

AVIS

relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes

19 février 2016

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) a été mise en place en 2007 avec pour objectif la réduction de l'incidence des lésions précancéreuses (et à terme des cancers) de la sphère génitale féminine : col de l'utérus mais aussi vulve et vagin. Dans le contexte de cette autorisation de mise sur le marché (AMM), une recommandation de vaccination pour les hommes ne pouvait reposer – outre sur une volonté de faire baisser la circulation des virus HPV oncogènes ciblés par les vaccins – que sur un objectif de prévention des verrues génitales.

Le vaccin Gardasil® a obtenu le 6 juin 2014 une modification de l'autorisation de mise sur le marché pour la prévention des lésions anales précancéreuses et cancéreuses. Par ailleurs, les connaissances relatives à l'implication des virus HPV dans la genèse d'autres cancers touchant également les hommes ont progressé. De ce fait, la question de la pertinence d'une vaccination généralisée ou ciblée des hommes contre l'HPV a été relancée.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est donc autosaisi afin d'envisager l'opportunité d'instaurer une stratégie de protection des garçons contre les infections à papillomavirus humains et leurs conséquences.

Le présent avis s'appuie sur un rapport. Dans ce document, le terme « homme » fait référence aux personnes de sexe masculin, adolescents et jeunes adultes.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération :

➤ L'épidémiologie des infections à HPV chez les hommes

La grande majorité des hommes et des femmes s'infectent par les HPV au cours de leur vie. L'infection est le plus souvent inapparente et n'a aucune traduction clinique.

Si l'histoire naturelle de l'infection par les HPV et de la transformation maligne des tissus infectés est bien décrite pour le cancer du col de l'utérus, il persiste de nombreuses interrogations pour les autres cancers liés aux HPV.

Chez l'homme, la relation causale est reconnue entre l'infection par HPV 16 et la survenue de cancers de l'anus, du pénis, et certains cancers de la sphère ORL [1]. On estime qu'en Europe la proportion de cancers attribuables aux HPV s'élève à 0,7 % chez les hommes (*versus* 4,5 % chez les femmes) [2].

▪ Prévalence et incidence des infections à HPV chez l'homme

○ *Infection génitale*

Chez les hommes, la prévalence des HPV est plus faible que chez les femmes et ne varie pas avec l'âge. Les études de prévalence et de distribution des génotypes d'HPV chez les hommes montrent des différences selon l'origine géographique, l'orientation et l'activité sexuelle, le génotype du virus et les techniques de détection des HPV utilisées.

Selon une méta analyse de Dunne *et al.*, la prévalence des HPV varie en fonction des sites anatomiques génitaux : le prépuce (28,1 % à 33,3 %), l'urètre (12,1 à 42,7 %), le scrotum (7,1 à 41,2 %), le corps pénien (5,6 à 51,2 %) et le gland (6,5 à 50 %) [3]. Le HPV 16 est le plus fréquent [3]. La durée médiane de l'infection HPV apparaît comparable chez l'homme et chez la femme et plus longue pour les HPV 16 (12,2 mois) que pour les autres HPV à haut risque oncogène. Le risque d'acquisition d'une infection HPV génitale augmente avec le nombre de partenaires [4-6]. Il est également plus important pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) et varie en fonction du type de pratiques sexuelles et du nombre de partenaires [7]. Le préservatif et la circoncision constituent des facteurs partiellement protecteurs [8-10].

- ***Infection anale***

Chez les hommes hétérosexuels, la prévalence de l'infection anale par les HPV était de 24,8 % dans une étude réalisée aux Etats-Unis et un tiers des infections était dû à des HPV oncogènes [11]. La prévalence est plus élevée chez les HSH (64 %) et encore plus élevée pour les HSH infectés par le VIH (93 %), la part de l'HPV 16 est de 12,5 % et 35 % respectivement [12]. Les HSH sont à risque d'infection dès les premières relations sexuelles et la prévalence de l'infection anale à HPV chez les HSH s'accroît rapidement avec l'augmentation du nombre de partenaires et le type de pratiques sexuelles [7]. Parmi les HPV à haut risque oncogène, l'incidence la plus élevée a été observée pour HPV 52, HPV 59 et HPV 16 [12]. Chez les HSH infectés par le VIH, un taux de lymphocytes CD4 bas était associé à une plus faible probabilité de clairance de l'infection HPV et donc un facteur prédictif du développement des néoplasies anales intraépithéliales (AIN) [13].

- ***Infection orale***

La prévalence de l'infection HPV 16 observée dans la sphère orale est faible (1,3 %) en comparaison à celle de la région anale [14]. La prévalence des infections orales par des HPV oncogènes augmente avec l'âge, le nombre de partenaires sexuels et le nombre de cigarettes fumées par jour [15]. De plus, la prévalence de l'infection HPV 16 est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH [16,17] même après contrôle du tabagisme et des pratiques sexuelles [18].

- **Maladies liées aux HPV chez les hommes**

- ***Verrues génitales***

Elles touchent autant la population féminine que masculine [19], avec une prévalence comprise entre 0,13 % et 0,16 % chez les femmes et entre 0,15 % et 0,20 % chez les hommes. L'incidence des verrues ano-génitales présente un pic dans le groupe d'âge 25-29 ans chez les hommes. Il est plus tardif que chez les femmes (20-24 ans). En France, on estime le nombre annuel de nouveaux cas de condylomes à 20 261 chez les femmes (15-26 ans) et 23 027 chez les hommes (20-30 ans) [20]. Les HPV 6 et HPV 11 sont en cause dans plus de 90 % des condylomes acuminés [21,22]. Les verrues ano-génitales sont fortement contagieuses (65 % des individus ayant un partenaire contaminé contractent la maladie) et récidivantes dans 30 % des cas [23,24]. Malgré le caractère bénin de ces lésions, le fardeau de la maladie est important du fait de leur répercussion sur la vie psychoaffective de l'individu ainsi que sur sa qualité de vie [25,26]. L'incidence et la prévalence des condylomes génitaux semblent comparables entre les HSH et les hommes hétérosexuels [27,28]. Les condylomes anaux, liés à l'infection par les HPV 6 et 11, sont la cause la plus fréquente de consultations des HSH dans les cliniques de dépistage des IST [29].

- ***Cancer du pénis***

Environ 25 à 50 % des cancers du pénis seraient attribuables à l'infection par les HPV à haut risque oncogène [30-33]. L'incidence du cancer invasif du pénis est faible en Europe ou en Amérique du Nord (0,1 à 1,5/100 000) [34,35]. Les âges les plus touchés sont les 50-70 ans.

- *Cancer anal*

Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence mondiale se situe en moyenne autour de 1 cas pour 100 000 (soit 27 000 nouveaux cas annuels) mais qui augmente d'environ 2 % par an, tant en Europe qu'en Amérique du Nord, chez les hommes comme chez les femmes [36-38]. Les registres français estiment pour l'année 2015 un nombre de 280 nouveaux cas (+/-20 %) pour les hommes. Ce chiffre est sous-estimé de par la couverture géographique du réseau Francim¹. Les femmes présentent des incidences du cancer anal plus élevées que les hommes hétérosexuels (Source INCa, communication personnelle). Les HSH, les femmes présentant un antécédent de cancer du col utérin ou de la vulve, ainsi que les personnes immunodéprimées (personnes infectées par le VIH et personnes transplantées) ont un risque plus élevé de cancer du canal anal [12,39,40]. Le risque de cancer du canal anal est 20 fois plus élevé chez les HSH que chez les hétérosexuels [41], les HSH infectés par le VIH étant la population la plus à risque. Dans une méta-analyse, l'incidence du cancer anal était de 5 pour 100 000 par an chez les HSH non infectés par le VIH et de 46 pour 100 000 par an chez les HSH infectés par le VIH [12]. Le nombre de partenaires sexuels ainsi que le tabagisme sont des facteurs supplémentaires associés à une augmentation du risque de cancer anal [41]. Bien que l'histoire naturelle du cancer anal soit encore mal connue, il est admis que l'infection par les HPV est nécessaire au développement des néoplasies anales intraépithéliales (AIN) [12]. Le HPV 16 est présent dans 73 % des cas, suivi par le HPV 18 dans 5 % des cas. Les HPV sont également présents dans la majorité des néoplasies anales intraépithéliales avec 91,5 % dans les AIN1 et 93,9 % dans les AIN2/3 [42]. Une prévention secondaire du cancer anal par frottis est possible. Néanmoins, si un suivi proctologique est recommandé dans le cadre de la prise en charge des patients infectés par le VIH les plus à risque de cancer, il n'existe pas aujourd'hui de recommandations précises concernant les modalités de dépistage du cancer anal ni de consensus pour le traitement des lésions précancéreuses. La sensibilité du frottis anal est modérée, très variable selon les études [43]. Sa spécificité pour la détection des lésions précancéreuses est très faible [44].

Dans une étude de cohorte de 202 patients HSH non infectés par le VIH ayant des antécédents de lésions AIN de haut grade traitées, la vaccination de cette population avec le vaccin HPV quadrivalent a été associée à une réduction de près de 50 % du risque de récurrence des lésions au décours du traitement classique [45]. Avec un recul de 340,4 personnes-années de suivi, 13,6 % des patients vaccinés et 30,7 % des patients non vaccinés ont développé une lésion AIN de haut grade récurrente. Les auteurs concluent que la diminution du risque de récurrence des lésions AIN de haut grade semble durer au moins trois ans.

- *Cancers de la sphère ORL*

Le lien de causalité est aujourd'hui établi entre l'infection persistante par HPV 16 et les cancers de la région oropharyngée (oropharynx, amygdale, base de la langue) ainsi que ceux de la cavité buccale [1]. La présence d'ADN de HPV à haut risque oncogène est variable en fonction de la localisation des tumeurs de la sphère ORL [46]. L'infection HPV 16 est retrouvée active dans 30,2 % des cancers oropharyngés contre 1,1 % des cancers de la cavité buccale [47]. Des facteurs de risque non infectieux indépendants sont également en cause dans une proportion importante de cancers ORL, en premier lieu le tabac et l'alcool [48-50]. En France, l'incidence de ces cancers a fortement diminué chez l'homme depuis 1980, et cette tendance s'est accélérée après 2005 [51]. La part des cancers ORL attribuables à l'HPV apparaît très variable selon les régions du monde avec une proportion plus faible pour les pays ayant de fortes consommations de tabac et d'alcool [52]. La part des différents facteurs

¹ Source Francim, données non publiées.

cancérogènes (tabac, alcool, HPV) dans les tumeurs oropharyngées reste encore mal appréhendée en France.

En conclusion, en France, le cancer anal est en progression mais reste un cancer rare en population générale. Les cancers du pénis sont très rares. Les verrues ano-génitales, souvent récidivantes, sont fréquentes et peuvent altérer temporairement la qualité de vie.

L'infection anale par les HPV et ses manifestations cliniques (lésions pré-cancéreuses, cancers, condylomes anaux) sont plus fréquentes chez les HSH et en particulier chez ceux infectés par le VIH. Chez les HSH, les données sont en faveur d'une transmission précoce et importante des HPV dès les premières expériences sexuelles.

Les données internationales disponibles relatives aux cancers de la sphère ORL dus aux HPV sont hétérogènes et non transposables à la France.

➤ L'efficacité et la tolérance des vaccins HPV chez les hommes²

A ce jour, parmi les vaccins HPV disponibles en France, seul le vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16 et 18) dispose d'une AMM pour les lésions anales précancéreuses, le cancer anal et les verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

Aucun vaccin n'a d'indication pour la prévention des cancers du pénis et de la sphère ORL.

▪ Efficacité du vaccin Gardasil® chez l'homme

Elle a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle sur un total de 4 055 hommes âgés de 16 à 26 ans qui ont été inclus et vaccinés sans connaître leur statut vis-à-vis de l'infection à HPV. Dans la population per protocole (3 doses de vaccin) (N=2 798), l'efficacité vis-à-vis de la prévention des lésions génitales externes liées aux HPV 6/11/16/18 est de 90,6 % (70,1 ; 98,2 %), de 89,3 % (65,3 ; 97,9 %) vis-à-vis de la prévention des verrues génitales et de 100 % (-52,1 ; 100 %) vis-à-vis de la prévention des PIN1/2/3.

L'efficacité contre les néoplasies intraépithéliales anales (AIN grades 1/2/3), le cancer anal et l'infection persistante anale a été évaluée dans un sous-groupe de 598 hommes (Gardasil®=299 ; placebo=299) qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (population HSH). L'efficacité vis-à-vis de la prévention des AIN 2/3 liées aux HPV 6/11/16/18 est de 74,9 % (8,8 ; 95,4 %), et celle liée aux HPV 16/18 de 86,6 % (0,0 ; 99,7 %).

Une analyse de l'efficacité a été faite chez les hommes avec ou sans infection ou maladie persistante liée aux HPV 6, 11, 16, 18. La population incluse dans cette analyse FAS (pour « Full Set Analysis ») regroupait l'ensemble des hommes ayant reçu au moins une dose de vaccin sans tenir compte de leur statut HPV au moment de la vaccination. Les cas étaient comptés à partir du premier jour. Cette population est un reflet de la population générale des hommes quant à la prévalence des infections et des maladies à HPV à l'inclusion. L'efficacité du vaccin Gardasil® dans cette population en prévention des verrues génitales externes associées aux HPV 6, 11, 16, 18 était de 68,1 % (IC à 95% : 48,8-79,3).

L'efficacité du vaccin Gardasil® en prévention des AIN 2/3 associés aux HPV 6, 11, 16, et 18, et des AIN 2/3 associés aux HPV 16 et 18, dans la population HSH, était respectivement de 54,2 % (IC à 95% : 18,0-75,3 ; 18/275 versus 39/276) et de 57,5 % (IC à 95% : -1,8-83,9 ; 8/275 versus 19/276).

Trois études cliniques ont été utilisées pour comparer l'immunogénicité de Gardasil® observée chez les garçons âgés de 9 à 15 ans à celle observée chez les hommes âgés de 16 à 26 ans. Les réponses en anticorps anti-HPV observées au 7^e mois chez les garçons âgés de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures aux réponses anti-HPV observées chez les

² Assessment Report

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500118054.pdf

hommes âgés de 16 à 26 ans pour lesquels une efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était corrélée à l'âge et, au 7^e mois, le niveau d'anticorps anti-HPV était significativement plus élevé chez les sujets jeunes. La réponse immunitaire a été plus faible chez les HSH que chez les hétérosexuels.

Au total, une efficacité a été démontrée contre les verrues génitales et dans les populations HSH contre les lésions précancéreuses anales.

▪ **Tolérance**

Dans l'étude pivot, les analyses de tolérance montrent des taux de notifications similaires entre le groupe de vaccinés et le groupe témoin. Les réactions indésirables observées sont généralement d'intensité légère à modérée. Au total, 63,9 % des sujets recevant Gardasil® comparés à 58,2 % des sujets recevant le placebo ont présenté un effet indésirable, considéré comme étant lié ou possiblement lié à la vaccination. La vaccination par Gardasil® a induit plus de symptômes locaux (63,9 %) par rapport au placebo (53,6 %), une douleur ou un gonflement étant le symptôme local sollicité le plus fréquemment rapporté. Les symptômes généraux sollicités ont été observés avec des fréquences similaires dans les deux groupes. Il en est de même pour les effets indésirables graves (0,4 % versus 0,6 %). Cependant, aucun d'entre eux n'a été rapporté comme lié au vaccin. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes concernant la fréquence globale des effets indésirables d'intérêt particulier tels que les maladies auto-immunes n'a été démontrée.

De la même façon, la pharmacovigilance ayant fait suite à la distribution de plus de 127 millions de doses vendues durant sept années de commercialisation dans le monde n'a pas révélé de risque potentiel concernant l'innocuité avec un profil de tolérance similaire dans les deux sexes. Concernant les effets indésirables d'intérêt particulier ciblant les affections auto-immunes, l'analyse des données de la littérature n'a pas révélé de problème particulier à l'exception du diabète insulino-dépendant, dont l'incidence apparaît significativement plus fréquente chez l'adolescent que chez l'adolescente sur le plan statistique.

Au total, l'analyse des données disponibles sur la réactogénicité de Gardasil® dans l'étude pivot multicentrique et les données de pharmacovigilance confirment la sécurité d'emploi chez l'homme.

➤ **L'immunité de groupe chez les garçons liée à la vaccination des filles**

L'impact de la vaccination des filles sur l'incidence et la prévalence des condylomes chez les garçons (atteinte choisie en raison de sa rapidité d'apparition) a été étudié dans plusieurs études, essentiellement écologiques, ayant toutes des limites méthodologiques. Ces études suggèrent une protection des hommes induite par la vaccination des jeunes filles et jeunes femmes (immunité de groupe) lorsque les programmes de vaccination des jeunes filles permettent d'atteindre un niveau de couverture vaccinale élevée. Ces programmes peuvent ainsi conduire à la réduction de la transmission hétérosexuelle des infections dues aux HPV responsables des condylomes. Ceci apparaît notamment dans deux études australiennes où parallèlement à la diminution des condylomes chez les femmes vaccinées est observée une baisse de la proportion de patients avec un nouveau diagnostic de condylomes de 82 % chez les jeunes hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans et de 51 % chez ceux âgés entre 21 et 30 ans [53] et une baisse de 22,9 % à 2,9 % des diagnostics de condylomes chez les hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans [54]. Par contre, dans l'étude d'Ali, aucun changement n'a été observé chez les femmes âgées de 30 ans et plus, les hommes hétérosexuels âgés de 21 ans et plus ainsi que chez les HSH.

Dans les pays où la couverture vaccinale des jeunes filles est inférieure à 50 %, il est mis en évidence une réduction des condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 20 ans mais une absence d'immunité de groupe pour les femmes plus âgées et pour les hommes. Ceci apparaît dans des études réalisées aux États-Unis, en Allemagne et en Suède [55-58].

Dans une méta-analyse de fin 2015, Drolet M et al. estiment que le risque de survenue de condylome chez les garçons de moins de 20 ans est réduit de 44 % (10 ; 53 %) lorsque que la couverture vaccinale chez les filles est supérieure à 50 %, sans effet d'immunité de groupe démontré lorsque cette couverture est inférieure à 50 % chez les filles de 20 ans [59].

➤ La couverture vaccinale chez les filles en France

Le suivi de la couverture vaccinale (CV) vis-à-vis des vaccins papillomavirus est réalisé à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (CnamTS/InVS) chez les jeunes filles éligibles à la vaccination, soit les jeunes filles nées depuis 1993 (14 ans en 2007).

Au 31 décembre 2014, la couverture vaccinale (CV) pour au moins une dose était de 17,6 % à 15 ans (jeunes filles nées en 1999). C'est le niveau le plus bas estimé depuis 2009. La baisse de la proportion de jeunes filles initiant leur vaccination HPV s'observe depuis trois ans et la CV a diminué de 8,7 % entre 2011 et 2014. La CV pour trois doses à 16 ans (jeunes filles nées en 1998) était de 17,2 %. Elle était de 28,3 % en 2010 soit une baisse de 11,1 % [60]. L'analyse effectuée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) à partir des données de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) conduite en 2012 par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) a montré qu'un faible revenu du ménage et l'absence de couverture complémentaire maladie privée étaient associés à des couvertures vaccinales HPV plus faibles chez les jeunes filles et à une moindre participation au dépistage chez les femmes [61].

➤ Les évaluations médico-économiques

Outre le bénéfice direct pour les hommes de l'extension de la vaccination HPV, une réduction de la circulation du virus est attendue au sein de la population par mécanisme d'immunité grégaire. Néanmoins, l'extension à l'ensemble des garçons d'une vaccination contre les HPV augmente considérablement la population cible et entraîne des coûts importants. Se pose alors la question de la rationalité du programme du point de vue médico-économique.

Une revue systématique des études médico-économiques traitant de la vaccination des hommes dans la configuration actuelle a été réalisée. Cette configuration est la suivante : schéma vaccinal à trois doses par le vaccin bivalent ou quadrivalent, efficacité vaccinale limitée aux pathologies ciblées par l'AMM et coût total de la vaccination des hommes équivalent à celui des femmes.

Parmi les 218 études médico-économiques retrouvées, 17 ont finalement été retenues pour l'analyse. Des disparités sont retrouvées entre les études dans la formulation des hypothèses considérées pour l'analyse de l'impact vaccinal en termes de pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus, de structure du modèle de transmission de l'infection, d'implémentation des interventions préventives (vaccination HPV et dépistage du cancer du col utérin), d'efficacité vaccinale, de couverture vaccinale et de coûts associés aux interventions ainsi qu'aux états sanitaires. Les résultats des modèles médico-économiques sont exprimés à travers le ratio différentiel coûts-résultats (RDCR) qui résulte de la comparaison des stratégies évaluées. Il peut considérer deux critères de jugement : les années de vie gagnées ainsi que les années de vie pondérées par la qualité de vie liée à la santé (QALY). Il n'y a pas de seuil de coût-efficacité reconnu pour la France. Il est considéré entre 50 000 \$ et 100 000 \$ aux Etats-Unis.

Neuf études ont été réalisées en Amérique du Nord (États-Unis et Canada) [62-70], cinq en Europe (Danemark, Grande-Bretagne, Autriche et Norvège) [71-75] et deux en Océanie (Australie et Nouvelle-Zélande) [76,77]. Treize études portaient sur des populations exclusivement hétérosexuelles [62-67,71-77], deux sur des populations d'hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) [70,78] et deux concernaient la population générale (principalement hétérosexuelle avec une faible part d'HSH) [68,69]. Six études ont considéré l'analyse coût-efficacité de la vaccination des hommes et des femmes comparativement à la vaccination des femmes seules en incluant l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus (cancer du col utérin, cancer anal, cancer de la vulve, cancer du vagin, cancer du pénis, cancer de l'oropharynx, verrues ano-génitales, papillomatose respiratoire récurrente) [65-67,69,75,77]. La couverture vaccinale varie entre 71 % et 80 % suivant les contextes sauf pour Elbasha et Dasbach (41 % chez les femmes et 25 % chez les hommes) [66]. Les hypothèses concernant le coût total de la vaccination varient entre 218 \$ et 550 \$. La vaccination est

administrée à l'âge de 12 ans [65,67,69,75,77] avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans [67], sauf pour Elbasha et Dasbach qui proposent la vaccination entre 9 et 26 ans [66]. Aux États-Unis, les résultats de l'étude proposée par Merck™ retrouvent un RDCR de 28 238 \$/QALY-gagné alors que ceux du CDC et de l'Université d'Harvard dépassent le seuil de coût-efficacité (>100 000 \$) malgré la prise en compte de l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus. Les mêmes constats sont faits au Canada grâce à un modèle individu-centré qui retrouve un RDCR de 143 168 \$/QALY-gagné. En Nouvelle-Zélande, Pearson *et al.* [77] utilise un modèle statique alimenté pour l'impact de la vaccination par les résultats d'un modèle dynamique de Brisson *et al.* [79] et concluent que l'extension de la vaccination anti-HPV aux hommes n'est pas coût-efficace (RDCR de 173 805 \$/QALY-gagné). En Europe, Burger *et al.* [75] adaptent le modèle hybride de Kim et Goldie [65] pour le contexte norvégien et trouvent que la vaccination anti-HPV des hommes associée à celle des femmes est coût-efficace (RDCR de 65 269 \$/QALY-gagné).

Deux études médico-économiques portaient sur la vaccination HPV des HSH [70,78]. Kim [70] envisage la vaccination comme une stratégie de prévention primaire et prend en compte le cancer du canal anal et les verrues ano-génitales. Pour une vaccination à l'âge de 12 ans avec une couverture vaccinale estimée à 50 %, il retrouve un RDCR de 17 970 \$/QALY-gagné, ce qui représente une stratégie très coût-efficace. Deshmukh *et al.* [78] envisagent la vaccination des HSH non infectés par le VIH comme une stratégie de prévention secondaire de la récurrence des lésions pré-néoplasiques de haut grade du canal anal. Ils proposent une vaccination à l'âge de 27 ans ou plus pour un coût total de la vaccination de 543 \$ par personne pour un schéma complet. Le RDCR associé à cette stratégie est de 94 743 \$/QALY-gagné.

Il apparaît dans cette revue de la littérature que la valeur de la limite inférieure du RDCR se situe autour de 25 000 \$/QALY-gagné quel que soit la structure du modèle ou les pathologies prises en compte. La valeur de la limite supérieure des RDCR va dépendre du nombre de pathologies considérées, passant de 500 000 \$/QALY-gagné en moyenne lorsque le cancer du col utérin est considéré seul, à 150 000 \$/QALY-gagné en moyenne lorsque l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus est pris en compte.

Les études incluant les cancers oropharyngés dans les pathologies protégées par le vaccin (hors AMM) retrouvent des RDCR très attractifs pour la vaccination des hommes [65,66,80].

Lorsque l'analyse est restreinte aux modèles médico-économiques prenant en compte les pathologies pour lesquelles le vaccin quadrivalent a l'AMM, présentant une structure dynamique et intégrant l'immunité naturelle, les RDCR associés à la vaccination des hommes se révèlent très élevés dans la plupart des contextes [62,65,72,73].

La couverture vaccinale joue également un rôle majeur puisque l'impact incrémental de la vaccination des hommes dépend de la couverture vaccinale des femmes. Les RDCR décroissent lorsque la couverture vaccinale des femmes augmente. Lorsque la couverture vaccinale chez les femmes est au-dessous de 40 %, les RDCR associés à la vaccination des hommes se révèlent attractifs, quel que soit la structure du modèle, les paramètres introduits ou les pathologies considérées. Ces résultats deviennent plus hétérogènes lorsque la couverture vaccinale chez les femmes dépasse les 70 %.

Néanmoins, malgré une couverture vaccinale élevée, un autre problème se pose et concerne les populations HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe apportée par la vaccination exclusive des femmes. Dans cette revue de la littérature, deux études ont évalué la vaccination spécifique de ces populations et l'ont trouvée coût-efficace. Kim [70] suggère que la vaccination des HSH peut protéger des cancers anaux ainsi que des verrues génitales pour moins de 50 000 \$/QALY-gagné dans la plupart des scénarii. Deshmukh *et al.* [78] trouvent que la vaccination anti-HPV en prévention secondaire chez les HSH plus âgés (27 ans ou plus) mais toujours non infectés par le HIV, peut réduire le risque de cancer du canal anal et est susceptible d'être une stratégie coût-efficace.

En conclusion, les études médico-économiques conduites dans les pays développés montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace lorsque la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM des vaccins a été octroyée est considérée. Le rapport coût-efficacité devient favorable lorsque l'ensemble des

pathologies liées aux HPV sont considérées et lorsque la couverture vaccinale chez les filles est faible (<40 %) sous réserve d'une couverture vaccinale élevée chez les garçons. Toutefois, la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes pourrait être une stratégie efficiente du point de vue médico-économique.

➤ **L'acceptabilité de la vaccination HPV**

▪ **Acceptabilité de la vaccination des garçons**

L'acceptabilité de la vaccination HPV des garçons a fait l'objet de nombreuses études dans les pays qui ont mis en place cette vaccination, et pour l'essentiel aux Etats-Unis. D'une manière globale, cette acceptabilité, très variable selon les études, apparaît plus faible pour la vaccination des garçons que pour celle des filles [81].

Les professionnels de santé sont habituellement convaincus du bien-fondé de la vaccination des garçons [82]. Toutefois, ceux-ci ne proposent pas forcément cette vaccination, du fait d'une présomption de non-acceptation de la part des familles [83]. Du côté des intéressés et de leurs familles, l'insuffisance de connaissance vis-à-vis de la maladie, du risque et d'informations sur le vaccin sont des obstacles à la décision de se faire vacciner ou de faire vacciner son fils, problèmes susceptibles d'être résolus par une meilleure information [84-88]. Le risque que le vaccin provoque une désinhibition sexuelle chez les vaccinés ne semble pas constituer un obstacle à la vaccination [89]. La protection du partenaire sexuel apparaît un élément important pour améliorer l'acceptabilité de la vaccination des garçons, du moins chez les parents [90-92] car cette préoccupation ne se retrouve pas chez les intéressés [81,93].

Une revue de la littérature basée sur 301 études a été effectuée en 2013 ; 29 de ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse [94]. Les facteurs associés à l'acceptabilité ont été analysés à partir de 16 études (5 048 participants) :

- **ont un impact modéré sur l'acceptabilité** : la perception du bénéfice de la vaccination HPV, le regret éprouvé du fait de la survenue d'une infection HPV en l'absence de vaccination, l'opinion positive du partenaire estimant qu'il faut être vacciné et la recommandation des professionnels de santé.
- **ont un impact faible sur l'acceptabilité** : l'opinion sur l'efficacité de la vaccination, la nécessité de plusieurs injections, la peur des piqûres, la peur des effets secondaires, l'acceptabilité de l'environnement social, la perception du risque d'infection à HPV, la perception de la gravité de l'infection HPV, le nombre de partenaires sexuels, le fait d'avoir un partenaire sexuel régulier, ne pas être vacciné contre l'hépatite B, le tabagisme, les antécédents d'IST, connaître HPV, avoir des connaissances pertinentes sur HPV, le coût, les barrières logistiques, le fait d'être actif et d'être caucasien.

Au total, malgré de nombreuses études, il reste difficile d'appréhender l'acceptabilité de cette vaccination chez les garçons et d'extrapoler ces données au contexte français.

▪ **Acceptabilité de la vaccination HPV chez les HSH**

La question de l'acceptabilité de la vaccination HPV chez les HSH a fait l'objet d'études réalisées essentiellement en Amérique du Nord. Certaines de ces études apportent en outre des renseignements sur la connaissance de ces personnes vis-à-vis des infections à HPV et sur l'âge auquel la vaccination pourrait être réalisée et particulièrement le délai par rapport au début de leur activité sexuelle.

Une revue systématique des études jugées pertinentes a été récemment réalisée [95]. Les auteurs ont identifié 16 études réalisées majoritairement en Amérique du Nord et incluant 5 185 HSH âgés de plus de 26 ans. Pour les auteurs, les messages clés de ces études sont les suivants :

- la connaissance des HSH sur la responsabilité des virus HPV dans la genèse des cancers anaux et ORL est faible ;
- la majorité des HSH ne se considère pas à risque vis-à-vis de l'HPV ;

- les personnes qui connaissent l'existence du vaccin sont celles qui sont les plus désireuses de le recevoir ;
- il n'est pas certain que les critères utilisés dans ces études permettent de prédire ce que sera l'acceptabilité réelle du vaccin ;
- des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les facteurs susceptibles de prédire l'acceptation du vaccin chez les HSH ayant une expérience sexuelle limitée.

Par ailleurs, deux études apportent des renseignements utiles relatifs à l'âge auquel les HSH pourraient être vaccinés : dans l'étude réalisée à Vancouver (1 169 HSH âgés de 19 ans et plus, acceptabilité de la vaccination 67 %), 78,7 % des HSH avaient révélé leur homosexualité à un professionnel de santé et le délai entre cette révélation et leur premier rapport homosexuel était de six ans (2-14 ans). Pour les HSH âgés de 26 ans ou moins, ils étaient 72 % avec un délai de révélation de trois ans (1-8 ans) par rapport au début de leur sexualité homosexuelle [96]. Enfin, dans une étude réalisée en Australie [97] portant sur 200 HSH âgés de 16 à 20 ans, 95 % (IC95% : 80-90) seraient prêts à révéler leur homosexualité à un professionnel de santé pour obtenir le vaccin s'il était gratuit. Plus de la moitié (54 % IC95% : 47-61) ne révéleraient leur homosexualité qu'après la première expérience de rapport sexuel anal. Le décalage entre le premier rapport sexuel anal insertif et la révélation de l'homosexualité serait de 0,21 an (-2,5 à 3,2), et le décalage entre le premier rapport sexuel anal réceptif et la révélation de l'homosexualité serait de 0,17 an (-2,9 à 2,7). Plus le premier rapport anal insertif a lieu tôt dans la vie et plus les sujets souhaitent être vaccinés.

En conclusion, les HSH ont un taux d'acceptabilité significativement plus élevé que celui des hommes hétérosexuels. Les facteurs qui influencent positivement l'acceptabilité de la vaccination sont la connaissance des maladies liées à l'HPV, la connaissance du vaccin, sa gratuité et l'existence de recommandations des autorités de santé. Il existe un délai de plusieurs années entre le premier rapport sexuel avec un homme et sa révélation à un professionnel de santé dans le but de se faire prescrire le vaccin. Toutefois, chez les HSH jeunes, ce délai pourrait être raccourci si les conditions listées ci-dessus étaient remplies.

➤ **Les recommandations de vaccination HPV dans la population masculine dans les autres pays**

L'utilisation du vaccin anti-HPV quadrivalent pour vacciner les personnes de sexe masculin est recommandée dans quatre pays :

- **Etats-Unis** : la vaccination des garçons âgés de 11-12 ans est recommandée en routine avec le vaccin quadrivalent depuis fin 2011 avec un rattrapage des 13-21 ans. La vaccination est également recommandée pour les HSH jusqu'à 26 ans et les sujets immunodéprimés. Les estimations disponibles montrent une acceptabilité relativement faible avec en 2014 une couverture vaccinale pour les garçons de 14 à 17 ans de 41,7 % pour au moins 1 dose et de 21,6 % pour 3 doses. Il existe de larges variations selon les Etats. Chez les HSH, une estimation récente montrait une couverture vaccinale de 4,9 % [98].
- **Australie** : la vaccination des garçons est financée par un programme national depuis 2013 chez les garçons âgés de 12-13 ans avec un rattrapage des 14-15 ans qui s'est fait jusqu'à la fin de l'année scolaire en 2014. La couverture vaccinale à 15 ans des garçons était de 60 % au niveau national pour 3 doses³.
- **Canada** : depuis 2012, le vaccin quadrivalent est recommandé chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans. Une seule province (Prince Edouard) a mis en place le programme, avec une couverture vaccinale des garçons de 79 % contre 85 % chez les filles [99].

³ Australie. National HPV Vaccination program Register <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2014---Male> (consulté le 02/02/2016).

- **L'Autriche** est le seul pays d'Europe à recommander le vaccin chez le garçon depuis 2008. La couverture vaccinale n'est pas connue.

En synthèse, les éléments en faveur et en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV universelle chez les garçons sont les suivants :

En faveur	En défaveur
<p>Un impact épidémiologique attendu sur les condylomes</p> <p>Un impact épidémiologique attendu sur les lésions précancéreuses et cancéreuses anales</p> <p>Une absence de stratégie de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses anales et les difficultés de leur prise en charge</p> <p>Une protection indirecte des filles non vaccinées par immunité de groupe</p>	<p>L'objectif principal de la vaccination est la prévention des cancers liés à HPV.</p> <p>Le cancer anal est rare notamment chez les hommes (sauf les hommes immunodéprimés et les HSH).</p> <p>L'impact serait probablement faible compte tenu des couvertures vaccinales actuellement observées chez les filles et donc attendues chez les garçons.</p>
<p>L'équité</p> <p>Cela permet aux garçons qui le souhaitent le même accès à une protection individuelle que les filles (équité également sur le plan financier)</p>	<p>L'équité s'apprécie à risque égal ce qui n'est pas le cas pour les cancers liés à HPV (le risque de cancer lié à HPV est beaucoup plus élevé chez les filles que chez les garçons).</p>
<p>La protection des HSH en les vaccinant avant l'infection</p>	<p>Il s'agit d'une stratégie coûteuse.</p> <p>Il n'est pas certain, compte tenu de la couverture vaccinale prévisible, que l'impact soit plus important que celui d'une vaccination des HSH au début de leur activité sexuelle.</p>
<p>Les résultats encourageants des études d'acceptabilité menées aux Etats-Unis</p>	<p>L'acceptabilité y apparaît néanmoins plus faible pour les garçons que pour les filles.</p> <p>Il n'existe pas de données françaises.</p> <p>Une couverture vaccinale élevée chez les garçons est difficilement envisageable dans le contexte français actuel.</p>
<p>Dans un contexte de couverture vaccinale basse chez les filles, la vaccination des garçons apparaît coût-efficace sous réserve d'une couverture vaccinale élevée</p>	<p>Améliorer la couverture vaccinale chez les filles reste davantage coût-efficace.</p>
<p>L'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers notamment de la sphère ORL</p>	<p>L'efficacité n'est pas documentée à ce jour.</p>

En synthèse : éléments en faveur et en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV ciblée chez les HSH

En faveur	En défaveur
<p>L'impact épidémiologique attendu :</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidence des lésions précancéreuses, des cancers anaux et des condylomes chez les HSH notamment VIH+ est plus élevée. <p>(absence de stratégie de dépistage des lésions du cancer anal et problématique de traitement des lésions)</p>	<p>L'impact est réduit de par le temps de latence entre l'exposition à l'infection HPV et la vaccination.</p>
<p>L'équité</p> <p>Les HSH échappent à la protection indirecte induite par la vaccination des filles.</p>	
<p>Les données disponibles montrent une efficacité du vaccin dans une population incluant des hommes sexuellement actifs, y compris dans la population HSH</p> <p>Le maintien d'une efficacité protectrice du vaccin même après une première infection HPV n'est pas exclu sachant que le risque infectieux HPV reste élevé sur une période longue</p>	<p>Cette probabilité est peu documentée.</p>
<p>L'acceptabilité de la vaccination est importante dans cette population (études américaines, demande portée par les associations représentatives françaises + Cegidd) ?</p>	<p>L'expérience de la vaccination contre l'hépatite B dans cette population montre que l'adhésion effective est relative.</p> <p>Il existe un risque théorique de stigmatisation dû à la traçabilité de la vaccination.</p>
<p>Cette stratégie est davantage coût-efficace que de vacciner l'ensemble des garçons.</p>	<p>Cela serait coût-efficace, comme décrit, si les hypothèses des modèles étaient validées (vaccination précoce après le début de la vie sexuelle, efficacité du vaccin sur des populations déjà exposées aux infections HPV, ...).</p>

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique considère que :

- l'augmentation de la couverture vaccinale des jeunes filles reste la priorité pour la prévention des maladies liées à l'infection par les HPV.
Le HCSP rappelle qu'une couverture vaccinale élevée chez les femmes procure une protection indirecte chez les hommes hétérosexuels.
L'obtention de la couverture vaccinale souhaitée (au moins 60 % à échéance du Plan cancer en 2019) passe nécessairement par la mise en place d'un programme organisé de vaccination permettant de toucher toutes les catégories socio-économiques.
- dans le contexte actuel de la vaccination HPV en France, la vaccination universelle des garçons selon des modalités comparables à celles des filles n'est pas pertinente d'un point de vue santé publique.

En effet :

- la faible adhésion actuelle des jeunes filles à cette vaccination ne permet pas d'espérer une couverture vaccinale élevée chez les garçons ;
 - les condylomes ne constituent pas un problème de santé publique (incidence modérée ; absence de gravité) ;
 - le cancer anal reste rare (incidence faible notamment chez les hommes hétérosexuels).
- la protection des HSH apparaît justifiée : ils sont exposés à un risque plus élevé de cancer anal et ils ne bénéficient pas de la protection indirecte de la vaccination des filles. De plus, la vaccination HPV de cette population semble une stratégie coût-efficace. Par contre, il existe une difficulté à atteindre ces personnes avant qu'elles ne soient infectées.

En conséquence le HCSP recommande :

- qu'un accès au vaccin HPV soit proposé dans les Cegidd et dans les centres de vaccination aux hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (limite des études de phase III) qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme. Le bénéfice de cette vaccination sera d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle sera récent et que le nombre de partenaires passés sera faible ;
- que cette possibilité d'accès soit relayée par des campagnes d'information adaptées.

Par ailleurs, le HCSP rappelle que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains est recommandée aux personnes immunodéprimées des deux sexes [100].

Le CTV a tenu séance le 11 février 2016 : 13 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 1 abstention, 0 vote contre.

Motivation de l'abstention (V. Dufour, CTV)

Les HSH, seuls ciblés par cette recommandation, ne pourront être vaccinés que dans les Cegidd, alors que tous n'y ont pas facilement accès selon leur lieu de vie. La communication autour d'une telle recommandation sera difficile et risque fortement d'arriver sur une population déjà contaminée. Une vaccination généralisée des garçons me semblerait plus facile à appliquer et aurait pu, peut-être, relancer celle des filles du même âge.

La CSMT a tenu séance le 19 février 2016 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 1 abstention, 1 vote contre.

Motivation du vote contre (E. Debost, CSMT)

D'après la proposition d'avis "relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes", se vacciner contre le HPV sera assimilé à un choix de mode de vie sexuelle.

Le rapport préconise de cibler la vaccination à la population HSH. Mais définir une population HSH suppose par défaut que les autres garçons n'auront pas de relation sexuelle très à risque. L'orientation sexuelle des individus résulte d'un apprentissage souvent très long, en partie en lien avec l'évolution de notre société. Ainsi l'âge retenu pour vacciner les garçons sera nécessairement bien après l'adolescence avec le risque qu'ils soient déjà contaminés par un ou plusieurs types de virus HPV. L'efficacité de la prévention sera diminuée même si vacciner des individus déjà contaminés garde une certaine efficacité.

Réserver la vaccination des garçons au Cegidd peut être stigmatisant et ne va concerner qu'un faible pourcentage de garçons à risque, sûrement déjà très actifs sexuellement et donc probablement largement contaminés.

Les évaluations médico-économiques font une revue systématique des études traitant de la vaccination des garçons avec trois doses. Il aurait fallu aussi envisager le schéma vaccinal à deux doses actuellement recommandé chez les filles de 11 à 13 ans pour le Gardasil® ce qui aurait amélioré le rapport coût-efficacité, rapport qui devient favorable lorsque l'ensemble des pathologies liées aux HPV sont considérées et que la couverture vaccinale des filles est faible, ce qui est le cas en France.

Motivation de l'abstention (A.-M. Moulin, CSMT)

A.-M. Moulin s'abstient pour manifester son malaise devant une vaccination ciblée sur des groupes à risque en raison de leur orientation sexuelle.

Références

- [1] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 100B, Biological agents, Lyon, France, 2012.
- [2] Giuliano AR, *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015; 136: 2752-60.
- [3] Dunne EF, *et al.* Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *JID* 2006; 194: 1044-56.
- [4] Lu B, *et al.* Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009; 199(3): 362-71. doi: 10.1086/596050.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/199/3/362.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [5] Vardas E, *et al.* External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis.* 2011; 203(1): 58-65. doi: 10.1093/infdis/jiq015.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086430/pdf/jiq015.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [6] Franceschi S, *et al.* Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 2002; 86: 705-11.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2375316/pdf/86-6600194a.pdf> (consulté le 01/10/2015).
- [7] Zou H, *et al.* Early acquisition of anogenital human papillomavirus among teenage men who have sex with men. *J Infect Dis* 2014; 209(5): 642-51.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/5/642.full.pdf+html> (consulté le 01/10/2015).
- [8] Pierce Campbell CM, *et al.* Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis.* 2013; 208(3): 373-84.
- [9] Albero G, *et al.* Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2012; 39(2): 104-13.
- [10] Larke N, *et al.* Male circumcision and human papillomavirus infection in men: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011; 204(9): 1375-90.
- [11] Nyitrai A, *et al.* Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Men. *JID* 2008; 197: 1676-84.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/197/12/1676.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [12] Machalek DA, *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.
- [13] Crichtlow CW, *et al.* Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *Aids* 1998; 12(10): 1177-84.
- [14] Kreimer AR, *et al.* Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2010; 37(6): 386-91. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181c94a3b. Review.
- [15] Chaturvedi AK, *et al.* NHANES 2009-2012 Findings: Association of Sexual Behaviors with Higher Prevalence of Oral Oncogenic Human Papillomavirus Infections in U.S. Men. *Cancer Res.* 2015; 75(12): 2468-77.
- [16] Mooij SH, *et al.* Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS.* 2013; 27(13): 2117-28. doi: 10.1097/QAD.0b013e328362395c.
- [17] D'Souza G, *et al.* Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 491-99.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991563/pdf/nihms562648.pdf> (consulté le 01/10/2015).
- [18] Beachler DC, *et al.* Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol.* 2015; 181(1): 40-53. doi: 10.1093/aje/kwu247. Epub 2014 Dec 4.

[19] Patel H, *et al.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 39

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618302/pdf/1471-2334-13-39.pdf> (consulté le 01/10/2015).

[20] Aubin, F, *et al.* Incidence des condylomes chez les femmes et les hommes. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 2011; 138 : A74–A75 (2011).

[21] Aubin, F, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008; 47: 610-15.

[22] Garland SM, *et al.* Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 805-14.

[23] Lacey CJN, *et al.* Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3),:S35–S41.

[24] Monsonégo, J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus.* Springer France Editions, 2007.

[25] Maw RD, *et al.* An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int. J. STD AIDS* 1998; 9: 571-78.

[26] Woodhall S, *et al.* Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex. Transm. Infect.* 2008; 84: 161-66.

[27] Llata E, *et al.* Prevalence of genital warts among sexually transmitted disease clinic patients-sexually transmitted disease surveillance network, United States, January 2010 to December 2011. *Sex Transm Dis.* 2014; 41(2): 89-93.

[28] Nyitray AG. *The Natural History of Genital Human Papillomavirus Among HIV-Negative Men Having Sex With Men and Men Having Sex With Women.* 1, 2015

[29] Pirotta MV, *et al.* Patterns of treatment of external genital warts in Australian sexual health clinics. *Sex Transm Dis.* 2009; 36(6): 375-79. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181971e4e.

[30] Forman D, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012; 30(Suppl 5): F12-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055. Review.

[31] Backes DM, *et al.* Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(4): 449-57. doi: 10.1007/s10552-008-9276-9. Epub 2008 Dec 11. Review

[32] Munoz N, *et al.* HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24: 1-10.

[33] Alemany L, *et al.* Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol.* 2016. pii: S0302-2838(15)01215-4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007.

[34] Curado MP (Editor), *et al.* *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific publications* 2007 ; N° 160.

Disponible sur <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf> (consulté le 02/02/2016).

[35] Hernandez BY, *et al.* Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008; 113: 2883-91.

[36] Palefsky JM, *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *New Engl J Med* 2011; 365: 1576-85.

Disponible sur <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1010971> (consulté le 02/02/2016).

[37] Nielsen A, *et al.* Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* 2012; 130: 1168-73.

[38] Shack L, *et al.* Trends in the incidence of human papillomavirus-related noncervical and cervical cancers in Alberta, Canada: a population-based study. *CMAJ open* 2014 ; 2(3):E127-32].

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117359/pdf/cmajo.20140005.pdf> (consulté le 01/10/2015).

[39] Stier EA, *et al.* Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3): 278-309.

[40] Grulich AE, *et al.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370(9581): 59-67. Review.

[41] Daling JR, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101(2): 270-80.

Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20365/pdf> (consulté le 02/02/2016).

[42] De Vuyst H, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2009; 124: 1626-36.

[43] Mathews WC, et al. Estimating the accuracy of anal cytology in the presence of an imperfect reference standard. *PLoS ONE* 2010; 5(8):e12284. doi: 10.1371/journal.pone.0012284.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924391/pdf/pone.0012284.pdf> (consulté le 02/02/2016).

[44] Ho KS, et al. Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23,: 21-25.

[45] Swedish KA, et al. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 891-98.

[46] Kreimer AR, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.

[47] Anantharaman D, et al. Human papillomavirus infections and upper aero-digestive tract cancers: the ARCAGE study. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(8): 536-45.

Disponible sur <http://jnci.oxfordjournals.org/content/105/8/536.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).

[48] Gillison ML, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F34-54.

[49] Pervilhac L (Radoï). Facteurs de risque des cancers de la cavité orale en France: Analyse des données d'une étude cas-témoins en population, l'étude ICARE. Thèse du 26 février 2013.

Disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00821931> (consulté le 02/02/2016).

[50] De Camargo Cancela M. Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le monde : incidence internationale et classification TNM dans les registres du cancer. Thèse du 13 décembre 2010.

Disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00599275> (consulté le 02/02/2016).

[51] Les cancers en France / Edition 2014. Institut national du cancer

Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2014-L-essentiel-des-faits-et-chiffres> (consulté le 02/02/2016).

[52] Ribiero KB, et al. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol.* 2011; 489-502.

Disponible sur <http://ije.oxfordjournals.org/content/40/2/489.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).

[53] Ali H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013 ; 18: 13:140. doi: 10.1186/1471-2334-13-140. PubMed PMID: 23506489; PubMed Central.

[54] Read TRH, et al. 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: 544-47.

[55] Flagg EW, et al. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2008: impact of a National Quadrivalent papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013; 103: 1428-35.

[56] Nsouli-Maktabi H, et al. Incidence of genital warts among U.S. service members before and after the introduction of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MSMR* 2013; 20: 17-20.

[57] Mikolajczyk RT, et al. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany. *Am J Public Health* 2013; 103: 142.

[58] Leval A, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis.* 2012; 206(6): 860-66. doi:10.1093/infdis/jis405. Epub 2012 Jul 18. PubMed.

[59] Drolet 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.

- [60] Institut de veille sanitaire. Données couverture vaccinales HPV.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains> (consulté le 02/02/2016).
- [61] Célant N, et al. Enquête sur la santé et la protection sociale 2012. Irdes.
Disponible sur <http://www.irdes.fr/recherche/rapports/556-enquete-sur-la-sante-et-la-protection-sociale-2012.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [62] Taira, AV, et al. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 1915-23.
- [63] Elbasha, et al. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 28-41.
- [64] Elbasha EH, et al. A multi-type HPV transmission model. *Bull. Math. Biol.* 2008; 70, 2126-76.
- [65] Kim JJ, et al. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* 2009; 339: b3884.
- [66] Elbasha, EH, et al. J. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010; 28: 6858-67.
- [67] Chesson HW, et al. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 2011; 29: 8443-50.
- [68] Comité sur l'immunisation du Québec & HPV ad hoc scientific committee. HPV Vaccination in Québec: Knowledge Update and Expert Panel Proposals. Institut national de santé publique du Québec. 2012.
Disponible sur <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INSPQ/9782550687573.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [69] Laprise, J.-F. et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. *Vaccine* 2014; 32: 5845-53.
- [70] Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10: 845-52 (2010).
- [71] National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007.
- [72] Jit M, et al. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337: a769.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2500202/pdf/bmj.a769.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [73] Zechmeister I, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009; 27: 5133-41.
- [74] Olsen J, Jepsen MR. Human Papillomavirus Transmission and Cost-Effectiveness of Introducing Quadrivalent HPV Vaccination in Denmark. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2010; 26, 183-91.
- [75] Burger EA, et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One* 9, e89974 (2014).
- [76] Kulasingam, S. et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex. Health* 2007; 4: 165-75.
- [77] Pearson AL, et al. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 351.
- [78] Deshmukh AA, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2014; 32: 6941-47.
- [79] Brisson M, et al. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J. Infect. Dis.* 2011; 204, 372-76
- [80] Olsen J, et al. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2015; 13: 4.
- [81] Liddon N, et al. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *Journal of Adolescent Health* 2010; 46: 113-23.

- [82] Weiss TW, *et al.* Human papillomavirus vaccination of males: attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. *J Adolesc Health* 2010; 47: 3-11.
- [83] Perkins R. B., Clark J. A. Providers' attitudes toward human papillomavirus vaccination in young men: Challenges for implementation of 2011 recommendations. *Am J Mens Health* 2012; 6: 320-23.
- [84] Kester LM, *et al.* The effects of a brief educational intervention on human papillomavirus knowledge and intention to initiate HPV vaccination in 18-26 year old young adults. *Gynecol Oncol* 2014; 132 (Suppl): S9-12.
- [85] Fontenot HB, *et al.* Human papillomavirus (HPV) risk factors, vaccination patterns, and vaccine perceptions among a sample of male college students. *J Am Coll Health* 2014; 62: 186-92.
- [86] Cates JR, *et al.* Intervention effects from a social marketing campaign to promote HPV vaccination in preteen boys. *Vaccine* 2014; 32: 4171-78.
- [87] Tisi G, *et al.* HPV vaccination acceptability in young boys. *Ann Ist Super Sanita* 2013; 49: 286-91.
- [88] Mehta P, *et al.* Designing and evaluating a health belief model-based intervention to increase intent of HPV vaccination among college males. *Int Q Community Health Educ* 2013; 34: 101-17.
- [89] Mayer MK, *et al.* Parents' and sons' beliefs in sexual disinhibition after human papillomavirus vaccination. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 822-28.
- [90] Katz ML, *et al.* Predicting human papillomavirus vaccine intentions of college-aged males: An examination of parents' and son's perceptions. *J Am College Health*, 2012; 60(6): 449-59.
- [91] DiClemente RJ, *et al.* Is male intent to be vaccinated against HPV a function of the promotion message? *Int J STD AIDS* 2011; 22: 332-34.
- [92] Reiter PL, *et al.* HPV vaccine for adolescent males: acceptability to parents post-vaccine licensure. *Vaccine* 2010; 28, 6292-97.
- [93] Gerend MA., Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. *Sex Transm Dis* 2009; 36:58-62
- [94] Newman PA, *et al.* HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013; 89(7): 568-74. doi: 10.1136/sextrans-2012-050980. Epub 2013 Jul 4.
- [95] Nadarzynski T, *et al.* Human papillomavirus and vaccine- related perceptions among men who have sex with men: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2014; 90: 515-23.
- [96] Rank C, *et al.* Acceptability of human papillomavirus vaccination and sexual experience prior to disclosure to health care providers among men who have sex with men in Vancouver, Canada: implications for targeted vaccination programs. *Vaccine* 2012; 30: 5755-60.
- [97] Zou H, *et al.* How very young men who have sex with men view vaccination against human papillomavirus. *Vaccine* 2014; 32: 3936-41.
- [98] Meites E *et al.* HPV vaccine coverage among men who have sex with men - National HIV Behavioral Surveillance System, United States, 2011. *Vaccine* 2014; 32: 6356-59.
- [99] McClure CA, *et al.* Human papillomavirus vaccine uptake in boys and girls in a school-based vaccine delivery program in Prince Edward Island, Canada. *Vaccine* 2015; 33(15): 1786-90.
- [100] Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées et aspléniques. Recommandations actualisées. 7 novembre 2014.
- Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> (consulté le 02/02/2016).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du
Comité technique des vaccinations
Le 19 février 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr