nouvelle pathologie liée à n'importe quel type d'HPV [19].

L'analyse *post-hoc* d'un essai contrôlé randomisé pour le vaccin bivalent, avec un suivi moyen de 47 mois, montre des résultats similaires. Sur la cohorte de 18 644 femmes, 454 (190 dans le groupe vaccin et 264 dans le groupe contrôle) ont eu une chirurgie cervicale. Parmi les femmes vaccinées antérieurement, le risque de survenue d'une nouvelle lésion CIN2+ était réduit de 88,2 % (IC 95 % : 14,8-99,7) [20].

Hildesheim *et al.* ont étudié l'impact de la vaccination HPV bivalente (vs vaccination contre l'hépatite A) chez les femmes ayant subi une conisation au cours du suivi. Les auteurs concluent à l'absence d'effet protecteur contre de nouvelles lésions liées à l'HPV chez les femmes traitées pour CIN2+ après un suivi de 27 mois, mais ils notent une efficacité vac-

cinale significative vis-à-vis de nouvelles infections à HPV oncogènes (36,7 % [IC 95 % : 1,5-59]) ou seulement aux types 31/33/45 (72,9 % [IC 95 % : 29-90]) [21].

Kang a étudié rétrospectivement l'effet protecteur de la vaccination quadrivalente pratiquée en post-conisation sur la récurrence de lésions chez des femmes âgées de 20 à 45 ans traitées pour lésion cervicale de haut grade (CIN2-3). Le taux de récurrence était de 2,5 % dans le groupe vacciné (9/360) vs 7,2 % dans le groupe non vacciné (27/377) [22].

Un essai prospectif contrôlé, non randomisé, portant sur des patientes de 18 à 45 ans porteuses d'une CIN2+ apporte un bon niveau de preuve. Les femmes non vaccinées ou recevant le vaccin HPV quadrivalent à J30 post-conisation étaient suivies pendant 4 ans. Dans le groupe non vacciné, le taux de récurrence de CIN2+ due à tous types d'HPV a été de 6,4 vs 1,2 % dans le groupe vacciné. L'efficacité du vaccin quadrivalent en post-conisation sur la survenue de nouvelle lésion CIN2+ était donc de 81,2 % (IC 95 % : 34,3-95,7) [23].

Pieralli, dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'effet d'une vaccination

POINTS FORTS

- Après plus de 12 ans d'utilisation, nous disposons d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV.
- La couverture vaccinale contre les HPV est actuellement insuffisante en France pour l'obtention d'une immunité de groupe et la protection des femmes et des hommes non vaccinés.
- La vaccination des garçons, incluse en routine dans le calendrier vaccinal de 41 pays, est recommandée également en France.
- La vaccination HPV devrait être proposée en post-conisation aux femmes non vaccinées traitées pour un cancer (ou une lésion précancéreuse) du col de l'utérus.
- Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers HPV-induits devraient bénéficier de cette prévention jusqu'à l'âge de 45 ans.

quadrivalente effectuée 3 mois après une conisation, retrouve un taux de récurrence de 3/89 dans le groupe vacciné vs 12/89 dans le groupe non vacciné ($p = 0,027$) [24].

Au total, la vaccination peut donc être considérée comme un adjuvant au traitement chirurgical. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant très significativement le risque de récurrence dans cette population à risque. La vaccination HPV devrait être proposée aux 25 000 femmes qui, chaque année, sont traitées pour CIN en France.

Conclusion

La vaccination HPV est indiquée dès l'âge de 9 ans chez les sujets à risque de cancers HPV-induits, notamment les immunodéprimés. Concernant la limite d'âge supérieure, elle est actuellement recommandée seulement jusqu'à 19 ans chez les filles et désormais chez les garçons et jusqu'à 26 ans chez les HSH en France. Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers liés aux HPV devraient l'être jusqu'à 45 ans, notamment en cas d'immunodépression ou d'antécédent de conisation. Dans la

population générale, le bénéfice de cette protection vaccinale peut être discuté individuellement dans la tranche d'âge 19-45 ans, en cas de comportement à risque d'infection à HPV.

BIBLIOGRAPHIE

1. WORONOFF AS, HAMERS F. Cancer du col de l'utérus en France: tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Épidémiol Hebdo*, 2019;22-23:410-416.
2. LE T, HOPKINS L, MENARD C *et al*. Psychologic morbidities prior to loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*, 2006;16:1089-1093.
3. EBISCH RMF, RUTTEN DWE, INT'HOUT J *et al*. Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*, 2017;35:2542-2550.
4. KYRGIU M, MITRA A, ARBYN M *et al*. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014;349:g6192.
5. KYRGIU M, ATHANASIOU A, PARASKEVAIDI M *et al*. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;354:i3633.
6. BALDAUF JJ, BAULON E, THOMA V *et al*. [Prevention of obstetrical complications following LEEP, is it possible?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;43:19-25.
7. SHIELD KD, MARANT MICALLEF C, DE MARTEL C *et al*. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018;33:263-274.
8. GARLAND SM, KJAER SK, MUÑOZ N *et al*. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*, 2016;63:519-527.
9. DROLET M, BÉNARD É, PÉREZ N *et al*. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019;394:497-509.
10. PALMER T, WALLACE L, POLLOCK KG *et al*. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*, 2019;365:l1161.
11. DROLET M, BÉNARD É, BOILY MC *et al*. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:565-580.
12. MONSonego J, ZERAT L, SYRJÄNEN K *et al*. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine*, 2012;30:5215-5221.
13. WINER RL, HUGHES JP, FENG Q *et al*. Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25-65 years. *J Infect Dis*, 2016;214:665-675.
14. HAN JJ, BELTRAN TH, SONG JW *et al*. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among us adult men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol*, 2017;3:810-816.
15. DONKEN R. Natural boosting occurs in HPV vaccinated adolescents; exposure, immune response or both? EUROGIN, 2019, Monaco.
16. CASTELLSAGUÉ X, MUÑOZ N, PITISUTTITHUM P *et al*. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 2011;105:28-37.
17. MEITES E, SZILAGYI PG, CHESSON HW *et al*. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019;68:698-702.
18. GARLAND S. HPV vaccination in adults. EUROGIN, 2019, Monaco.
19. JOURA EA, GARLAND SM, PAAVONEN J *et al*. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 2012;344:e1401.
20. GARLAND SM, PAAVONEN J, JAISAMRARN U *et al*. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuncted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*, 2016;139:2812-2826.
21. HILDESHEIM A, GONZALEZ P, KREIMER AR *et al*. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215:212.e1-212.e15.
22. KANG WD, CHOI HS, KIM SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*, 2013;130:264-268.
23. GHELARDI A, PARAZZINI F, MARTELLA F *et al*. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*, 2018;151:229-234.
24. PIERALLI A, BIANCHI C, AUZZI N *et al*. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*, 2018;298:1205-1210.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en qualité d'intervenante et d'auditrice (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) par GSK, Sanofi-Pasteur, MSD et Pfizer.