

La vaccination préventive contre HPV

HPV prophylactic vaccines

D. Konopnicki

Service des Maladies infectieuses, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Depuis 2007, deux vaccins préventifs contre l'infection par Human Papillomavirus (HPV) et les lésions précancéreuses induites par ce virus sont enregistrés en Belgique. Au cours d'études randomisées et multicentriques incluant 64.000 patients, ces vaccins ont démontré une très haute protection contre les condylomes et les lésions précurseurs des cancers du col, du vagin, de la vulve chez la femme et de l'anus chez l'homme. Ces vaccins sont très bien tolérés avec un excellent profil de sécurité : les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions locales mineures au site d'injection. La protection offerte par les vaccins est d'autant plus élevée que les sujets vaccinés n'ont pas été en contact avec HPV au préalable ; par ailleurs les taux d'anticorps neutralisants induits par la vaccination sont significativement plus élevés chez les enfants avant 15 ans en comparaison avec les jeunes gens vaccinés après cet âge. Pour ces deux raisons, il est recommandé de vacciner avant les premières relations sexuelles. Récemment, des études ont établi que la vaccination par 2 doses données à 0 et 6 mois, avant l'âge de 15 ans, était équivalente au schéma classique de 3 doses à 0, 1 ou 2 et 6 mois qu'il convient de donner à partir de 15 ans. Dans les pays avec une très large couverture vaccinale chez les jeunes filles, la prévalence des infections par HPV et l'incidence des dysplasies cervicales de haut grade a très significativement diminué 4 ans après le début de la vaccination, avec en parallèle une quasi disparition des condylomes. Chez les personnes VIH-positives qui sont particulièrement touchées par l'infection et les lésions provoquées par HPV, la vaccination induit des taux d'anticorps similaires à ceux de la population générale avec un profil de sécurité identique.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 338-42

ABSTRACT

Since 2007, two prophylactic vaccines against Human Papillomavirus (HPV) infection and HPV-induced lesions (both precancerous dysplasia and cancer) have been registered in Belgium. In multicentre randomized trials including more than 64,000 patients, these vaccines were shown to be highly efficient against the occurrence of condyloma and of dysplastic lesion in the cervix, vagina and vulva in females and in the anus in males. These vaccines display an excellent tolerance and safety profile, the most common adverse event being minor and transient side effects at the injection site. The protection given by these vaccines is more important in subjects that have not been in contact with HPV previously ; moreover the titre of neutralizing antibodies against HPV are significantly higher in children vaccinated before 15 years-old age compared to young person vaccinated after this age. For these two reasons, it is recommended to vaccinate before the first sexual relationships. Recently, several studies have demonstrated that vaccination by two doses given at 0 and 6 months in children before 15 years-old was equivalent to the three doses scheme that should be given at 0, 1 or 2 and 6 months in subjects aged 15 years or more. In the countries that have achieved a high vaccine coverage among their young female population, the prevalence of HPV infection and the incidence of high grade cervical dysplasia have significantly decreased while condyloma has almost disappeared four years after the implementation of HPV vaccination. In HIV-positive subjects who are particularly susceptible to infection and lesions induced by HPV, vaccination brings levels of antibody comparable to what is found in the general population with similar safety.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 338-42

Key words : HPV, prophylactic vaccines, cervical cancer, condyloma

INTRODUCTION

Le papillomavirus, appelé en anglais *Human Papillomavirus* (HPV), est un virus de petite taille à ADN et entouré d'une capsidie qui est capable d'infecter l'épithélium de la muqueuse ano-génitale ou oropharyngée chez l'homme. HPV s'acquiert dès les premières relations sexuelles, c'est-à-dire dans la deuxième décennie, et infecte de manière asymptomatique à peu près 80 % des jeunes adultes. Chez la femme, la plupart de ces infections ne durent que 6 à 12 mois puis sont éliminées, mais dans 5 à 10 % des cas elles persistent au niveau du col.

Les infections par HPV à bas risque, notamment les génotypes 6 et 11, sont responsables de l'apparition des condylomes qui sont des tumeurs bénignes mais peuvent entraîner un inconfort physique (prurit, gêne, douleur, brûlure) et esthétique. Le traitement de ces condylomes par différentes techniques n'empêche pas la récurrence à 6 mois dans 30 à 70 % des cas.

Les infections par HPV à haut risque sont responsables de l'apparition de tous les cancers du col et de l'anus, de la moitié des cancers du vagin, de la vulve, du pénis et d'un tiers des cancers oropharyngés. Les HPV à haut risque sont principalement les génotypes 16 et 18, responsables de 70 % des cas de cancers du col, et plus rarement les HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68. La majorité des cancers anaux ou de la cavité buccale sont dus à HPV 16. En cas d'infection persistante par HPV à haut risque, les protéines E6 et E7 synthétisées par HPV ont la capacité d'empêcher que le cycle de reproduction des cellules humaines s'interrompe afin de réparer les erreurs inhérentes au recopiage du matériel génétique. Il s'ensuit une accumulation d'erreurs génétiques au sein des cellules épithéliales de la muqueuse conduisant, après plusieurs mois ou années, à l'apparition de lésions précancéreuses également appelées dysplasies ou CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) et gradées de 1 à 3 en fonction de la sévérité croissante de la lésion. Les lésions de CIN 2 et 3 peuvent être détectées par biopsie du col après réalisation d'un frottis démontrant des anomalies cytologiques et peuvent être traitées par différentes techniques avant qu'elles n'évoluent en cancer dans la troisième ou quatrième décennie de la femme.

Le cancer du col touche les femmes jeunes et a une incidence qui varie selon les régions avec des taux de 9/100.000 femmes-année en Belgique et de plus 50 dans certains pays d'Afrique de l'Est. En Belgique, on recense annuellement 8.300 conisations pour lésions précancéreuses et 300 décès dus au cancer du col¹.

LES VACCINS

Les vaccins prophylactiques contre l'infection par HPV consistent en des particules pseudo-virales fabriquées à base de la protéine majeure de la capsidie d'HPV appelée L1 et synthétisée de manière recombinante. Ces protéines L1 s'assemblent ensuite

spontanément en pseudo capsides virales vides et ne contiennent aucun matériel génétique : elles sont donc non infectieuses et ne peuvent en aucun cas induire de cancer.

Le vaccin quadrivalent (Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD) qui protège contre l'infection par HPV 6, 11, 16 et 18 a été enregistré en Belgique en 2007 et contient un adjuvant à base d'aluminium. Le vaccin bivalent contre HPV 16 et 18 (Cervarix®, GlaxoSmithKline) est enregistré depuis 2009 et contient un adjuvant composé d'un mélange de lipopolysaccharide bactérien détoxifié (nommé ASO4) et d'un sel d'aluminium ; cet adjuvant permet d'induire une réponse en anticorps de 2 à 10 fois plus importante qu'avec le vaccin quadrivalent, cependant, il n'est pas prouvé que ces hauts titres soient plus bénéfiques². Les deux vaccins permettent d'obtenir des taux d'anticorps neutralisants anti-L1 nettement supérieurs à ceux obtenus après infection naturelle : 10 à 100 fois supérieurs après la première dose de vaccin, et de 20 à 40 fois deux ans après les 3 doses de vaccin. Ces taux d'anticorps sont 2 fois plus élevés chez les jeunes filles vaccinées entre 10 et 14 ans que ceux obtenus chez les personnes vaccinées entre 15 à 25 ans³.

PROTECTION CONTRE LE CANCER DU COL

Il n'eut pas été éthique d'étudier l'efficacité du vaccin en mesurant la survenue avérée du cancer du col puisque les lésions précancéreuses peuvent se dépister et se traiter précocement. Etant donné que les lésions de grade CIN 2 ou plus sévère (\geq CIN 2) sont les précurseurs directs du cancer, l'apparition de ces lésions a été choisie comme marqueur d'efficacité clinique de la protection du vaccin contre le cancer. Les études de phase III ayant permis l'enregistrement de ces vaccins sont multicentriques, randomisées en double aveugle entre l'administration du vaccin ou d'un contrôle (soit placebo soit vaccin contre l'hépatite A) et ont mesuré l'efficacité clinique jusqu'à 4 ans après la vaccination. Les études FUTURE I⁴ et II⁵ ont enrôlé plus de 17.500 femmes venant d'Europe et d'Amériques pour étudier l'efficacité clinique du vaccin quadrivalent. Pour le vaccin bivalent, ce sont les études PATRICIA⁶ avec plus de 18.000 femmes principalement d'Europe et d'Asie et l'étude vaccinale au Costa Rica⁷ comprenant plus de 24.000 femmes qui ont été réalisées. Ces études ont montré une protection de 93 à 100 % contre l'apparition de lésions dysplasiques induites par les génotypes vaccinaux et contre les lésions de grade 2 ou > à 2 au niveau du col, de la vulve ou du vagin chez les jeunes filles et les femmes âgées de 15 à 26 ans non infectées au préalable par les génotypes contenus dans le vaccin ; en cas de présence à l'enrôlement d'anticorps anti-HPV sanguins ou d'une détection d'HPV dans le frottis de col, l'efficacité du vaccin diminue à 44-53 %. La protection contre toutes les lésions y compris celles induites par des génotypes non vaccinaux tombe à 30 % pour le vaccin bivalent et à 17-20 % pour le quadrivalent. Ces résultats démontrent que les vaccins contre HPV sont hautement efficaces sous réserve d'être administrés

avant toute infection préalable par HPV donc avant tout début d'activité sexuelle. Pour cette raison, la population cible de cette vaccination concerne des enfants ou jeunes adolescents. L'efficacité clinique des vaccins n'a pas été testée dans cette population âgée de 9 à 14 ans en raison de la durée trop longue de tels essais mais toutes les études analysant l'immunogénicité de la vaccination ont démontré que les taux d'anticorps obtenus après le vaccin étaient de 2 à 3 fois plus importants chez les filles de 9 à 14-15 ans comparés à ceux des plus de 15-16 ans^{3,4}. Par ailleurs la tolérance et les effets secondaires étaient tout à fait comparables à ceux des études cliniques (voir chapitre Sécurité). La durée de protection du vaccin est actuellement estimée à au moins 10 ans selon les études de suivi qui ont montré que l'efficacité de la vaccination s'étendait à plus de 7 ans après le vaccin quadrivalent et quasi 9 ans pour le bivalent^{8,9}.

PROTECTION CONTRE LES CONDYLOMES

Dans les deux études FUTURE, la protection contre l'apparition des condylomes était de 100 % pour les jeunes femmes jamais exposées à HPV et de 62 % chez celles déjà actives sexuellement^{4,5}.

PROTECTION CONTRE L'INFECTION PAR HPV

La protection du vaccin bivalent contre l'infection persistante à HPV 16 ou 18 au niveau du col est de 91 % pour les patientes naïves et de 49 à 57 % pour les patientes ayant déjà été en contact avec HPV avant la vaccination. Au niveau anal, la protection contre HPV est également élevée pour les femmes naïves (84 % par le vaccin bivalent) et pour les hommes (78 % avec le quadrivalent)^{10,11}. Le vaccin bivalent a aussi montré une protection de 93 % contre l'infection par HPV 16 et 18 au niveau oral¹².

PROTECTION CONTRE LES LESIONS ANALES ET PROTECTION POUR LES HOMMES

Chez les garçons de 9 à 18 ans, l'immunogénicité et la tolérance des deux vaccins sont comparables à celles obtenues chez les filles du même âge^{13,14}.

Dans une population de 4.062 hommes âgés de 16 à 25 ans et ayant eu au maximum 5 partenaires sexuels au préalable, la protection par le vaccin quadrivalent contre les lésions externes comprenant condylomes et dysplasies ano-génitales était de 90 % chez les patients naïfs et de 60 % chez les patients pré-exposés à HPV¹¹. La protection contre les lésions dysplasiques intra-anales de haut grade était de 78 % pour les patients naïfs (50 % pour les patients pré-exposés à HPV) dans une sous-étude incluant 602 hommes ayant des relations homosexuelles¹⁵.

PROTECTION CROISEE ET NOUVEAU VACCIN CONTRE HPV

Les deux vaccins enregistrés apportent une protection modeste contre certains génotypes non

vaccinaux mais phylogénétiquement proches de HPV 16 ou 18. Le vaccin bivalent confère une protection croisée de plus de 77 % contre les infections cervicales à HPV 31 et de 79 % contre HPV 45. Le vaccin quadrivalent apporte une protection croisée essentiellement contre HPV 31 mais avec un taux de 46 %. Pour les deux vaccins, la durée de cette protection croisée semble de courte durée car disparaît après 3 ans¹⁶.

Un nouveau vaccin nonavalent développé par Merck® et protégeant contre HPV 6, 11, 16, 18 mais aussi 31, 33, 45, 52 et 58 est en attente d'enregistrement par la *Food And Drug Administration* et l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ce vaccin a prouvé, dans une étude de phase III le comparant au vaccin quadrivalent dans une population de 14.200 femmes de 16 à 26 ans, une excellente efficacité de 97 % contre l'apparition des lésions dysplasiques de haut grade du col dues aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 avec une bonne tolérance et un profil de sécurité comparable à celui du vaccin déjà sur le marché¹⁷.

SECURITE

Les deux vaccins enregistrés montrent un excellent profil de sécurité. L'effet secondaire le plus fréquent concerne des réactions locales de faible intensité au site d'injection. La douleur au site d'injection pourrait être plus importante pour le vaccin bivalent ; cependant, ces effets secondaires sont transitoires et n'ont jamais entraîné d'arrêt du schéma vaccinal². Un nombre plus important de syncope a été rapporté juste après administration du vaccin quadrivalent mais ceci est à mettre en rapport avec l'âge des personnes vaccinées ; en effet, d'autres vaccins (contre le méningocoque notamment) présentent la même caractéristique quand ils sont administrés à des adolescents¹⁸. Il est donc conseillé de garder la personne vaccinée allongée quelques minutes après le vaccin. Les cas d'anaphylaxie sont extrêmement rares à 0,1 cas/100.000 doses distribuées. Les études de surveillance après commercialisation des vaccins et administration de plus de 175 millions de doses à travers le monde ont montré l'absence d'effet secondaire majeur dû aux vaccins. Le groupe d'expert (*Strategic Advisory Group of Experts*) de l'O.M.S. qui a porté une attention particulière à l'étude de cas de thrombose veineuse profonde, fausse couche, pathologies telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain Barré ou des décès survenus après la vaccination a reconfirmé, lors de sa réunion d'avril 2014, qu'aucune de ces pathologies n'est significativement plus prévalente parmi les personnes vaccinées et qu'aucun lien causal n'a pu être démontré¹⁹. Dans les études, où plus de 1.000 femmes ont été vaccinées avant de se rendre compte qu'elles étaient enceintes, ou dans les registres tenus par les firmes après commercialisation des vaccins, aucun effet secondaire sur la grossesse ou le bébé n'a été retenu. Cependant, il est recommandé par mesure de précaution de postposer la vaccination après la grossesse.

MODE D'ADMINISTRATION DES VACCINS

En Belgique, la vaccination contre HPV est remboursée pour toutes les filles de 12 à 18 ans.

Les études d'efficacité clinique des vaccins ont utilisé des schémas de 3 doses à 0, 1 (pour le vaccin bivalent) ou 2 (quadrivalent), et 6 mois. Cependant, les taux d'anticorps neutralisants induits par la vaccination sont d'autant plus élevés que la personne vaccinée est jeune. Les études d'efficacité clinique des vaccins ont également montré que la protection contre l'infection persistante par HPV 16 ou 18 ou contre les lésions dysplasiques restait très élevée à > 80 % chez les jeunes filles n'ayant pas reçu le schéma complet de 3 doses du vaccin. Ceci a conduit à réaliser des études qui prouvent l'équivalence d'immunogénicité (ou induction d'un taux d'anticorps) pour les deux vaccins soit avec le schéma classique à 3 doses soit avec 2 doses pour les jeunes filles jusqu'à 14 ans compris^{20,21}.

Les doses recommandées par l'EMA depuis fin 2013 sont :

- pour Gardasil® : 2 doses à 0 et 6 mois pour les filles de 9 à 13 ans; 3 doses à 0, 2 et 6 mois à partir de 14 ans ;
- pour Cervarix® : 2 doses à 0 et 6 mois pour les filles de 9 à 14 ans ; 3 doses à 0, 1 et 6 mois à partir de 15 ans.

L'administration concomitante de vaccins contre l'hépatite B ou contre diphtérie-tétanos-coqueluche avec ou sans poliomyélite inactivée, ou le vaccin conjugué contre le méningocoque n'altère pas le taux d'anticorps ni la sécurité d'administration du vaccin quadrivalent ; il en est de même pour le vaccin bivalent avec le vaccin contre la diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite inactivée.

VACCINATION DES GARÇONS ET DES HOMMES

Plusieurs arguments existent en faveur de la vaccination des garçons et des jeunes hommes. Ceux-ci peuvent bénéficier directement de la vaccination qui les protège contre les condylomes, les cancers de la sphère ORL, plus prévalents chez l'homme que la femme, ou contre les cancers de l'anus, dont l'incidence est augmentée par rapport à celle de la population générale de 37 fois chez les hommes ayant des relations homosexuelles et de 90 fois si ces hommes sont en plus porteurs du VIH. Vacciner les garçons permettrait également de diminuer le risque de transmission d'HPV aux partenaires féminines et ce d'autant que le nombre de partenaires des hommes jeunes est en moyenne plus important que celui des femmes de même âge. Des analyses coût-bénéfice ont montré qu'il était bénéfique de vacciner les garçons lorsque la couverture vaccinale des jeunes filles était de moins de 80 % (ce qui est le cas actuellement en Wallonie et à Bruxelles avec une couverture de 30 %) ou en cas de relation homosexuelle.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

L'immunodépression cellulaire telle qu'on la retrouve dans l'infection par le VIH ou chez les patients transplantés est un facteur de risque qui accroît de manière significative l'acquisition et la persistance d'infection par HPV ainsi que la prévalence et l'incidence des condylomes, des lésions dysplasiques et cancéreuses induites par HPV²². En Belgique, on a montré que 43,6 % des femmes VIH-positives étaient porteuses d'infection par HPV oncogène (contre 12 % dans la population générale) et que 28 % de ces femmes présentaient des lésions dysplasiques (contre 6 % dans la population générale)²³. L'évolution des lésions induites par HPV est nettement péjorée chez les patients VIH-positifs en raison de la moins bonne réponse au traitement et à un taux de récurrence accru. En conséquence, l'incidence du cancer du col est 6 à 10 fois plus fréquente et celle de l'anus 50 à 90 fois plus importante que dans la population générale. Toutes ces données soulignent que les patients VIH-positifs pourraient particulièrement bénéficier des vaccins contre HPV. Plusieurs études randomisées faites soit chez des enfants âgés de 7 à 15 ans, soit chez des adultes des deux sexes, tous VIH-positifs avec une bonne immunité ou sous traitement anti-VIH, ont montré que les deux vaccins induisaient des taux d'anticorps anti-HPV similaires à ceux de la population générale²⁴. Cependant, en Belgique les génotypes les plus fréquemment rencontrés chez les femmes VIH-positives sont très différents de ceux de la population générale et les vaccins disponibles ne couvriraient au mieux que 30 % de ces patientes ; en comparaison, le vaccin nonavalent apporterait une couverture estimée à 80 % sur base de la distribution de ces génotypes²⁵.

IMPACT DE LA VACCINATION

En Australie, où un programme national de vaccination par Gardasil® a été instauré dès 2007 pour les jeunes filles de 12 à 26 ans, on a vu diminuer de manière significative la prévalence de l'infection par les HPV vaccinaux (de 29 à 7 %) et l'incidence des lésions dysplasiques cervicales de haut grade (de 38 %) chez les jeunes femmes ; les lésions de condylomes ont, quant à elles, quasi disparu chez les hommes hétérosexuels et les femmes de moins de 21 ans en 2011, soit 4 ans après le début du programme national²⁶. Ces résultats remarquables ont été confirmés dans d'autres pays tels que l'Ecosse ou le Danemark où la couverture vaccinale contre HPV est également excellente.

Malgré ces succès, il est recommandé de continuer de pratiquer le dépistage du cancer du col même après vaccination contre HPV.

CONCLUSION

Les vaccins prophylactiques contre l'infection et les lésions induites par HPV sont bien tolérés et hautement efficaces. L'administration avant 15 ans permet d'obtenir les taux de protection contre les

dysplasies et les condylomes les plus élevés et d'utiliser des schémas de vaccination en 2 doses qui ont été validés récemment.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbyn M, Fabri V, Temmerman M, Simoons C : Attendance at cervical cancer screening and use of diagnostic and therapeutic procedures on the uterine cervix assessed from individual health insurance data (Belgium, 2002-2006). *PLoS One* 2014 ; 9 : e92615
2. Einstein MH, Baron M, Levin MJ *et al.* : HPV-010 Study Group : Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009 ; 5 : 705-19
3. Pedersen C, Petaja T, Strauss G *et al.* : HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network : Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007 ; 40 : 564-71
4. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM *et al.* : Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1928
5. The FUTURE II Study Group : Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1915
6. Paavonen J, Naud P, Salmerón J *et al.* : HPV PATRICIA Study Group : Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009 ; 374 : 301
7. Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC *et al.* : Costa Rica Vaccine Trial (CVT) Group : Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine* 2008 ; 26 : 4795-808
8. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR : Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women : a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011 ; 11 : 13
9. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM *et al.* : Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010 ; 28 : 6247-55
10. Kreimer A, González P, Katki HA *et al.* : CVT Vaccine Group : 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
11. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S *et al.* : Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 401-11
12. Herrero R, Quint W, Hildesheim A *et al.* : CVT Vaccine Group : Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013 ; 8 : 7
13. Petäjät, Keränen H, Karppa T *et al.* : Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009 ; 44 : 33
14. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E *et al.* : Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents : a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 201
15. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S *et al.* : HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1576-85
16. Malagón T, Drolet M, Boily MC *et al.* : Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 781-9
17. Joura E on behalf of the V503-001 study team : Efficacy and Immunogenicity of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in 16- to 26-year-old women. 2013, Eurogin, November 3-6 2013, Florence, Italy : Abstract SS 8-4
18. Centers for Diseases Control And Prevention (CDC) Syncope after vaccination. United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008 ; 57 : 457
19. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/index1.html
20. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM *et al.* : Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule : results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011 ; 7 : 1374-86
21. Dobson SR, McNeil S, Dionne M *et al.* : Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women : a randomized clinical trial. *JAMA* 2013 ; 309 : 1793-802
22. Konopnicki D, De Wit S, Clumeck N : HPV and HIV coinfection : a complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutical implications. *Future Virology* 2013 ; 8 : 903-15
23. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C *et al.* : High-risk human papillomavirus infection in HIV-positive African women living in Europe. *J Int AIDS Soc* 2013 ; 16 : 18023
24. Levin M, Moscicki A, Song L *et al.* : Safety and immunogenicity of a quadrivalent human Papillomavirus (Type 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected Children 7 to 12 years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 55 : 197-204
25. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C *et al.* : Distribution of Human Papillomavirus (HPV) genotypes in a cohort of African HIV-positive women living in Europe : estimation of coverage by current and future HPV vaccines. 14th European AIDS Conference, October 16-19, 2013, Brussels. Poster PE17/13
26. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK : The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011 ; 87 : 544-7

Correspondance et tirés à part :

D. KONOPNICKI
C.H.U. Saint-Pierre
Service des Maladies infectieuses
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : deborah_konopnicki@stpierre-bru.be

Travail reçu le 8 juillet 2014 ; accepté dans sa version définitive le 11 juillet 2014.