HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons

Décembre 2019

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication – information
5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé décembre 2019.
© Haute Autorité de santé

Sommaire

Abréviations et acronymes 4
Messages clés 5

Introduction 8

1. Contexte 10
1.1 Vaccins disponibles 10
1.2 Description de la couverture vaccinale contre les infections à HPV 11
1.3 Fardeau des maladies associées aux infections par des HPV 15

2. Recommandations internationales 23
2.1 Rappel des données disponibles dans l'avis du HCSP de 2016 23
2.2 Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV 23
2.3 Arguments développés dans le cadre des recommandations 28

3. Actualisation des données disponibles 31
3.1 Données d'immunogénicité et d'efficacité chez l'homme 31
3.2 Données relatives à la sécurité du vaccin 35
3.3 Données d'impact dans les pays ayant introduit la vaccination 45
3.4 Modélisation de l'impact populationnel de la vaccination 57
3.5 Données des modèles d'efficience 58
3.6 Données d'acceptabilité et barrières à la vaccination HPV 69
3.7 Enjeux éthiques : la question de l'équité de genre 86

4. Recommandations 97

Références 103

Annexe 1. Saisine ministérielle 117
Annexe 2. Méthode de travail 119
Annexe 3. Liste des tableaux et des figures 127
Annexe 4. Participants 129
Annexe 5. Participants à la consultation publique : 130
Annexe 6. Compte-rendu d'audition 171

Remerciements 173

Abréviations et acronymes

AMM .....Autorisation de mise sur le marché
CeGIDD .Centres Gratuit d'Information et de Dépistage et de Diagnostic
Circ .....Centre international de recherche sur le cancer
CTV.....Commission technique des vaccinations
CV.....Couverture vaccinale
DGS .....Direction générale de la santé
ERAS .....Enquête Rapport aux Sexe
Francim..France Cancer Incidence et Mortalité
GERS.....Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques
HAS .....Haute autorité de santé
HCSP.....Haut conseil de la santé publique
HPV .....papillomavirus humains
HSH .....Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
IST .....Infections sexuellement transmissibles
JCVI .....Joint Committee on Vaccination and Immunisation
KCE .....Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de la Belgique
PrEP .....Prophylaxie pré-exposition
RAP .....Rapport d'activités et de performance
RDCR ....Ratio différentiel coût-résultat
SpF .....Santé publique France
STIKO....Comité permanent de la vaccination allemand

Messages clés

Dans le cadre de la saisine de la Ministre chargée de la santé portant sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus chez les hommes, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- La couverture vaccinale contre les HPV reste insuffisante (<30 %) en France au regard des objectifs fixés à 60% par le plan cancer 2014-2019.
- Environ 1750 nouveaux cas de cancers HPV-induits surviennent chaque année en France chez l'homme (anus, pénis et plus fréquemment oropharynx). Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes sont particulièrement touchés par les affections liées aux HPV.
- Le fardeau de maladies induites par les papillomavirus reste majoritairement porté par les femmes avec environ 4580 nouveaux cas de cancers par an en France (col de l'utérus, vulve, vagin, anus et oropharynx).
- La fréquence des verrues anogénitales est élevée chez l'homme et chez la femme (environ 100 000 individus touchés chaque année).
- L'efficacité des vaccins Gardasil et Gardasil 9 est démontrée jusqu'à 26 ans chez l'homme dans la prévention des verrues anogénitales et des lésions précancéreuses de l'anus (données extrapolées à partir d'une analyse en sous-groupe menée chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes).
- Le profil de sécurité des vaccins chez l'homme est similaire à celui observé chez la femme, et de nombreuses études étayent désormais l'absence de lien entre la vaccination et la survenue de maladies auto-immunes.
- Même si cela reste à démontrer, les premières données disponibles sont en faveur d'une possible efficacité des vaccins dans la prévention des cancers oropharyngés HPV-induits.
- Une dynamique en faveur de l'élargissement de la vaccination contre les HPV chez les garçons est observée en Europe et cette vaccination a été intégrée dans un programme de vaccination en milieu scolaire dans plusieurs pays.
- La réduction de la prévalence des verrues anogénitales (y compris chez les garçons), des infections génitales, et de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus est plus marquée dans les pays où la couverture vaccinale des filles est élevée.
- L'absence de données permettant d'estimer l'impact de cette vaccination sur l'incidence et la mortalité des cancers du col de l'utérus et ano-génitaux HPV-induits du fait du recul insuffisant compte-tenu de l'évolution lente de ces cancers.
- L'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la stratégie la plus coût-efficace par rapport à la vaccination des filles et des garçons ; mais le ratio coût-efficacité de cette dernière est plus favorable lorsque la couverture vaccinale des filles est faible (comme c'est le cas en France).
- En l'absence de modèle spécifique adapté à la situation française, la question du ratio coût-efficacité de la vaccination des filles et des garçons en France reste cependant à évaluer.
- Aux Etats-Unis, l'élargissement de la vaccination aux garçons n'a pas eu d'impact significatif sur la couverture vaccinale des filles et la couverture vaccinale des garçons est restée inférieure à celle des filles (le recul est encore insuffisant dans les autres pays ayant introduit la vaccination des garçons et où la couverture vaccinale chez les filles était faible).
- La vaccination des garçons est perçue favorablement par 38% des parents, même si une proportion élevée (42 %) de parents resterait indécis vis-à-vis de cette vaccination.
- La vaccination des garçons est perçue très favorablement par les médecins généralistes qui la citent comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale.

- Les principaux freins actuels à la vaccination contre les HPV identifiés sont l'absence de proposition par un médecin et les doutes sur la sécurité du vaccin.
- La vaccination contre les HPV limitée aux filles et aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes pose des questions d'éthique, d'égalité d'accès à la vaccination et de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée à un âge où l'orientation sexuelle peut ne pas être connue ou affirmée.

Ainsi au terme de son évaluation, la HAS recommande :

- L'élargissement de la vaccination anti-HPV par Gardasil 9 pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses (M0, M6), avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).
- Le maintien d'une recommandation vaccinale spécifique par Gardasil 9 pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).

La HAS estime que cet élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, ce qui permettrait de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle, mais aussi de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées. La vaccination universelle permettrait également d'atteindre plus facilement les futurs hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en évitant toute stigmatisation, à un âge où leur préférence sexuelle est soit pas non connue (par l'individu et son entourage), soit non affirmée.

Toutefois, la HAS considère qu'en l'absence de mise en œuvre d'une politique vaccinale plus engagée, le seul élargissement de la vaccination aux garçons ne permettra pas d'atteindre l'objectif de protection de la population, estimant que la couverture vaccinale des garçons resterait au mieux similaire à celle des filles.

Ainsi, afin d'améliorer la couverture vaccinale, la HAS recommande :

1) Une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé. A cette fin, la mise en œuvre de réels programmes de vaccination, à l'image des programmes organisés de dépistage, apparaît nécessaire et faciliterait une proposition vaccinale systématique des adolescents et une relance de ceux non vaccinés. Des actions de prévention ciblées sur les infections sexuellement transmissibles comme une consultation santé sexuelle auprès de chaque adolescent intégrant notamment la vaccination contre les HPV sont également de nature à systématiser la proposition vaccinale.

2) La mise en œuvre d'actions ayant pour objectif de restaurer la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé. A cette fin, des campagnes publiques d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents, les adolescents et les publics vulnérables sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale.

3) Un accès facilité à la vaccination ainsi qu'une prise en charge à 100 % pour pallier aux inégalités socio-économiques constatées. A cette fin, la vaccination doit être proposée dans des lieux multiples, en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées (centres d'examen de santé, Ceggid, centres de

planification familiale…) et dans des conditions permettant l'absence d'avance de frais. A ce titre, les expériences étrangères confirment que la vaccination en milieu scolaire est de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques. Les expérimentations en France (en Guyane et en région Grand-Est) et le programme de vaccination des jeunes filles de 12 ans organisé en milieu scolaire en Nouvelle Calédonie (couverture vaccinale atteignant 42% en 2018) permettront d'identifier les leviers pour proposer en France les modalités de vaccination en milieu scolaire.

4) Enfin, des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes doivent également être entreprises et permettre une meilleure information et un accès facilité à la vaccination de ces-derniers.

Cet avis est susceptible d'être révisé en fonction de l'évolution des données disponibles d'une part et de la disponibilité des vaccins contre les HPV au niveau mondial d'autre part.
A ce titre, la HAS a pris connaissance de l'avis du SAGE de l'OMS d'octobre 2019 émettant des recommandations visant à une meilleure allocation des doses de vaccins pour satisfaire les besoins croissants en vaccin contre les HPV au niveau mondial devant les difficultés d'approvisionnement, anticipées à court terme, notamment dans les pays en voie de développement. Elle réévaluera ainsi prochainement, dans ce contexte, les recommandations portant spécifiquement sur les modalités de rattrapage en France tant chez les filles que chez les garçons.

Introduction

En 2016, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) avait considéré que la priorité restait l'augmentation de la couverture vaccinale (CV) des filles et s'était prononcé en défaveur de l'élargissement de la vaccination universelle des garçons selon les modalités comparables à celles des filles dès lors que la faible adhésion des filles ne permettait pas d'espérer une CV élevée chez les garçons, que les condylomes ne constituaient pas un problème de santé publique et que le cancer anal restait rare. Il avait par ailleurs recommandé la vaccination des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes compte tenu du risque plus élevé de cancer anal au sein de cette population et en l'absence de protection indirecte conférée par la vaccination des filles (1).

En 2016, le rapport du Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination présidé par le Pr Fisher proposait des mesures spécifiques à la vaccination contre les HPV pour augmenter la CV comme la mise en œuvre de campagnes d'information et de communication vigoureuse de promotion de la vaccination, la vaccination en milieu scolaire, la gratuité de la vaccination et proposait que la HAS et la CTV revoient les indications du vaccin (2).

En janvier 2017, le conseil national du sida dans son rapport sur « la prévention et la prise en charge des IST chez les adolescents et les jeunes adultes » proposait d'adopter une stratégie de vaccination anti-HPV universelle des jeunes filles et jeunes garçons de 11 à 13 ans pour augmenter la CV et lever les discriminations vis-à-vis du vaccin anti-HPV liées au genre et à l'orientation sexuelle (3). Ces préconisations ont été intégrées à la stratégie nationale de santé sexuelle 2017-2030 qui vise à atteindre un objectif taux de couverture vaccinal contre les HPV de 60% chez les adolescentes en 2023 et de 80% en 2030.

Depuis le précédent rapport du HCSP, de nombreux pays ont introduit la vaccination contre les papillomavirus quel que soit le genre. Le JCVI (Royaume-Uni), le STIKO (Allemagne) et le KCE (Belgique) ont publié de nouvelles recommandations ou évaluations médico-économiques ayant conduit ces pays à introduire la vaccination contre les HPV quel que soit le genre à l'image des australiens depuis 2013, des américains depuis 2011 et d'autres pays. A ce jour au niveau européen, une dizaine de pays recommandent de vacciner à la fois les filles et les garçons (Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Irlande, Italie, Liechtenstein, Norvège, République tchèque, Royaume-Uni).

L'Académie nationale de pharmacie a publié, en février 2019, des recommandations préconisant la vaccination des adolescents quel que soit leur sexe avant le début de leur activité sexuelle, la gratuité de la vaccination et l'opportunité que la vaccination puisse être réalisée par différents professionnels de santé afin d'en favoriser l'accès (4).

L'Académie nationale de médecine a publié en septembre 2019 un rapport préconisant la vaccination contre le HPV des filles et des garçons pour éliminer le cancer du col utérin, et éviter les cancers de l'amygdale, de la langue et de l'anus et a appelé à une vaccination universelle des collégiens des deux sexes (5).

Par ailleurs, la question de la vaccination spécifique des garçons est également portée par certaines associations de patients et organisations professionnelles, cosignataires de « l'Appel des 50 » de mars 2019.

Dans ce contexte, la Ministre chargée de la santé a saisi la HAS afin de ré-évaluer le bien-fondé d'élargir les recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains aux hommes compte tenu de l'importance d'augmenter la CV qui reste insuffisante en France et ce plus de dix ans après l'introduction de la vaccination (saisine du 02/02/2018, réponse attendue 1/12/2018 puis saisine du 02/04/2019 réponse attendue 31/07/2019). Le taux de CV actuel estimé chez les jeunes filles au 31/12/2018 par SpF est d'environ 30 % pour une dose à 15 ans et de 24 % pour un schéma complet à 16 ans. Cette vaccination est considérée par certains comme un échec de la politique vaccinale.

La révision de la stratégie vaccinale actuelle des jeunes filles, des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des immunodéprimés a été exclue du champ d'évaluation de ce présent rapport.

1. Contexte

1.1 Vaccins disponibles

En France, trois vaccins contre les papillomavirus sont commercialisés et remboursés à 65% : le vaccin quadrivalent Gardasil disponible depuis 2007, le vaccin bivalent Cervarix depuis 2008 et le vaccin Gardasil 9 depuis 2019.

Tableau 1: Caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles en France

	Quadrivalent (qHPV) Gardasil®	Bivalent (bHPV) Cervarix®	Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9
Fabricant	MSD vaccins	GSK	MSD vaccins
Type de vaccin	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP
Composition	HPV 6: 20µg HPV 11: 40µg HPV 16: 40µg HPV 18: 20µg	HPV 16: 20µg HPV 18: 20µg	HPV 6: 30µg HPV 11: 40µg HPV 16: 60µg HPV 18: 40µg HPV 31: 20µg HPV 33: 20µg HPV 45: 20µg HPV 52: 20µg HPV 58: 20µg
Vecteur eucaryote pour la production de VLP	Cellules de levure Saccharomyces cerevisae	Cellules d'insectes Trichoplusia ni Hi-5	Cellules de levure Saccharomyces cerevisae
Adjuvant	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium : 225 µg	AS04 (hydroxyde d'aluminium : 500 µg + dérivé lipidique A purifié de Salmonella Minnesota : 50 µg)	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium: 500 µg
Date de 1ère AMM européenne	20/09/2006	20/09/2007	10/06/2015
Indications (AMM)	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques	Prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve du vagin et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques

	Quadrivalent (qHPV) Gardasil®	Bivalent (bHPV) Cervarix®	Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9
Recommandations selon le calendrier vaccinal 2019	Avis du HCSP du 28 mars 2014 et du 19 février 2016 : Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus avec un rattrapage de 14 à 19 ans révolus et des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH). Et des personnes immunodéprimées aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.	Avis du HCSP du 20 février 2014 Vaccinations des jeunes filles âgées de 11 à 19 ans révolus	Avis du HCSP du 2 fevrier 2016 Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage de 15 à 19 ans révolus et des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme (HSH). Et aux personnes immunodéprimées des deux sexes aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.
Schéma vaccinal	Vaccination initiée - entre 11 et 13 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6 - entre 14 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6 - Pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6	Vaccination initiée - entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 mois : M0, M6 - entre 15 et 19 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois : M0, M1, M6	Vaccination initiée - entre 11 et 14 ans révolus : deux doses espacées de 6 a 13 mois - entre 15 ans et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6 - Pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois : M0, M2, M6
Remboursement	Oui, 65%	Oui, 65%	Oui, 65%
Prix public (TTC)	105,12 €	94,77 €	131,58 €

1.2 Description de la couverture vaccinale contre les infections à HPV

1.2.1 Evolution de la couverture vaccinale chez les filles en France

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains a été introduite dans le calendrier vaccinal et remboursée à partir du mois de juillet 2007. En 2018, la CV était estimée à 29,4% pour la 1ère dose chez les filles âgées de 15 ans et 23,7% pour le schéma complet pour les filles âgées de 16 ans (6).

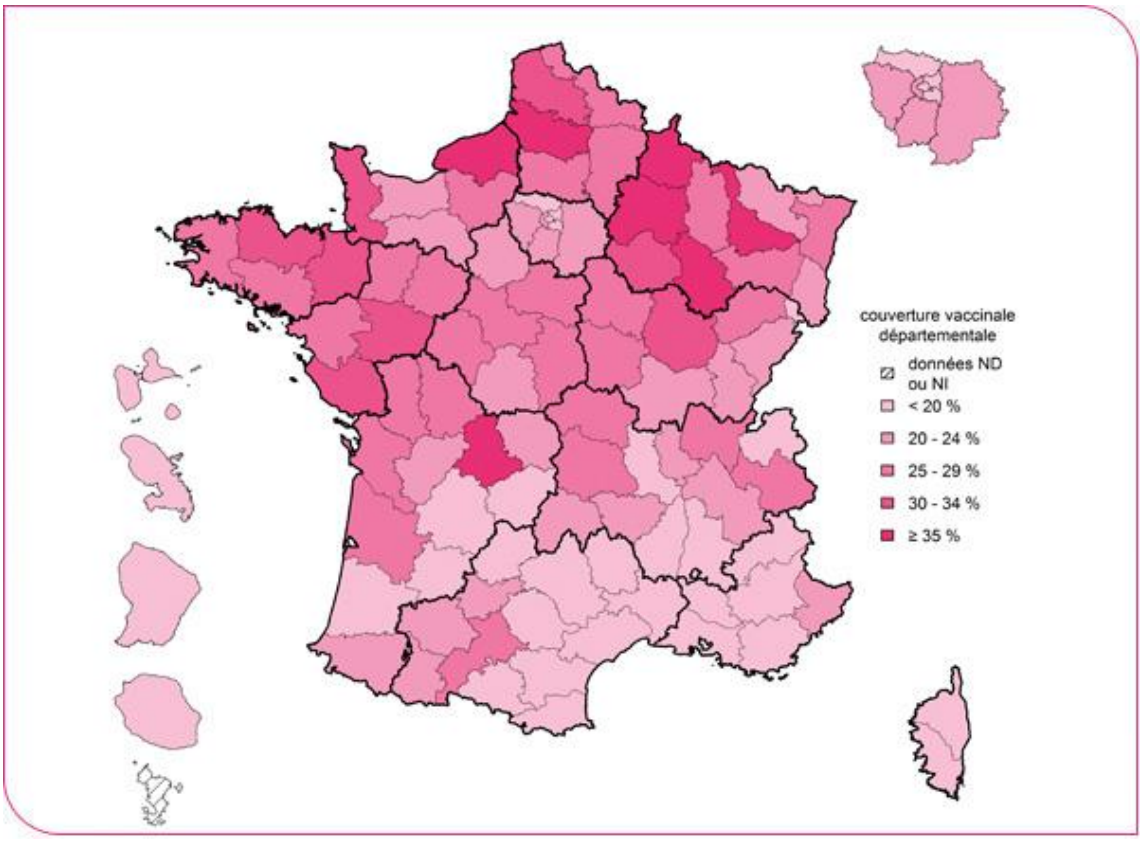
En 2018, les taux de CV des jeunes filles nées en 2002 pour une dose et pour le schéma complet de vaccination étaient respectivement de 26,2% et 23,7% (Tableau 2). Ce taux a diminué depuis sa commercialisation (29,1% pour une dose en 2010 vs 19,4% en 2014), mais il augmente progressivement depuis 2015 dans un contexte d'augmentation globale de la CV (29,4% en 2018).

Tableau 2 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet d'après Fonteneau *et al.*, 2019 (6)

Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Couverture vaccinale pour 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4
Couverture vaccinale selon le "schéma complet" à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	-

La couverture HPV selon le "schéma complet" (2 ou 3 doses selon l'âge, le vaccin et la période considérée) reste insuffisante puisqu'elle était de 23,7% chez les jeunes filles de 16 ans en 2018, avec des variations selon les départements. Comme illustré dans la figure suivante, la CV était inférieure à 15% dans 11 départements (Alpes-de-Haute-Provence, Hautes-Alpes, Aude, Lot, Pyrénées-Orientales, Vaucluse, Seine Saint-Denis, La Réunion, Guadeloupe, Martinique, Guyane) et supérieure à 30% dans 15 départements (Ardenne, Aube, Côte-d'Or, Côtes-d'Armor, Ille-et-Vilaine, Maine-et-Loire, Manche, Marne, Haute-Marne, Meurthe-et-Moselle, Pas-de-Calais, Seine-Maritime, Somme, Vendée, Haute-Vienne).

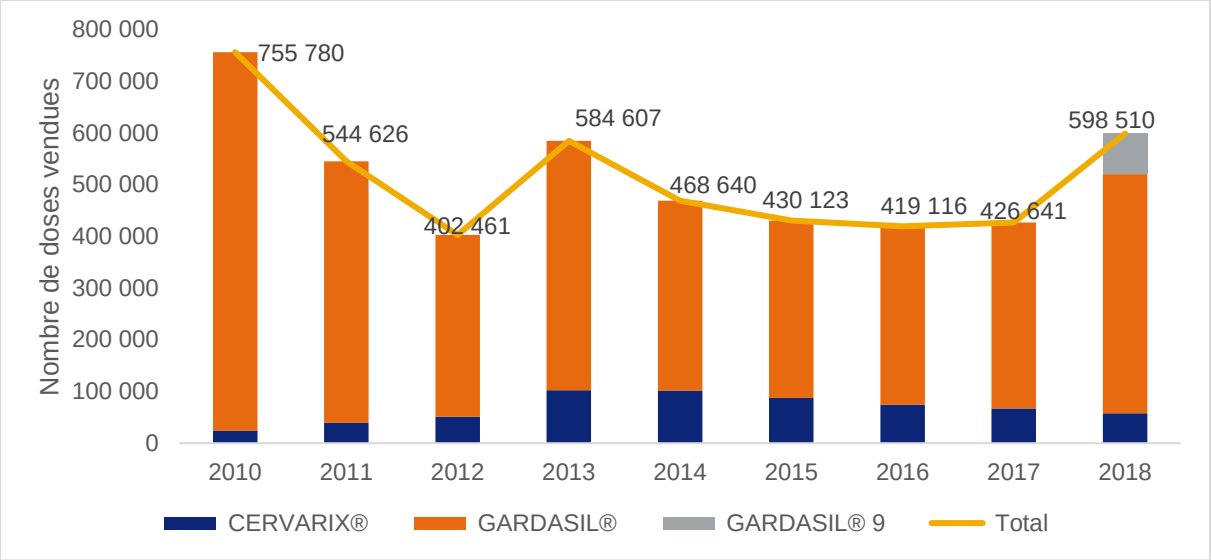
Figure 1 : Couverture vaccinale par département du vaccin HPV selon le " schéma complet " à 16 ans, 2018 (Source : SNDS-DCIR. Traitement : Santé publique France, mise à jour au 31 décembre 2018)



1.2.2 Données de vente du GERS

Les ventes GERS en officine sur la période de 2010 à 2018 sont présentées dans la figure ci-dessous.

Figure 2.Données de ventes annuelles GERS officine de 2010 à 2018



1.2.3 Estimation de la couverture vaccinale des HSH en France

► Enquête Rapport au Sexe (ERAS)

Une estimation de la CV chez les HSH a été réalisée par le biais de l'Enquête Rapport aux Sexe (ERAS) qui s'est déroulée en février-mars 2019 (Santé publique France). Cette enquête visait à évaluer l'appropriation des différents outils de prévention du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles chez les HSH (7). La méthodologie reposait sur la diffusion d'un questionnaire en ligne et un recrutement via les sites internet et applications de rencontre, des sites d'information gays, et les réseaux sociaux. Le questionnaire incluait des questions sur le statut vaccinal pour le vaccin HPV et le nombre de doses reçues. Pour l'estimation de la CV, nous avons inclus les hommes âgés de 18 à 28 ans résidant en France et qui se définissait comme homosexuel, et ceux qui ne se déclaraient pas comme homosexuels mais déclaraient avoir eu au-moins un rapport sexuel avec un homme au cours de leur vie. A noter que les hommes âgés de 28 ans au moment de l'enquête étaient à la limite de l'âge recommandé pour la vaccination en 2016 (hommes nés en 1990 ayant eu 26 ans au cours de l'année 2016 et âgés de 28 ans révolus en 2019).

Parmi les 24 308 participants, 9 232 répondaient au critère d'inclusion pour l'analyse. La proportion d'hommes déclarant avoir été vaccinés avec le vaccin HPV était de 15%, et 53% des répondants ne connaissait pas leur statut vaccinal. La proportion de vaccinés diminuait avec l'âge, passant de 18% chez les hommes âgés de 18 ans à 13% chez les hommes âgés de 28 ans ($p<10-3$) (voir tableau ci-dessous). La proportion de vaccinés était de 29% chez les HSH séropositifs pour le VIH versus 16% chez les séronégatifs ($p<10-3$).

Les estimations de CV doivent être interprétées avec prudence compte-tenu du mode de recrutement des participants. La population de l'étude ne peut pas être considérée comme représentative de l'ensemble des HSH en France. L'analyse descriptive fait apparaitre une grande diversité de profils et de mode de vie parmi les participants. Concernant la vaccination en particulier, les HSH ayant participé à l'étude pourraient être plus sensibilisés et informés

par rapport à la prévention des IST dont la vaccination HPV. Néanmoins elle permet d'obtenir une estimation de la CV dans cette population.

Tableau 3 : Nombre de participants et proportion d'HSH vaccinés contre les HPV, Enquête Rapport au Sexe 2019 (Source : Santé publique France)

Age au moment de l'enquête (ans)	Total participants		Vaccinés contre les HPV	
	Effectifs	**Part de l'échantillon (%)**	**Effectifs**	**Proportion de vaccinés (%)**
18	520	5,6	94	18,1
19	1054	11,4	168	15,9
20	973	10,5	173	17,8
21	966	10,5	134	13,9
22	1012	11,0	147	14,5
23	973	10,5	139	14,3
24	940	10,2	154	16,4
25	814	8,8	111	13,6
26	668	7,2	92	13,8
27	671	7,3	98	14,6
28	641	6,9	83	12,9
Total	**8850**	**100**	**1332**	**15,1**

► Étude Papill-Hom

Une autre enquête en ligne a été réalisée auprès de HSH entre les mois d'octobre 2018 et janvier 2019. La méthodologie de l'enquête reposait sur la diffusion d'un questionnaire en ligne via les réseaux sociaux, applications et sites de rencontres (8). L'enquête a inclus 2094 personnes et une sous-analyse est présentée pour les 501 HSH âgés de moins de 27 ans en 2016 ou dans les années suivantes. Parmi ces 501 hommes, 90 (18%) ont déclaré qu'ils étaient vaccinés contre le HPV. La proportion de vaccinés était plus élevée chez les HSH sous PrEP (52,5% versus 15%,0, p<0,01). Seuls 23% des HSH indiquaient que la vaccination leur avait été proposée par un médecin. Parmi les non vaccinés, 80% accepterait la vaccination si elle leur était proposée. Dans la discussion, les auteurs soulignent les biais de l'étude avec une possible surestimation de la CV liée à la composition de l'échantillon. En effet ils ont observé une surreprésentation des HSH sous PrEP liée au recrutement via une plateforme de discussion sur la PrEP. Les HSH ayant participé à l'étude pourraient être mieux sensibilisés et informés sur la problématique des HPV. La CV est donc probablement surestimée par rapport à la population des HSH.

► Données des CeGIDD

Les données agrégées issues des rapports d'activités et de performance (RAP) 2018 des CeGIDD ont été exploitées par Santé publique France (données reçues pour 87% de l'ensemble des CeGIDD). Ces rapports permettent de connaitre l'activité globale de vaccination, mais en l'absence de données individuelles, ne permettent pas de connaître le nombre de vaccins administrés aux HSH. En 2018, la vaccination a été initiée en CeGIDD pour 1657 personnes. Ce nombre de vaccinations peut être mis en parallèle avec le nombre total de consultants dans les CeGIDD : environ 400 000 personnes ont consulté au-moins une fois en 2018 dont au moins 43 000 HSH. Si ces données ne permettent pas d'estimer la part des HSH vaccinés en CeGIDD, elles soulignent la faiblesse de l'activité de vaccination dans ces centres. Selon les informations remontées des CeGIDD, les principales difficultés en matière

de vaccination sont liées au stock très insuffisant de vaccins disponibles dans les CeGIDD et l'inadéquation du budget de ces structures pour l'achat de ces vaccins.

En synthèse

Le taux de couverture vaccinale des jeunes filles en 2018 était de 29% pour une dose et de 24% pour le schéma complet. Ce taux a diminué depuis sa commercialisation en 2007 et il augmente à nouveau depuis 2015 mais de façon très progressive. La couverture vaccinale reste donc très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019.

La vaccination des HSH contre les papillomavirus est recommandée depuis 2016. Selon des enquêtes réalisées en 2019 à partir de questionnaires en ligne auprès de HSH fréquentant des sites de rencontre et d'information gays, la couverture vaccinale des HSH en France serait comprise entre 15 et 18% parmi ceux en âge d'être vaccinés. En outre, en l'absence d'allocations de ressources financières pour accompagner la recommandation de 2016, l'activité de vaccination dans les CEGIDD apparaît très faible.

1.3 Fardeau des maladies associées aux infections par des HPV

La grande majorité des hommes et des femmes ont été infectés par des HPV au cours de leur vie, généralement dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle. Les infections par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais leur persistance peut engendrer des pathologies graves comme le cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, de l'oropharynx et du pénis (9).

A ce jour, plus d'une centaine papillomavirus humains ont été identifiés. Certains sont considérés comme étant à haut risque oncogène (HPV-HR). Dans de rares cas, une infection persistante par des HPV-HR peut conduire à des lésions précancéreuses (ou néoplasies intra-épithéliales). Si la plupart de ces lésions peuvent régresser, un certain nombre d'entre elles peuvent, à long terme, conduire à un cancer. Le pouvoir oncogène de certains types d'HPV résulte de l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte et de la surexpression des protéines oncogéniques E6 et E7, qui vont conduire à la dérégulation du cycle cellulaire.

La relation causale est reconnue par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) entre l'infection par des HPV-HR (principalement, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) et la survenue de cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus et certains cancers de la sphère ORL, essentiellement les cancers de l'oropharynx (Tableau 4). Parmi les HPV-HR, le type 16 est responsable de la plupart des cas de cancers du col de l'utérus, de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis (10). En parallèle, certains HPV à faible risque oncogène, essentiellement les types 6 et 11, sont associés à la survenue d'affections non malignes telles que la papillomatose respiratoire (ou papillomatose laryngo-trachéale) récurrente ou les verrues anogénitales.

Tableau 4 : Classification des papillomavirus selon leur potentiel oncogène d'après l'*International Agency for Research on Cancer*, 2012 (10)

Potentiel oncogène	Types d'HPV
HPV à haut risque oncogène	
Groupe 1 : agents cancérogènes	16*,18*,31*, 33*, 35, 39, 45*, 51, 52*, 56, 58*, 59
Groupe 2A : agents probablement cancérogènes	68
Groupe 2B : agents peut-être cancérogènes	26, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97
HPV à faible risque oncogène	6*, 11*

* HPV ciblés par le vaccin nonavalent

Le Tableau 5 présente les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers HPV-induits en France en 2018 et le pourcentage annuel d'évolution sur la période 1990-2018, estimés à partir des registres des cancers du réseau Francim (11).

Tableau 5 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers pour lesquels l'infection par les HPV est un facteur de risque en France en 2018 et pourcentage annuel d'évolution sur la période 1990-2018 estimés à partir des registres des cancers du réseau Francim d'après Santé publique France, 2019 (11)

	Hommes			Femmes		
Cancers induits par les infections HPV	**Nombre de cas**	**Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années)**	**Evolution annuelle sur la période 1990-2018 (%)**	**Nombre de cas**	**Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années)**	**Evolution annuelle sur la période 1990-2018 (%)**
Anus (C21)	479 (401;570)	0,8 (0,7;1,0)	1,5 (0,7;2,2)	1532 (1345;1744)	2,4 (2,1;2,8)	3,4 (2,9;3,9)
Pénis (C60)	449 (415;483)	0,7 (0,6;0,7)	—	—	—	—
Lèvre-bouche-pharynx (C00-C14)	10055 (9085-11130)	18,3 (16,6;20,3)	-2,6 (-2,8;-2,5)	3637 (3350;3950)	5,8 (5,3;6,3)	1,8 (1,5;2,1)
Larynx (C32)	2753 (2516;3013)	4,8 (4,4;5,3)	-3,1 (-3,4;-2,8)	407 (384;432)	0,7 (0,6;0,7)	—
Col de l'utérus (C53)	—	—	—	2920 (2667;3193)	6,1 (5,5;6,7)	-1,8 (-2,1;-1,5)
Vulve (C51)	—	—	—	838 (724;967)	0,9 (0,8;1,1)	-0,3 (-0,9;0,2)
Vagin (C52)	—	—	—	162 (134;193)	0,2 (0,2;0,2)	-3,0 (-3,8;-2,2)

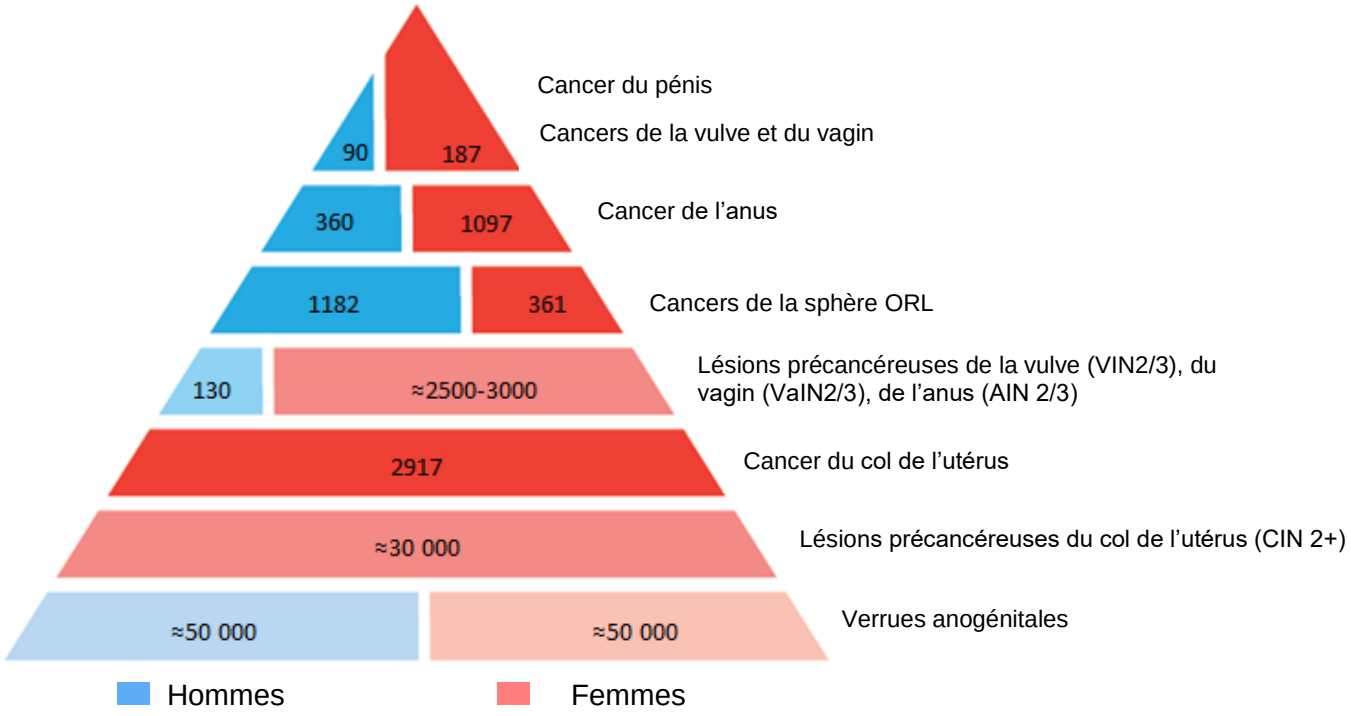
Le Centre international de recherche sur le cancer a publié récemment une méta-analyse afin d'évaluer les nouveaux cas de cancers en France en 2015 attribuables à des agents infectieux dont le HPV (12). Au total, la proportion de cancers attribuables aux HPV s'élève à 0,9% chez les hommes et à 2,9% chez les femmes (Tableau 6), et environ un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme (27,7%).

Tableau 6 : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield *et al.*, 2018 (12)

	Hommes		Femmes	
Cancers induits par les infections HPV	Nombre de cas attribuables aux infections HPV	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%)	Nombre de cas attribuables aux infections HPV	Proportion de cas attribuables aux infections HPV (%)
Col de l'utérus (C53)	—	—	2917	100,0
Vulve et vagin (C51-52)	—	—	187	23,0
Anus (C21)	360	91,3	1097	91,3
Pénis (C60)	90	26,8	—	—
Cavité orale (C02-06)	123	4,0	49	4,0
Oropharynx (C01, C09-10)	1059	34,2	312	34,2
Larynx (C32)	121	4,0	17	4,0
Total des cas incidents de cancers HPV-induits (C00-97)	**1753**	**0,9**	**4580**	**2,9**

En outre, les études EDITH menées en France ont estimé la distribution des différents types d'HPV chez des patients atteints de maladies associées aux infections par les HPV. Ces études ont montré globalement, 90% des cas de cancers induits par les HPV sont dus à des types ciblés par le vaccin nonavalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (13). Par ailleurs, pour l'ensemble des maladies induites par les papillomavirus, y compris les verrues anogénitales et les lésions précancéreuses, deux publications conduites par Hartwig *et al.* ont estimé au niveau européen le nombre et la proportion de cas attribuables aux types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent (14, 15).

Figure 3 : Représentation graphique du fardeau des maladies induites par les papillomavirus en France chez les hommes et les femmes* (d'après Shield *et al.*, 2018, Hartwig *et al.*, 2015)



* La représentation graphique ci-dessus n'est pas à l'échelle

► Les verrues anogénitales

Les verrues anogénitales (ou condylomes anogénitaux) sont très fréquentes chez la femme comme chez l'homme (entre 94920 et 117888 nouveaux cas par an en France). Elles sont fortement contagieuses et touchent majoritairement les jeunes adultes. Elles sont systématiquement induites par des HPV, en particulier les types 6 et 11 retrouvés dans 90% des cas. En général, les lésions en elles-mêmes ne sont pas douloureuses, même si certains patients peuvent ressentir des démangeaisons, des sensations de brûlure ou d'irritation. Néanmoins, ces lésions sont récidivantes et leur prise en charge est particulièrement longue et douloureuse. Les patients sont souvent affectés psychologiquement par ces lésions invalidantes et par la crainte de contaminer leur partenaire, ce qui peut affecter négativement leur qualité de vie, notamment leur vie sexuelle, et favoriser l'exclusion sociale (16).

► Le cancer de l'anus

D'après les estimations de Francim, le taux d'incidence des cancers de l'anus en 2018 est de 0,8 [0,7; 1,0] et 2,4 [2,1; 2,8] pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et la femme. L'âge médian au diagnostic est d'environ 65 ans et 76% des cas surviennent chez la femme. Chez l'homme, l'incidence des cancers de l'anus a légèrement augmenté entre 1990 et 2018 (variation annuelle moyenne de +1,5%). Chez la femme, l'incidence des cancers de l'anus augmenté de manière plus rapide depuis 1990 (variation annuelle moyenne de +3,4% sur la période 1990-2018). L'augmentation de l'incidence chez la femme, telle que nous l'observons en France, est également constatée aux États Unis, au Canada, en Nouvelle Zélande, au Royaume-Uni et en Slovénie. L'infection à HPV est le principal facteur de risque établi et l'évolution de l'incidence chez les femmes pourrait être compatible avec une étiologie liée à l'HPV (11). D'après les estimations du Circ, 91,3% des cancers de l'anus sont liés aux HPV en France (12) et 82% sont liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent (14). Au total ce cancer rare est en nette augmentation chez les femmes sous l'effet de l'augmentation du risque avec l'évolution des comportements sexuels dans les cohortes nées après 1940.

Le cancer de l'anus est précédé par des lésions précancéreuses anales (AIN 2/3), mais ces lésions précancéreuses et le cancer restent souvent longtemps asymptomatiques puis les premiers symptômes sont généralement peu spécifiques (saignements, démangeaisons). Il n'y a pas, actuellement, de stratégie définie de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses pour prévenir l'apparition des cancers de l'anus. Il existe peu de données robustes en France sur l'incidence des lésions précancéreuses anales. Le diagnostic est affirmé par la biopsie de la lésion. Toutefois, les données de l'étude européenne d'Hartwig *et al.* permettent d'estimer l'incidence des lésions précancéreuses de haut grade anales (AIN 2/3) en France à 333 nouveaux cas par an. Parmi les lésions AIN2/3 HPV-induites, 75,4% sont attribuables aux HPV de types 16 et 18 ciblés par les trois vaccins anti-HPV et 2,7% aux HPV de types 31/33/45/52/58 ciblés uniquement par le vaccin nonavalent . En outre, environ 87,6% des cancers de l'anus HPV-induits sont liés aux HPV de types 16 et 18 ciblés par les trois vaccins anti-HPV et 2,7% sont liés aux HPV de types 31/33/45/52/58 ciblés uniquement par le vaccin nonavalent. La survie nette à 5 ans est de 56 % chez les hommes et de 65 % chez les femmes (9). La plupart des patients traités garde de nombreuses séquelles (incontinence anales, rétrécissement anal, douleurs chroniques, saignements, etc.).

Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) constituent une population particulièrement à risque pour les affections liées aux HPV, en particulier ceux qui sont infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Les données disponibles sur la prévalence de l'infection anale chez les HSH sont en faveur d'une transmission précoce et importante des HPV dès les premières expériences sexuelles. Pour le cancer de l'anus, l'incidence annuelle a été estimée dans une méta-analyse de la littérature internationale à 5,0 pour 100 000 chez les HSH non-infectés par le VIH et à 45,9 pour 100 000 chez les HSH séropositifs au VIH (17). En France, dans une cohorte de patients infectés par le VIH, le taux d'incidence du cancer de l'anus chez les HSH atteignait 95 pour 100 000 personnes-années, soit un taux d'incidence plus de 100 fois supérieur à celui observé chez les hommes en population générale(18).

► Les cancers de la sphère ORL

Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale en 2018 du cancer de la lèvre-bouche-pharynx est de 18,3 [16,6; 20,3] et 5,8 [5,3; 6,3] pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et la femme (11). Chez l'homme, l'incidence de ces cancers a régulièrement diminué depuis 1990 (variation annuelle moyenne de -2,6%), principalement du fait de la diminution de la consommation de tabac et d'alcool, mais cette baisse est susceptible de masquer une augmentation des cancers liés aux HPV (9). A l'inverse chez la femme, l'incidence des cancers de la lèvre-bouche-pharynx augmente de manière régulière depuis les années 1990 (variation annuelle moyenne de +1,8%). En France, les variations d'incidence des cancers de l'oropharynx paraissent différentes de celles des autres cancers de la sphère ORL liés aux consommations d'alcool et de tabac. En effet sur la période étudiée, la baisse de l'incidence chez les hommes est moins nette (évolution moyenne de ‑1,9 % par an sur la période 1990‑2018) et son augmentation chez les femmes plus forte (en moyenne +2,9 % par an sur la période 1990‑2018) pour les cancers de l'oropharynx que pour les autres cancers. En effet, chez l'homme, le nombre annuel de nouveaux cas chez l'homme est passé de 4 172 en 1990 (taux d'incidence de 12,2 pour 100 000 personnes-années) à 3 793 en 2018 (7,1 pour 100 000 personnes-années). Chez la femme, le nombre annuel de nouveaux cas a été multiplié par 3 entre 1990 et 2018, passant de 384 (taux d'incidence de 0,9 pour 100 000 personnes-années) à 1 200 d'incidence de 2,1 pour 100 000 personnes-années).

Si les cancers de la sphère ORL sont le plus souvent secondaires à une intoxication alcoolo-tabagique, il a été démontré que les HPV ont un rôle de plus en plus important dans la genèse de ces cancers. Le génotype HPV 16 est majoritaire dans les cancers de la sphère ORL, suivi du génotype HPV 18 (10). Les cancers de la sphère ORL correspondent à de nombreuses localisations différentes (cavité orale, pharynx, larynx, glandes salivaires) et la grande majorité de ceux induits par les HPV oncogènes se développement dans l'oropharynx (au niveau des amygdales). Une des particularités des cancers oropharyngés par rapport aux autres cancers HPV-induits, c'est qu'il n'y a pas de lésions précancéreuses. Il n'existe donc pas de programme de dépistage et le diagnostic se fait généralement à un stade avancé de la maladie. En outre, la fréquence de détection d'HPV

chez les patients atteints de cancers est très variable, si bien qu'il existe des incertitudes sur la proportion de cas de cancers de la sphère ORL attribuables aux infections par les papillomavirus. En France, le virus HPV est ainsi détecté dans 30 à 40% des cas de cancers de l'oropharynx et parmi ces cas, le type d'HPV 16 à haut potentiel carcinogène est détecté dans 90% des cas (12, 13).

► Le cancer du pénis

Avec un taux d'incidence estimé à 0,7 [0,6 ; 0,7] pour 100 000 personnes-années en 2018, le cancer du pénis reste rare en France (11). Environ un quart des cas de cancers du pénis seraient attribuable à l'infection par les HPV-HR (26,8%). A la différence du cancer du col de l'utérus, il n'y a pas de programme de dépistage systématique du cancer du pénis, ce qui explique la difficulté à disposer de données précises sur la fréquence des lésions précancéreuses dans la population.

► Le cancer du col de l'utérus de la vulve et du vagin

Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale du cancer du col de l'utérus en 2018 était estimé à 6,1 [5,5; 6,7] pour 100 000 personnes-années. L'âge médian au diagnostic en 2018 était de 53 ans en France (11). L'incidence des cancers du col de l'utérus a diminué sur la période 1990-2018 malgré le vieillissement de la population (variation annuelle moyenne de -1,8%). La baisse importante de l'incidence et de la mortalité observée en France dans les années 1980-1990 est largement attribuée à la mise en place du dépistage par frottis cervical (11). Un ralentissement de la baisse de l'incidence est observé depuis les années 2000, probablement en raison de l'augmentation de l'exposition aux HPV-HR et à une exposition à un âge plus précoce à ces virus, résultant de modifications dans les comportements sexuels des générations de femmes nées après la seconde guerre mondiale (libération sexuelle dans les années 1960-1970) (19). Comme pour le cancer du col de l'utérus, les lésions précancéreuses vulvaires (VIN) et vaginales (VaIN) peuvent évoluer vers des cancers de la vulve et du vagin. Ces cancers sont moins fréquents et d'apparition plus tardive.

Tous les cancers du col de l'utérus sont HPV-induits (100%), c'est-à-dire qu'ils sont liés à une infection persistante par des papillomavirus à haut risque oncogène. En 2014, le taux d'incidence des lésions précancéreuses du CCU était de 47,1 pour 100 000 PA (19). Hartwig *et al.* ont permis d'estimer entre 32263 et 61861 le nombre de nouveaux cas de lésions précancéreuses de haut grade (CIN2+) diagnostiqués par an en France, dont 82% seraient liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent. Par ailleurs, chaque année en France, environ 1470 à 2928 nouveaux cas de lésions précancéreuses de la vulve (VIN2/3) surviennent, dont 94,4% sont induits par des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent. Concernant les lésions précancéreuses du vagin (VaIN 2/3), le nombre de cas est estimé entre 301 et 552, dont 77,6% liés aux papillomavirus ciblés par le vaccin nonavalent (15).

► Papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente (ou papillomatose laryngo-trachéale) est une maladie rare caractérisée par des verrues récurrentes au niveau des voies respiratoires supérieures, principalement du larynx. Les papillomavirus de types 6 et 11, à faible risque oncogène, sont les plus fréquemment impliqués et sont responsables de près de 100% des cas. Il existe une forme juvénile pouvant apparaitre dès les premiers mois et une forme beaucoup moins agressive survenant chez l'adulte. Ces lésions récidivantes provoquent généralement une dysphonie et de la toux et peuvent conduire à des troubles respiratoires, parfois majeurs, lorsque les voies respiratoires sont obstruées (20). La désobstruction des voies respiratoires peut alors nécessiter de multiples interventions du fait du caractère récidivant de ces lésions.

En synthèse

La grande majorité des hommes et des femmes ont été infectés par des papillomavirus au cours de leur vie, généralement dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle. Les infections par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais dans certains cas, l'infection persiste et peut engendrer des pathologies plus graves.

Il existe plus d'une centaine de types de papillomavirus sexuellement transmissibles. On distingue d'une part les papillomavirus à haut risque oncogène (principalement, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), en particulier le type 16 qui est responsable de la plupart des cancers HPV-induits chez l'homme, et d'autre part les papillomavirus à faible risque oncogène, essentiellement les types 6 et 11, qui peuvent conduire à des lésions bénignes comme les verrues anogénitales ou la papillomatose respiratoire récurrente. Globalement, environ 90% des cas de maladies HPV-induites sont liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent.

Les verrues anogénitales sont très fréquentes chez la femme comme chez l'homme et peuvent affecter négativement leur qualité de vie, notamment leur vie sexuelle, et favoriser l'exclusion sociale. La papillomatose respiratoire récurrente est une maladie rare qui peut provoquer une dysphonie et des troubles respiratoires, en particulier chez l'enfant. Ces verrues sont bénignes mais récidivantes et leur prise en charge est particulièrement douloureuse.

Concernant les cancers HPV-induits, chaque année en France, plus de 6000 nouveaux cas de cancers sont causés par les papillomavirus, et environ la moitié de ces cas sont des cancers du col de l'utérus. Au total, un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme et les plus fréquents sont les cancers de la sphère ORL puis les cancers de l'anus et les cancers du pénis.

L'évolution de l'incidence des cancers HPV-induits est compatible avec l'hypothèse d'une augmentation de l'exposition aux HPV à haut risque oncogène résultant de modifications dans les comportements sexuels dans les années 1960-1970.

Les cancers de la sphère ORL induits par les papillomavirus sont pour la plupart des cancers de l'oropharynx. La particularité de ces cancers par rapport aux autres cancers HPV-induits c'est qu'il n'y a pas de lésions précancéreuses observables au niveau de l'oropharynx.

Les cancers de l'anus sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Chez l'homme, les taux d'incidence sont plus élevés chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), en particulier chez ceux qui sont séropositifs au VIH.

2. Recommandations internationales

2.1 Rappel des données disponibles dans l'avis du HCSP de 2016

En 2016, lors du précédent avis du HCSP (1), l'utilisation du vaccin anti-HPV quadrivalent pour vacciner les personnes de sexe masculin était recommandée dans quatre pays (Etats-Unis, Australie, Canada, Autriche) :

- **Etats-Unis** : la vaccination des garçons âgés de 11-12 ans était recommandée depuis fin 2011 avec un rattrapage des 13-21 ans. La vaccination était également recommandée pour les HSH jusqu'à 26 ans et les personnes immunodéprimées. En 2016, la CV pour les garçons âgés de 14 à 17 ans était de 56% pour au moins 1 dose et de 31% pour 2 doses (contre 65% et 43% pour les filles, respectivement) et de 22% pour 3 doses (contre 40% pour les filles), avec des variations selon les États. Une étude menée chez HSH âgés de 16 à 26 ans montrait une couverture vaccinale de 5% en 2011 (21). La couverture vaccinale des HSH a depuis augmenté et atteignait 22,5% en 2014 et 37,5% en 2017 (22). Les principaux arguments sur lesquels s'appuie cette recommandation sont les données relatives à l'efficacité des vaccins sur les lésions précancéreuses de l'anus, à la sécurité du vaccin et au fardeau des maladies liées à HPV chez l'homme et la femme (23).

- **Australie :** la vaccination des garçons âgés de 12-13 ans est recommandée depuis 2013 (24). En 2014, la couverture vaccinale des garçons âgés de 15 ans était de 60% au niveau national pour 3 doses (contre 73% pour les filles) (25).

- **Canada** : depuis 2012, le National Advisory Committe on Immunization recommande de vacciner les garçons entre 9 et 26 ans dans le cadre de la prévention des lésions précancéreuses et des cancers de l'anus et des verrues anogénitales (26). La vaccination des garçons âgés de 9-26 ans était initialement recommandée uniquement dans la province Prince Edouard depuis et la couverture vaccinale des garçons était estimée à 79% (contre 85% chez les filles) en 2013-2014 (27).

- **Autriche** : la vaccination des garçons est proposée gratuitement depuis 2014 dans le cadre d'un programme de vaccination en milieu scolaire et la couverture vaccinale n'était pas connue en 2016 (28, 29).

2.2 Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV

Depuis 2016, plusieurs pays ont actualisé ou sont en train d'actualiser (Suède, Pays-Bas) les programmes de vaccination anti-HPV (Tableau 7). Une dynamique en faveur de l'élargissement de la vaccination aux garçons est observée au niveau européen (Figure 4). A ce jour, une quinzaine de pays en Europe recommande la vaccination anti-HPV des filles et des garçons : Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Irlande, Italie, Liechtenstein, Norvège, République tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie. En dehors de la France, aucun pays en Europe n'a publié de recommandation définitive en défaveur de la vaccination universelle, mais la vaccination reste recommandée uniquement chez les filles dans une quinzaine de pays : Bulgarie, Chypre, Espagne, Grèce, Hongrie, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie (30, 31).

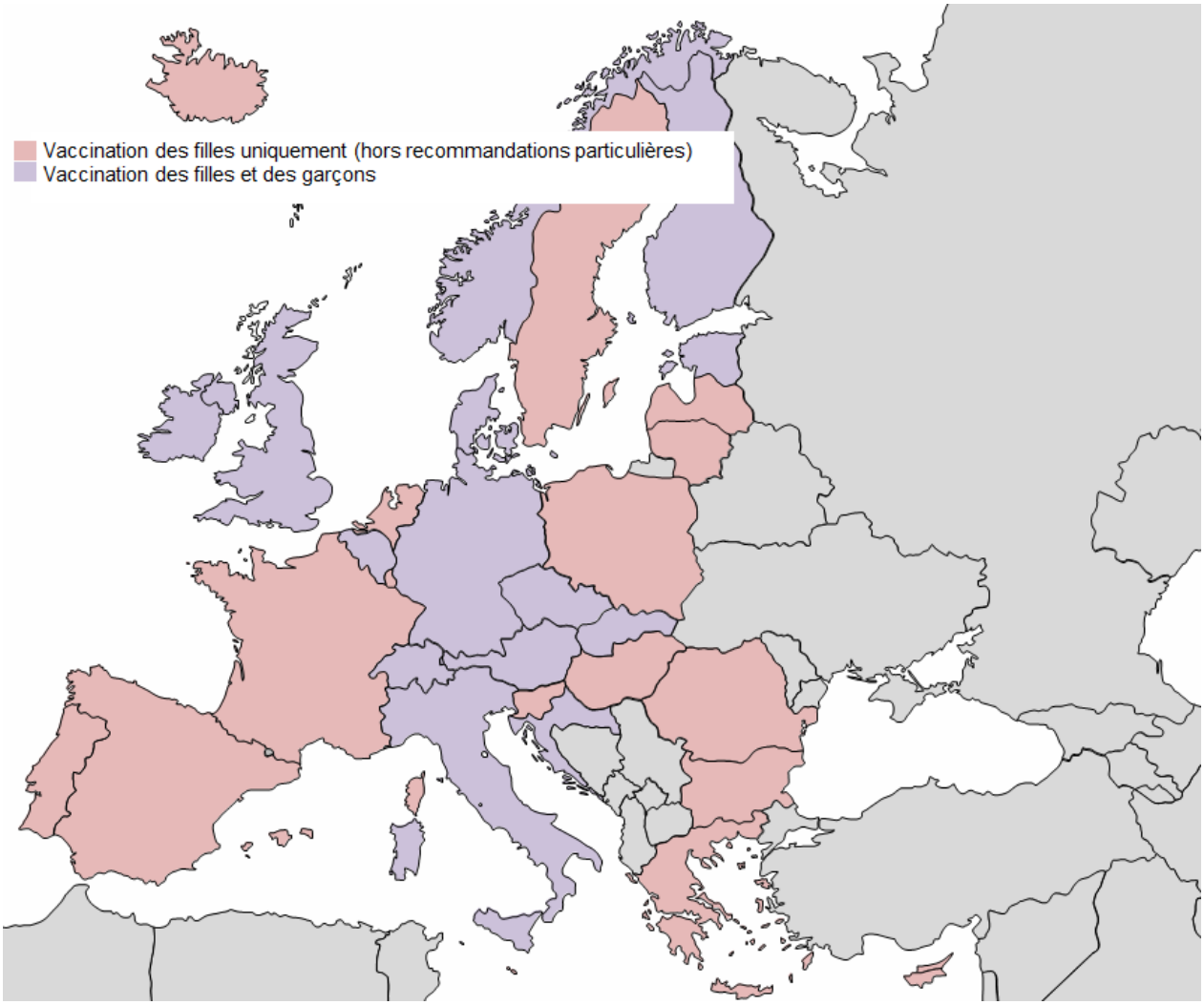
Tableau 7. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019

Pays	Année	Population ciblée	Type de programme	Couverture vaccinale
Allemagne (32) (33)	2018	Garçons et filles de 9 à 14 ans et rattrapage de 15 à 17 ans	Cabinet médical	43% chez les filles (2017)
Australie (24) (25)	2013	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	80% chez les filles et de 76% chez les garçons (3 doses à 15 ans en 2017)
Autriche (28) (29)	2014	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage de 13 à 15 ans	Scolaire / centres publics	60-65% chez les filles (2014)
Belgique (34) (35) (36)	2019	Garçons et filles de 9 à 14 ans (11-12 ans en pratique) et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire / cabinet médical	Chez les filles, 90% dans la communauté flamande (3 doses, 2016) et 36 à 50% dans la communauté française (2017)
Canada (26) (37) (38)	2012	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	73% chez les filles (14 ans, 2013) Variations en fonction des provinces et territoires mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
Danemark (39)	2019	Garçons et filles de 12 ans	Cabinet médical	36% chez les filles (2 doses, 2017). Chute de la couverture vaccinale des filles en 2015 (passant de 90% à 40% dans certaines régions), dans un contexte de crise médiatique
Estonie (40)	2019	Garçons et filles de 12 à 14 ans	Scolaire	—

Pays	Année	Population ciblée	Type de programme	Couverture vaccinale
Etats-Unis (23) (41) (42)	2011	Garçons et filles de 11 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH	—	65% pour 1 dose et 43% pour 3 doses chez les filles et 56% pour 1 dose et 31% pour 3 doses chez les garçons (2016) Variations en fonction des Etats (de 46,9% pour 1 dose en 2017 dans le Wyoming à 91,9 dans le district de Columbia) à mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
Finlande (43)	2019	Garçons et filles de 11 à 12 ans	Scolaire	—
France (1)	2016	Filles de 11 à 14 ans et rattrapage de 15 à 19 ans révolus HSH jusqu'à 26 ans	—	21% chez les filles (2016)
Israël (44)	2015	Garçons et filles de 13 ans à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	Variations en fonction des provinces mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
Irlande (45)	2019	Garçons et filles de 12-13 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	—
Italie (46)	2017	Garçons et filles de 12 et rattrapage jusqu'à 49 ans	Cabinet médical	50% chez les filles et environ 20% chez les hommes (2016)
Norvège (47)	2018	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	—
Nouvelle-Zélande (48)	2017	Garçons et filles de 11-12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	—
Pays-Bas (49)	—	Filles de 12-13 ans (discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours)	—	—
Royaume-Uni	2019	Garçons et filles de 12-13 ans et jusqu'à 45 ans pour les HSH	Scolaire	84% chez les filles (3 doses, 2017-2018)

Pays	Année	Population ciblée	Type de programme	Couverture vaccinale
(50) (51) (52) (53)				
Suède (54) (55) (56)	—	Filles de 12-13 ans (discussions sur l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en cours)	Scolaire	—
Suisse (57) (58)	2015	Garçons et filles de 11 à 14 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire / cabinet médical	Variations en fonction des cantons mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays

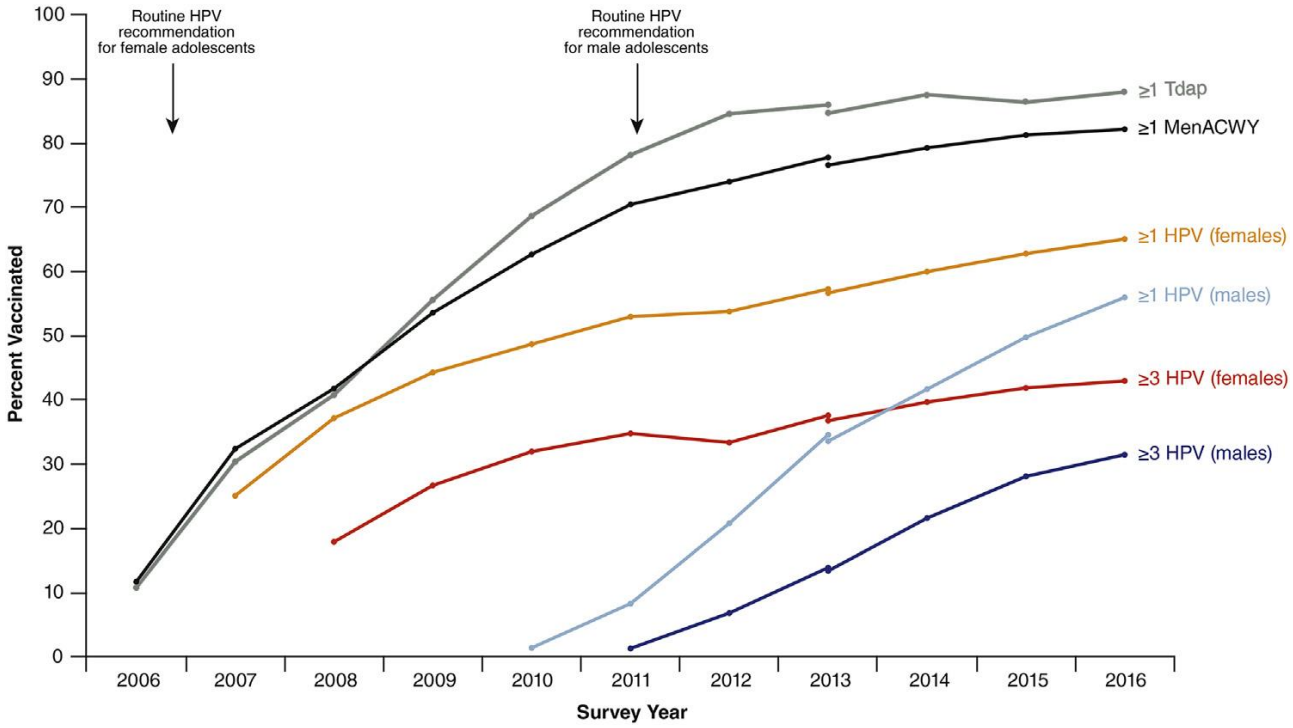
Figure 4 : Recommandations générales de la vaccination anti-HPV en Europe



La couverture vaccinale est supérieure à 70% chez les filles dans certains pays (Australie, Canada, Royaume-Uni) alors qu'elle est reste inférieure à 50% dans d'autres pays (Allemagne, Danemark, Etats-Unis, France, Italie). Le Danemark se démarque des autres pays car la CV était historiquement élevée et a chuté à la suite de controverses en 2014. En Belgique, la couverture vaccinale varie considérablement en fonction des régions : elle atteint 90% chez les filles de la communauté flamande et stagne en dessous de 50% chez les filles de la Fédération Wallonie-Bruxelles (34).

Dans les pays qui ont mis en place la vaccination HPV universelle il y a plusieurs années, la couverture vaccinale des garçons reste inférieure à celle des filles (Australie, Italie, Etats-Unis). La figure ci-dessous montre qu'aux Etats-Unis, la mise en place de la vaccination des garçons en 2011 n'a pas impacté de manière significative la couverture vaccinale des filles (que ce soit favorablement ou défavorablement) et que la couverture vaccinale des garçons a rapidement atteint un taux légèrement inférieur à celui des filles (41). La plupart des pays ont intégré la vaccination anti-HPV dans un programme de vaccination en milieu scolaire pour augmenter la couverture vaccinale (30).

Figure 5 : Estimation de la couverture vaccinale contre les papillomavirus chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans aux États-Unis, 2006 à 2016 (Source : Markowitz *et al.*, 2018)



2.3 Arguments développés dans le cadre des recommandations

En 2016 en France, le HCSP a indiqué que la priorité restait l'augmentation de la couverture vaccinale des filles et s'est prononcé en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV pour tous les garçons en considérant que le cancer anal restait rare, en particulier chez les hommes (sauf chez les hommes immunodéprimés et les HSH), que les condylomes anogénitaux ne constituaient pas un problème de santé publique (incidence modérée et absence de gravité) et que l'impact épidémiologique serait probablement faible compte tenu des couvertures vaccinales insuffisantes observées chez les filles et donc attendues chez les garçons (1). Parmi les autres arguments en défaveur, le HCSP rappelait que l'équité de genre s'apprécie à risque égal (ce qui n'est pas le cas pour les cancers liés à HPV car les risques sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes), qu'il s'agit d'une stratégie coûteuse par rapport à la vaccination ciblée des HSH au début de leur activité sexuelle, que l'acceptabilité des garçons pourrait être plus faible que celle des filles et enfin que l'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers (notamment de la sphère ORL) n'était pas documentée à ce jour.

Sur la base des recommandations du NACI en 2012, l'Institut national de la santé publique du Québec a recommandé d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons en considérant que les HSH constituent une population particulièrement à risque de lésions génitales et de cancers anogénitaux associés aux papillomavirus et que contrairement aux hommes hétérosexuels, ils ne bénéficient pas de l'immunité de groupe par la vaccination des filles (26, 37). En 2019, la vaccination universelle est également recommandée dans les autres provinces et territoires du Canada (38). Cette recommandation repose également sur le fait qu'une vaccination ciblée des HSH, bien que probablement bénéfique au niveau individuel, ne serait pas adaptée pour lutter contre l'excès de risque rencontré dans cette population, étant donné les difficultés pour vacciner les HSH avant le début de leur activité sexuelle (59). Ainsi, pour des raisons essentiellement éthiques et bien que la vaccination des HSH seule soit plus coût-efficace qu'une stratégie de vaccination universelle, le Québec a mis en

place un programme gratuit de vaccination anti-HPV en milieu scolaire destinés aux filles et aux garçons.

En 2017, le Royaume-Uni a émis un premier avis intermédiaire défavorable à l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en considérant que le risque d'infection chez les hommes avait probablement déjà été considérablement réduit par le programme de vaccination pour les filles grâce à l'immunité de groupe (la couverture vaccinale en 2017-2018 était de 84% chez les filles). Dans cette version d'avis provisoire, le Joint Committe on Vaccination and Immunisation (JCVI) considérait que le meilleur moyen de mieux protéger les garçons contre les infections HPV, y compris en termes de coût-efficacité, était d'améliorer la couverture vaccinale des filles plutôt que d'étendre la vaccination aux garçons (51). En 2018, le JCVI a finalement recommandé dans la version définitive de son avis d'étendre la vaccination aux garçons en considérant qu'en comparaison à une stratégie sans vaccination, avec un prix du vaccin de 52,77 £ par dose, la vaccination universelle des filles et des garçons a de fortes chances d'être coût-efficace. De même, la vaccination universelle des filles et des garçons peut être coût-efficace en comparaison à une stratégie de vaccination des filles uniquement avec un prix du vaccin de 46,88 £ par dose et en abaissant le taux d'actualisation de 3,5% à 1,5% (50).

Depuis 2018 en Allemagne, la vaccination contre les infections HPV est recommandée chez les garçons. Le premier argument sur lequel repose cette recommandation est que le vaccin est efficace et entraine une diminution du fardeau associé aux papillomavirus pour les deux sexes. Le comité permanent de la vaccination allemand (STIKO) indique également qu'après 10 ans de suivi, la pharmacovigilance n'a pas fait apparaitre d'évènements indésirables graves chez les femmes. En outre, le STIKO explique que si la couverture vaccinale des filles atteignait 60%, les effets épidémiologiques de la vaccination des garçons seraient moins importants (en 2017, la couverture vaccinale était de 45% chez les filles). Ainsi, considérant le principe d'équité de genre, la vaccination anti-HPV des garçons permet à ces derniers de se protéger au niveau individuel contre les maladies associées aux HPV ciblées par le vaccin indépendamment de la couverture vaccinale des filles. De plus, le STIKO considère que la vaccination des garçons permet d'engager les individus des deux sexes dans la lutte contre les papillomavirus et enfin que la vaccination des garçons permet aux HSH, une population particulièrement exposée aux infections par les HPV, de se protéger contre les papillomavirus avant de devenir sexuellement actifs (60).

En 2018 en Irlande, l'Health Information and Quality Authority (HIQA) a recommandé d'étendre la vaccination aux garçons en avançant comme premier argument que cette stratégie confère aux hommes de réels bénéfices pour la santé qui l'emportent largement sur les préjudices potentiels associés à la vaccination (45). De plus, l'HIQA rappelle que le cancer du col de l'utérus reste le principal facteur qui contribue au fardeau des maladies liées au HPV et considère qu'un programme de vaccination exclusivement réservé aux femmes peut être considéré comme équitable si l'objectif de la politique de santé est d'allouer les ressources de manière à donner la priorité aux personnes les plus touchées par la maladie. Toutefois, le HIQA recommande la vaccination universelle pour des raisons éthiques, en particulier pour éviter la discrimination des garçons (en raison du fardeau des maladies liées à HPV chez l'homme), pour éviter la stigmatisation des filles (il est important de faire comprendre qu'il s'agit d'une maladie qui ne touche que les filles et de responsabiliser les garçons) et pour permettre de protéger les populations vulnérables (en particulier les HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe).

En 2017, le Conseil Supérieur de la Santé belge a préconisé de généraliser la vaccination aux garçons avec pour objectifs de i) protéger les femmes et les hommes des lésions précancéreuses dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin et des condylomes anogénitaux, ii) protéger indirectement les femmes des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus et de l'oropharynx dus aux types HPV contenus dans le vaccin, iii) protéger les hommes des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx dus aux types HPV contenus dans le vaccin, iv) accélérer le contrôle des virus HPV circulant dans la population et d'augmenter l'immunité de groupe dans la population en général, v) respecter le principe d'équité entre les deux sexes. Ainsi, en Belgique, la prévention vaccinale contre les infections à papillomavirus humain de tous les adolescents (filles et garçons) vise à aller au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus, et d'étendre la prévention à tous

les autres cancers dans lesquels les virus HPV sont impliqués, ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité (35). Cette recommandation a été suivie récemment par les autorités de santé et la vaccination universelle est désormais recommandée dans les communautés française, germanophone et wallonne (36). Enfin, en 2018 en Belgique, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de la Belgique (KCE) a réalisé une analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre les virus HPV (34). Les experts du KCE ont étudié différents scénarii (schéma à 2 doses ou à 3 doses, utilisation du vaccin quadrivalent ou nonavalent, prise en compte de l'ensemble des maladies liées aux virus HPV ou seulement celles présentes dans l'indication, couvertures vaccinales basses ou élevées) et ont considéré qu'avec un schéma vaccinal de 2 doses et des prix de vaccins plus bas, ils ne pouvaient pas exclure que la vaccination universelle serait plus coût-efficace que la vaccination des filles, quelles que soient les indications envisagées. Toutefois, les experts du KCE ont également considéré que, dans ce dossier, ils ne pouvaient pas formuler de recommandation définitive car cette décision ne pouvait pas reposer uniquement sur des arguments médicaux et économiques. La décision d'étendre le programme de vaccination aux garçons doit également tenir compte d'importantes questions d'éthique (le fardeau des maladies liées à HPV est en augmentation chez les hommes, en particulier chez les HSH et vacciner tous les garçons avant le début de leur vie sexuelle permet de les protéger tous sans discrimination et sans stigmatisation des choix sexuels), de faisabilité (impact sur l'organisation des services de santé et de l'école) et d'acceptabilité (compte-tenu de la faible couverture vaccinale des filles dans certaines régions).

En synthèse

En 2016, lors du précédent avis du HCSP, la vaccination des garçons contre les papillomavirus était recommandée dans quatre pays : aux Etats-Unis, en Australie, au Canada et en Autriche. Depuis, une dynamique est observée en Europe en faveur de l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons. A ce jour, une quinzaine de pays en Europe recommande la vaccination des filles et des garçons et nous n'avons pas identifié de pays qui se soit positionné en défaveur de l'élargissement de la vaccination aux garçons.

Plusieurs pays ont intégré la vaccination anti-HPV dans un programme de vaccination en milieu scolaire pour augmenter la couverture vaccinale. En outre, aux Etats-Unis où la vaccination universelle a été mise en place dès 2011, l'élargissement de la vaccination aux garçons n'a pas impacté significativement la couverture vaccinale des filles et la couverture vaccinale des garçons est restée à ce jour inférieure à celle des filles.

3. Actualisation des données disponibles

3.1 Données d'immunogénicité et d'efficacité chez l'homme

Depuis 2017, le HCSP recommande que toute nouvelle vaccination anti-HPV soit initiée avec le Gardasil 9®, selon un schéma à 2 doses de 9 à 14 ans puis à 3 doses à partir de 15 ans, car ce vaccin nonavalent contient cinq types d'HPV à haut risque additionnels par rapport au vaccin quadrivalent (61). Deux autres vaccins anti-HPV sont actuellement disponibles sur le marché : le vaccin bivalent (vaccin Cervarix®, qui protège contre les types 16 et 18) et le vaccin quadrivalent (vaccin Gardasil®, qui protège contre les types 6, 11, 16, 18). Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : i) lésions précancéreuses et/ou cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, ii) verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. Le vaccin bivalent ne couvre pas les types 6 et 11 et n'est donc pas indiqué dans la prévention des condylomes anogénitaux. A ce jour, les vaccins anti-HPV ne sont donc pas indiqués contre les papillomatoses respiratoires récurrentes et contre les cancers du pénis et de la sphère ORL dont certains sont dus aux HPV (62).

La littérature examinée dans le cadre de l'actualisation des données disponibles depuis le précédent avis du HCSP en 2016 n'a pas permis d'identifier de nouveaux éléments concernant l'immunogénicité et l'efficacité chez l'homme du Gardasil 9. Nous rappelons donc ci-après les principales données disponibles dans les précédents avis (61).

3.1.1 Rappels des données d'immunogénicité chez l'homme

L'immunogénicité a été mesurée par le pourcentage de sujets séropositifs aux anticorps pour le type HPV spécifique considéré (taux de séroconversion) et la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps. En termes d'immunogénicité, le taux minimum d'anticorps anti-HPV protecteur n'a pas été défini. En l'absence de corrélat de protection, les données immunologiques ne constituent pas des preuves d'efficacité et doivent être interprétées comme des indicateurs d'efficacité.

Dans son avis de février 2017 sur la place du vaccin Gardasil 9 dans la prévention des infections à papillomavirus humains, le HCSP indiquait que les données d'immunogénicité ont été utilisées pour comparer les données d'efficacité du vaccin Gardasil 9 à celle du Gardasil (61). Les études cliniques ont montré que Gardasil 9 induit une réponse immunitaire robuste d'anticorps anti-HPV pour les 9 types ciblés et les taux de séroconversion dans ces études cliniques étaient compris entre 99,6% et 100% (63). De plus, pour les 9 types d'HPV de Gardasil 9, les études d'immunogénicité ont permis de montrer la non-infériorité d'un schéma à 2 doses chez les garçons et les jeunes filles âgées de 9 ans à 14 ans (64) et d'un schéma à 3 doses chez les hommes âgés de 16 ans à 26 ans (65) en comparaison au schéma à 3 doses chez les jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans. Ces études ont également montré la non-infériorité du Gardasil 9® par rapport au Gardasil pour les types d'HPV communs 6, 11, 16, 18 (66).

Dans son avis de février 2016 sur la vaccination des garçons contre les infections HPV (1), le HCSP rappelle que la MGT d'anticorps anti-HPV était plus faible chez les HSH comparativement à celle observée chez les hommes hétérosexuels (Tableau 8). Une des explications envisagées est que les HSH semblent avoir une exposition antérieure aux HPV beaucoup plus importante que celles des hommes hétérosexuels ce qui pourrait influencer leur réponse immunitaire à la vaccination. Toutefois, la signification clinique de ce résultat n'est pas connue et les taux de séroconversion, tels que définis dans l'étude de Castellsagué *et al*., restaient supérieurs à 99% dans ces deux populations (65).

Les données d'immunogénicité rappelées ci-dessus ont été utilisées pour déduire que l'efficacité de Gardasil 9 contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 est comparable à celle du Gardasil. De même, pour les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de types 31, 33, 45, 52 et 58, les preuves d'efficacité ont été obtenues chez les

femmes et les filles âgées de 16 à 26 ans puis extrapolées aux autres populations couvertes à partir des données d'immunogénicité (62).

Tableau 8 : Immunogénicité per-protocole à 7 mois contre les 9 types de papillomavirus ciblés par le Gardasil 9 chez les hommes d'après Castellsagué *et al.*, 2015 (65)

Essais	Hommes hétérosexuels			Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes		
HPV	**n**	**GMT (mMU/mL)**	**Séroconversion (%)**	**n**	**GMT (mMU/mL)**	**Séroconversion (%)**
6	847	782 (738, 829)	99,6 (99,0; 99,9)	164	569 (499, 649)	99,4 (96,6; 100)
11	851	617 (582, 653)	100 (99,6; 100)	165	438 (384, 499)	100 (97,8; 100)
16	899	3346(3159,3544)	100 (99,6; 100)	212	2294(2038,2583)	100 (98,3; 100)
18	906	808 (755, 865)	99,9 (99,4; 100)	220	608 (529, 699)	99,5 (97,5; 100)
31	908	709 (663, 758)	100 (99,6; 100)	227	421 (368, 481)	100 (98,4; 100)
33	901	385 (363, 408)	100 (99,6; 100)	230	252 (224, 284)	100 (98,4; 100)
45	909	236 (219, 254)	99,8 (99,2; 100)	232	158 (136, 182)	100 (98,4; 100)
52	907	387 (363, 412)	100 (99,6; 100)	232	233 (206, 264)	100 (98,4; 100)
58	897	510 (480, 542)	100 (99,6; 100)	223	320 (283, 361)	100 (98,4; 100)

3.1.2 Rappels des données d'efficacité des vaccins anti-HPV chez l'homme

Une revue de littérature publiée en 2019 a recensé 5 essais de phase III portant sur l'efficacité des vaccins anti-HPV, dont 4 ont été menés uniquement chez la femme (34). Chez l'homme, l'efficacité a été étudiée pour le vaccin quadrivalent dans un seul essai contrôlé contre placebo, randomisé en double-aveugle (67-69). Compte-tenu du fait que la plupart des cancers liés aux infections HPV surviennent environ 20 ans après l'infection et que les durées de suivi dans les essais sont insuffisantes (11,5 ans maximum), aucun essai ne fournit de données prouvant l'efficacité des vaccins anti-HPV contre les cancers. Toutefois, les données d'efficacité pour la prévention des lésions précancéreuses (ou néoplasies intra-épithéliales de haut grade) ont permis d'anticiper l'efficacité contre les cancers liés aux HPV, notamment contre le cancer de l'anus (62).

► Données d'efficacité contre les affections anogénitales chez l'homme

Concernant les lésions cancéreuses et précancéreuses de l'anus, aucune donnée n'est disponible dans les essais cliniques menés chez les femmes, y compris avec le vaccin quadrivalent. Comme indiqué dans la revue de littérature de 2019 mentionnée ci-dessus, seul l'essai mené chez les hommes a apporté des preuves d'efficacité du vaccin quadrivalent sur les néoplasies intraépithéliales de l'anus, dans des analyses restreintes au sous-groupe d'HSH (34).

Dans cette étude internationale, 4055 hommes âgés de 16 à 26 ans ont été inclus et vaccinés sans que leur statut vis-à-vis des infections à HPV ne soit connu (67, 69). Après 2,9 ans de suivi en moyenne, chez les patients ayant reçu trois doses de vaccin dans l'année de l'inclusion et ne présentant pas d'infection par HPV au préalable (analyse per protocole, n=2798), le vaccin a montré une efficacité de 89,9% [67,3%-98,0%] pour la prévention des condylomes anogénitaux causés par les 4 types d'HPV ciblés par le vaccin quadrivalent (Tableau 9). Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniennes dans les deux groupes était insuffisant (aucun cas dans le groupe vacciné et 3 cas dans le groupe placebo) pour permettre la réalisation de comparaisons statistiques (67, 69).

Tableau 9 : Efficacité per-protocole du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV de types 6/11/16/18 chez les hommes de 16 à 26 ans d'après Goldstone *et al.*, 2013 (67, 69)

Critères d'évaluation	Vaccin quadrivalent		Placebo		Efficacité vaccinale (EI)
	N	n(cas)	N	n(cas)	EI (IC 95%)
Verrues anogénitales liées aux HPV de types 6/11/16/18	1275	3	1270	29	89,9 (67,3-98,0)
Néoplasies intraépithéliales liées aux HPV de types 6/11/16/18* (péniennes, périnéales, péri-anales)	1275	0	1270	3	100,0 (-138,8-100,0)

* Lésions génitales externes avec un diagnostic de PIN 1, PIN 2/3, ou de cancer du pénis/périanal/périnéal.

Des analyses ont été menées par Palefsky et al., 2011 dans un sous-groupe de 598 hommes qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (68). L'efficacité per protocole était de 77,5% [39,6%-93,3%] pour la prévention des néoplasies intraépithéliales de l'anus (AIN) causées par les 4 types d'HPV ciblés par le vaccin, 5 cas dans le groupe vacciné et 24 cas dans le groupe placebo (Tableau 10). En incluant tous les HSH, y compris ceux qui étaient infectés par des HPV vaccinaux à l'inclusion ou qui n'ont pas reçu l'ensemble des trois doses (analyse de l'ensemble de la population d'HSH), l'efficacité était de à 50,3% [25,7%-67,2%] pour les AIN des grades 1, 2 ou 3 (38 cas dans le groupe vacciné et 77 cas dans le groupe placebo). De la même manière, l'efficacité du vaccin pour la prévention des infections persistantes de l'anus dues aux types 6, 11, 16 et 18 chez les HSH naïfs à l'inclusion était de 94,9% [80,4%-99,4%] et de 59,4% [43,0%-71,4%] lorsque l'ensemble de la population HSH est analysée (68). Ces différences d'efficacité dans les analyses per-protocole et en intention de traiter confirment que l'efficacité du vaccin est maximale avant le début de la vie sexuelle.

Tableau 10 : Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) d'après Palefsky *et al.*, 2011 (68)

Critères d'évaluation	Vaccin quadrivalent		Placebo		Efficacité vaccinale (EI)
	N	n(cas)	N	n(cas)	EI (IC 95%)
Infections anales persistantes					
Per-protocole (3 doses, naïfs à l'inclusion)	193	2	208	39	94,9 (80,4-99,4)
Intention de traiter	275	51	276	113	59,4 (43,0-71,4)
Néoplasies intraépithéliales anales					
Per-protocole (3 doses, naïfs à l'inclusion)	194	5	208	24	77,5 (39,6-93,3)
Intention de traiter	275	38	276	77	50,3 (25,7-67,2)

En outre, dans une étude observationnelle non randomisée conduite par Swedish *et al.* chez 313 HSH newyorkais âgés de plus de 26 ans (42 ans en moyenne), une diminution de risque de condylomes anaux a été observée après environ 3 ans de suivi chez les individus ayant reçu le vaccin quadrivalent en comparaison les individus ceux non vaccinés (RR=0,45 [0,22-0,92]) (70).

► Données d'efficacité au niveau de la sphère ORL

A la différence des cancers anogénitaux, aucune lésion précancéreuse n'a été identifiée au niveau de la sphère ORL et il est difficile de définir avec certitude la signification d'une infection HPV orale persistante dans le processus de carcinogénèse. Cette absence de précurseur explique la difficulté pratique pour réaliser une étude clinique évaluant l'efficacité des vaccins anti-HPV sur les cancers de l'oropharynx induits par les papillomavirus. Ainsi, aucune étude interventionnelle n'a suffisamment de recul à ce jour pour étudier l'efficacité d'un vaccin anti-HPV contre les cancers de l'oropharynx HPV-induits (34).

Néanmoins, une revue de littérature récente de Wierzbicka *et al.* présente les premières données cliniques au niveau de l'oropharynx. Sans apporter de preuves d'efficacité contre le cancer de l'oropharynx, ces données suggèrent une efficacité de la vaccination anti-HPV contre les infections HPV au niveau de la sphère ORL (71). Ainsi, une preuve de concept a été observée dans le modèle canin, où des chiens passivement immunisés grâce aux immunoglobulines G sériques purifiées provenant de chiens vaccinés étaient complètement protégés d'un challenge antigénique avec le virus d'un papillomavirus oral canin (72). En outre, des anticorps anti-HPV 16 et 18 ont été détectés dans la muqueuse orale d'individus vaccinés avec un taux de corrélation aux taux sériques d'anticorps supérieur à 80% (73). Par ailleurs, dans une étude interventionnelle conduite chez des femmes au Costa Rica par Herrero *et al.* une efficacité de 93,3% [62,5%-99,7%] contre les infections orales par les HPV 16 et 18 a été observée parmi les sujets vaccinés avec le vaccin bivalent par rapport à des sujets non vaccinés (74). Enfin, dans un essai clinique mené chez les hommes infectés par le VIH au Brésil et aux Etats-Unis avec le vaccin quadrivalent, une efficacité de 88% [2%-98%] contre les infections orales persistantes (analyse en intention de traiter modifiée), avec 1 cas dans le groupe des individus vaccinés contre 8 cas dans le groupe des sujets non vaccinés (75). Des études observationnelles ont également évalué l'impact de la vaccination anti-HPV sur la fréquence de l'infection orale et sont décrites dans la partie relative aux données d'impact.

► Durée de protection

La durée de la protection des vaccins anti-HPV a surtout été évaluée pour les lésions du col utérin puisqu'il s'agit de leur première indication. Les données montrent que l'efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent contre les lésions précancéreuses reste stable durant au moins 4 ans (*i.e.* la durée moyenne de suivi de la plupart des études). Dans l'étude d'extension à long terme menée chez les femmes âgées de 16 à 23 ans avec le vaccin quadrivalent (analyse per-protocole), une protection durable a été statistiquement démontrée pour les lésions précancéreuses du col de l'utérus de haut grade jusqu'à environ 14 ans (suivi médian de 11,9 ans). Pour le vaccin nonavalent, après 5,9 ans de suivi médian, une persistance de la réponse immunitaire (90 à 99% des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV) et de l'efficacité vaccinale (aucun cas de lésion précancéreuse ou de verrues génitales) a été observée chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec 3 doses du vaccin nonavalent. De même, chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec le vaccin nonavalent, après 4,4 ans de suivi médian, 78 à 100% des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV et aucun cas de lésion précancéreuse liée à HPV n'a été observé (62).

Dans l'étude d'extension à long terme menée chez les femmes âgées de 16 à 23 ans avec le vaccin quadrivalent (analyse per-protocole), une protection durable a été statistiquement démontrée pour les lésions précancéreuses du col de l'utérus jusqu'à environ 14 ans (suivi médian de 11,9 ans).

En synthèse

Depuis 2017, le HCSP recommande que toute nouvelle vaccination soit initiée avec le vaccin nonavalent, selon un schéma à 2 doses de 9 à 14 ans puis à 3 doses à partir de 15 ans. L'utilisation préférentielle du Gardasil 9® est recommandée car il contient 9 valences d'HPV, alors que le Gardasil en contient 4 et que le Cervarix en contient 2.

Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués contre les verrues anogénitales, les lésions précancéreuses et/ou les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus qui sont liés aux types de papillomavirus ciblés par le vaccin. Aucun vaccin n'est indiqué contre les cancers du pénis et de la sphère ORL et contre les papillomatoses respiratoires récurrentes (papillomatoses laryngo-trachéales). Le vaccin bivalent ne cible pas les types 6 et 11 et n'est donc pas indiqué pour la prévention des verrues anogénitales.

La littérature examinée dans le cadre de l'actualisation des données disponibles depuis le précédent avis du HCSP en 2016 n'a pas permis d'identifier de nouveaux éléments concernant l'immunogénicité et l'efficacité chez l'homme.

Concernant les données d'efficacité, à ce jour, aucun essai clinique ne fournit de preuves directes de l'efficacité contre les cancers car les données de suivi sont insuffisantes. Ces preuves sont donc obtenues à partir d'un critère de substitution fondé sur la prévention des lésions précancéreuses de haut grade, corrélées à la survenue de cancers, et ont permis d'anticiper l'efficacité contre les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus.

Chez l'homme, une étude internationale a été conduite avec le vaccin quadrivalent chez environ 4000 personnes âgées de 16 à 26 ans. Il s'agit d'un essai contrôlé contre placebo, randomisé en double-aveugle qui a montré une efficacité de de 89,9% [67,3% ; 98,0%] pour la prévention des verrues anogénitales et, dans le sous-groupe des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, une efficacité de 77,5% [39,6%-93,3%] pour la prévention des lésions précancéreuses de l'anus. Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniennes dans les deux groupes était insuffisant pour permettre la réalisation de comparaisons statistiques. Les analyses incluant les hommes qui étaient déjà infectés par des papillomavirus à l'inclusion montrent que l'efficacité du vaccin est maximale avant le début de la vie sexuelle.

Aucun essai clinique n'a suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité du vaccin contre les cancers de la sphère ORL et il n'y a pas de lésions précancéreuses observables au niveau de l'oropharynx. Toutefois, si l'efficacité des vaccins anti-HPV dans la prévention des cancers de la sphère ORL reste à démontrer, les premières données disponibles (efficacité vaccinale observée contre le portage au niveau de la sphère ORL, impact de la vaccination observé sur la prévalence des virus HPV dans les prélèvements oraux), sans constituer des preuves, sont en faveur d'une possible efficacité.

3.2 Données relatives à la sécurité du vaccin

Les rapports périodiques de pharmacovigilance et les bilans de pharmacovigilance français rapportent les données de sécurité déclarées tout sexe confondu.

Une analyse du profil de sécurité des vaccins spécifiquement chez l'homme a été menée conjointement avec l'agence du médicament à partir d'une revue de la littérature.

Dans l'étude clinique de phase 3 d'immunogénicité du vaccin nonavalent (V503-002), le profil de sécurité d'un schéma à 3 doses a été comparé chez les filles et jeunes femmes et les garçons de 9-15 ans (63).

Tableau 11 Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent Etude V503-002 d'après van Damme *et al.*, 2015 (63)

	Garçons âgés de 9-15 ans N= 662	Filles âgées de 9-15 ans N= 1 923	Jeunes femmes âgées de 16-26 ans N=466
Evènements au site d'injection :	72,8 %	81,9 %	85,4 %
Douleur	70,2 %	80,3 %	83,9 %
Induration	26,0 %	34,7 %	32,4 %
Erythème	24,2 %	29,5 %	28,3 %
Prurit	0,9 %	3,2 %	3,4 %
Evènements systémiques :	41,8 %	45,0 %	57,1 %
Reliés au vaccin	21,8 %	20,9 %	26,0 %
Maux de tête	9,1 %	9,5 %	9,9 %
Fièvre	8,6 %	6,7 %	6,9 %
Fatigue	0,5 %	1,0 %	2,6 %
Effets indésirables graves	0,2 %*	0,0 %	0,2 %
Reliés au vaccin	0,2 %	0,0 %	0,2 %
Décès	0,0 %	0,1 %**	0,0 %

** il s'agissait d'une exacerbation d'asthme chez un garçon de 10 ans*
*** le décès n'a pas été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin. Il s'agissait d'une conséquence d'un sepsis survenu 55,7 jours après la troisième dose de vaccin.*

L'administration du vaccin nonavalent selon un schéma à 3 doses a été généralement bien tolérée. L'incidence des cas graves reliés au vaccin était faible (2 au total). Une proportion plus faible de filles (81,9 %) et de garçons (72,8 %) que de jeunes femmes (85,4 %) ont signalé des EI au point d'injection, dont la plupart étaient d'intensité légère à moyenne. Les évènements le plus fréquemment rapportés (incidence > 2 %) étaient les EI systémiques liés au vaccin chez les filles et les garçons : maux de tête et fièvre.

Dans l'étude clinique de phase 3 d'immunogénicité du vaccin nonavalent (V503-003), le profil de sécurité d'un schéma à 3 doses a été comparé chez les jeunes femmes et les jeunes hommes de 16 à 26 ans (65).

Tableau 12 : Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent d'après Castellsagué *et al.*, 2015 (65)

	Hommes N= 1 394	Femmes N=1 075
Evènements au site d'injection :	67,6 %	84,1 %
Douleur	63,4 %	82,5 %
Induration	20,2 %	37,5 %
Erythème	20,7 %	32,2 %
Prurit	1,0 %	3,4 %
Evènements systémiques :	37,1 %	48,8 %

	Hommes N= 1 394	Femmes N=1 075
Reliés au vaccin	16,0 %	23,4 %
Maux de tête	7,3 %	12,8 %
Fièvre	2,4 %	3,7 %
Nausée	1,0 %	2,9 %
Effets indésirables graves :	1,6 %	2, 4 %
Reliés au vaccin	0,0 %	0,0 %
Décès	0,0 %	0,0 %

L'administration du vaccin nonavalent selon un schéma à 3 doses a été généralement bien tolérée.

Aucun effet indésirable relié au vaccin n'a été rapporté ni aucun décès. La proportion de sujets qui ont rapporté au moins un effet indésirable (au site d'infection ou systémique) est plus faible chez les hommes (hétérosexuels et HSH) (76,2% que chez les femmes (89,4%). Les évènements le plus fréquemment rapportés (incidence > 2 %) chez les hommes étaient les maux de tête et la fièvre.

La revue systématique de Phillips et al, qui intègre en particulier ces deux études, conclue que le taux d'évènements indésirables est plus élevé chez les jeunes filles que chez les jeunes garçons (12-13 ans) et que les taux sont notablement plus faibles chez les garçons les plus âgés (14-15 ans) (76). Le taux d'évènements au site d'injection est également plus faible chez les garçons que chez les filles.

Moreira et al a décrit le profil de sécurité du vaccin nonavalent selon un schéma à 3 doses chez les jeunes garçons et hommes et les jeunes femmes âgées de 9 à 26 ans en combinant les données de sécurité de 7 études cliniques de phase 3 (77).

Tableau 13 Tolérance générale du vaccin GARDASIL® 9 chez les sujets de 9 à 26 ans (population de tolérance) – Etudes V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009 d'après Moreira *et al.*, 2016 (77)

EI, n (%)		Sujets de 9 à 26 ans		
		Ensemble des sujets N=15 776	Filles et Femmes N=12 583	Garçons et Hommes N=3 193
Au moins un EI		14 295 (90,6 %)	11 660 (92,7 %)	2 635 (82,5 %)
EI au site d'injection		13 372 (84,8 %)	11 085 (88,1 %)	2 287 (71,6 %)
Principaux EI au site d'injection (≥ 2%)	Douleur[a]	13 118 (83,2 %)	10 937 (86,9 %)	2 181 (68,3 %)
	Gonflement[a]	5 698 (36,1 %)	4 918 (39,1 %)	780 (24,2 %)
	Erythème[a]	4 859 (30,8 %)	4 145 (32,9 %)	714 (22,4 %)
	Prurit	636 (4,0 %)	594 (4,7 %)	42 (1,3 %)
EI systémique		8183 (51,9 %)	6772 (53,8 %)	1411 (44,2 %)
EI systémique lié au vaccin		4 217 (26,7 %)	3 500 (27,8 %)	717 (22,5 %)
Arrêt de la vaccination dû à un EI lié au vaccin		16 (0,1 %)	11 (0,1 %)	5 (0,2 %)
EI grave		356 (2,3 %)	310 (2,5 %)	46 (1,4 %)
EI grave lié au vaccin		7 (0,04 %)	6 (0,05 %)	1 (0,03 %)
Arrêt de la vaccination dû à un EI grave lié au vaccin		2 (0,001 %)	1 (0,001 %)	1 (0,031 %)

EI, n (%)	Sujets de 9 à 26 ans		
	Ensemble des sujets N=15 776	Filles et Femmes N=12 583	Garçons et Hommes N=3 193
Décès	7 (0,04 %)	7 (0,1 %)	0 (0 %)

EI : Evénement Indésirable
a : réactions locales au point d'injection rapportées sur demande

Le profil de sécurité après une vaccination par G9 était similaire entre les deux sexes.

Les évènements indésirables étaient généralement moins fréquemment rapportés chez les hommes (82,5%) que chez les femmes (92,7%).

Une étude a par ailleurs comparé le profil de sécurité du vaccin quadrivalent et du nonavalent chez les hommes de 16 à 26 ans (66).

Tableau 14 Tolérance générale des vaccins GARDASIL® 9 et qHPV chez les hommes de 16 à 26 ans entre le jour 1 et le jour 15 (population de tolérance) – Etude V503-020 d'après van Damme *et al.*, 2016 (66)

EI, n (%)		Hommes de 16 à 26 ans	
		GARDASIL® 9 N=248	Vaccin quadrivalent HPV N=248
Au moins un EI		204 (82,3 %)	203 (81,9 %)
EI au site d'injection		196 (79,0 %)	179 (72,2 %)
Principaux EI au site d'injection (≥ 2%)	Douleur	193 (77,8 %)	174 (70,2 %)
	Gonflement	36 (14,5 %)	23 (9,3 %)
	Erythème	38 (15,3 %)	43 (17,3 %)
EI lié au vaccin		202 (81,5 %)	196 (79,0 %)
EI systémique		101 (40,7 %)	100 (40,3 %)
EI systémique lié au vaccin		57 (23,0 %)	54 (21,8 %)
Arrêt de la vaccination dû à un EI lié au vaccin		0 (0 %)	0 (0 %)
EI grave		0 (0 %)	0 (0 %)
EI grave lié au vaccin		0 (0 %)	0 (0 %)
Arrêt de la vaccination dû à un EI grave lié au vaccin		0 (0 %)	0 (0 %)
Décès		0 (0 %)	0 (0 %)

EI : Evénement Indésirable ; HPV : Papillomavirus Humain ; qHPV : vaccin HPV quadrivalent

La majorité des participants ont rapporté au moins un évènement indésirable au cours de l'étude : soit 81,5 % dans le groupe vacciné par le nonavalent et 79,0 % dans le groupe vacciné par le quadrivalent. Les réactions au site d'injection étaient plus fréquemment rapportées avec le nonavalent (79,0 %) qu'avec le quadrivalent (72,0 %). Le pourcentage d'évènements indésirables systémiques reliés au vaccin était comparable entre les deux groupes : 23,0 % et 21, 8% des sujets dans le groupe nonvalent et quadrivalent respectivement.

Dans une étude clinique de phase 3 (V501-122) publiée par Mikamo et al, la sécurité de Gardasil quadrivalent a été évaluée chez 1 124 hommes (dont 1004 hétérosexuels et 120 HSH) ayant reçu un schéma à 3 doses (78).

Tableau 15 Profil de sécurité du vaccin quadrivalent chez les hommes Etude V501-122 d'après Mikamo *et al.*, 2019 (78)

	Gardasil N= 554	Placebo N= 559
EI au site d'injection :	59,7 %	55,3 %
Douleur	54,7 %	48,5 %
Erythème	24,5 %	21,6 %
Induration	21,3 %	14,5 %
Prurit	1,1 %	0,7%
EI systémiques :	3,4 %	5,0 %
Fièvre	1,4 %	1,6 %
Maux de tête	0,4 %	1,3 %
EI graves	0,0 %	0,0 %
Décès	0,0 %	0,0 %

Des évènements indésirables liés à la vaccination ont été rapportés chez 60,8 % et 56,5 % des sujets ayant reçu le vaccin quadrivalent et le placebo, respectivement. La douleur, l'érythème et l'induration au point d'injection étaient le plus souvent léger ou modéré. La douleur et l'induration au point d'injection étaient plus fréquentes avec le vaccin quadrivalent qu'avec le placebo ($p < 0,05$).

Des EI systémiques ont été signalés chez 14,4 % des sujets ayant reçu le vaccin quadrivalent et chez 15,4 % des sujets ayant reçu le placebo ; parmi lesquels 3,4 % et 5,0 % des sujets respectivement, ont présenté des EI systémiques qui ont été considérés comme liés au vaccin.

Outre les données de sécurité issues des essais cliniques, une étude de Arana et al a analysé les évènements indésirables rapportés avec le vaccin Gardasil dans la base de données de pharmacovigilance des vaccins aux Etats-Unis entre 2009 et 2015 (79). Sur cette période, 19 760 cas d'évènements indésirables ont été rapportés (dont 11 894 chez les femmes ; 3 391 chez les hommes et 4 475 sexe non rapporté) pour plus de 60 millions de doses vaccinales distribuées aux Etats-Unis.

EI les plus fréquemment rapportés	Hommes	Femmes
Total cas non graves* :	1 525	7 503
Vertige	14,4 %	11,6 %
Syncope	13,8 %	10,8 %
Maux de tête	8,7 %	10,5 %
Total cas graves* :	118	708
Maux de tête	28,0 %	29,1 %
Nausée	20,3 %	25,4 %
Fièvre	20,3 %	24,3 %
Fatigue	17,8 %	20,6 %

** Gardasil administré seul*

Globalement, 94,2 % des cas rapportés étaient non graves et 5,8 % des cas étaient graves. Des étourdissements, des syncopes et des réactions au point d'injection ont été couramment rapportés chez les hommes et les femmes. Au total, Les maux de tête (32,1 %), la fatigue (24,2 %) et les nausées (23,9 %) étaient les évènements indésirables graves les plus fréquemment rapportés. Cette étude a confirmé que le profil de sécurité du vaccin quadrivalent était cohérent à celui rapporté dans les essais cliniques préenregistrement et postcommercialisation.

Une analyse spécifique des évènements d'intérêts particuliers a été menée.

Ces évènements résultaient d'inquiétudes qui avaient émergés depuis la commercialisation du vaccin quadrivalent aux États-Unis et dans d'autres pays et d'éventuelles associations entre la vaccination contre les HPV et les MAI et des EI inhabituels et rares, y compris les syndromes régionaux douloureux complexe (CRPS), les syndromes de tachycardie posturale orthostatique (POTS), et les POI, malgré un manque de preuves épidémiologiques ou de mécanismes biologiquement plausibles définis.

Tableau 16 : Déclaration des évènements d'intérêt particuliers et taux de déclaration après vaccination par le vaccin quadrivalent, Vaccine Adverse event reporting system (VAERS), 2009-2015.

Évènements indésirables	N (taux de déclaration par million de doses)
Tous les EI	19 760 (327)
EI graves	1138 (19)
Syncope	2845 (47)
MAI	164 (2,7)
Décès *	92 (1,5)
POTS *	69 (1,1)
SGB *	59 (0,98)
Anaphylaxie *	38 (0,63)
Thrombose veineuse profonde *	38 (0,63)
CRPS *	17 (0,28)
Insuffisance ovarienne primaire *	17 (N/A)

**Cas confirmés après revue clinique des déclarations : décès (n=29), POTS (n=11), SBG (n=14), anaphylaxie (n=10), insuffisance ovarienne primaire (n=2)*

Dans cette revue, il n'a pas été observé de regroupement inhabituel autour de l'intervalle d'apparition du POTS, mais des comorbidités ont souvent été signalées. Dans le cas du CRPS, il n'a pas non plus été observé de tendances inhabituelles ou inattendues en matière de déclaration, cependant il existe un manque d'uniformité dans les critères diagnostiques utilisés par les professionnels de santé.

Pour ces deux affections, les données sur les taux d'incidence dans la population sont rares. En effet, le POTS et du CRPS ont été rapportés au VAERS à une fréquence de 1,1 et 0,28 rapports par million de doses de vaccins quadrivalents distribuées, respectivement.

Plusieurs études ont également évalué spécifiquement l'association éventuelle de maladies démyélinisantes avec la vaccination par Gardasil. Dans une étude de cohorte rétrospective menée sur une base de données sur la période 2007-2013 (80), 290 900 jeunes filles de 12 à 17 ans ont été suivies. Aucune augmentation du risque de MAI n'a été observée après la vaccination HPV chez les adolescentes (n=681; RR =1.12 [IC 95 % 0.85-1.47].

Une étude française (81) de type cas-référent a porté sur 478 cas d'atteintes démyélinisantes chez des femmes âgées de 11 à 25 ans et recrutés en services hospitaliers de 2008-2014 qui ont été appariés à 1869 femmes du même âge "référents" recrutés en médecine générale. Dans cette

étude, l'exposition à la vaccination contre les HPV n'a pas été associée à une augmentation du risque d'atteintes démyélinisantes durant la période d'étude (OR ajusté= 0,58 [IC 95% = 0,41-0,83].

Une méta-analyse portant sur 11 articles retenus sur 2 863, et 14 études de sécurité n'a pas mis en évidence d'association entre la vaccination contre les HPV et une atteinte démyélinisante centrale OR poolé =0,96 [IC 95%: 0,77-1,20] (82).

Des cas de CRPS et de POTS survenus chez des sujets ayant reçu une dose de vaccin HPV, ont été rapportés (83) notamment au Danemark (84) et au Japon (85). Mais d'autres études n'ont pas rapporté d'élément suggérant un lien de causalité entre le vaccin HPV, le CRPS, le POTS ou les divers symptômes incluant des troubles douloureux ou moteurs (86-88).

Une étude de cohorte nationale de tolérance a été menée chez 568 410 garçons nés au Danemark entre 1988 et 2006 et suivis pendant 4 millions de patients-années entre 2006 et 2016, en utilisant des registres nationaux pour obtenir des informations individuelles sur les doses de vaccin qHPV reçues et les dossiers hospitaliers pour 39 MAI, 12 maladies neurologiques et les maladies thromboemboliques veineuses (89).

Au total, 7 384 garçons ont reçu au moins une dose du vaccin quadrivalent entre l'âge de 10 à 17 ans. Dans l'ensemble, les rapports de taux d'incidence (RR) étaient proches de 1 pour les groupes combinés de MAI (RR=0,96 ; [IC 95% = 0,71 ; 1,28] ; n=46 cas chez les garçons vaccinés) et les maladies neurologiques (RR=0,67 ; [IC 95% =0,41 ; 1,10] ; n=16 cas) ainsi que pour les maladies thromboemboliques veineuses (RR = 0,88 ; IC 95 % :[0,33 ; 2,35] ; n=4 cas). Aucun surrisque ne semblait survenir chez les garçons ayant reçu au moins une dose de vaccin quadrivalent par rapport aux garçons non vaccinés pour les 52 pathologies analysées individuellement.

Le profil de sécurité de la vaccination HPV a été évalué à plusieurs reprises par le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS, Global Advisory Committee on Vaccine Safety) et plus récemment en 2017 (90).

Avec le recul, le risque d'anaphylaxie a été caractérisé comme étant approximativement de 1,7 cas par million de dose. La syncope a été reconnue comme une réaction courante à l'injection, associée au stress ou à l'anxiété. Cette réaction n'est pas spécifique aux vaccins contre les HPV mais est liée à l'acte vaccinal. Aucune autre réaction indésirable n'a été identifiée.

Au-delà de ces données de tolérance générale, le GACVS a réévalué l'ensemble des données portant sur les évènements d'intérêt particulier et a analysé d'éventuelles associations entre les vaccins contre les HPV et les événements particuliers suivants : MAI (dont le SGB), syndrome régional douloureux complexe (CRPS), syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), événements thromboemboliques, maladies démyélinisantes, insuffisance ovarienne prématurée, défaillance ovarienne primaire et événements survenant au cours d'une grossesse. A l'issue de sa revue, le comité n'a relevé aucune preuve d'un lien causal entre vaccination HPV et ces affections.

Au total, le GACVS a considéré les vaccins HPV comme « extrêmement sûrs ».

L'agence européenne du médicament a confirmé que les faits ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre le vaccin contre le HPV et le CRPS ou le POTS et a confirmé que le rapport bénéfice/risque des vaccins contre le HPV reste favorable (91).

En France

Le dernier bilan national actualisé de pharmacovigilance sur les vaccins contre les HPV a été publié par l'ANSM en 2018 à l'occasion d'une réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018061 (92).

Les données actualisées au 30/06/2018 du bilan du suivi national de pharmacovigilance des vaccins Gardasil® et Cervarix® ont été analysées par le Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux. Toutefois, aucune distinction n'a été porté entre les hommes et les femmes.

Durant la période de suivi (21/09/2015 au 30/06/2018), un total de 332 cas d'effets indésirables dont 103 graves (31,0%) a été rapporté avec Gardasil. La quasi-totalité des cas concernaient des femmes (n=323, soit 97,3%), l'âge moyen était de 15,6 ans, l'âge médian de 15 ans (interquartiles : 13-17).

Les effets principaux les plus fréquemment notifiés par Système-organe étaient les Troubles généraux et anomalies au site d'administration (25,0 %), les Affections du système nerveux (18,1%) et les Affections de la peau et du tissu sous-cutané (10,5 %).

Les trois effets (quel qu'en soit le rang) les plus fréquemment rapportés étaient états asthéniques (8,9 %), céphalées NCA (3,7 %) et réactions au site de vaccination (3,7 %).

Au cours de cette période de suivi, 49 cas de MAI potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés. Par ailleurs, quatre cas de narcolepsie (dont 1 avec cataplexie) et 1 cas d'hypersomnie ont été notifiés.

Tableau 17 : Cas potentiels de MAI et autres maladies d'intérêt (n=49), suivi du 21/09/2015 au 30/06/2018 d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018 (92)

	Total, n=49
Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques / autres atteintes neurologiques	**12**
Sclérose en plaques	4
Syndrome de Guillain-Barré (dont 1 avec sd de Miller-Fisher)	3
Encéphalite / méningo-encéphalite	2
Démyélinisation	1
Encéphalomyélite aiguë disséminée	1
Atteinte méningée	1
Connectivites	**4**
Polyarthrite	1
Arthrite/ Sacro-iléite	1
Spondylarthrite	1
Connectivite mixte	1
Atteintes hématologiques auto-immunes	**5**
Thrombopénie	3
Purpura thrombopénique	2
Thyroïdites auto-immunes / Atteintes thyroïdiennes	**1**
Thyroïdite	1
Maladies inflammatoires de l'intestin	**3**
Rectocolite hémorragique	1
Maladie de Crohn	1
Colite lymphocytaire	1
Autres atteintes auto-immunes / Autres atteintes d'intérêt	**19**
Artérite /Péricardite	2
Erythème noueux	3
Trouble auto-immun	1
Syndrome douloureux régional complexe (SDRC)	1
Fibromyalgie	1
Myofasciite	4
Syndrome de fatigue chronique	5
Pemphigus	1
Psoriasis	1
Diabète de type 1	**1**
Narcolepsie	**4**

Aucun signal de sécurité n'a été retenu dans les analyses effectuées dans les trois derniers PSUR (rapporté période de sécurité).

Depuis la commercialisation et jusqu'au 30 juin 2018, 2809 cas d'effets indésirables ont été notifiés, dont 742 cas graves (26,4 %).

Au cours de la période de suivi, 30 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été rapportés avec Cervarix, dont 12 graves (40 %). Les jeunes filles vaccinées avaient un âge moyen de 14,5 ans et un âge médian de 14 ans (extrêmes : 11 - 25 ans). Les effets les plus fréquents sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration (23,3 %), puis, les affections du système nerveux (16,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (16,7 %).

Depuis la commercialisation en 2008 jusqu'au 30 juin 2018, 158 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été notifiés pour le vaccin Cervarix®, dont 59 graves (37,3 %).

Les effets les plus fréquents sont les affections du système nerveux (27,2 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (24,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,0 %).

Au cours de cette période de suivi (01/10/2015 au 30/06/2018), deux cas de MAI potentielles ou d'autres maladies d'intérêt ont été identifiés Au total, depuis la commercialisation, 17 cas médicalement confirmés évoquant une MAI potentielle ont été notifiés, parmi lesquels deux cas de SGB.

L'ANSM avait en 2015 publié un rapport d'une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque de MAI (93, 94).

L'étude a porté sur les jeunes filles affiliées au Régime Général de la Sécurité Sociale âgées de 13 à 16 ans révolus entre janvier 2008 et décembre 2012, soit plus de 2,2 millions parmi lesquelles environ 840 000 avaient été vaccinées contre les infections à HPV (par Gardasil ou Cervarix) et 1,4 million n'avaient pas été vaccinées.

Les analyses ont comparé la fréquence de survenue de MAI entre les jeunes filles vaccinées et celles qui ne l'avaient pas été , en s'intéressant à 14 types de pathologies dont les diagnostics ou d'éventuels remboursement de médicaments traceurs ont été identifiés dans les bases de données de l'assurance-maladie : affections démyélinisantes du système nerveux central incluant la sclérose en plaques, SGB, lupus, sclérodermies, vascularites, polyarthrite rhumatoïde / arthrites juvéniles, myosites, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, purpura thrombopénique immunologique, diabète de type 1, thyroïdites et pancréatites. Aucune validation du diagnostic clinique n'a été réalisée.

Au cours du suivi, un total de 4 099 nouveaux cas de MAI a été identifié (3 079 chez les non vaccinées et 1 020 chez les vaccinées). L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI (pour les 14 MAI étudiées confondues) chez les filles vaccinées comparativement aux non vaccinées (HR ajusté=1,07 ; IC 95 % :[0,99 ; 1,16]), ni d'augmentation du risque de 12 de ces MAI étudiées séparément, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale.

Une association statistiquement significative avec le vaccin HPV a toutefois été mise en évidence pour deux événements d'intérêt : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (293 cas soit 21,04 pour 100 000 jeunes filles vaccinées vs 647 cas soit 16,90 pour 100 000 jeunes filles non vaccinées, HR ajusté =1,18 ; IC 95 % :[1,01 ; 1,38] $p < 0,05$) et le SGB (20 cas soit 1,36 pour 100 000 jeunes filles vaccinées vs 23 cas soit 0,37 pour 100 000 jeunes filles non vaccinées, HR ajusté=3,78 ; IC 95 % :[1,79 ; 7,98] $p < 0,001$).

Cette association était particulièrement marquée dans les 2 premiers mois suivant la vaccination, et elle était retrouvée que les analyses soient menées selon un schéma d'étude exposé/non exposé ou un design alternatif d'étude cas propre-témoin (self-control case series). Selon ce design, l'incidence relative du SGB est de 3,83 [IC 95 % : 1,67–8,75], 2,65 [IC 95 % : 1,12–6,30) et 2,39 [IC 95 % : 1.21–4.72] dans les 42 jours, 2 et 6 mois suivant l'administration d'une dose de vaccin HPV.

Le risque estimé dans cette étude était de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires de SGB pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

Plusieurs autres études internationales ont été menées sur le sujet soit avant, soit après la publication des résultats de l'étude française. Ces études ont également évalué l'association éventuelle entre la vaccination HPV et les MAI au Danemark, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et au Canada (80, 95-98). Toutefois, aucune autre étude n'a mis en évidence un risque augmenté de SGB en lien avec la vaccination HPV.

Plus particulièrement, en réponse à la publication conjointe de l'ANSM et de la CNAMTS suggérant un risque accru de SGB après la vaccination HPV, une étude cas-propre témoin (self-controlled case serie analysis) a été menée par les autorités de santé anglaises (Public Health England) (99). L'étude concernait les cas de SGB survenus entre 2007 et 2016 chez les filles âgées de 11 à 19 ans au diagnostic. L'analyse a porté sur 101 cas de SGB survenus dans une population ayant reçu approximativement 10,4 millions de doses vaccinales. Dans cette étude, le statut vaccinal effectif (date d'administration de la dose) ainsi que le diagnostic de SGB ont été vérifiés de manière individuelle, sur la base du dossier médical et en lien avec le médecin généraliste de ces jeunes filles. Cette étude, n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de SGB après une dose de vaccin HPV quel qu'il soit, dans aucune des périodes à risque évaluées : incidence relative du SGB de 1,04 (IC 95 % :[0,47 ; 2,28]), 0,83 (IC 95 % :[0,41 ; 1,69]) et 1,10 (IC 95 % :[0,57 ; 2,14]) dans les 3, 6 et 12 mois suivant l'administration d'une dose de vaccin HPV.

De même, le SGB a été spécifiquement sélectionné en tant que critère de jugement dans des études effectuées par le Center for Disease Control, aux États-Unis, en utilisant le système Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et le Vaccine Safety Datalink (VSD). De nouvelles données émises par le VAERS suite à l'administration de 60 millions de doses (OR=0,839 ; IC 95 % :[0,601 ; 1,145]) (100) et par le VSD après l'administration de plus de 2,7 millions de doses jusqu'à fin 2012 (avec un taux d'incidence de 0,36 cas de SGB par million de doses de vaccin qHPV administré) (101) n'ont pas identifié d'association entre le vaccin HPV et la survenue d'un SGB.

Ces études britanniques et américaines ont conclu, sur la base de leurs résultats respectifs, qu'un risque supérieur à un cas de SGB par million de doses de vaccin HPV pouvait être exclu.

Le GACVS a examiné, en 2017, les résultats contradictoires observées entre l'étude pharmaco-épidémiologique française (suggérant un faible risque accru de développer un SGB chez les patientes vaccinées (93, 94)**Erreur ! Signet non défini.** et les autres études internationales publiées à ce jour ne mettant pas en évidence de relation causale entre le SGB et la vaccination HPV (80, 95-99, 101).

A la suite de l'évaluation de l'ensemble des données disponibles à date, le GACVS a entériné la conclusion basée sur les études britanniques et américaines, selon laquelle un risque d'association supérieur à 1 cas par million de doses pouvait maintenant être exclu (90).

Plus récemment, une étude finlandaise (102) a évalué l'association éventuelle entre la vaccination HPV (vaccin bivalent) et 38 maladies dont les MAI chez plus de 240 600 jeunes filles de 11 à 15 ans dont 134 600 vaccinées et identifiées rétrospectivement à partir de plusieurs registres nationaux (population, vaccination, hospitalisation). Dans cette récente étude, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre la vaccination et une première apparition des 38 maladies étudiées dont le GBS, le CRPS et le POTS. Toutefois, une augmentation, bien que non significative, du risque de SGB a été identifiée (HR = 5,31 [IC 95 % : 0,62 – 45, 39] sur la période totale et HR= 32,17 [IC 95 % : 1,59 – 652,4] sur la période de plus de 365 jours après vaccination). Le faible nombre de SGB diagnostiqué pendant l'étude rend l'interprétation de ce résultat délicate par manque de puissance de l'étude.

Ces résultats soulignent néanmoins que ce risque potentiel doit continuer à faire l'objet de surveillance et d'investigations bien qu'il n'ait pas été confirmé par d'autres études.

En synthèse

Au total, l'analyse des données disponibles sur la sécurité des vaccins, et les données de pharmacovigilance confirment l'innocuité de la vaccination chez l'homme avec un profil de tolérance similaire dans les deux sexes. L'ensemble des études pharmaco-épidémiologiques n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue de MAI. Le lien entre la vaccination et les évènements d'intérêts particulièrement étudiés après que des inquiétudes soient survenues soit à la suite de signalements de pharmacovigilance à l'étranger (CRPS, PLOTs) soit à la suite de résultat d'une étude épidémiologique menée en France (augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré) n'ont pas été confirmés par les autres études internationales.

3.3 Données d'impact dans les pays ayant introduit la vaccination

3.3.1 L'impact de la vaccination contre le HPV chez les garçons et les hommes

Plusieurs études ont cherché à estimer l'impact des programmes de vaccination contre le HPV sur les maladies liées au HPV chez les garçons et les hommes. Ces études se sont habituellement concentrées sur la protection indirecte conférée par la vaccination chez les filles qui a été associée à une diminution de l'incidence des diagnostics d'infection par le HPV, ainsi que des diagnostics de verrues génitales.

► Les verrues génitales

Deux revues systématiques de 2015 et 2019 (103, 104) ont regroupé des études sur l'impact des programmes de vaccination contre le HPV sur une série de résultats liés au HPV chez les garçons et les filles. Les analyses ont été stratifiées selon l'âge et le sexe et les auteurs ont utilisé des modèles à effets randomisés pour estimer les statistiques regroupées des risques relatifs pour chaque maladie liée au HPV.

L'examen de 2015, utilisant des données publiées jusqu'en 2014, a rapporté que les vaccins quadrivalents administrés aux filles âgées de 15 à 19 ans étaient associés à une réduction des verrues génitales chez les garçons âgés de 15 à 19 ans qui n'étaient pas vaccinés, avec une estimation combinée d'une réduction de 34 % (RR 0,66, IC 95 % : 0,47 ; 0,91). Un examen mis à jour, publié en 2019 à partir de données publiées jusqu'en 2018, fait état de nouvelles réductions dans ce groupe d'âge (48 %, RR 0,52, IC 95 % : 0,37 ; 0,75) et d'une réduction chez les garçons âgés de 20-24 ans (32 %, RR 0,68, IC 95 % : 0,47 ; 0,98).

Une deuxième revue publiée en 2019 (105) a énuméré l'impact de la vaccination contre le HPV sur les garçons et les filles pour différentes maladies liées au HPV. Les résultats pour l'impact sur la prévalence des verrues génitales sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des verrues génitales chez les garçons et les hommes

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Allemagne	Thone *et al.* 2017 (106)	2005-10	Pourcentage maximum de diminution de la prévalence: Les hommes âgés de 16 à 18 ans: 50%
Angleterre	Checchi *et al.* 2019 (107)	2014-17	Diminution en pourcentage de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 17 ans: 67,7% Les hommes âgés de 18 à 20 ans: 32,2% Les hommes âgés de 21 à 24 ans: 22,1%

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Australie	Ali *et al.* 2017 (108)	2004-14	Ratios de taux standardisés: Les hommes australiens âgés de 12 à 20 ans: 0,25 (0,12 ; 0,49) Les hommes australiens âgés de 21 à 30 ans: 0,56 (0,35 ; 0,90) Les hommes australiens âgés >30 ans: 0,67 (0,42 ; 1,08)
Belgique	Dominiak-Felden *et al.* 2015 (109)	2006-13	Ratios de taux de prévalence: Les hommes âgés de 16 à 22 ans: 0,49 (0,32 ; 0,74) Les hommes âgés de 23 à 30 ans: 1,14 (0,90 ; 1,45) Les hommes âgés de 16 à 59 ans: 1,08 (0,95 ; 1,23)
Canada	Steben *et al.* 2018 (110)	2004-07, 2009-12	Diminution en pourcentage de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 19 ans: 20,5% Les hommes âgés de 20 à 24 ans: 1%
Danemark	Bollerup *et al.* 2016 (111)	2006-13	Pourcentage de diminution annuelle de la prévalence: Les hommes âgés de 12 à 15 ans: 24,5% (15,9 ; 32,2) Les hommes âgés de 16 à 17 ans: 36,7% (32,5 ; 40,5) Les hommes âgés de 18 à 19 ans: 34,4% (31,2 ; 37,5) Les hommes âgés de 20 à 21 ans: 21,0%l (16,7 ; 25,1) Les hommes âgés de 22 à 25 ans: 8,8% (6,1 ; 11,5) Les hommes âgés de 26 à 29 ans: 3,1% (0,9 ; 5,3) Les hommes âgés de 30 à 35 ans: 0,8% (-1,2 ; 2,8)
États-Unis	Flagg *et al.* 2018 (112)	2009-14	Pourcentage de diminution annuelle de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 19 ans: 5,4% (0,0 ; 10,5) Les hommes âgés de 20 à 24 ans: 6,5% (3,3 ; 9,7) Les hommes âgés de 25 à 29 ans: 1,7% (-1,2 ; 4,5)
Israël	Lurie *et al.* 2017 (113)	2006-08, 2013-15	Diminution en pourcentage de la prévalence: Hommes, tous âges: 10,97%
Italie	Cocchio *et al.* 2017 (114)	2007-15	Pourcentage d'augmentation annuelle: Les hommes âgés ≥12 ans: 3,8% (1,2 ; 6,4)
Nouvelle-Zélande	Oliphant *et al.* 2017 (115)	2007-13	Risques relatifs: Les hommes âgés de 12 à 20 ans: (Pre-vaccination): 0,93 (0,72 ; 1,19) Les hommes âgés de 12 à 20 ans: (Post vaccination): 0,84 (0,79 ; 0,89) Les hommes âgés >20 ans: (Pre-vaccination): 0,95 (0,88 ; 1,02) Les hommes âgés >20 ans: (Post-vaccination): 0,96 (0,93 ; 0,98)
Suède	Herweijer *et al.* 2018 (116)	2006-12	Diminution en pourcentage de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 19 ans: 16,6% (11,1 ; 21,7) Les hommes âgés de 20 à 24 ans: 11,0% (7,6 ; 14,3) Les hommes âgés de 25 à 29 ans: 7,0% (0,4 ; 13,2)

Les données indiquent une tendance générale à la réduction de la prévalence des verrues génitales chez les garçons et les hommes hétérosexuels qui n'auraient pas été vaccinés. Une exception a été observée en Italie, où la variation annuelle de la prévalence a été une augmentation de 3,8 % (IC 95 % : 1,2 ; 6,4) et une augmentation de 6,4 diagnostics pour 100 000 à 10,8 pour 100 000 entre 2004 et 2015. Les hommes inclus dans l'étude avaient une médiane d'âge de 35 ans, donc il serait difficile de voir un impact alors que sur la même période les filles étaient vaccinées à 12 ans avec une couverture vaccinale faible-modérée au début du programme chez les filles.

► Prévalence des HPV

Des changements dans les taux de diagnostics d'infections à HPV causée par les 14 génotypes à haut risque ont été signalés chez des hommes hétérosexuels australiens qui n'étaient pas éligibles à la vaccination (117). Cette étude était une étude observationnelle rétrospective d'échantillons prélevés par écouvillonnage dans un centre de santé sexuelle de Melbourne, à partir de spécimens prélevés entre juillet 2004 et juin 2015. Le nombre total de spécimens inclus dans l'analyse finale était de 1466. Le taux de prévalence ajusté a été calculé en utilisant la prévalence des génotypes -6, -11, -16 et -18 du HPV en 2004-07 (avant la vaccination des filles) et 2007-15 (période de vaccination). Le tableau ci-dessous présente les résultats.

Tableau 19. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence du HPV génital chez les garçons et les hommes en Australie d'après Chow *et al.*, 2017 (117)

Groupe	Pré-vaccination 2004-2007 (IC 95 %)	Période de vaccination 2007-2015 (IC 95 %)	Ratio de prévalence ajusté (IC 95 %)
Génotypes -6, -11, -16 ou -18			
Né en Australie	18 % (12-25)	7% (5-9)	0,37 (0,22-0,60)
Né en Australie, âgés ≤21 ans	22% (11-37)	6% (3-10)	0,22 (0,10-0,47)
Outre-mer Royaume-Uni, Îles Cook, Pays-Bas ≤2 depuis l'arrivée	35% (14-36)	13% (9-18)	0,35 (0,19-0,61)
Outre-mer autres	15% (9-25)	9% (6-12)	0,57 (0,31-1,03)
Génotypes -6 ou -11			
Né en Australie	10% (6-17)	2% (1-4)	0,22 (0,10-0,48)
Né en Australie, âgés ≤21 ans	11% (4-24)	3% (1-6)	0,20 (0,06-0,69)
Outre-mer Royaume-Uni, Îles Cook, Pays-Bas ≤2 depuis l'arrivée	12% (1-36)	6% (3-10)	0,50 (0,16-1,56)
Outre-mer autres	7% (3-15)	4% (3-7)	0,63 (0,26-1,53)
Génotypes -16 ou -18			
Né en Australie	9% (5-15)	4% (3-7)	0,50 (0,26-1,00)
Né en Australie, âgés ≤21 ans	11% (4-24)	4% (1-7)	0,33 (0,11-0,99)
Outre-mer Royaume-Uni, Îles Cook, Pays-Bas ≤2 depuis l'arrivée	29% (10-56)	9% (6-13)	0,32 (0,14-0,74)
Outre-mer autres	10% (4-18)	5% (3-8)	0,53 (0,24-1,16)

Les réductions en Australie ont été observées principalement chez les hommes nés en Australie, ce qui, selon les auteurs, pourrait résulter d'une protection indirecte après le programme de vaccination des filles en Australie. Aucune réduction n'a été observée pour les autres génotypes de HPV étudiés, à savoir -31, -33, -45, -52 et -58. Cette étude n'a été menée que dans une seule clinique de santé sexuelle en Australie, qui pourrait ne pas être représentative de tous les hommes de cet état ou de ce pays.

Une étude menée aux Pays-Bas a évalué les changements dans l'épidémiologie des génotypes -16 et -18 des virus HPV au niveau génital entre 2009 et 2015 (118). Des écouvillons ont été utilisés au cours de la période d'étude dans plusieurs cliniques de santé sexuelle pour diagnostiquer l'infection par le HPV. Les résultats pour les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 24 ans (non admissibles à la vaccination) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des virus HPV au niveau génital chez les garçons et les hommes aux Pays-Bas d'après Woestenberg *et al.*, 2019 (118)

	Prévalence (IC 95 %)	Ratio de prévalence ajusté (IC 95 %)
HPV-16 or HPV -18		
2009	16,7% (13,4 ; 20,6)	-
2011	13,0% (10,3 ; 16,2)	0,75 (0,54 ; 1,05)
2013	7,9% (5,8 ; 10,5)	0,44 (0,30 ; 0,64)
2015	10,8% (8,3 ; 13,9)	0,52 (0,36 ; 0,75)
p	<0,01	<0,01
HPV -16		
2009	11,1% (8,4 ; 14,5)	-
2011	6,6% (4,7 ; 9,1)	0,57 (0,36 ; 0,89)
2013	5,7% (4,1 ; 8,1)	0,49 (0,31 ; 0,78)
2015	8,4% (6,2 ; 11,3)	0,64 (0,42 ; 0,98)
p	0,14	0,06
HPV -18		
2009	7,0% (4,9 ; 9,9)	-
2011	7,4% (5,4 ; 10,0)	1,04 (0,64 ; 1,67)
2013	2,5% (1,5 ; 4,2)	0,35 (0,18 ; 0,66)
2015	2,8% (1,6 ; 4,7)	0,33 (0,17 ; 0,65)
p	<0,01	<0,01

Les réductions les plus marquées de la prévalence du HPV-16/-18 ont été observées pour le HPV-18 à partir de 2013, aucune réduction n'ayant été observée en 2011. En 2015, la prévalence du HPV-18 chez les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 24 ans était tombée à 67 % de celle observée avant le début du programme de vaccination des filles, et une réduction de 36 % du HPV-16 a été observée sur la même période.

Peu d'études ont examiné l'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence de l'infection orale par le HPV chez les garçons. Nous avons trouvé deux études menées aux États-Unis qui font état de l'impact de la vaccination des garçons et des filles sur l'infection par le HPV oral.

- Les hommes et les femmes âgés de 18 à 30 ans ont été échantillonnés entre 2009 et 2014, et 3040 échantillons oraux ont été utilisés pour l'analyse (119). Les résultats ont été rapportés pour les participants vaccinés et non vaccinés, et il y avait une différence statistiquement significative dans la prévalence des génotypes à haut risque du HPV (HPV-16, -18, -26, -31, ,33, -35, -39, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -66, -68, -73 et -82), la prévalence chez les participants vaccinés était de 1,99 % (IC 95 % : 1,25 ; 3,16) contre 3,52 % (IC 95 % : 2,49 ; 4,96) pour les participants non vaccinés (p = 0,04), mais le seul génotype présentant une différence statistiquement significative de prévalence était le HPV-16, 0,09 % (IC 95 % : 0,01 ; 0,69) vs 0,84 % (IC 95 % : 0,45 ; 1,55) respectivement (p = 0,01).
- Il y avait une différence statistiquement significative dans la prévalence de l'infection à HPV orale causée par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent chez les hommes non vaccinés âgés de 18 à 59 ans entre 2009-10 et 2015-16, avec un taux de prévalence ajusté de 0,63 (IC 95% : 0,44 ; 0,90), p = 0,009 (120). Il n'y avait pas de différence significative pour une réduction de la prévalence des génotypes non vaccinaux chez les hommes non vaccinés, ni pour aucun génotype chez les femmes non vaccinées.

► Incidence du cancer de l'anus

L'impact complet de la vaccination contre le HPV sur les taux de cancers associés au HPV reste encore à voir, étant donné la longue période de latence entre l'infection par le HPV et la progression vers le cancer. Le fardeau du cancer de l'anus attribuable au HPV est grand, mais les méta-analyses publiées à ce jour n'ont pas permis d'évaluer l'impact de la vaccination sur l'incidence de ce cancer (121).

3.3.2 L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes

► Lésions cervicales

Les programmes de vaccination des filles contre le HPV ont commencé dans certains pays il y a plus d'une décennie et de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'impact de ces programmes de vaccination sur différentes maladies liées au HPV. Le principal objectif des programmes de vaccination contre le HPV est de réduire le risque de contracter des cancers liés au HPV à la suite d'une infection au HPV. L'examen systématique effectué par Brotherton en 2019 (105) a énuméré l'impact de la vaccination contre le HPV sur les garçons et les filles pour différentes maladies liées au HPV. Les résultats de l'impact sur l'incidence des anomalies cervicales sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21. Impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur l'incidence des anomalies cervicales

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Australie	Brotherton *et al.* 2016 (122)	2012-14	L'incidence des lésions précancéreuses cervicales histologiquement confirmées chez les femmes de 25 à 29 ans a diminué de 17 % (18,8 pour 1 000 à 15,6 pour 1 000) entre 2012 et 2014
Canada	Righolt *et al.* 2019 (123)	2006-13	Incidence brute pour 1 000 dysplasies cervicales : Les femmes âgées de 14 à 17 ans, non vaccinées : 1,6 (1,3 ; 1,9) Les femmes âgées de 14 à 17 ans, vaccinées : 1,3 (0,8 ; 2,0) Les femmes âgées 18+ ans, non vaccinées : 3,1 (2,7 ; 3,6) Les femmes âgées 18+ ans, vaccinées : 3,2 (2,3 ; 4,6)

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Danemark et Suède	Dehlendorff *et al.* 2018 (124)	2006-13	Ratios de taux d'incidence de CIN2+ Les femmes âgées de 13 à 16 vaccinées vs non vaccinées : 0,23 (0,11 ; 0,49) Les femmes âgées de 17 à 19 vaccinés *vs*. non vaccinées : 0,65 (0,41 ; 1,03)
Écosse	Palmer *et al.* 2019 (125)	2008-16	Incidence des CIN2+ chez les femmes âgées 20 ans : Réduction de 88 % (83 ; 92) de 1,44 % (1,28 ; 1,63) à 0,17 % (0,12 ; 0,24) pour les femmes qui fréquentent les cliniques de dépistage.
États-Unis	McClung *et al.* 2019 (126)	2008-14	Incidence des CIN2+ attribuable aux génotypes -16 et -18 du HPV Femmes vaccinées âgées de 18 à 39 ans : 55,2% à 33,3% Femmes non vaccinées âgées de 18 à 39 ans : 51,0% à 47,3% Femmes âgées de 18 à 20 ans : 48,7% à 18,8% Femmes âgées de 21 à 24 ans : 53,8% à 44,0% Femmes âgées de 25 à 29 ans : 56,9% à 42,4% Femmes âgées de 30 à 34 ans : 49,78% à 45,8%
Japon	Konno *et al.* 2018 (127)	2015	Risques relatifs de CIN2+ chez les femmes âgées de 20 à 29 ans, vaccinées vs non vaccinées : 0,31 (0,08 ; 0,8)
Nouvelle-Zélande	Innes *et al.* 2018 (128)	2013-16	Incidence des CIN2+ attribuables aux génotypes quadrivalents du HPV Femmes vaccinées âgées <25 ans : 17% à 9% Femmes non vaccinées âgées <25 ans : 66% à 37%

Les données de l'Écosse, de la Nouvelle-Zélande et des États-Unis montrent une baisse de la proportion de CIN2+ attribuable à des génotypes spécifiques du HPV, chez les femmes vaccinées et non vaccinées, ce qui suggère un impact direct et indirect du vaccin sur la population. Les données de l'Australie, du Danemark, de la Suède et du Japon indiquent des réductions de l'incidence des anomalies cervicales pour différents groupes d'âge. Les données canadiennes ne montrent pas l'impact de la vaccination sur l'incidence de la dysplasie cervicale.

Dans les revues systématiques et les méta-analyses menées par Drolet et ses collègues en 2015 et 2019 (103, 104), une réduction de 31 % (IC 95 % : 27 ; 34) des lésions précancéreuses cervicales de haut grade chez les filles de 15 à 19 ans a été observée dans une étude pour l'analyse de 2015. Ce chiffre a été révisé en 2019 à la baisse de 51% (IC 95 % : 42 ; 58) dans le même groupe d'âge dans la dernière analyse, avec une réduction de 31% (IC 95 % : 16 ; 43) dans le groupe d'âge des 20-24 ans.

► Cancers

L'impact de la vaccination sur l'incidence et la mortalité des cancers du col de l'utérus et ano-génitaux HPV-induits ne peut être évalué du fait du recul insuffisant disponible à ce jour compte-tenu de l'évolution lente de ces cancers. L'impact de la vaccination sur ces cancers sera visible dans les prochaines années lorsque les premières jeunes femmes vaccinées entreront dans les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Toutefois, les premières données issues d'une étude finlandaise comparant des jeunes filles vaccinées et non vaccinées suivies sur une période de 7 ans suggèrent une efficacité vaccinale de 100% [IC 95% : 16-100] (129). Dans cette étude, aucun cas de cancer HPV-induit n'a été rapporté chez les jeunes filles vaccinées et 10 cas ont été rapportés chez les non vaccinées. Ces résultats

sont à interpréter avec prudence du fait du faible nombre de cas de cancers rapportés compte tenu du recul encore insuffisant.

Par ailleurs, plusieurs pays ayant mis en place un programme de vaccination contre le HPV et présentant un taux de couverture vaccinale élevé, ont signalé une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de moins de 50 ans (Angleterre, Japon, Suède, Norvège, Australie). Santé publique France et l'Institut national du cancer ont présenté les données d'incidence de chacun de ces pays[1]. Les données disponibles ne montrent pas de lien entre la vaccination et ces augmentations d'incidence.

L'augmentation des cancers du col de l'utérus a été signalée au début des années 2000, bien avant l'introduction des programmes de vaccination contre le HPV dans les pays en question. Les augmentations signalées de l'incidence de ce cancer, qui sont plus récentes, ont été observées chez des femmes trop âgées pour être vaccinées (généralement âgées de plus de 25 ans) ou potentiellement vaccinées lors d'un rattrapage après une infection au HPV.

Dans les pays disposant de programmes de vaccination contre le HPV pour les filles et les femmes, l'incidence du cancer du col de l'utérus n'a pas augmenté ces dernières années dans les groupes d'âge visés par la vaccination. Prévalence du HPV

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'impact direct et indirect des programmes de vaccination contre le HPV sur la prévalence de l'infection par le HPV chez les femmes.

Un examen du programme de vaccination australien dix ans après son lancement a fait état de réductions de plusieurs génotypes de HPV génital, en particulier ceux des vaccins bivalents et quadrivalents (121). Le tableau ci-dessous présente des données provenant de femmes sexuellement actives âgées de 18 à 24 ans et compare l'ère pré-vaccinale (2005-07) à l'ère post-vaccinale (2010-12), en stratifiant également par statut vaccinal.

Tableau 22. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV génital en Australie d'après Patel *et al.*, 2018 (121)

Génotype du HPV	2005-07	2010-12		
	Prévalence générale	Prévalence générale	Prévalence (vaccinée)	Prévalence (non vaccinée)
HPV-6	5,5%	0,9%	0,2%	2,7%
HPV-11	1,5%	0,4%	0,0%	1,3%
HPV-16	21,3%	4,2%	1,5%	12,1%
HPV-18	8,4%	1,9%	0,6%	7,4%
HPV-31	5,0%	4,0%	2,7%	8,1%
HPV-33	4,0%	1,5%	1,4%	2,0%
HPV-45	1,0%	2,6%	1,7%	6,0%
HPV-52	7,4%	8,2%	6,9%	9,4%
HPV-58	5,5%	3,4%	3,9%	2,7%
HPV-6/-11	6,9%	1,3%	0,2%	4,0%
HPV-16/-18	26,2%	5,4%	2,1%	16,1%
HPV-31/-33/-45	9,4%	7,8%	5,6%	14,8%
4vHPV génotypes	28,7%	6,5%	2,3%	18,8%

[1] Santé publique France et l'Institut national du cancer, mai 2019. https://www.cnr-hpv.fr/wp-content/uploads/2019/05/Information_HPV_VF.pdf

Génotype du HPV	2005-07	2010-12		
	Prévalence générale	Prévalence générale	Prévalence (vaccinée)	Prévalence (non vaccinée)
Génotypes de haut risque	47,0%	34,9%	34,4%	44,3%
Tous les génotypes de HPV	59,9%	48,8%	49,4%	55,7%

De grandes réductions de la prévalence des génotypes du HPV dans les vaccins bivalents et quadrivalents ont été signalées dans la population générale, mais les réductions les plus marquées ont été observées chez celles qui ont été vaccinées. Dans le cas des génotypes dont la prévalence a augmenté (notamment le HPV-45 et le HPV-52), l'augmentation a été plus marquée dans la population non vaccinée que dans la population vaccinée, ce qui indique peut-être des effets de protection croisée de la vaccination contre le HPV.

D'autres données ont été recueillies pour la revue de Brotherton, publiée en 2019 (105). Ces données sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 23. L'impact de la vaccination contre le HPV génital chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Angleterre	Mesher et al. 2018 (130)	2010-16	Chez les femmes de 16 à 24 ans, Prévalence des génotypes -16 et -18 du HPV génital, 2010-11 : 8,2% (6,6 ; 9,9) 2016 : 1,6% (0,6 ; 2,6) Prévalence des génotypes -31, -33 et -45 du HPV génital, 2010-11 : 6,5% (5,0 ; 7,9) 2016 : 0,6% (0,0 ; 1,3)
Danemark	Dillner et al. 2018 (131)	2012-13	Prévalence des génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes de 18 à 26 ans, 2004-05 : 20,3% 2012-13 : 14,2%
Écosse	Kavanagh et al. 2017 (132)	2009-16	Génotypes du HPV -16 et -18 génital chez les femmes âgées de 20 à 21 ans 2009 : prévalence de 30,0 % (26,9 ; 33,1) 2016 : prévalence de 4,5 % (3,5 ; 5,7) Génotypes du HPV -31, -33, -45 génital 2009 : prévalence de 14,2 % (12,0 ; 16,7) 2016 : prévalence de 2,6 % (1,9 ; 3,6)
Espagne	Purrinos-Hermida et al. 2018 (133)	2014-17	Pour les génotypes -16 et -18 du HPV génital chez les femmes âgées de 21 à 26 ans Taux de prévalence : 0,09 (0,03 ; 0,3)
États-Unis	Spinner et al. 2019 (134)	2006-17	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 13 à 26 ans Vacciné : 35 % à 6,7 %. Non vacciné : 32,4 % à 19,4 %.

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
France	Heard et al. 2017 (135)	2014-15	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de moins de 25 ans, Prévalence (femmes vaccinées) : 0,61% (0,20 ; 1,41) Prévalence (femmes non vaccinées) : 15,0% (13,42 ; 16,69)
Italie	Carozzi et al. 2018 (136)	2012-14	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les sujets âgés de 18 à 30 ans Prévalence (femmes vaccinées) : 0,6%. Prévalence (femmes non vaccinées) : 5,5%.
Japon	Kudo et al. 2019 (137)	2014-16	Pour les génotypes du HPV -16 and -18 génital chez les sujets âgés de 20 à 22 ans Prévalence (femmes vaccinées): 0,2% Prévalence (femmes non vaccinées): 2,2%
Norvège	Dillner et al. 2018 (131)	2012-13	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, 2004-2005 : prévalence de 26,7 % 2012-2013 : prévalence de 22,6 %
Pays-Bas	Donken et al. 2018 (138)	2015-16	Pour les génotypes du HPV -16 and -18 génital chez les sujets âgés de 20 à 22 ans HPV-16 Prévalence (femmes vaccinées): 3,7/1000 (2,2 ; 6,4) Prévalence (femmes non vaccinées): 22,7/1000 (18,0 ; 28,6) HPV-18 Prévalence (femmes vaccinées): 4,0/1000 (2,4 ; 6,8) Prévalence (femmes non vaccinées): 11,7/1000 (8,5 ; 16,2)
Pays de Galles	Tanton et al. 2017 (139)	2010-12	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 20 ans, -16 & -18 11,2 % (6,7 ; 18,3) à 5,8 % (3,9 ; 8,6) -6 & -11 9,5 % (5,0 ; 17,5) à 8,9 % (6,1 ; 12,7)
Suède	Dillner et al. 2018 (131)	2012-13	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, 2004-05 : 19,0 % 2012-13 : 13,4 %
Suisse	Jeannot et al. 2018 (140)	2016-17	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent, HPV-16 & HPV -18 Vacciné : 1,1% Non vacciné : 7,2% HPV -6 & HPV -11 Vacciné : 2,1% Non vacciné : 8,3%

Tous les pays inclus dans l'étude ont rapporté des réductions de la prévalence de certains génotypes du HPV.

Les revues de Drolet et de ses collègues en 2015 et 2019 (103, 104) font état d'un impact de la vaccination sur les filles, avec une réduction estimée de 64% (IC 95 % : 47 ; 75) de la prévalence du HPV-16 et du HPV-18 rapportée en 2015 chez les filles de 13-19 ans. Cette estimation a été révisée à 83 % (IC 95 % : 75 ; 89) chez le même groupe d'âge en 2019, avec des réductions supplémentaires de 66 % (IC 95 % : 51 ; 77) chez le groupe des 20-24 ans. Une réduction de la prévalence du HPV-31, -33 et -45 chez le groupe des 13 à 19 ans était de 54 % (IC 95 % : 34 ; 67) en 2019.

Certaines études ont examiné l'impact de la vaccination contre le HPV sur la prévalence de l'infection orale par le HPV.

- Une étude en Colombie (138) a montré une réduction significative de 72% (OR : 0.28 (IC 95% : 0,07 ; 0,88)) de la prévalence du HPV-16 entre des jeunes filles vaccinées et des jeunes filles non-vaccinées.
- Une étude menée en Suède n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les femmes vaccinées et les femmes non vaccinées, avec 200 échantillons oraux prélevés sur des femmes âgées de 15 à 23 ans (141), mais cette étude (menée en 2013-2014) a rapporté une prévalence plus faible de l'infection orale au HPV-16 parmi les femmes que la précédente étude réalisée en 2009-2011 (142), 3,5% contre 0,5%.
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la prévalence de l'infection à HPV orale causée par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent chez les femmes non vaccinées par rapport aux femmes vaccinées âgées de 18 à 59 ans (120), entre les périodes 2009-2010 et 2015-2016. Le taux de prévalence ajusté était de 0,94 (IC 95 % : 0,23 ; 3,98, p = 0,79) pour les génotypes couverts par la vaccination, et de 1,29 (IC 95 % : 0,71 ; 2,35, p = 0,59) pour les génotypes non couverts par la vaccination quadrivalent.

Une méta-analyse publiée en 2016 visait à examiner l'évolution des infections HPV liées aux génotypes non vaccinaux et l'impact de la vaccination sur un éventuel remplacement génotypique (143). Cette étude a recensé les données de 9 études sur l'évolution de la prévalence des génotypes du HPV après le début des programmes de vaccination. Bien que l'on ait observé certaines augmentations de la prévalence de génotypes du HPV ne figurant pas dans les vaccins existants (en particulier les génotypes HPV-39 et HPV-52), ces augmentations n'étaient pas uniformes pour les groupes d'âge étudiés et pour les vaccins considérés. L'augmentation de la prévalence s'expliquait par d'autres facteurs, notamment le biais de l'étude à la suite de changements dans les diagnostics utilisés au cours des périodes de pré-vaccination et de post-vaccination dans certaines études, et l'examen a donc conclu qu'il n'y avait aucune preuve claire du remplacement du génotype causé par la vaccination.

► Les verrues génitales

L'impact sur les verrues génitales a été rapporté dans la revue de Brotherton en 2019 pour plusieurs pays (105) et d'autres études identifiées dans la revue de la littérature :

Tableau 24. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence des verrues génitales

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Allemagne	Thone et al. 2017 (106)	2005-10	Réductions maximales de 60% du nombre de diagnostics chez les femmes âgées de 16 à 20 ans
Angleterre	Checchi et al.	2012-17	Variation du taux de diagnostic : Femmes de 15 à 17 ans : Diminution de 82,3 %

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
	2019 (107)		Femmes de 18 à 20 ans : Diminution de 24,6 % Femmes de 21 à 24 ans : Diminution de 19,7 %
Australie	Ali et al. 2017 (108)	2004-14	Ratios de taux standardisés : Femmes australiennes âgées de 12 à 20 ans : 0,12 (0,07 ; 0,21) Femmes australiennes âgées de 21 à 30 ans : 0,41 (0,27 ; 0,61) Femmes australiennes âgées de plus de 30 ans : 0,84 (051 ; 1,36)
Belgique	Dominiak-Felden et al. 2015 (109)	2006-13	Incidence pour 100 000 chez les femmes âgées de 16 à 22 ans : Non vacciné : 111,7 (98,5 ; 126,6) 1 dose : 70,5 (39,0 ; 127,3) 2 doses : 33,8 (14,1 ; 81,2) 3 doses : 12,0 (7,1 ; 20,3)
	Merckx et al. 2018 (144)	2009-12	Risque relative chez les femmes âgées de 15 à 19 ans : HPV-16 0,61 (0,39 ; 0,95) HPV-18 0,65 (0,29 ; 1,48) Risque relative chez les femmes âgées de 20 à 24 ans : HPV-16 0,86 (0,72 ; 1,03) HPV-18 1,23 (0,89 ; 1,69)
Canada	Steben et al. 2018 (110)	2004-07, 2009-12	Variation du taux de diagnostic : Femmes de 15 à 19 ans : Diminution de 44,2 % Femmes de 20 à 24 ans : Diminution de 18,2 %
Danemark	Bollerup et al. 2016 (111)	2006-13	Variation du taux annuel de diagnostics : Femmes de 12 à 15 ans : Diminution annuelle de 42,7 % Femmes de 16 à 17 ans : Diminution annuelle de 55,1 % Femmes de 18 à 19 ans : Diminution annuelle de 39 % Femmes de 20 à 21 ans : Diminution annuelle de 20,9 % Femmes de 22 à 25 ans : Diminution annuelle de 11,7 %
Espagne	Navarro-Illana et al. 2017 (145)	2009-14	Ratios de taux pour les femmes âgées de 14 à 19 ans : 3 doses de vaccin quadrivalent : 0.24 (0.15 ; 0.34) 3 doses de vaccin bivalent : 1.14 (0.61 ; 1.95)
États-Unis	Flagg et al. 2018 (112)	2006-14	Variation du taux de diagnostic : Femmes de 15 à 19 ans et plus : Diminution de 61 % Femmes de 20 à 24 ans : Diminution de 44,2 % Femmes de 25 à 29 : Diminution de 0,2 %
France	Judlin et al. 2016 (146)	2008-09, 2011-12	Variation du taux de diagnostic : Femmes de 15 à 17 ans : 0,34 % à 0,18 % Femmes de 18 à 20 ans : 0,47 % à 0,42 % Femmes de 21 à 23 ans : 0,50 % à 0,71 % Femmes de 24 à 26 ans : 0,44 % à 0,52 %
Israël	Lurie et al.	2006-08, 2009-12,	Variation de l'incidence pour 100 000 de 210,43 à 161,71, puis à 146,8 chez les femmes de tous âges.

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
	2017 (113)	2013-15	
Italie	Cocchio et al. 2017 (114)	2007-2015	Variation de l'incidence pour 100 000 habitants : Femmes (tous âges) : 19,1 à 11,3 Femmes de 12 à 20 ans : Réduction de 62,1 % de 2010-2012 à 2013-2015
Nouvelle-Zélande	Oliphant et al. 2017 (115)	2007-13	Ratios de taux chez les femmes : Pré-vaccin : 0,98 (0,84 ; 1,13) (admissible au vaccin) Après le programme de vaccination : 0,77 (0,74 ; 0,81) Pré-vaccin : 0,87 (0,80 ; 0,95) (non admissible) Après le programme de vaccination : 0,95 (0,91 ; 0,98)
Pays-Bas	Woestenberg et al. 2017 (147)	2009-15	Taux de prévalence chez les femmes âgées de 16 à 22 ans : Au moins une vaccination : 0,67 (0,22 ; 2,07) Entièrement vacciné : 0,6 (0,18 ; 2,25)
Suède	Herweijer et al. 2018 (116)	2006-12	Variation du taux de diagnostic : Femmes de 15 à 19 ans : Diminution de 18,6 % (14,1 ; 22,8) Femmes de 20 à 24 ans : Diminution de 11,3 % (9,1 ; 13,5) Femmes de 25 à 29 ans : Diminution de 4,2 % (3,4 ; 5)

Les revues systématiques et les méta-analyses de Drolet et de ses collègues en 2015 et 2019 (103, 104) ont montré que la réduction globale estimée des diagnostics de verrues anogénitales chez les femmes âgées de 15 à 19 ans était de 31% (IC 95 % : 21 ; 40) en 2015, avec une réduction de 67% (IC 95 % : 54 ; 76) en 2019 dans la même tranche d'âge. D'autres réductions ont également été signalées pour les groupes plus âgés en 2019 : 54 % (IC 95 % : 40 ; 64) chez les individus âgés de 20 à 24 ans et 31% (IC 95 % : 11 ; 47) chez les individus âgés de 25 à 29 ans.

► La papillomatose respiratoire récurrente

L'impact de la vaccination contre le HPV sur la prévalence de la papillomatose respiratoire récurrente n'a pas été établi dans les méta-analyses. Certaines études ont démontré que la vaccination contre le HPV comme traitement adjuvant peut être bénéfique pour les personnes atteintes de papillomatose respiratoire récurrente (148), mais il y a peu de preuves d'un effet préventif dans la population jusqu'ici.

En synthèse

Plusieurs études ont été publiées qui démontrent un impact sur la prévalence de l'infection génitale par le HPV, la prévalence des verrues génitales et l'incidence des CIN depuis l'introduction des programmes de vaccination des filles contre le HPV. Du fait de l'évolution lente des cancers du col de l'utérus et ano-génitaux lié à une infection par les HPV, il n'y a pas encore de données publiées permettant d'estimer l'impact de cette vaccination sur l'incidence et la mortalité liées à ces cancers. Les pays où la couverture vaccinale des filles est élevée ont enregistré une forte réduction de la prévalence des génotypes vaccinaux du HPV, en particulier du HPV-16 et du HPV-18. Les réductions sont les plus marquées dans les pays où la couverture vaccinale est la plus élevée. L'impact de l'immunité de groupe a également fait en sorte que les groupes plus âgés bénéficient de la vaccination des jeunes filles.

Il existe également plusieurs études qui montrent une réduction de la prévalence de l'infection génitale par le HPV et de la prévalence des verrues génitales chez les garçons, après la vaccination des filles. La protection de l'immunité de groupe est plus grande dans les pays où la couverture vaccinale est plus élevée.

3.4 Modélisation de l'impact populationnel de la vaccination

Une revue systématique et une méta-analyse des modèles de transmission dynamique du HPV-6, -11, -16 et -18 dans les pays à revenu élevé ont été publiées en 2016 et résument les résultats de toutes les études de modélisation publiées entre 2009 et 2015 qui estimaient l'impact des programmes de vaccination contre le HPV sur la population en général, filles et garçons à 12 ans (149).

La revue visait à estimer l'impact de la vaccination contre le HPV sur la prévalence du HPV, en particulier la prévalence des quatre génotypes du vaccin quadrivalent après 70 ans de vaccination comparativement à l'absence de vaccination. Toutes les estimations supposaient une efficacité vaccinale de 100 % et une durée de protection à vie, et les analyses de sensibilité variaient ces paramètres (l'efficacité du vaccin a été réduite à 90 %, la durée de protection a été réduite à 20 ans). La couverture vaccinale a été supposée atteindre 40 % et 80 %.

Les résultats des seize modèles ont été inclus dans la méta-analyse. Ces modèles étaient soit des modèles déterministes soit des modèles stochastiques et utilisaient des scénarios de vaccination identiques, mais des données différentes, spécifiques à chacun des pays, sur le mixage des populations (matrice de contact) et sur la prévalence des HPV avant la vaccination. Toutefois, les différences entre les modèles n'ont pas donné lieu à des résultats aberrants et les résultats à l'issue de simulations au niveau de la population allaient dans le même sens.

Pour les femmes, un programme de vaccination pendant 70 ans (chez les filles seulement) réduirait la prévalence du HPV-16 de 53 % (intervalle d'incertitude de 8 0% : 0,46 ; 0,68) avec une couverture de 40 %, et de 93 % (II 80% : 0,9 : 0,9 ; 1,0) en cas de couverture à 80 %. Les réductions pour les trois autres types de HPV seraient un gain de +7 à +28 points avec une couverture de 40 %, et à 80 %, le HPV-11 serait éliminé avec les deux autres types presque éliminés.

Chez les hommes, une couverture de 40 % chez les filles seulement entraînerait une réduction de 36 % de la prévalence du HPV-16 (II 80 % : 0,28 ; 0,61) après un programme de vaccination de 70 ans, et de 83 % (II 80 % : 0,75 ; 1,0) pour une couverture vaccinale de 80 %. Les réductions prévues pour les autres types de HPV étaient encore plus importantes. La réduction de la prévalence a été plus rapide chez les femmes que chez les hommes.

Une couverture de 40 % chez les hommes et les femmes s'est traduite par des réductions progressives de 18 % (II 80 % : 0,13 ; 0,32) chez les femmes et de 35 % (II 80 % : 0,27 ; 0,39) chez les hommes après 70 ans. Une couverture de 80 % s'est traduite par de légères réductions supplémentaires de 7 % (II 80 % : 0 ; 0,1) pour les femmes et de 16 % (II 80 % : 0,1 ; 0,25) pour les hommes, en raison de la couverture élevée obtenue chez les filles.

L'impact indirect de l'immunité de groupe d'une stratégie de couverture de 20% pour les filles seulement était possible - la prévalence des génotypes HPV-16 chez les garçons diminuerait de 17% (II 80 % : 0,13 ; 0,33) et de 25% (II 80 % : 0,17 ; 0,37) pour le HPV-18 avec seulement 20% de couverture pour les filles. Des réductions plus importantes de 26 % (II 80 % : 0,21 : 0,21 ; 0,67) et de 37 % (II 80 % : 0,3 ; 0,8) ont été prévues chez les garçons pour le HPV-6 et le HPV-11 respectivement pour le même niveau de couverture vaccinale chez les filles.

Pour le même nombre d'individus vaccinés supplémentaires, l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles devrait offrir des avantages plus importants au niveau de la population que l'inclusion des garçons. L'avantage supplémentaire de vacciner 40 % des garçons en plus de la vaccination de 40 % des filles ne réduirait pas la prévalence des infections au HPV davantage que d'augmenter la couverture vaccinale chez les filles seulement de 40 % à 80 %.

En synthèse

L'impact de l'immunité de groupe peut être obtenu avec une faible couverture vaccinale. L'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles sera plus bénéfique pour la santé publique que l'ajout des garçons au programme de vaccination. Une couverture vaccinale élevée chez les garçons et les filles pourrait éliminer certains génotypes du HPV sur une période de 70 ans.

3.5 Données des modèles d'efficience

3.5.1 Rappel des données disponibles dans l'avis du HCSP de 2016

Le HCSP (1) a mené un examen des analyses coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV par rapport à la vaccination chez les filles seulement. L'objectif était d'évaluer la rationalité du programme universel dans le contexte français, notamment l'introduction de la vaccination universelle quand le programme de vaccination existant n'avait atteint qu'une faible couverture et que les coûts et bénéfices du programme universel à long terme étaient incertains.

La pertinence de l'extension de la vaccination contre les papillomavirus aux hommes a été évaluée à travers une revue systématique des modèles médico-économiques traitant de la vaccination des hommes dans la configuration suivante : schéma vaccinal à trois doses par le vaccin bivalent ou quadrivalent, efficacité vaccinale limitée aux pathologies ciblées par l'AMM, coût total de la vaccination des hommes équivalent à celui des femmes.

Dix-sept publications ont été incluses dans la revue - 15 articles et 2 rapports institutionnels. Toutes les études médico-économiques sur la vaccination masculine comme stratégie complémentaire à la vaccination féminine en considérant le cancer du col de l'utérus comme la seule pathologie causée par l'infection par le HPV ont conclu que la vaccination des garçons n'est pas une stratégie coût-efficace. Lorsque des études médico-économiques ont examiné le cancer du col de l'utérus et les verrues génitales, elles n'ont pas réussi à démontrer que l'extension à un programme universel de vaccination d'un programme existant pour les filles seulement serait avantageuse en termes de coût-efficacité.

En élargissant la liste des résultats de santé à inclure dans les analyses médico-économiques pour y ajouter le cancer du col de l'utérus, le cancer anal, le cancer de la vulve, le cancer vaginal, le cancer du pénis, le cancer oropharyngé, les verrues génitales et la papillomatose respiratoire récurrente (ou papillomatose laryngo-trachéale), les résultats étaient variés et un consensus entre ces analyses pas encore établi. Plusieurs études ont fait état d'un RDCR > 100 000 $ par QALY, tandis que d'autres études ont fait état de résultats plus favorables avec des RDCR aussi faibles 65 269 $ par QALY (150) ou moins.

L'examen a conclu que les analyses médico-économiques publiées avaient démontré que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels était rarement une stratégie coût-efficace quand on considère la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM avait été accordée. Le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle devient plus favorable lorsqu'on envisage d'autres maladies liées au HPV et lorsque la vaccination des filles est faible (<40 %), sous réserve de l'obtention d'une couverture vaccinale élevée chez les garçons dans le programme de vaccination universelle.

3.5.2 Nouvelles données disponibles

Depuis la publication des recommandations du HCSP (151), plusieurs nouvelles analyses médico-économiques ont été publiées sur l'extension d'un programme de vaccination contre le HPV aux garçons et aux hommes hétérosexuels, et de nombreuses méta-analyses et revues systématiques ont résumé ces analyses. Afin de réévaluer le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination universelle contre le HPV en France à partir des données publiées depuis le rapport du HCSP, nous avons examiné ces nouvelles méta-analyses et revues systématiques.

► Le rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de la Belgique (KCE)

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de la Belgique (KCE) visait à évaluer le rapport coût-efficacité de l'extension aux garçons d'un programme existant de vaccination des filles seulement contre le HPV (34). Plusieurs questions sur le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV ne peuvent être résolues qu'à l'aide de modèles de transmission dynamique, dont la production, l'étalonnage et le réglage fin peuvent prendre beaucoup de temps. Par conséquent, le KCE a choisi de procéder à un examen systématique approfondi des études coût-efficacité des programmes de vaccination contre le HPV et de se concentrer sur les études les plus liées à la situation en Belgique, afin de déterminer le rapport coût-efficacité potentiel du programme de vaccination.

Le KCE a résumé quinze analyses coût-efficacité de huit revues systématiques dans le cadre d'une tentative de déduire la coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV en Belgique à partir des résultats des études publiées (34). Huit études ont utilisé des modèles dynamiques de transition de l'état moyen de la population, deux ont utilisé des modèles dynamiques individuels, deux ont utilisé des modèles hybrides combinant une transition de l'état dynamique et un modèle individuel statique pour la maladie, et trois études ont utilisé des modèles statiques incluant l'immunité collective au moyen de paramètres supplémentaires pour estimer la protection indirecte de la vaccination en utilisant des données pertinentes d'autres études.

Le travail a été effectué pour répondre aux six questions suivantes :

1. Quel est le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV pour les indications de l'EMA ?

Sans tenir compte de la situation de couverture vaccinale élevée (scénario Vlaamse Gemeenschap, avec une couverture de 73-92% pour les filles) qui n'est pas pertinente pour la situation en France, la moindre participation dans le scénario Fédération Wallonie-Bruxelles a été évaluée, et donne des résultats plus favorables pour le rapport coût-efficacité du programme universel de vaccination. Les études parrainées par l'industrie ont fait état de RDCR beaucoup plus faibles que les études indépendantes, mais la tendance était que les RDCR étaient plus faibles lorsque la couverture vaccinale existante chez les filles était plus faible, ce qui signifie qu'il est plus probable que la vaccination universelle soit coût-efficace si le programme pour filles seules est moins couvert que les autres pays à forte couverture.

2. Quel est le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV pour toutes les maladies liées au HPV ?

En étendant les résultats de la maladie à toutes les maladies liées au HPV, dans les études où la couverture vaccinale était déjà plus faible chez les filles seulement, les RDCR allaient de 7 300€ à 23 600€ par QALY. Dans une étude, le RDCR était de 61 000€, mais on a utilisé un schéma à 3 doses plutôt qu'un schéma à 2 doses. Cette estimation serait probablement plus basse pour un schéma à 2 doses.

3. L'extension de la vaccination contre le HPV aux garçons est-elle plus coût-efficace que l'augmentation du taux de vaccination chez les filles ?

La couverture chez les filles étant évaluée entre 30 et 80 %, toutes les études qui ont posé cette question ont conclu qu'il était plus coût-efficace d'augmenter la couverture chez les filles que d'étendre le programme aux garçons, quels que soient les résultats de la maladie considérés.

4. Si la vaccination universelle est choisie, quel vaccin est le plus coût-efficace ?

Aucune étude n'a comparé le vaccin bivalent contre le HPV à Gardasil-9. Quatre études ont comparé la vaccination universelle avec Gardasil-9 au même programme avec Gardasil. Dans l'hypothèse d'une absence de protection croisée avec Gardasil, toutes les études ont montré qu'il était

coût-efficace de passer à Gardasil-9. Il reste économique même avec une protection croisée, mais les avantages pour la santé sont moindres.

5. Quel est le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle par rapport à la vaccination exclusivement réservée aux filles avec des prix de vaccin bas ?

La baisse du coût de la vaccination par dose conduit généralement à des conclusions favorables et à une moindre sensibilité aux hypothèses de prix des vaccins. Le coût des vaccins était généralement un paramètre clé dans les analyses coût-efficacité et, dans plusieurs études, le programme universel a franchi le seuil défini de coût-efficacité lorsque les prix des vaccins ont été sensiblement réduits. Il n'est toutefois pas clair si ces coûts seraient favorables au fabricant du vaccin.

6. Quel est l'impact de la durée de protection du vaccin sur le rapport coût-efficacité différentiel ?

Cinq études ont porté sur la réduction de la durée de protection du vaccin, qui est passée de 18 à 20 ans. Dans toutes les études, cela n'a pas modifié les conclusions générales des études, mais a légèrement augmenté les RDCR.

Analyses similaires à la situation actuelle en France

Le rapport identifie deux analyses réalisées pour évaluer le rapport coût-efficacité de la vaccination des filles et des garçons par rapport à l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles à partir de faibles niveaux. La première étude, menée aux États-Unis (152), a évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination des garçons et des filles avec une couverture vaccinale de 30% par rapport à celle des filles avec une couverture vaccinale de 45% (une augmentation de 15% de la couverture vaccinale des filles). Le RDCR de l'augmentation de la couverture vaccinale des filles de 30% à 45% était de 8 200 $ par QALY, en supposant que le vaccin protégeait contre toutes les maladies liées au HPV et la vaccination coûte 500 $ par personne (3 doses) avec protection pour la durée de vie entière. La stratégie alternative pour vacciner les garçons et les filles avec une couverture vaccinale de 30% coûte 25 000 $ par QALY, en utilisant les mêmes hypothèses.

Une deuxième étude de Nouvelle-Zélande (153) a évalué le rapport coût-efficacité de l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles de 47% à 73%, par rapport à la couverture vaccinale des garçons et des filles de 47%. Les pathologies analysées comprenaient les cancers oropharyngés, les cancers du col de l'utérus, de l'anus et de la vulve, et les verrues génitales. La vaccination a coûté l'équivalent de 66 € par dose et la durée de la protection a été de 20 ans. Le RDCR d'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles était de 33 500 NZ$ par QALY (II 95 % : -10 700 ; 88 600), par rapport au statu quo. La stratégie alternative de vaccination des garçons et des filles avec une couverture vaccinale de 47% coûte 118 000 NZ$ par QALY (II 95 % : 57 100 ; 215 000), par rapport au statu quo. Ajouter des garçons à un programme de vaccination des filles alors que ce programme avait une couverture vaccinale de 73% coûte 247 000 NZ$ par QALY (II 95 % : 119 000 ; 474 000).

L'ensemble de ces analyses montre que, dans les pays où la couverture vaccinale des filles est faible, la vaccination des garçons peut être coût-efficace dans certaines circonstances, mais il est plus coût-efficace d'augmenter la couverture vaccinale des filles.

Principales conclusions

- Globalement, la revue du KCE a montré que le rapport coût-efficacité des programmes de vaccination universelle contre le HPV dépend principalement des pathologies qui sont considérées comme évitées par la vaccination contre le HPV.
- En augmentant le nombre de pathologies dans une évaluation économique, le RDCR est susceptible de diminuer, rendant ainsi la vaccination universelle plus viable.

- Lorsque la couverture vaccinale des filles est faible, la vaccination universelle devient plus viable économiquement que si la couverture vaccinale des filles est élevée. Cependant, dans la même situation, il est plus coût-efficace d'augmenter la couverture vaccinale chez les filles que d'inclure les garçons dans le programme de vaccination, quelles que soient les pathologies considérées.

► Évaluation du rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV par le groupe consultatif technique national de vaccination de l'Allemagne (STIKO)

Le STIKO a réalisé une analyse coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV en Allemagne en développant un modèle de transmission dynamique de la maladie et un modèle économique (32). Le modèle était un raffinement d'un modèle existant développé par le même groupe de travail plusieurs années auparavant (154, 155).

Le modèle a estimé le rapport coût/efficacité de la vaccination contre le HPV à l'aide d'un schéma à deux et trois doses et a évalué l'impact de la vaccination sur l'incidence du cancer du col utérin, du carcinome de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus et de l'oropharynx, ainsi que des vers génitaux. On a supposé que l'efficacité du vaccin était plus élevée chez les filles (98-100%) que chez les garçons (79-90%), avec une durée de protection de 20 ans qui diminuait de 10% par an. La couverture vaccinale a été supposée 44,6% chez les filles et 22.3% chez les garçons.

Sur un horizon de 100 ans, le modèle prévoyait que 22 122 cas de cancer du col de l'utérus et 25 226 cas d'autres carcinomes associés au HPV chez les hommes et les femmes seraient évités si 22,3 % des garçons étaient vaccinés et 44,6 % des filles. Il en résulterait également 5 834 décès de moins par cancer du col de l'utérus et 10 279 décès de moins par les autres carcinomes. Le coût du vaccin s'élève à 113,40 € par dose pour le vaccin bivalent et à 138,27 € pour le vaccin nonavalent, l'analyse a révélé un RDCR de 29 913 € par QALY, les paramètres les plus sensibles étant le prix du vaccin, le taux d'actualisation (fixé à 3% pour l'analyse initiale) et la couverture vaccinale réalisée avec les filles. En effet, alors que la couverture vaccinale chez les filles atteignait 80%, le RDCR est passé à plus de 200 000 € par QALY, ce qui démontre qu'une couverture vaccinale inférieure chez les filles rend la vaccination des garçons plus coût-efficace.

L'analyse coût-efficacité réalisée par la STIKO est pertinente au regard de la situation actuelle en France car elle suppose une couverture vaccinale inférieure à celle de nombreux autres pays (44,6%) et utilise des coûts de vaccination comparables à ceux de la France. Cependant, les pathologies incluses dans l'analyse comprennent le cancer du pénis et le cancer de l'oropharynx, pour lesquels il n'existe pas de données sur l'efficacité des vaccins.

► Évaluation du rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV par le groupe consultatif technique national de vaccination d'Angleterre (JCVI)

En 2018, le JCVI a recommandé que le programme de vaccination contre le HPV en Angleterre soit modifié pour vacciner les garçons et les filles à l'âge de 12 ans, plutôt que seulement les filles (50), après qu'une analyse économique ait démontré que le programme de vaccination universel pourrait être coût-efficace avec les paramètres appropriés (156). Un programme de vaccination exclusivement réservé aux filles est en place depuis 2008, et il a également été recommandé de faire vacciner HSH.

La modélisation mathématique impliquait un modèle de transmission dynamique qui estimait la prévalence du HPV sur 100 ans, puis les résultats épidémiologiques ont été utilisés dans un modèle économique pour estimer le rapport coût-efficacité des différents programmes de vaccination. Les pathologies considérées étaient la papillomatose respiratoire récurrente, les verrues génitales et le cancer du col de l'utérus, ainsi que d'autres cancers liés au HPV (anal, vaginal, vulvaire, du pénis et oropharyngé).

Si la couverture vaccinale des filles restait à 85 %, la prévalence de l'infection par le HPV tomberait à 0,56 % de la population d'ici 2050. Vacciner les garçons aussi bien que les filles au même niveau réduirait davantage la prévalence du HPV à 0,13 %. En divisant le niveau de couverture atteint avec les filles de sorte que 42,5 % des filles et 42,5 % des garçons soient vaccinés, on réduirait la

prévalence du HPV à 1,5 % d'ici 2047, ce qui démontre les avantages plus importants pour la santé publique de donner la priorité à la vaccination des filles.

Si l'actualisation économique était de 3,5 % par an, la vaccination universelle ne serait coût-efficace à aucun prix de vaccin par rapport à la vaccination des filles, sauf si le comparateur est l'absence de vaccination et le coût du vaccin de 52,77 £ par dose. Par rapport à la vaccination des filles, le coût du vaccin doit être inférieur à 0 £ par dose pour que le programme de vaccination universelle soit coût-efficace. En abaissant le taux d'actualisation économique à 1,5 %, la vaccination avec le vaccin nonavalent serait coût-efficace à 46,88 £ par dose, selon un schéma à deux doses, comparativement à une stratégie de vaccination chez les filles.

Les auteurs ont conclu que la couverture vaccinale élevée chez les filles rendait la vaccination universelle moins coût-efficace, mais qu'une réduction du taux d'actualisation économique de 3,5% à 1,5% signifiait que le programme de vaccination universelle pouvait être coût-efficace au bon prix par vaccin.

L'analyse coût-efficacité réalisée en Angleterre comprenait plus de pathologies que la liste des pathologies pour lesquelles le vaccin est indiqué. L'analyse démontre que la vaccination des garçons et des filles peut être coût-efficace avec une couverture vaccinale élevée chez les filles, mais par rapport à une absence de vaccination contre le HPV, avec une modification de la pratique courante d'un taux d'actualisation de 3,5 %, et des coûts vaccinaux relativement faibles.

► Données supplémentaires

A la suite de la publication du rapport du KCE et de l'examen mené par le STIKO, Ng et ses collègues ont publié une revue systématique complète des études médico-économiques sur la vaccination contre le HPV (157). Cet examen comprenait un résumé des données probantes comparant le rapport coût-efficacité de l'utilisation du vaccin nonavalent par rapport aux vaccins quadrivalent et bivalent, ainsi que le rapport coût-efficacité des cohortes d'âge multiples pour être admissibles au programme de vaccination. De plus, la revue a également résumé les études publiées qui comparent les coûts et les avantages médico-économiques de la vaccination universelle à ceux de la vaccination des filles seules.

Tableau 25. Résultats des analyses coût-efficacité de la vaccination des garçons et des filles versus la vaccination des filles

Auteur, année	Pays	Vaccine, dose	Couverture vaccinale	Coût du vaccin	Efficacité du vaccin	Horizon temporel	Taux d'actualisation	Durée de protection	RDCR /QALY	Source de financement
Pathologies: CC										
Taira et al. 2004 (158)	États-Unis	2V, 3	70%	128 $	90%	-	-	10 ans	565 809 $	Publique
Pathologies: CC, CIN										
Kim et al. 2007 (159)	Brésil	4V, 3	25-90%	14,04 $	-	-	3%	Vie entière	25% VC: 948 $ 50% VC: 2036 $ 75% VC: 2551 $ 90% VC: 21 821 $ / YLS	Publique
Zechmeister et al. 2009 (160)	Autriche	-	65%	169,40 $	90%	52 ans	5%	10 ans	478 940 $ / LYG	Publique
Kim et al. 2009 (161)	États-Unis	4V, 3	75%	142,80 $	85-100%	100 ans	3%	Vie entière	345 445 $	Publique
Elbasha et al. 2010 (162)	États-Unis	4V, 3	50-90%	-	76-96%	100 ans	3%	Vie entière	77 280 $	Industrie
Bresse et al. 2014 (163)	Autriche	4V, 3	65%	171,60 $	41-100%	100 ans	3%	Vie entière	41 654 $	Industrie
Chesson et al. 2011 (152)	États-Unis	4V, 3	20-75%	392,40 $	90-95%	100 ans	-	Vie entière	20% CV: 75 864 $ 30% CV: 132 653 $ 75% CV: 808 017 $	-
Pathologies: CC, CIN, VG										
Elbasha et al. 2007 (164)	États-Unis	4V, 3	50-70%	-	90-100%	100 ans	3%	Vie entière	Dominé	Industrie
Insinga et al. 2007 (165)	Mexique	4V, 3	50-70%	80,80 $	90-98.9%	100 ans	3%	Vie entière	Dominé	Industrie
Sharma et al. 2016 (166)	Vietnam	4V, 3	25-90%	5,6 $	85-100%	100 ans	3%	Vie entière	25% VC: 822 $ 50% VC: 1042 $ 75% VC: 1528 $	Publique

Auteur, année	Pays	Vaccine, dose	Couverture vaccinale	Coût du vaccin	Efficacité du vaccin	Horizon temporel	Taux d'actualisation	Durée de protection	RDCR /QALY	Source de financement
									90% VC: 2312 $	
Bresse et al. 2014 (163)	Autriche	4V, 3	65%	171,60 $	41-100%	100 ans	3%	Vie entière	24 679 $	Industrie
Chesson et al. 2011 (152)	États-Unis	4V, 3	20-75%	392,40 $	90-95%	100 ans	-	Vie entière	20% CV: 56 789 $ 30% CV: 97 119 $ 75% CV: 475 240 $	-
Pathologies: CC, VG, AGC, OC										
Jit et al. 2008 (167)	Royaume-Uni	4V, 3	80%	165,03 $	100%	100 ans	3,5%	20 ans	354 429 $	Publique
Pathologies: CC, CIN, VG, AGC, OC										
Haeussler et al. 2015 (168)	Italie	4V, 3	-	49,2 $ - 127,92 $	-	55 ans	2%	Vie entière	14 268 $	Industrie
Laprise et al. 2014 (169)	Canada	4V, 2	80%	88,40 $	95%	70 ans	3%	20 ans	93 248 $	Publique
Olsen et al. 2015 (170)	Danemark	4V, 2 & 3	85%	167,28 $	100%	62 ans	3%	Vie entière	56 625 $	Industrie
Pathologies: CC, CIN, VG, AGC, OC, PRR										
Bresse et al. 2014 (163)	Autriche	4V, 3	65%	171,60 $	41-100%	100 ans	3%	Vie entière	16 120 $	Industrie
Chesson et al. 2011 (152)	États-Unis	4V, 3	20-75%	392,40 $	90-95%	100 ans	-	Vie entière	20% CV: 25 724 $ 30% CV: 45 126 $ 75% CV: 200 887 $	-
Elbasha et al. 2010 (162)	États-Unis	4V, 3	50-90%	-	76-96%	100 ans	3%	Vie entière	28 784 $	Industrie
Kim et al. 2009 (161)	États-Unis	4V, 3	75%	142,80 $	85-100%	100 ans	3%	Vie entière	136 267 $	Publique

Quatre bases de données (PubMed, EMBASE, Cochrane Library et LILACS) contenaient des études, en particulier des évaluations économiques portant sur les coûts et les bénéfices du programme de vaccination. Quatorze études ont directement comparé la vaccination universelle à la vaccination des filles seules (Tableau 25). La majorité d'entre elles (11 études) ont examiné les coûts et les bénéfices d'une extension aux garçons et aux hommes lorsque le vaccin quadrivalent était utilisé avec un schéma à 3 doses (152, 159, 161-168, 170). Deux études ont examiné un schéma à deux doses utilisant le vaccin quadrivalent (169, 170) (une de ces études a également examiné le schéma à trois doses (170)), une étude a examiné le vaccin bivalent selon un schéma à trois doses (158) et une étude n'a pas fourni de précisions concernant le schéma vaccin qui a été évalué (160). Toutes les études ont utilisé un modèle de transmission dynamique avec une variété d'horizons temporels pour l'évaluation économique (52-100 ans). Onze études ont évalué les avantages médico-économiques des programmes de vaccination dans les pays à revenu élevé (Autriche, États-Unis, Italie, Royaume-Uni, Canada, Danemark), deux dans les pays à revenu intermédiaire supérieur (Mexique, Brésil) et une dans un pays à revenu intermédiaire inférieur (Vietnam).

Les études ont pris en compte différents pathologies dans l'analyse médico-économique. Quatre études ont utilisé différentes combinaisons d'un certain nombre de pathologies (152, 161-163). Une étude ne portait que sur le cancer du col de l'utérus (158). Six études portaient sur le cancer du col de l'utérus et la néoplasie cervicale interstitielle (152, 159-163). Cinq études comprenaient le cancer du col de l'utérus et la néoplasie cervicale interstitielle avec verrues génitales (152, 163-166). Quatre études comprenaient les trois pathologies mentionnées précédemment ainsi que les papillomatoses respiratoires récurrentes, les verrues génitales, les autres cancers anogénitaux et le cancer oropharyngé (152, 161-163). Une étude ne portait pas sur la néoplasie cervicale interstitielle, mais plutôt sur le cancer de l’anus, le cancer du col utérin, les verrues génitales et le cancer oropharyngé (167). Trois études comprenaient le cancer de l’anus, le cancer du col utérin, les verrues génitales, le cancer oropharyngé et les autres cancers anogénitaux (168-170).

Cancer du col de l'utérus

Dans la seule étude qui a utilisé le cancer du col de l'utérus comme seule pathologie de l'évaluation économique (158), le modèle a démontré que la vaccination des filles avec une couverture de 70 % réduirait l'incidence du cancer du col de 95,4 % et serait très coût-efficace (RDCR 14 583 $ par QALY). L'ajout de garçons au programme offrirait une certaine protection indirecte et une faible réduction de l'incidence du cancer du col utérin, mais avec un RDCR de 442 039 $ par QALY. Par conséquent, la vaccination universelle contre le HPV n'était pas coût-efficace, le cancer du col de l'utérus étant le seul problème de santé.

Cancer du col de l'utérus et la néoplasie cervicale interstitielle

Lorsque la néoplasie cervicale interstitielle est ajoutée à la liste des pathologies, une étude réalisée en Autriche a montré que la vaccination universelle ne serait pas encore coût-efficace (160). Si un programme de vaccination pour les filles seulement atteignait 65 % de couverture, le RDCR était de 64 000 $ par année de vie sauvée par rapport au dépistage cervical seul, mais le programme de vaccination universel avait un RDCR de 311 000 $, ce qui le rend très peu coût-efficace en comparaison. Une deuxième étude menée au Brésil a formulé l'analyse différemment (159), en demandant si des ressources devraient être mises à disposition pour augmenter la couverture vaccinale chez les filles ou pour vacciner les garçons à des niveaux de couverture spécifiques. Dans l'analyse économique, l'utilisation des ressources pour augmenter la couverture vaccinale des filles a dominé l'introduction de la vaccination des garçons, pour tous les niveaux de couverture vaccinale considérés. Le RDCR le plus faible de ce groupe d'analyses provenait de l'étude autrichienne (24 679 $ par QALY) (163) qui supposait une protection à vie entière après la vaccination.

Cancer du col de l'utérus, la néoplasie cervicale interstitielle, les cancers anogénitaux, les verrues génitales, ainsi que d'autres pathologies

L'ajout d'autres pathologies a généralement donné lieu à des résultats plus favorables d'un point de vue coût-efficacité. Bien que le modèle utilisé au Royaume-Uni ait montré que l'extension du programme de vaccination contre le HPV aux garçons hétérosexuels ne serait pas coût-efficace si l'on considère l'impact de la vaccination sur le cancer du col utérin, les condylomes génitaux, le cancer de l'anus et le cancer oropharyngé (167), les autres études qui ont considéré davantage de pathologies ont pu démontrer des coûts favorables par rapport aux bienfaits.

Une étude réalisée en Autriche a fait état d'un RDCR très faible de 10 033 € par QALY pour la vaccination universelle (163), mais en y regardant de plus près, ce résultat a été rapporté pour les coûts et les bénéfices incrémentiels de la vaccination universelle, par rapport au non-vaccination, plutôt que pour la vaccination chez la fille. Une étude aux Etats-Unis a rapporté un RDCR favorable de 69 038 $ par QALY mais ceci a augmenté à 166 976 $ par QALY quand l'impact sur l'incidence des verrues génitales était ignoré (162). Une autre étude réalisée aux Etats-Unis a démontré la variabilité des résultats économiques lorsque l'on change le nombre de pathologies prises en compte, indiquant que le RDCR diminue à 114 510 $ par QALY lorsque toutes les pathologies sont incluses dans l'analyse, mais ce programme de vaccination était encore moins coût-efficace que la vaccination des filles seules, qui était dominante dans l'analyse (161). La réduction du nombre de doses du programme de vaccination a rendu le programme de vaccination universel plus économique dans les études menées au Canada (169) et au Danemark (170). Cependant, dans l'étude canadienne, le programme de vaccination universelle était dominé, à moins que la couverture vaccinale ne soit de 50 %, ce qui est inférieur à l'hypothèse initiale de 80 %.

Le modèle d'efficience le plus adapté à la situation en France

Enfin, une étude réalisée aux Etats-Unis a montré que la vaccination universelle a plus de chances d'être coût-efficace lorsque la couverture vaccinale des filles est faible, mais qu'une couverture accrue chez les filles est plus bénéfique pour la santé que la participation des garçons à ce programme (152). Cette étude a inclus toutes les pathologies liées au HPV dans leur analyse et a démontré que la vaccination des garçons peut être coût-efficace, mais lorsque les auteurs ont limité le nombre de pathologies au cancer du col utérin, aux verrues génitales et à la néoplasie cervicale interstitielle, les résultats étaient encore favorables lorsque la couverture vaccinale des filles était faible (56 789 $ par QALY, avec une couverture vaccinale de 20%). Cette étude suppose que le vaccin ait une durée de protection pour la vie entière, ce qui n'a pas été démontré dans des essais cliniques, et les auteurs n'ont pas réduit la durée de protection dans une analyse de sensibilité pour contester cette hypothèse. Il est donc difficile de généraliser les résultats à la situation en France.

Résumé des modèles d'efficience

Les auteurs de l'étude ont conclu que la vaccination des garçons est moins favorable lorsque la couverture vaccinale des filles est élevée, entre 70 et 80%. L'inclusion de la vaccination des adolescents de sexe masculin peut s'avérer coût-efficace en combinant plusieurs conditions : le prix de la vaccination est faible ; si la couverture vaccinale féminine est faible ; si la durée de la protection est supposée être pour toute la vie ; si des maladies supplémentaires liées au HPV sont incluses dans l'analyse, parfois plus que celles qui sont indiquées dans l'AMM.

Au fil du temps, de plus en plus d'analyses ont montré que la vaccination universelle est coût-efficace, mais cela est généralement dû à un nombre croissant de maladies considérées dans les analyses.

La vaccination des garçons peut être coût-efficace avec un RDCR d'environ 50 000 € ou moins et sans supposer une réduction de la charge des maladies liées au HPV non indiquées

dans l'AMM, comme le démontrent certains modèles (152, 163). Il est encourageant de constater que ces modèles ont également estimé le rapport coût-efficacité d'un schéma de vaccination à trois doses, ce qui signifie qu'un schéma à deux doses à moindre coût serait plus coût-efficace. L'impact qu'aurait une durée de protection plus courte sur les résultats de ces modèles n'est toutefois pas encore clair.

Enfin, les auteurs de l'étude ont déclaré que le passage d'un programme de vaccination exclusivement destiné aux filles à un programme universel ne devrait pas détourner les ressources de la vaccination de la population cible primaire du programme de vaccination des filles contre le HPV ou des programmes de dépistage efficace du cancer du col utérin.

► Un modèle d'efficience pour la vaccination des garçons en France du MSD, le fabricant du vaccin

Le laboratoire MSD Vaccins, commercialisant les vaccins GARDASIL-9® et GARDASIL®, a soumis un modèle d'efficience à la HAS, dont les résultats concluent que la vaccination des garçons et filles par Gardasil 9 serait coût-efficace en France.

En supposant que la couverture vaccinale des filles reste faible et que la couverture vaccinale des garçons serait similaire, le programme de vaccination a été jugé coût-efficace avec un RDCR de 24 763 € par QALY, seules les pathologies incluses dans l'AMM étant prises en compte dans l'analyse et avec une durée de protection conférée par le vaccin persistant toute la vie (hypothèse non conservatrice). D'autres hypothèses du modèle relevant des choix de l'industriel (coûts associés aux cancers par stade et valorisation des utilités liées aux lésions précancéreuses notamment) sont également des hypothèses non conservatrices qui favorise le rapport coût-efficacité de la vaccination.

Cependant, au prix actuel du vaccin Gardasil 9, l'ensemble des analyses de référence et de scénario ont montré que le RDCR de la vaccination universelle en France était toujours inférieur à 50 000 €/QALY.

Ce modèle financé par l'industriel ne permet pas à lui seul de déterminer si la vaccination chez le garçon est coût-efficace en France. Un modèle indépendant aurait été utile toutefois il n'a pas pu être produit dans les délais de la saisine de la HAS.

► La vaccination des HSH

Une revue systématique publiée en 2018 a trouvé quatre modèles d'efficience de la vaccination contre le HPV chez les HSH, qui ont comparé les coûts et les bénéfices de la vaccination contre aucune vaccination (171) (Tableau 26). Le RDCR pour chaque étude se situait entre 15 000 $ et 43 000 $ par QALY, ce qui signifie que la vaccination de cette cohorte avec le vaccin quadrivalent était coût-efficace. Le rapport coût-efficacité de ce programme de vaccination dépend d'une couverture vaccinale élevée (au moins 55 % à 80 %), d'une bonne efficacité vaccinale (50 % à 90 %), d'un faible prix (180 $ à 360 $ au total pour les trois doses) et d'un horizon à long terme des coûts et avantages (100 ans à vie entière).

Tableau 26. Modèles d'efficience pour la vaccination des HSH par rapport à aucune vaccination

Étude	Pays	RDCR par QALY
Kim 2010 (172)	États-Unis	Vaccination de l'âge de 12 ans : 15 207 $ Vaccination de l'âge de 20 ans : 17 850 $ - 35 740 $ Vaccination de l'âge de 26 ans : 19 160 $ - 37 830 $
Deshmukh et al. 2014 (173)	États-Unis	27 436 $ - 30 867 $
Deshmukh et al. 2015 (174)	États-Unis	Réduction des coûts
Lin et al. 2016 (175)	Royaume-Uni	96,50 £ par dose : 32 800 £ 48 £ par dose : 14 000 £

Une étude a estimé le rapport coût-efficacité de la vaccination des jeunes HSH (garçons et hommes âgés de 15 à 25 ans) avec ou sans vaccination des garçons âgés de moins de 15 ans en Australie (176). Compte tenu de la réduction du fardeau des verrues anogénitales et du cancer de l'anus, la vaccination des HSH est toujours coût-efficace et d'autant plus coût-efficace lorsque garçons sont vaccinés jeunes : le RDCR maximal pour la vaccination des HSH était de 11 472 $ par QALY, et ce montant était de 6 788 $ par QALY pour la vaccination des garçons lorsqu'ils sont âgés de moins de 15 ans.

► Conclusions des études médico-économiques

En l'absence d'un modèle d'efficience spécifique à la situation actuelle en France, nous avons cherché à évaluer le rapport coût-efficacité potentiel de la vaccination des garçons contre le HPV lorsque la couverture actuelle des filles par la vaccination est faible.

Cependant, peu de modèles d'efficience tirés de la revue de la littérature sont directement pertinents à la situation française, en raison de la couverture vaccinale supposée dans les modèles, du coût supposé du vaccin par dose, de l'hypothèse que la durée de protection est la vie entière contre une infection, ou du nombre de pathologies associées au HPV qui sont comprises dans l'analyse. Il est difficile de déduire des résultats pour la France à partir de ces modèles.

Les modèles d'efficacité de la STIKO (32) et du JCVI (156) ont tous deux utilisé un plus grand nombre de pathologies liées au HPV que celles pour lesquelles le vaccin est indiqué. On peut donc soutenir que l'exclusion de certaines de ces pathologies du modèle rendrait la vaccination des garçons moins coût-efficace, mais qu'il n'est pas possible d'estimer l'impact sur le RDCR. Le modèle d'efficience du JCVI fournit des complications supplémentaires pour la comparaison avec la situation française en raison du scénario de comparaison choisi (vaccination des garçons ou pas de vaccination contre le HPV) et du faible coût du vaccin pour lequel le vaccin serait coût-efficace.

Le modèle d'efficience le plus pertinent pour la situation française, tiré de l'analyse documentaire effectuée par Ng et al. est celui de Chesson *et al.* des États-Unis (152), en raison de la faible couverture vaccinale supposée. Cette analyse a supposé que la durée de la protection était la vie entière, ce qui n'a pas été démontré dans les essais cliniques. Ils n'ont pas contesté cette hypothèse dans une analyse de sensibilité, ce qui rend difficile la généralisation de ces résultats à la situation actuelle en France. Nonobstant les hypothèses formulées par les auteurs de cette étude au sujet de la durée de la protection, une comparaison directe des coût/bénéfices de la vaccination des garçons et des filles par rapport à une couverture vaccinale accrue chez les filles a révélé que le programme universel était moins coût-efficace que la vaccination ciblée de filles en nombre accru. Une étude menée en Nouvelle-Zélande (153) avec une couverture vaccinale de 47 % chez les filles a rapporté le même résultat dans une comparaison directe.

En synthèse

Cette analyse n'a donc pas permis de déterminer si la vaccination des garçons contre le HPV serait coût-efficace pour la France, étant donné la faible couverture vaccinale actuelle des filles.

La faible couverture vaccinale des filles rend la vaccination des garçons plus coût-efficace que si la couverture vaccinale des filles était élevée, mais cela dépendrait aussi du coût du vaccin, de la durée de la protection et du nombre de maladies liées au HPV considérées.

Plusieurs modèles d'efficience ont démontré que la vaccination des garçons peut être coût-efficace, mais leurs analyses ont supposé que le vaccin réduit le fardeau de la maladie pour des pathologies non indiquées dans l'AMM. De plus, certains modèles ont supposé que le vaccin peut protéger la personne contre l'infection pour la vie entière, ce qui n'a pas été démontré dans les essais cliniques.

Les comparaisons des coût/bénéfices de l'augmentation de la couverture vaccinale des filles par rapport à celle des garçons et des filles, compte tenu de la faible couverture vaccinale actuelle, ont montré que l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles est plus coût-efficace.

3.6 Données d'acceptabilité et barrières à la vaccination HPV

3.6.1 Rappel des données disponibles dans l'avis du HCSP de 2016

En 2016, concernant l'acceptabilité de la vaccination contre les HPV chez le garçon, le Haut Conseil de la santé publique (1) faisait état de nombreuses études dans les pays qui avaient mis en place cette vaccination, essentiellement menées aux Etats-Unis. L'acceptabilité de la vaccination apparaissait très variable selon les études et plus faible pour la vaccination des garçons que pour celle des filles (177).

Le HCSP précisaient que les professionnels de santé étaient convaincus du bien-fondé de la vaccination des garçons (178) mais qu'ils ne la proposaient pas forcément, du fait d'une présomption de non-acceptation de la part des familles (179).

Pour les adolescents et leurs familles, l'insuffisance de connaissance vis-à-vis de la maladie, du risque et d'informations sur le vaccin figuraient parmi les principaux obstacles à la décision de se faire vacciner ou de faire vacciner son fils. Une meilleure information apparaissait donc nécessaire (180-184)

Le risque que le vaccin provoque une désinhibition sexuelle chez les vaccinés ne semblait pas constituer un obstacle à la vaccination (185). La protection du partenaire sexuel apparaît un élément important pour améliorer l'acceptabilité de la vaccination des garçons, du moins chez les parents (186-188) car cette préoccupation ne se retrouve pas chez les intéressés (177, 189).

A partir d'une revue de la littérature menée en 2013; sur les 301 études identifiées, 29 ont fait l'objet d'une méta-analyse (190). Cette méta-analyse indiquait chez les hommes une acceptabilité modérée de la vaccination contre les HPV de l'ordre de 50,4 %

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, le HCSP considérait, malgré de nombreuses études disponibles à l'international, qu'il restait difficile d'appréhender l'acceptabilité de cette vaccination chez les garçons et d'extrapoler ces données au contexte français.

Le HCSP a également considéré l'acceptabilité de la vaccination HPV chez les HSH.

A partir d'une revue systématique de la littérature réalisée en 2013 (191), 16 études ont été identifiées 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, selon deux études l'une réalisée à Vancouver (192) et l'autre réalisée en Australie (193), le délai entre la révélation de leur homosexualité à un professionnel de santé et le premier rapport sexuel est de plusieurs années et varie considérablement, il était de six ans (2-14 ans) dans la première et de trois ans (1-8 ans) par rapport au début de leur sexualité homosexuelle.

3.6.2 Nouvelles données disponibles

► Chez les garçons

Depuis l'avis du HCSP, plusieurs nouvelles méta-analyses ont été identifiées sur le sujet.

Selon une revue systématique menée jusqu'en 2015 (194), à partir des 22 études retenues essentiellement menées aux Etats-Unis (n=5) et en Europe (n=7), les connaissances de l'HPV chez les garçons et ou de la vaccination contre les HPV sont généralement faibles à modestes : 5–65% des jeunes garçons interrogés ont entendu parler des HPV et 1–45% ont entendu parlé de la vaccination HPV et ce quel que soit le programme de vaccination mis en place dans les pays étudiés. Ces connaissances sont significativement plus faibles que celles rapportées chez les jeunes filles ou équivalentes à celles rapportées chez les jeunes filles non vaccinées.

Au total, 13 de ces études rapportent l'acceptabilité de la vaccination chez les garçons. Aux Etats-Unis où la vaccination est recommandée chez les adolescents masculins, l'acceptabilité de la vaccination variait de 30 (195) à 65% (196) pour un taux de couverture des garçons rapporté à la date de l'étude de 11,5 %. En Europe, cette acceptabilité variait de 40 % à 75 %. Dans cette revue, les auteurs ne retrouvent pas d'association positive entre le niveau de connaissance et l'acceptabilité de la vaccination, un niveau de connaissance plus élevé n'étant pas toujours prédictif d'une acceptabilité de la vaccination. Les auteurs notent toutefois la difficulté d'analyser ces données par manque de définition universelle de l'acceptabilité de la vaccination.

Dans une revue systématique qualitative menée jusqu'en janvier 2017 (197), à partir de 15 études retenues essentiellement menées aux Etats-Unis (n=12), les auteurs identifient plusieurs niveaux de facteurs qui influencent l'acceptabilité de la vaccination contre les HPV et la prise de décision des garçons adolescents et de leur parents : 1) des facteurs individuels tels que les croyances autour de la sexualité de l'enfant, le bénéfice perçu du vaccin chez les garçons, le niveau de connaissance sur HPV ou le vaccin ou encore la crainte des évènements indésirables, l'altruisme, le regret anticipé de ne pas avoir fait vacciné son enfant 2) des facteurs interpersonnels tels que les relations clés entre les parents , leur garçon et leur

médecin, 3) des facteurs communautaires ou sociétaux tels que les normes culturelles, de genre, le devoir des parents de protéger leur enfant, la stigmatisation, l'équité en santé et 4) des facteurs systémiques comme l'accès au vaccin, la disponibilité d'information sur les vaccins HPV . Les parents acceptent la notion de sexualité chez leurs garçons et le besoin d'être vacciné, motivés par leur souhait de protéger au mieux leur enfant des infections à HPV et des cancers et valorisent les discussions avec leur médecin et la recommandation de la part de ceux-ci. L'acceptabilité est cependant entachée par la faible connaissance sur les vaccins, les bénéfices de la vaccination perçus comme limités chez les garçons, le manque de discussion initiée par leur médecin, les coûts des vaccins à la charge des parents, les doses multiples et des messages différemment perçus sur les vaccins. Dans cette revue, les auteurs considèrent que pour supporter la vaccination des garçons, il est nécessaire de fournir des informations claires et non ambigües sur les vaccins à savoir à qui ils sont destinés, dans quel objectif, quand ils sont proposés par le biais d'une proposition plus fréquente de vaccination par les médecins et par des campagnes de santé publique ciblée.

Une étude américaine menée en 2013 a évalué les connaissances et les attitudes relatives aux maladies liées au HPV et à la vaccination, les intentions vaccinales et les raisons du retard de la vaccination ou de la non-vaccination auprès de parents de garçons et de filles 13-17 ans dans 50 États des Etats-Unis, dans le district de Columbia et dans certaines zones locales (198). Les garçons adolescents étaient significativement plus susceptibles que les filles de ne pas avoir été vaccinés contre le HPV (65,4 % vs 42,7 %) et significativement moins susceptibles d'avoir été entièrement vaccinés (13,9 % vs 37,6 %). Les parents de filles déclaraient plus fréquemment que les parents de garçons avoir été informés de la recommandation vaccinale par un professionnel de santé (65,0 % vs 42,1 %).

Chez les adolescents non vaccinés, la part des parents ayant l'intention de faire vacciner leur enfant au cours des 12 prochains mois ne différait pas selon le sexe de l'enfant, mais les raisons de la vaccination ou de la non-vaccination différaient.

Parmi ceux qui n'ont pas l'intention de faire vacciner, les principales raisons les plus souvent citées par les parents des garçons étaient l'absence de recommandation par un professionnel (22,8 %) et l'inutilité du vaccin (17,9 %) alors que les raisons les plus souvent citées par les parents des filles étaient le manque de connaissances sur le vaccin contre les HPV (15,6 %) et l'inutilité du vaccin (14,8 %). Les parents de filles étaient plus susceptibles que les parents de garçons de signaler des problèmes liés à la sécurité des vaccins (14,2 % vs 6,9 %, respectivement, $p < 0.005$) ou d'évoquer le manque d'activité sexuelle de l'adolescent comme motifs de non-vaccination (11,3 % vs 7,7 %, $p = 0,01$).

Une étude américaine menée en 2015 a évalué le taux de couverture vaccinale et les facteurs prédictifs de vaccination auprès de 2516 hommes de 18 à 26 ans à l'université dans la zone du centre ouest des Etats-Unis (199). Le taux de couverture était de 44,2% chez les 18-20 ans et de 33,9 % chez les 21-26 ans. Les facteurs qui influencent le fait d'avoir été vaccinés parmi ces hommes sont l'âge, le fait d'avoir un parent avec un niveau de diplôme élevé, le fait d'avoir débuté une activité sexuelle, et le fait d'avoir été inscrit dans une institution (lycée) privée.

Quelques études d'acceptabilité chez les garçons ont été identifiées en Europe même si elles sont plus rares.

Dans une étude suédoise, 37% des hommes de 18 à 30 ans sont prêts à se faire vacciner si la vaccination est gratuite (200).

En Angleterre, 49% sont incertains et 10% refusent catégoriquement la vaccination (201).

► Chez les HSH

Dans une étude évaluant l'acceptabilité du vaccin contre le HPV chez les hommes hétérosexuels, homosexuels et bisexuels, il a été mis en évidence une plus grande perception des maladies liées à HPV chez les hommes homosexuels et bisexuels, avec une acceptabilité du vaccin 73 % vs 37 % chez les hommes hétérosexuels (202).

Dans une étude américaine menée auprès de 336 HSH âgés de 18 à 26 ans recrutés à partir de sites de rencontres, 21 % déclaraient avoir reçu au moins une dose de vaccin (189). Le fait d'avoir une recommandation de vaccination par son médecin est le facteur le plus fortement associé à la vaccination de telle sorte que les HSH qui ont eu une recommandation par leur médecin ont 40 fois plus de chance d'être vaccinés (OR= 42,23 [IC 95% : 14,9 – 119, 68], p<0,001). Les facteurs conduisant à une recommandation de la part de son médecin sont l'identité sexuelle, les origines ethniques, un sexe anal sans protection dans les 6 derniers mois (OR= 1,93 [IC 95% : 1,00 – 3,73], p<0,001), et le statut HIV + (OR= 3,34 [IC 95% : 1,30 – 8,56], p<0,001). Parmi les HSH non vaccinés et n'ayant pas l'intention de l'être, les principales barrières identifiées sont l'absence de recommandation par son médecin, le manque de connaissances sur les HPV ou le vaccin, le fait que leur médecin ne connaisse pas leur identité sexuelle, le fait de ne pas se sentir à risque d'infection, et le fait d'avoir des questionnements autour de la sécurité du vaccin.

Dans une étude italienne menée auprès d'un échantillon de 1000 lesbiennes, hommes gay et hommes et femmes bisexuelles ayant accepté de participer (taux de participation de 86, 8%) (203), 60,6 % des personnes interrogées avaient déjà entendu parler de l'infection par les HPV et 42,1 % du vaccin contre les HPV. La connaissance de l'infection était plus marquée chez les femmes (OR=2,32 [IC 95 % 1,42 - 4,84]), les individus membres d'une association homosexuelle (OR=2,5 [IC 95 % 1,68 - 3,73]), chez les individus ayant débuté plus jeune leur première expérience sexuelle (OR=0,9 [IC 95 % 0,85 – 0,96]), chez ceux ayant reçu une information par leur médecin (OR=12,32 [IC 95 % 5,85 - 25,94]) et chez ceux rapportant l'absence de besoin d'information sur les HPV (OR=0,34 [IC 95 % 0,23 – 0,52]). Seuls 1,7 % des individus étaient immunisés (17/1000 dont seulement 3 hommes) et 73,3 % déclaraient avoir l'intention de se faire vacciner. Les principaux facteurs associés à l'intention vaccinale étaient le fait d'être un homme gay (OR=1,64 [IC 95 % 1,03 – 2,62]), la perception que le vaccin est utile (OR=1,47 [IC 95 % 1,36 – 1,6]), d'être à risque élevé de contracter l'infection (OR=1,12 [IC 95 % 1,01 – 1,24]) et d'être à risque de développer des cancers du col, anal et oro-pharyngés (OR=1,12 [IC 95 % 1,01 – 1,24]). Un peu tous les participants déclaraient avoir déjà débuté leur vie sexuelle et l'âge moyen de leur première expérience rapporté était de 15,7 ans.

En France

Depuis l'avis du HCSP, des études d'acceptabilité ont été menées spécifiquement en France chez les adolescents.

Dans une étude observationnelle réalisée en Lorraine en 2013 auprès de 328 lycéens masculins âgés de 16 à 18 ans (204), 61% des adolescents pensaient que la vaccination contre les HPV concernaient exclusivement les filles. Une proportion importante des adolescents sont indécis (41 %), 34,4 % acceptent la vaccination et peu refusent catégoriquement (24 %) Dans cette étude, les auteurs précisent qu'aucun lien significatif n'a été retrouvé entre les critères démographiques, la sensibilisation au HPV et son vaccin et l'acceptabilité de la vaccination. Le fait d'avoir une sœur déjà vaccinée contre les HPV ne donnait pas de différence dans l'intention de se faire vacciner. La perception d'être une personne à risque d'infection par le papillomavirus est le motif principal d'acceptation du vaccin dans cette étude. L'absence de confiance dans les nouveaux vaccins et l'absence d'information fournie par le médecin constituent les deux principaux motifs de refus ou d'hésitation à la vaccination contre les HPV.

L'étude HPVac est une enquête épidémiologique prospective, multicentrique, départementale, non contrôlée, quantitative et descriptive réalisée auprès d'un échantillon de collégiens et de lycéens de sexe masculin scolarisés en Loire-Atlantique et de leurs parents.

Dans un travail de thèse, Anita Meireles a évalué l'acceptabilité du vaccin contre les papillomavirus auprès de collégiens et lycéens de sexe masculin de Loire-Atlantique (205).

Au total, 145 questionnaires enfants ont été retenus pour l'analyse (50 collégiens et 95 lycéens). Le taux de participation global des enfants était très faible (1,6 %) et les résultats doivent donc être interprétés avec précaution compte tenu des biais de sélections en résultant et de la faible représentativité des collégiens et lycéens participants.

Cent vingt-trois enfants (123/145 soit 84,8%) ne pensaient pas être suffisamment informés à propos du vaccin contre le HPV.

Près de 61 % des enfants étaient favorables à la vaccination contre les HPV chez les jeunes filles et près de 60% des enfants seraient favorables à la vaccination contre le HPV chez les garçons, 37,2% étaient indécis. Cinquante-trois enfants (53/145 soit 36,6%) souhaiteraient se faire vacciner contre le HPV. Plus de 50% étaient indécis.

Parmi les facteurs significativement associés au souhait de se faire vacciner (analyse univariée), figurent : la perception d'un risque lié à l'infection HPV (p=0,003), la protection contre les maladies graves (p < 0,001), l'efficacité du vaccin (p=0,045), le fait de se sentir concerné (p= 0,005), et la protection des verrues génitales (p= 0,007). Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre l'insuffisance de connaissances sur le vaccin (p= 0.406), le coût du vaccin (p= 0.998) ou encore la peur des effets secondaires (p= 0.998).

Par ailleurs, une association significative a été retrouvée entre le fait d'être contre les vaccins en général (p < 0,001) et le souhait de ne pas se faire vacciner et le fait que les parents déconseillent le vaccin (p=0,003).

Dans un travail de thèse, Antoine Grégoire a, quant à lui, évalué l'acceptabilité du vaccin contre les papillomavirus auprès des parents de ces mêmes collégiens et lycéens de Loire-Atlantique (206).

Au total, 127 questionnaires parents ont été retenus pour l'analyse. Le taux de participation global des parents était de 1,37 % et les résultats doivent donc être interprétés avec précaution compte tenu des biais de sélections en résultant et de la faible représentativité des parents participants.

Sur les 127 parents interrogés, 15% (n=19) des parents estimaient être suffisamment informés vs 85% (n=108) qui estimaient le contraire.

Les parents étaient 48,8 % (n=62) à être favorable à la vaccination des garçons si celle-ci était proposée et 37,8 % (n=48) accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus. La majorité des parents (50,4%) étaient indécis.

Parmi les facteurs significativement associés au souhait des parents de faire vacciner leur fils (analyse univariée), figurent : la perception d'un risque lié à l'infection à HPV (p < 0,001) et le remboursement du vaccin (p=0,013). Par ailleurs, une association significative a été retrouvée entre le fait d'être contre les vaccins en général (p < 0,001) ou que le vaccin ne soit pas obligatoire (p < 0,001) ou encore le fait de considérer son enfant comme non-à-risque (p= 0,039) et le souhait de ne pas faire vacciner leur fils.

Il a été possible de comparer l'adhésion à la vaccination du couple parent/enfant en appariant et comparant les réponses aux questions des deux populations étudiées.

La concordance du couple parent/enfant sur l'adhésion à la vaccination contre le HPV mesuré par le coefficient de Kappa a été de 0,41 [IC 95 %: [0,34 - 0,61] indiquant un accord modéré entre les deux populations.

► Chez les médecins généralistes

Plusieurs études ont montré le rôle primordial des médecins dans l'acceptabilité vaccinale, y compris en France (207, 208).

Les mères, qui prennent souvent la décision de vaccination pour leur fille, font souvent confiance en leur médecin et considère qu'il apporte une source fiable d'information sur le vaccin (207). Mais des barrières à la vaccination contre les HPV existent parmi les médecins généralistes (209, 210), incluant notamment un manque de connaissance sur les maladies potentiellement associées aux HPV et un frein à parler de sexualité avec la population ciblée par la vaccination (211-213). Les doutes sur l'utilité du vaccin varient selon les études de 22 % à 37 % parmi les médecins généralistes (214, 215).

Les professionnels de santé sont persuadés de l'intérêt de la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons, d'autant plus s'ils vaccinent déjà les jeunes femmes (178).

Malgré cela, beaucoup restent réticents quant à proposer la vaccination aux garçons, du fait d'une présomption de non acceptation de la part des familles (179).

En France

Si la plupart des études évaluant l'attitude et le comportement des professionnels de santé vis-à-vis de la vaccination contre les HPV ont été menées aux Etats-Unis, quelques-unes ont été réalisées en France.

Ainsi, en 2014, Collange et al ont mené une enquête observationnelle transversale auprès de 1712 médecins généralistes issu d'un panel national de médecins généralistes en secteur libéral sélectionnés au hasard en France (taux de réponse : 92,4 %) (216). Au total, 72,4 % des répondants déclaraient recommander fréquemment la vaccination contre les HPV (toujours : 45,6 % et souvent : 26,8 %), 17,1 % la recommandent parfois et 10,5 % des médecins ne la recommandaient jamais. La plupart des médecins (88,6 %) déclaraient ne pas avoir de difficulté à parler sexualité avec les jeunes filles durant les consultations, mais 26, 9% considéraient que la présence des parents était problématique. Bien que le pourcentage de médecins généralistes qui considèrent que le vaccin contre les HPV est probablement relié à la survenue de sclérose en plaques soit faible (4,8 %), 60,5 % considéraient qu'il n'y avait pas suffisamment de recul disponible sur les risques associés et 23,5 % déclaraient des doutes sur son efficacité.

D'après le modèle de régression logistique, les facteurs identifiés comme les plus associés à une recommandation irrégulière par les médecins de la vaccination sont : la perception d'un rapport bénéfice-risque défavorable (OR = 0,13 [IC 95% = 0,09 – 0,21] ; partial R2= 0,10), la décision de ne pas faire vacciner sa propre fille avec le vaccin (OR = 0,13 [IC 95 % = 0,07 – 0,24]; partial R2= 0,05), et des doutes sur l'utilité de cette vaccination en général (OR = 0,78 [IC 95 % = 0,71 – 0,86] partial R2= 0,03). Les médecins généralistes qui ont une plus forte charge de travail (OR = 1,73 [IC 95 %: 1,14 - 2,62], partial R2= 0,01] et ceux qui ont suivi des patients avec un cancer de l'utérus durant les cinq dernières années (OR= 1,46 [IC 95 %: 1,10 - 1,93], partial R2= 0,01) sont enclins à proposer la vaccination contre les HPV plus fréquemment que les autres.

Contrairement aux résultats des études menées aux Etats-Unis chez les médecins généralistes (217-219), parler sexualité avec des adolescentes n'a pas été associé dans cette étude avec une recommandation irrégulière de la vaccination contre les HPV. De même, la présence des parents durant la consultation, identifiée comme un problème dans des études qualitatives menées dans divers pays (212, 219), n'a pas été associée avec une recommandation irrégulière de la vaccination par les médecins généralistes. Ces résultats suggèrent ainsi, que les déterminants de l'hésitation vaccinale varient selon le contexte et, en particulier, selon les contextes culturels et religieux.

Dans une thèse de 2014, Gontier C. a évalué l'acceptabilité des médecins généralistes à proposer la vaccination anti-HPV aux hommes (220). Au total, 258 médecins généralistes

exerçant en Charente-Maritime ont été recrutés par questionnaire pour étudier l'information reçue, les pratiques chez les filles, l'acceptabilité, les freins et les motivations chez les garçons. Le taux de réponse était de 42,3 %. Parmi les médecins interrogés, 94,9 % se sentaient concernés par cette vaccination, 10,2 % avouaient ne pas être suffisamment informés. L'information était essentiellement reçue par la littérature médicale et les formations médicales continues. Au total, 90,3 % des médecins étaient favorables à une vaccination chez les filles et 19,1 % n'avaient aucune réserve. Seuls 38,4 % avaient été le témoin d'effets secondaires. Dans cette étude, 87,3 % des médecins étaient prêts à vacciner les hommes. La principale réserve émise était l'absence de recul sur cette vaccination récente. Le principal critère associé à l'acceptabilité chez les médecins était la promotion de l'immunité de groupe. Il serait acceptable pour les médecins généralistes interrogés de proposer une vaccination anti-HPV aux hommes, si elle est intégrée au calendrier vaccinal.

► Chez les parents

Plusieurs revues systématiques ont évalué les connaissances, attitudes et croyances des parents concernant la vaccination contre les HPV notamment chez les filles (209, 221-223).

Dans une revue systématique internationale publiée en 2013 et portant sur 28 études qualitatives et 44 enquêtes collectées de 2004 à août 2011 (224), les obstacles à la vaccination HPV étaient pour 55 % des parents, le manque d'information sur la vaccination HPV et les vaccins et leur sécurité, l'incompréhension des parents sur l'indication à vacciner des jeunes filles pré-pubertaires avant le début de l'activité sexuelle pour 9 à 25 % des parents interrogés et donc la crainte que le vaccin ne soit plus efficace au moment de la vie sexuelle des jeunes filles. Les autres points qui participaient à l'hésitation vaccinale des parents étaient une faible perception du risque d'infection par HPV, le fait que la vaccination HPV ne pouvait se substituer au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (224).

Une revue de la littérature américaine portant sur 55 études de 2009 à 2012 s'est intéressée spécifiquement aux barrières de la vaccination HPV des adolescents de 11 à 17 ans du point de vue des professionnels de santé (n=10), des parents (n=35), des populations plus défavorisées (n=15) et des garçons (n=11) (199).

Les professionnels de santé mettent en avant des préoccupations financières (coûts pour les parents, coûts pour les professionnels de santé, assurance santé inadéquate et remboursement insuffisant) et l'attitude des parents et leurs préoccupations comme les principales barrières à la vaccination HPV. D'autres professionnels ne perçoivent pas l'infection HPV comme un enjeu de santé fort, d'autres citent des contraintes de temps et l'oubli de proposer la vaccination.

Du point de vue des parents, la plupart des études indiquent que les parents sont informés de l'existence d'un vaccin mais ils déclarent avoir besoin de plus d'information avant de faire vacciner leurs enfants et citent le manque de connaissances comme une barrière à la vaccination. Certains parents sont concernés par les évènements indésirables et la sécurité du vaccin ainsi que par le caractère nouveau du vaccin, mais les résultats sont partagés quant à l'implication de ses préoccupations dans la décision vaccinale.

Des résultats indiquent également que les parents ne sont pas informés clairement sur le besoin de vacciner les garçons, perçoivent les conséquences de l'infection par les HPV comme moins sévères chez les garçons ou encore ne savent pas que le vaccin peut être administré chez les garçons. A travers les différentes études, quelques parents expriment également des préoccupations quant aux effets de la vaccination sur le comportement sexuel de leur enfant.

Si dans la plupart des études, le risque identifié de maladies associées aux HPV est perçu comme un facteur prédictif d'acceptabilité de la vaccination, le jeune âge de l'enfant apparaît souvent comme une raison de refuser ou de repousser la vaccination contre les HPV.

De plus, les antécédents en matière de soins préventifs des parents vis-à-vis d'eux même ou de leur enfant sont associés positivement à l'acceptabilité vaccinale. Les résultats sont toutefois non concordants quant au lien entre les antécédents d'examens ou de maladies associés aux HPV (test de dépistage par frottis, colposcopie, ou cancer du col de l'utérus) et l'acceptabilité de la vaccination pour leur enfant.

Recevoir une proposition de vaccination par son médecin ou échanger à propos de la vaccination avec son médecin est le facteur le plus associé à une forte acceptabilité vaccinale dans de nombreuses études et les parents citent fréquemment le fait de ne pas avoir reçu une proposition de vaccination de la part de leur médecin comme la raison de ne pas avoir vacciné leur enfant. Par ailleurs, les visites de prévention ou encore un contact augmenté avec le système de soin ou le fait de recevoir d'autres vaccins recommandés sont des facteurs retrouvés dans plusieurs études comme favorisant l'initiation de la vaccination.

Les résultats sont également partagés en ce qui concerne la question du coût de la vaccination, avec certaines études identifiant le coût comme une barrière et une autre ne l'indiquant pas. Une étude portant chez femmes migrantes, avec de faible revenu, sans assurance privée ou d'origine ethnique minoritaire montre que la recherche d'une clinique prenant en charge la vaccination crée une barrière supplémentaire.

Une revue s'est particulièrement intéressée à l'acceptabilité des parents pour la vaccination contre les HPV chez les garçons. Selon la revue systématique de la littérature de Radisic et al menée jusqu'en juillet 2015 (225), à partir de 18 études retenues essentiellement menées aux Etats-Unis (n=12) et en Europe (n=4), l'acceptabilité des parents a été principalement influencée par : le risque perçu de contracter l'infection par les HPV chez leurs fils, les bénéfices du vaccin en termes de prévention du cancer ou des autres maladies liées aux HPV de leurs fils mais aussi de leurs futures partenaires. Parmi les actions d'amélioration, l'existence de recommandations à ce sujet des professionnels de santé / autorités de santé est associée à l'acceptabilité des parents. La crainte des effets secondaires et les doutes quant à l'efficacité du vaccin, ainsi que les coûts associés et le manque de rendez-vous médicaux récents, étaient retrouvées comme les principales barrières à la vaccination contre les HPV. D'autres facteurs tels que les connaissances sur les maladies associées aux HPV et l'existence d'un vaccin, les caractéristiques de la famille (âge, origine, antécédents de cancers liés aux HPV dans la famille), la qualité du dialogue parents-enfants et les valeurs égalitaires (vaccination non genrée, partage des responsabilités) et la crainte de modifier l'activité sexuelle des garçons, apparaissaient comme des critères importants pour décider s'il fallait vacciner les garçons.

A ce sujet, une étude américaine a évalué le lien possible entre la vaccination et les comportements sexuels (226). Dans cette cohorte de 241 hommes et femmes de plus de 18 ans recrutés à l'université, le statut vaccinal n'était pas significativement associé à une augmentation de la probabilité de débuter une activité sexuelle (OR = 0,80 [IC 95 % : 0,41 – 1,58], p=0,52), ni à un début plus précoce de l'activité sexuelle (HR = 1,27 [IC 95 % : 0,86 – 1,87], p=0,23). La vaccination n'était pas non plus associée à une augmentation du nombre de partenaires sexuels (par année sexuellement active, IRR =0,81 [IC 95 % : 0,65 – 1,00], p=0,06).

En 2015, une étude pan-européenne financée par l'industrie pharmaceutique rapportait une acceptabilité parentale pour la vaccination papillomavirus chez leur garçon chez environ 3 parents sur 4 selon les pays interrogés (70% pour l'Italie, 72% pour l'Allemagne et 75% pour le Royaume-Uni) à l'exception de la France où l'acceptabilité était moindre (49%) (227). En France, 34% des parents refusaient la vaccination et la proportion d'incertains était de 17%.

Les facteurs influençant le plus l'acceptabilité en France et au Royaume-Uni sont la protection conférée par la vaccination pour leur propre garçon et (59/63 %, respectivement) et la protection des partenaires futures de leur garçon (24/19 %).

En Allemagne et en Italie, d'autres facteurs comme l'égalité des droits en matière de vaccination contre les HPV étaient principalement avancés (52 et 65 %, respectivement), ou le

partage de responsabilité dans la prévention des IST étaient plus souvent cités comme des facteurs favorables (44/53 %) qu'au Royaume-Uni et en France.

L'étude italienne de Tisi et al (183), réalisée auprès de parents de garçons âgés de 11 à 15 ans, indiquait que la principale source de motivation pour faire vacciner leur enfant (92%) était la prévention de la maladie, cancéreuse ou non, liée à l'infection à HPV (161 questionnaires complétés sur 1072 envoyés, taux de réponse moyen de 15%).

Au Royaume-Uni, une enquête sur la connaissance des parents sur les HPV et le vaccin a été menée avant le changement de recommandation de vaccination chez les garçons auprès de 186 parents de garçons âgés de 11 à 18 ans en école secondaire (228). Seulement la moitié des parents (53,2 %) avaient entendu parler des infections à HPV avant l'enquête (63,6 % chez ceux ayant une fille et un garçon, et 36,4 % chez ceux ayant uniquement un garçon, p=0,008). Pour ceux qui en avaient entendu parler, la connaissance sur les conséquences des infections HPV chez les garçons étaient moins connues que chez les filles. La moitié (54,8 %) avait déjà entendu parler de la vaccination contre les HPV (61,8 % chez ceux ayant une fille et un garçon, et 46,3 % chez ceux ayant uniquement un garçon, p=0,008).

Après avoir reçu des informations brèves sur les infections à HPV et la vaccination, la majorité des parents (85,5%) considéraient qu'il fallait proposer la vaccination aux garçons, 3,8 % pensaient que non et 10,8 % étaient incertains.

En Suède, une enquête qualitative d'acceptabilité a été menée auprès de 42 parents s'étant vu proposer une vaccination pour leur fille dans le cadre du programme national de vaccination en milieu scolaire a retrouvé des positions différentes sur la vaccination des garçons (229). Certains parents considérant que le risque associé aux HPV est plus faible chez les garçons que chez les filles, que le vaccin ne protège que des cancers féminins et ne voient donc pas de raison de les faire vacciner tandis que d'autres préfèrent une vaccination non genrée pour des raisons d'égalité en santé.

Plusieurs études (183, 188, 227-229) soulignent donc que l'insuffisance de connaissances vis-à-vis de la maladie, des risques de l'infection à HPV et du vaccin étaient des obstacles à la décision de se faire vacciner ou de faire vacciner son garçon. D'où l'importance et l'intérêt d'une meilleure information délivrée par les professionnels de santé.

En France

Selon les données du Baromètre Santé 2016 (230) avec un focus particulier sur vaccination réalisé sur un échantillon national représentatif de la population française âgée de 15 à 75 ans, seuls 16,9 % des parents de jeunes filles âgées de 11‑15 ans (n = 959) avaient vaccinés leur fille. Au total, 61,9 % d'entre eux considéraient que la balance bénéfice-risque de cette vaccination était défavorable ou incertaine.

Dans l'étude de Verrier et al (231), 960 jeunes femmes de 15 à 25 ans et 1 491 parents de filles de 11 à 19 ans ont été interrogés par téléphone entre janvier et août 2016 sur leur perception de la maladie (gravité, fréquence) et son vaccin (efficacité, effets secondaires graves) permettant d'explorer l'association de ces perceptions avec le statut vaccinal déclaré. En 2016, 92,8 % des parents et 95,0 % des jeunes femmes ayant entendu parler du vaccin anti-HPV considéraient l'infection HPV comme grave, 62,3 % et 68,9 % respectivement comme fréquente. Le vaccin était jugé efficace par 69,4 % des parents et 76,2 % des jeunes femmes. Près de la moitié (54,0 % dans les deux populations) pensait qu'il pouvait provoquer des effets secondaires graves.

Déclarer que le vaccin est efficace était très fortement lié au fait de s'être fait vacciner pour les jeunes femmes (odds ratio ajusté, ORa=8,0 [4,9-13,0]) ou d'avoir vacciné au moins une de leurs filles pour les parents (ORa=3,7 [2,2-6,3]). A l'inverse, considérer que le vaccin peut provoquer des effets secondaires graves était associé à une probabilité plus faible d'être vacciné chez les jeunes femmes (ORa=0,5 [0,4-0,7]) ou de vacciner au moins une de leurs filles chez les parents (ORa=0,3 [0,2-0,4]).

Percevoir les infections HPV comme graves n'influençait pas la vaccination dans les deux populations. Parmi ceux ayant connaissance du vaccin anti-HPV, la manière dont était perçu ce dernier influençait plus fortement les pratiques que la perception de la maladie.

Parmi les facteurs sociodémographiques, les mères et les parents ayant des revenus élevés pratiquaient plus souvent la vaccination chez leurs filles. À l'inverse, les parents les plus diplômés et ceux vivant en agglomération parisienne la pratiquaient moins.

Par ailleurs, dans cette étude, la vaccination contre les HPV n'a pas été proposée à près de la moitié des jeunes femmes et à trois parents sur cinq. Ce résultat interroge sur l'information et l'adhésion des médecins à cette vaccination.

Cette étude confirme les principaux freins à cette vaccination, nécessitant une plus grande information de la population.

Dans un travail de thèse, Alice Huchet, dans une étude qualitative, a étudié les différents motifs de refus de la vaccination contre les HPV et les idées reçues de 16 parents de jeunes filles âgées de 11 à 19 ans en Haute Normandie interrogés par le biais d'entretiens semi-dirigés (232). L'efficacité du vaccin anti-HPV est remise en cause par de nombreux parents (protection partielle des souches d'HPV, durée de protection, risque de développer des résistances…). Les autres arguments en défaveur de cette vaccination sont la poursuite de la surveillance par le frottis du col utérin malgré la vaccination, l'efficacité et la sécurité du dépistage, la guérison spontanée de la plupart des femmes en contact avec ce virus et la rémission les lésions précancéreuses après conisation. Pour la majorité des parents, la présence d'un adjuvant tel que l'aluminium est un frein à la vaccination contre le cancer du col de l'utérus. Le manque de recul vis-à-vis des effets secondaires est l'un des principaux motifs ayant conduit à la non-vaccination des jeunes filles ou encore la connaissance d'effets secondaires graves survenus dans leur entourage ou véhiculés par les médias. L'âge de la vaccination interpelle les parents qui considèrent que leurs filles sont trop jeunes pour avoir une vie sexuelle et craignent une déresponsabilisation des jeunes filles et une augmentation de la prise de risque (multiplication des partenaires sexuels, baisse de l'utilisation des préservatifs, diminution des dépistages par frottis du col utérin). Enfin, l'attitude des professionnels de santé hésitants ou suspicieux envers cette vaccination est également rapportée comme motif de non-vaccination.

D'autres études se sont intéressées aux attitudes, croyances et acceptabilité de la vaccination chez les parents de garçons.

Une étude observationnelle française réalisée en Basse Normandie auprès de parents d'élèves en classe de 6ème âgés de 10 à 12 ans au cours de l'année scolaire 2015-2016 a permis d'évaluer les connaissances des parents et les intentions de vaccination avant la réalisation d'une campagne de sensibilisation à la vaccination contre les HPV (233). Au total, 1155 questionnaires ont été recueillis, 91,0 % (523 /575) des collégiennes n'étaient pas vaccinées et leur parent ne savaient pas s'ils avaient l'intention de les faire vacciner dans 48,4% des cas (251/519). Dans cette étude, il existait un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin contre les HPV et les intentions vaccinales ($p < 0, 0001$). Les principaux freins à la vaccination chez les parents déclarant ne pas avoir l'intention de faire vacciner leur fille étaient la peur des effets secondaires (93 /151 soit 61,6 %) et le manque d'information (58 / 151 soit 38,4%). Par ailleurs, un lien significatif a été retrouvé entre le fait d'avoir vacciné sa fille et une intention vaccinale concernant les garçons ($p < 0,001$). Les parents ayant déjà l'intention de faire vacciner leur fille seraient significativement plus enclins à envisager une vaccination de leur fils contre les HPV ($p < 0,001$): 78,6% (92 / 117) des parents ayant l'intention de faire vacciner leur fille, feraient ainsi vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons. Les parents n'ayant pas l'intention de faire vacciner leur fille ou hésitants encore conserveraient la même attitude vis-à-vis de la vaccination de leur fils : 87,0 % (114 / 131) des parents n'ayant pas l'intention de faire vacciner leur fille n'auraient pas non plus l'intention de faire vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons

et 80,5 % (198 / 246) des parents hésitants à faire vacciner leur fille hésiteraient également pour la vaccination de leur fils.

Après avoir mené une campagne de sensibilisation auprès des collégiens bas-normand et de leurs parents consistant en la distribution d'une brochure de l'Inpes aux élèves à destination de leurs parents et d'une information orale des collégiens en milieu scolaire les intentions vaccinales des parents étaient interrogées entre mai et juin 2016 (234). Dans cette seconde phase de l'étude, 1428 questionnaires ont été distribués et 864 (60,5%) recueillis. 85,9 % (377 /439) des collégiennes n'étaient pas vaccinées et leur parent ne savaient pas s'ils avaient l'intention de les faire vacciner dans 42,7% des cas (161/377). A nouveau, un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin contre les HPV et les intentions vaccinales (p < 0, 0001) a été retrouvé. Le principal frein à la vaccination chez les parents déclarant ne pas avoir l'intention de faire vacciner leur fille était toujours la peur des effets secondaires (81 / 137 soit 59,1 %). Par ailleurs, le même lien significatif a été retrouvé entre le fait d'avoir vacciné sa fille et une intention vaccinale concernant les garçons. Les parents ayant déjà fait vacciner leur fille seraient significativement plus enclins à envisager une vaccination de leur fils contre les HPV (p < 0,001): 91,1 % (41 / 45) des parents ayant fait vacciner leur fille, feraient ainsi vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons. Les parents n'ayant pas fait vacciner leur fille ont une attitude plus hésitante vis-à-vis de la vaccination de leur fils : 39,5 % (149 / 377) des parents n'ayant pas fait vacciner leur fille ne savent pas s'il ferait vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons et 33,4 % (126/ 377) adopterait la même attitude pour la vaccination de leur fils. Sur les 341 questionnaires pour lesquels une information était disponible avant et après intervention, le pourcentage de filles vaccinées était significativement plus élevé après intervention : 10,9% (37 / 341) versus 3,2% (11/ 341) (p < 0,001). Les intentions vaccinales en faveur de la vaccination des garçons ont également légèrement progressé après intervention : 40,9 % (n= 118 /289) versus 35,0 % (101 / 289).

L'étude PAPILOGA est une étude prospective, observationnelle, multicentrique, menée d'août à décembre 2017 auprès de patients de 30 médecins auvergnats et qui a été proposée aux parents de garçons de 11 à 19 ans et se présentant au cabinet des médecins investigateurs quel que soit leur motif de consultation initial et que le parent soit ou non en présence de son enfant.

Dans un travail de thèse, Clémentine Moisset présente les principaux résultats (235). Sur les 450 questionnaires envoyés, 177 ont pu être analysés (39,3 %). Au total, 41 % [IC 95 %: 32,6 - 49,5] des parents accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus, 12 % [IC 95% : 6,4 - 17,5] refuseraient et 47% [IC 95% : 38,4 - 55,5] étaient indécis.

Dans cette étude, un lien significatif (p<0,001) entre la vaccination anti-HPV des jeunes filles et l'acceptabilité de la vaccination anti-HPV par les parents pour leur fils a été retrouvé. En effet, 71,9 % des parents de jeunes filles vaccinées contre les papillomavirus accepteraient la vaccination pour leur fils, contre 30,0 % des parents de jeunes filles non vaccinées.

Parmi les médecins, 31,8% se disaient très favorables à faire vacciner tous les garçons, 50 % étaient plutôt favorables et 18,2% étaient ni favorables ni défavorables. Par ailleurs, 77,3 % étaient très favorables à la vaccination déjà en place pour les filles, 18,2 % plutôt favorables. Au sujet de la vaccination des HSH, 50% étaient très favorables, 45,5% plutôt favorables et 4,5% ni favorables ni défavorables.

Le laboratoire MSD a déposé auprès de la HAS les résultats d'une enquête sur l'acceptabilité de la vaccination réalisée par l'IPSOS en 2012 à la demande du laboratoire auprès des jeunes hommes, leurs mères et les professionnels de santé afin d'évaluer le niveau d'intérêt pour la vaccination HPV chez les garçons. Selon le laboratoire, cette étude avait montré une

acceptabilité modérée de l'utilité de la vaccination HPV chez les garçons, et beaucoup moins que dans d'autres pays[2].

Une nouvelle étude a été réalisée en 2018 auprès des garçons, de leurs parents ainsi que des professionnels de santé.

L'objectif principal de cette étude était de mesurer le niveau d'acceptabilité de la vaccination HPV chez les garçons ainsi que la perception et l'impact de la vaccination HPV des garçons par rapport à celle des filles auprès de 300 garçons âgés de 16 à 19 ans, de 300 papas des garçons âgés de 11 à 19 ans, de 300 mamans des garçons âgés de 11 à 14 ans et de 300 mamans des garçons âgés de 15 à 19 ans - recrutés au sein d'une cible représentative de la population française en termes de catégorie socio-professionnel, de région et de catégorie d'agglomération- et non opposés à la vaccination ainsi qu'auprès de 203 médecins généralistes et 100 pédiatres exerçant en libéral.

A noter que seuls les professionnels de santé et les personnes déclarant avoir une opinion globalement positive sur la vaccination en général ont été inclus dans l'étude ce qui conduit à un biais de sélection important et limite la portée de ces résultats.

Les principaux résultats portant sur l'acceptabilité sont décrits ci-après.

Au total, 82% du grand public estiment avoir une connaissance approximative du virus HPV.

Après lecture d'un texte d'information sur le HPV, 94% estiment qu'il est important de se protéger ou protéger son fils contre les HPV mais plus de la moitié de l'échantillon ne connait pas l'existence d'un vaccin contre les HPV.

Les garçons et les parents de garçons interrogés se déclarent majoritairement (67%) favorables à se faire vacciner ou vacciner leur enfant : 13% sont très ou peu favorables et 20% sont indécis. Au sein des différents échantillons, 73 % des garçons de 16 à 19 ans se déclarent favorables à se faire vacciner, 70 % des pères de garçons de 11 à 19 ans, 62 % des mères de garçons de 11 à 14 ans et 64 % des mères de garçons de 15 à 19 ans se déclarent favorables à faire vacciner leur enfant.

Après la lecture d'un texte d'information sur le vaccin contre le HPV, 78 % se déclarent favorable à se faire vacciner ou vacciner leur enfant.

Les principaux arguments en faveur de la vaccination HPV cités par les garçons et les parents de garçons favorables à la vaccination HPV étaient :

- La protection contre les risques de cancer : 66 % ;
- L'évitement des risques d'infection : 64 % ;
- La même protection pour les garçons et les filles : 57 % ;
- L'évitement du risque de contracter des verrues génitales : 53 % ;
- L'évitement de la transmission du virus aux partenaires sexuels pour les protéger de maladies potentielles à l'avenir : 48 %.

Pour les garçons et les parents de garçons réfractaires à la vaccination HPV des garçons, les principaux freins à cette vaccination sont :

- La peur des effets secondaires : 51 % ;
- L'impression que le vaccin HPV est trop récent et n'a pas été suffisamment utilisé : 46 % ;
- le besoin d'information et de renseignements préalable auprès de son médecin : 31 %.

[2] Dossier CTV déposé par le laboratoire MSD. Juillet 2018. Annexe 18 Ifop pour MSD - Acceptabilité de la vaccination HPV chez les garçons - Rapport quantitatif - 22 mai 2018.

MSD vaccins, Ifop healthcare. Acceptabilité de la vaccination HPV chez les garçons. Rapport quantitatif 22 mai 2018

Parmi les professionnels de santé ayant un fils de moins de 20 ans, 28% souhaiterait le faire vacciner, 48 % le feraient vacciner probablement, 12% hésiteraient à le faire et 11% ne le feraient pas vacciner.

Au total, 94 % des professionnels de santé jugent pertinent la vaccination contre les HPV chez le garçon et seuls 7% sont en défaveur d'une telle vaccination.

Dans cette étude, 92 % des professionnels de santé seraient enclins à recommander et prescrire la vaccination HPV aux garçons et jeunes hommes, avec toutefois une opinion moins tranchée des médecins généralistes (90 %) par rapport aux pédiatres (96 %).

L'efficacité du vaccin HPV dans la prévention contre les cancers et les lésions précancéreuses liés aux HPV (93 %), la diminution du taux de transmission du HPV (93 %), son innocuité (92 %) et le recul dont il bénéficie (89 %) interviennent le plus dans la décision des professionnels de santé de la recommander/ prescrire.

Enfin, dans le cadre de l'élaboration de la présente recommandation, la HAS et l'INCa ont conjointement mené en partenariat avec l'Institut BVA une enquête réalisée par Internet du 20 juin au 12 juillet 2019 (236) auprès de deux échantillons : médecins généralistes et de parents d'une fille de 11 à 19 ans et/ou un garçon de 11 à 14 ans (Données non publiées). Les objectifs de cette enquête étaient les suivants :

- Mesurer les perceptions des parents comme celles des médecins concernant l'extension aux garçons de la vaccination contre les infections HPV ;
- Évaluer l'acceptabilité par les parents de la vaccination de leur garçon ;
- Hiérarchiser les différents freins leviers à cette vaccination.

Deux échantillons ont été interrogés dans le cadre de cette enquête :

Un échantillon national représentatif des foyers ayant au moins une fille de 11 à 19 ans et/ou un garçon de 11 à 14 ans, composé de 2002 personnes, dont :

- 1195 foyers avec (au moins) une fille de 11 à 19 ans mais pas de garçon de 11 à 14 ans soit 1461 filles ;
- 565 foyers avec (au moins) un garçon de 11 à 14 ans mais pas de fille de 11 à 19 ans soit 628 garçons ;
- 242 foyers avec (au moins) une fille de 11 à 19 ans ET (au moins) un garçon de 11 à 14 ans soit 280 filles et 258 garçons.

La représentativité a été assurée selon la méthode des quotas appliquée aux variables suivantes : composition du foyer, CSP du référent du ménage, catégorie d'agglomération et région.

Un échantillon national représentatif de médecins généralistes libéraux exerçant en France métropolitaine, composé de 300 personnes selon la méthode des quotas appliquée aux variables suivantes mode d'exercice (libéraux mixtes), genre, âge et région.

Dans cette étude, 75% des 2002 parents interrogés se déclaraient favorables (soit tout à fait favorables soit plutôt favorables) à la vaccination contre les HPV et 94% des 300 médecins interrogés.

- Concernant la vaccination contre les HPV en général :

Concernant cette vaccination, 13% des parents se déclarent bien informés, 38% plutôt bien informés, 49% plutôt mal informés et 9% pas informés du tout. Les principales sources d'information pour les 761 parents ayant recherché de l'information sur la vaccination étaient le médecin (86%) internet et les réseaux sociaux (40 %), le site vaccination.info.service.fr (35 %), les proches (25%).

Parmi les 300 médecins interrogés, 77% ont déjà entendu parler de débats ou de questionnement autour de la vaccination contre les HPV et 48% des 2002 parents interrogés. Chez ces derniers (soit 958 parents), ces débats portaient principalement sur les effets secondaires ou risques du vaccin (dans 43% des cas) ou sur l'efficacité du vaccin ou l'inutilité du vaccin

(dans 14% des cas). Les mêmes motifs de débats autour de la vaccination étaient rapportés chez les 230 médecins en ayant entendu parler à savoir : les interrogations concernant les effets secondaires ou risques du vaccin (malaises, douleurs, fatigue, provoque des maladies…) (dans 63% des cas) et sur les interrogations concernant l'efficacité, utilité du vaccin (ne lutte pas contre tous les HPV, couverture insuffisante) dans 21% des cas.

Des doutes marqués sur la sécurité des vaccins sont rapportés parmi les parents interrogés : 56 % ne se positionnent pas sur la sécurité des vaccins, 24 % considèrent que les vaccins sont sûrs et 20 % considèrent qu'ils ne sont pas sûrs tandis que 83% des médecins les considèrent sûrs. Les mêmes incertitudes relatives à l'efficacité du vaccin sont constatées puisque 56 % des parents ne se prononcent pas sur l'efficacité du vaccin et 40 % les considèrent efficaces tandis que 80 % des médecins les considèrent efficaces et 19 % ne se prononcent pas.

- Concernant la vaccination contre les HPV chez les filles :

Parmi les parents ayant au moins une fille de 11 à 19 ans dans leur foyer, 58 % déclaraient que leurs filles n'étaient pas vaccinées (sur un total de 1741 filles), 33% vaccinées et 9% ne connaissaient pas leur statut. Parmi les principaux motifs de non vaccination (sur les 1003 jeunes filles non vaccinées), 44 % des parents rapportaient des craintes concernant les effets secondaires du vaccin, 38% déclaraient ne pas avoir suffisamment d'informations sur ce vaccin, 34% déclaraient que leur médecin ne leur avait pas proposé, 24% rapportaient que cette vaccination n'était pas obligatoire et 20% considéraient que leur(s) fille(s) n'étai(en)t pas à risque concernant les infections à papillomavirus.

Parmi les parents de filles âgées de 11 à 19 ans non vaccinées ou non sûres (soit un total de 1157 filles), 44% des parents seraient hésitants à mettre à jour la vaccination de leur(s) fille(s) si la vaccination leur été de nouveau proposée, 30 % accepteraient et 26% refuseraient. Après avoir délivré aux parents une information sur le rôle des HPV à la fois chez l'homme et la femme et sur la possibilité de vacciner les garçons, 40% des parents seraient hésitants à mettre à jour la vaccination de leur(s) fille(s) si la vaccination était également recommandée chez les garçons, 38 % accepteraient et 22% refuseraient. Au total, 78% des parents ne changeaient pas d'avis et 12% hésitants ou refusant la vaccination chez leur(s) fille(s), accepteraient de faire vacciner leur(s) fille(s) si la vaccination était également recommandée chez les garçons.

- Concernant la vaccination contre les HPV chez les garçons :

Après avoir fourni une information sur le rôle des HPV à la fois chez l'homme et la femme et et sur la possibilité de vacciner les garçons, les parents sont 76 % à déclarer ne pas savoir que les HPV pouvaient infecter aussi les garçons.

Parmi les parents ayant au moins un garçon âgé de 11 à 14 ans dans leur foyer (soit 886), 42% seraient hésitants à faire vacciner leur(s) fils si la vaccination contre les infections HPV était recommandée en France pour les garçons, 38% auraient l'intention de le(s) faire vacciner et 20 % refuseraient. Parmi les parents ayant au moins un garçon de 11 à 14 ans et une fille de 11 à 19 ans dans le même foyer (soit 258 au total), leurs intentions vaccinales varient selon le statut vaccinal de la sœur. En effet, 72% accepterait de vacciner leur garçon dès lors que leur sœur est déjà vaccinée (sur un total de 82), 22% hésiteraient à faire vacciner leur fils et 6% refuseraient tandis qu'ils seraient 43% à hésiter, 22% à accepter et 35% à refuser si leur sœur n'était pas vaccinée ou avec un statut vaccinal incertain (sur un total de 183).

Parmi les principaux motifs en faveur de la vaccination évoqués par les parents avec une intention vaccinale ou hésitants (soit 713), la protection de leur fils contre les cancers liés aux HPV (anus, pénis) est rapportée chez 65% des parents, la protection des garçons aussi bien que les filles chez 36% des parents et la réduction de la transmission des papillomavirus au sein de l'ensemble de la population chez 34% des parents.

Parmi les principaux freins à la vaccination évoqués par les parents refusant la vaccination ou hésitant (soit 547), la crainte des effets secondaires qui pourraient être liés au vaccin est

rapportée par la moitié des parents (57%), suivi de la crainte que la vaccination puisse inciter les adolescents à avoir des rapports sexuels plus précoces, à prendre plus de risques (23%) et enfin 18 % considèrent que le risque de contracter une maladie grave liée aux papillomavirus est moins important pour les garçons.

- Chez les médecins généralistes :

Chez près de 8 sur 10 médecins généralistes (82%), la vaccination contre les papillomavirus est la vaccination la plus difficile à faire accepter par les parents.

Parmi l'ensemble des médecins interrogés (300), 61 % déclarent proposer cette vaccination systématiquement, 30 % la plupart du temps, 6 % parfois et 3% jamais.

Parmi les médecins qui ne proposent pas systématiquement cette vaccination (soit 116 au total), les principales raisons évoquées sont les suivantes : 56% déclarent que cette vaccination est mal perçue par les parents, 54% que ce vaccin n'est pas obligatoire, 33% que cette vaccination est proposée trop jeune, 24% que trop de doses sont nécessaires pour obtenir une protection efficace, 23% Ce vaccin n'a pas démontré son efficacité dans la protection contre les cancers, 21% que ce vaccin induit des effets secondaires et 20% qu'ils ne souhaitent pas aborder les questions de sexualité avec les adolescents et leurs parents.

Si cette vaccination était recommandée aux jeunes garçons dans le calendrier des vaccinations en France, 84 % des 300 médecins interrogés la recommanderaient, 12 % hésiteraient et 4 % ne la recommanderaient pas.

Parmi les médecins qui recommanderaient la vaccination ou seraient hésitant (soit 289 au total), les principales raisons évoquées sont les suivantes : 82 % rapportent que la vaccination des garçons réduit le risque de contamination de leurs futures partenaires en évitant la contamination sexuelle, 49 % que la vaccination protège contre certains cancers anaux et du pénis, 42 % que la vaccination des garçons permettrait de mieux protéger les HSH, 35 % que la vaccination ne doit pas faire de différence entre les deux sexes, 32% que la vaccination des jeunes garçons faciliterait la vaccination des jeunes filles, 30% que la vaccination protège contre les verrues génitales et 24% que la vaccination protège contre les cancers de la tête et du cou.

Parmi les médecins qui ne proposeraient pas la vaccination ou seraient hésitant (soit 47 au total), les freins les plus fréquemment rapportés sont : la vaccination ne se justifie que chez les garçons à risque (65 %), L'impact du vaccin sur la prévention des cancers de la tête et du cou n'est pas démontré (60 %), cette vaccination est mal perçue chez les parents (50 %), le vaccin présente des effets secondaires (45 %), le prix du vaccin (44 %).

Parmi les médecins qui ne proposent pas systématiquement la vaccination aux filles (soit 116 au total), la grande majorité (88 % - dont 39 % avec certitude, et 49% probablement) seraient plus enclin à proposer la vaccination contre les infections à papillomavirus HPV aux filles si celle-ci était recommandée dans le calendrier des vaccinations à l'ensemble des adolescents (filles ou garçons). Seuls, 9 % ne le seraient probablement pas et 3 % le seraient certainement pas.

Enfin, parmi les principaux leviers identifiés comme favorisant le plus la vaccination contre les HPV Papillomavirus en France, les parents citent : Une recommandation de la vaccination de la part de son médecin (Parent)/une vaccination systématiquement abordée par le médecin (MG) dans 46 % des cas, la réception d'un courrier d'information et d'invitation à se rendre chez son médecin dans 40 %, une vaccination recommandée à la fois chez les filles et les garçons dans 39% des cas, un vaccin intégralement remboursé par l'Assurance Maladie dans 39 % et une campagne nationale d'information dans 38% des cas. Les médecins quant à eux rapportent la vaccination recommandée à la fois chez les filles et les garçons dans la grande majorité des cas (68%), puis une campagne nationale d'information (55%) un vaccin intégralement remboursé par l'Assurance Maladie ou une vaccination systématiquement abordée par le médecin (45 %), la réception d'un courrier d'information et d'invitation à se rendre chez son médecin (35%).

L'accès à la vaccination directement chez son médecin est rapporté par 19% des parents et 15% des médecins, une vaccination proposée directement dans les écoles par 17% des parents et 9% des médecins, et une vaccination possible dans les pharmacies par 10% des parents et 3% des médecins.

Tableau 27: Synthèse des études d'acceptabilité menées en France

Auteur, année	Type d'étude	Population (N)	Principaux résultats
Gellenoncourt A, et al. 2014 (204)	Observationnelle monocentrique	328 lycéens masculins âgés de 16 à 18 ans	- 41% des adolescents indécis - 34,4 % acceptent la vaccination - 24 % refusent catégoriquement
Meireles. 2018 (205)	Observationnelle départementale multicentrique	145 collégiens et lycéens	53/145 (soit 36,6%) souhaiteraient se faire vacciner contre le HPV. Plus de 50% étaient indécis.
Eve S et al 2017 (233)	Observationnelle, monocentrique	1155 parents élèves de 6ème de Basse Normandie	78,6% (92 / 117) des parents ayant l'intention de faire vacciner leur fille, feraient vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons 87,0 % (114 / 131) des parents n'ayant pas l'intention de faire vacciner leur fille n'auraient pas non plus l'intention de faire vacciner leur fils si la vaccination était recommandé pour les garçons
Grégoire A. 2018 (206)	Observationnelle départementale multicentrique	127 parents de collégiens et lycéens	48/127 (soit 37,8 %) parents accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus. La majorité des parents (50,4%) étaient indécis.
Moisset, 2018 (235)	Observationnelle multicentrique	177 parents de garçons de 11 à 19 ans	41 % [IC 95 % : 32,6 - 49,5] des parents accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus 12 % [IC 95 % : 6,4 - 17,5] refuseraient 47% [IC 95 % : 38,4 - 55,5] étaient indécis.
Enquête HAS/Inca BVA (236)	Sondage internet	Echantillon représentatif des foyers ayant au moins une fille de 11 à 19 ans et/ou un garçon de 11 à 14 ans	Parmi les parents ayant au moins un garçon âgé de 11 à 14 ans, 42% seraient hésitants à faire vacciner leur(s) fils en cas de recommandation pour les garçons en France, 38% auraient l'intention de le(s) faire vacciner et 20 % refuseraient. Parmi les parents ayant au moins un garçon de 11 à 14 ans et une fille de 11 à 19 ans dans le même foyer, 72% accepterait de vacciner leur garçon, 22% hésiteraient à faire vacciner leur fils et 6% refuseraient dès lors que leur sœur est déjà vaccinée tandis qu'ils seraient 43% à hésiter, 22% à accepter et 35% à refuser si leur sœur n'était pas vaccinée ou avec un statut vaccinal.
Collange et al 2016 (216)	Observationnelle transversale nationale; multicentrique	1712 médecins généralistes	45,6 % des médecins recommandent toujours la vaccination chez les filles ; 26,8 % souvent, 17,1 % la recommandent parfois et 10,5 % des médecins ne la recommandaient jamais
Gontier C 2014 (220)	Observationnelle monocentrique	258 Médecins généralistes	87,3% des médecins étaient prêts à vacciner les hommes.
Enquête HAS/Inca BVA (236)	Sondage internet	Echantillon représentatif de 300 médecins généralistes	84% des médecins recommanderaient la vaccination chez les garçons si elle était intégrée au calendrier vaccinal, 4% ne la recommanderaient pas et 12% sont indécis.

En synthèse

Les études d'acceptabilité identifiées suggèrent que la vaccination contre les HPV des garçons est perçue plutôt favorablement par les parents, les adolescents et les jeunes adultes et très favorablement par les professionnels de santé (médecins généralistes), y compris en France, puisqu'ils la perçoivent comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale. L'acceptabilité des parents pour la vaccination des garçons ne semble donc pas moins bonne que celle chez les filles toutefois, ce serait, en majorité, les parents des jeunes filles déjà vaccinées qui vaccinerait leurs garçons. De plus, les intentions vaccinales sont marquées par une forte proportion de parents indécis (42% dans l'étude HAS/INCa). Cette hésitation vaccinale apparaît associée au manque d'information à propos des HPV mais aussi à la crainte d'effets secondaires perçus comme associés à cette vaccination.
Cette hésitation vaccinale peut nuire à la mise en œuvre réelle de ces intentions de vaccination. Ainsi, convaincre les parents indécis de l'utilité et de la sécurité des vaccins constitue donc l'enjeu majeur pour la mise en œuvre de la politique vaccinale, et pourrait, à cette condition, se traduire par une augmentation de la couverture vaccinale.
L'identification par les parents (39%) et les médecins (45%) du remboursement intégral du vaccin comme un levier pour étendre la couverture vaccinale indique qu'une prise en charge intégrale de la vaccination permettrait également d'aller dans ce sens.
Dans les pays qui ont mis en place la vaccination des garçons, la couverture vaccinale des garçons n'a jamais dépassé celle des jeunes filles (Australie, Italie, Etats-Unis) mais s'en rapproche à distance de la date de son introduction.

3.7 Enjeux éthiques : la question de l'équité de genre

L'analyse de la littérature a mis en évidence qu'une grande partie des enjeux éthiques peuvent être soulevés par la vaccination contre le HPV sont en lien avec la vaccination des mineurs en général, et non liée à la vaccination contre les papillomavirus en particulier.

Ainsi par exemple, certaines études identifient et discutent le consentement parental chez les enfants et adolescents (237-240) ou encore l'obligation vaccinale (241).

Ces enjeux, non spécifiques, ne seront pas traités dans le présent rapport.

1) Prise en compte des enjeux éthiques dans les recommandations internationales

A l'issue de la revue des recommandations internationales identifiées, il est noté que peu de recommandations discutent des enjeux éthiques et les étayent. Aucune revue de la littérature de ces enjeux bien que discutées dans certaines n'a été identifiée.

Le STIKO aborde toutefois ces enjeux et notamment évoque le principe d'équité de genre. Il considère que la vaccination anti-HPV des garçons permet à ces derniers de se protéger au niveau individuel contre les maladies associées aux HPV ciblées par le vaccin indépendamment de la couverture vaccinale des filles. De plus, le STIKO considère que la vaccination des garçons permet de répartir de façon égalitaire la responsabilité des individus des deux sexes pour réduire le fardeau associé aux infections à papillomavirus en Allemagne. De surcroit, il considère que les HSH, population avec un risque accru d'infections par les HPV, ne sont pas protégés par le biais de l'immunité de groupe induite par la vaccination des filles dès lors que les contacts sexuels sont exclusivement ou quasi exclusivement entre hommes. La vaccination des garçons permet aux HSH, de se protéger contre les papillomavirus avant de devenir sexuellement actifs (60).

Le HIQA recommande la vaccination universelle pour des raisons éthiques, en particulier pour éviter la discrimination des garçons (en raison du fardeau des maladies liées à HPV chez l'homme), pour éviter la stigmatisation des filles (il s'agit d'une maladie qui ne touche pas que

les filles et la responsabilisation revient également aux garçons) et pour permettre de protéger les populations vulnérables (en particulier les HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe) (45).

Parmi les arguments ayant conduit à la recommandation d'une vaccination généralisée, le CSS s'appuie sur le respect du principe d'équité entre les deux sexes (35). Le KCE, dans son rapport médico-économique, souligne aux décideurs publics que la décision d'étendre le programme de vaccination aux garçons doit également tenir compte d'importantes questions d'éthique (le fardeau des maladies liées à HPV est en augmentation chez les hommes, en particulier chez les HSH et vacciner tous les garçons avant le début de leur vie sexuelle permet de les protéger tous sans discrimination et sans stigmatisation des choix sexuels), de faisabilité (impact sur l'organisation des services de santé et de l'école) et d'acceptabilité (compte-tenu de la faible couverture vaccinale des filles dans certaines régions) (34).

2) Analyse de la littérature éthique en dehors des recommandations internationales

Les articles discutant des différents enjeux éthiques associés à la vaccination contre les HPV sont présentées ci-après article par article. Les différentes approches éthiques discutées par les auteurs sont ici résumées. Ces articles ne se focalisent pas sur les mêmes enjeux éthiques.

- Article de Zimet (227) :

En supposant une protection de la vaccination contre les cancers ano-génitaux et ORL, les arguments en faveur d'une vaccination non genrée ont été identifiées dans une revue de Zimet et al (242) : 1) le fait que la vaccination des femmes ne permet pas de protéger contre les infections à HPV les hommes qui ont des relations sexuels avec les hommes, 2) le moyen le plus rapide d'atteindre la plus grande protection des femmes contre le cancer du col et ses lésions précancéreuses est de vacciner à la fois les hommes et les femmes, 3) la vaccination des hommes constitue une politique de santé publique plus équitable et qui reconnait que les deux sexes contribue à la transmission de l'infection par les HPV, 4) la vaccination des hommes est plus acceptable que celle des femmes dans certaines cultures ou communautés, 5) les condylomes et les cancers associés aux HPV chez l'homme représentent des pathologies engendrant des couts importants pour la collectivité et générant un fardeau émotionnel et une altération de la qualité de vie, et 6) historiquement l'implémentation de politiques vaccinales fondées sur les groupes à risque est moins efficace et conduit à une certaine confusion de la part du public.

Le principal argument en défaveur de la vaccination des hommes repose sur le rapport coût-efficacité de la vaccination des hommes tel que déterminé par les modèles médico-économiques. (242). Si différentes approches ont été utilisées pour le développement des modèles et différents modèles construit sur des hypothèses très différentes et utilisant des estimations de paramètres très larges, ont pu conduire à des résultats parfois divergents, tous concordent à la conclusion que la vaccination des hommes et des femmes est moins coût-efficace que la vaccination des femmes seules. Il a également un consensus à travers les différents modèles sur le fait que la valeur ajoutée de la vaccination des hommes augmente dès lors que la couverture vaccinale des filles diminue. C'est seulement à taux de couverture faible ou modeste des filles et à la condition de considérer l'ensemble des pathologies associées au HPV, que la vaccination des hommes peut être considérée comme coût-efficace. Ainsi, dans les pays qui n'ont pas introduit la vaccination obligatoire pour l'entrée dans l'enseignement, et où les taux de couverture sont faibles, la vaccination des hommes permet d'obtenir des bénéfices en santé à la fois chez les garçons et chez les filles. Dans les pays en voie de développement la vaccination non genrée est toutefois jugée prohibitive d'un point de vue économique et dans les pays à faible ressources, il est préférable de diriger ces ressources pour la vaccination des filles plutôt que des garçons.

Par ailleurs, l'accès au vaccin en dehors des approches de vaccination en milieu scolaire est un enjeu pour la vaccination des garçons. En effet, il apparaît que les garçons qui progressent

dans l'adolescence ont un recours aux soins moins fréquent que les adolescentes qui consultent notamment dans le cadre des besoins liées à la contraception, ce qui diminue d'autant les opportunités de vaccination. La vaccination complète des garçons par un schéma à 3 doses (c'est-à-dire nécessitant 3 visites) est donc un vrai challenge (242) .

- Navarro-Illano (243) :

Navarro-Illano et al (243) ont publié une revue synthétisant les débats éthiques associés à la mise en place d'un programme de vaccination universelle contre les papillomavirus chez les femmes (adolescentes et jeunes adultes) en Espagne en 2014. Parmi les problématiques soulevées, figuraient la question de la vaccination chez les individus abstinents (que ce soit liée à une éducation religieuse ou simplement par choix personnel) ou encore la question du rôle que jouerait la vaccination sur le début de l'activité sexuelle avec le risque que la vaccination faciliterait le début des relations sexuelles à un âge plus précoce et augmenterait ainsi le risque d'infections sexuellement transmissibles ou encore la question du droit inaliénable des parents de décider de l'éducation sexuelle de leurs enfants et du droit de faire ou non vacciner leurs enfants.

- Lyuten (244) :

La question de l'éthique sexuelle de la vaccination contre les HPV a été traitée par Lyuten et al (244). L'auteur y décrit un cadre éthique pour évaluer les programmes de vaccination ciblés et l'applique au cas particulier de la vaccination contre les HPV. La vaccination ciblée des personnes à risque accru de contracter ou transmettre la maladie peut être une stratégie permettant de protéger l'ensemble de la population. Ainsi des travaux ont montré à la fois les bénéfices économiques et de santé publique de proposer des programmes de vaccination ciblés sur des groupes spécifiques selon leur âge, leur profession, leurs activités sexuelles, leur religion ou leur appartenance ethnique. Les programmes de vaccination ciblés doivent cependant mettre en balance la valeur accordée à l'efficience et les considérations de justice, de non-discrimination, de vie privée et de non-stigmatisation. L'auteur discute ainsi, dans ce cadre éthique, ces différentes considérations qui vont clairement dans des directions différentes.

Une façon de considérer un investissement de ressources publiques comme juste est qu'il permette d'égaliser les chances et d'améliorer les conditions des groupes les plus défavorisés de la société. En particulier, lorsque les vaccins sont chers, il peut être défendu sur un principe de justice de s'assurer que l'immunité conférée par la vaccination profite à toute la société au lieu d'accroître encore les inégalités sociales existantes en matière de santé. Pour ce faire, l'auteur évoque différents principes à interroger dans l'élaboration d'une politique publique telle qu'une politique vaccinale : le principe de non-discrimination, le respect de la vie privée et la non-stigmatisation et les développent ci-après.

Ainsi, un programme de vaccination devrait répondre au principe de non-discrimination. La discrimination ou les formes illégitimes, injustes ou préjudiciables formes de discrimination, peut être définie comme la différenciation d'individus selon des caractéristiques non pertinentes. De ce point de vue, pour qu'une caractéristique distinguant les individus soit un fondement accepté d'une politique publique, celle-ci doit être dument étayée par une évidence scientifique suffisante justifiant de sa pertinence. Pour que cette politique ne soit pas discriminatoire, ou perçue comme tel, la caractéristique doit être pertinente au niveau individuel et pas seulement au niveau d'un groupe d'individus.

Le respect de la vie privée est également à prendre en considération. La restriction de politiques publiques à des groupes d'individus selon leur activité sexuelle par exemple peut à cet égard conduire à une violation de la vie privée.

La non-stigmatisation : les groupes qui jouent un rôle clé dans la transmission des virus sont souvent des groupes qui ont déjà une image négative aux yeux du public : les homosexuels, les travailleurs du sexe, les immigrés, les usagers de drogue, les sans domicile fixe, etc…

Selon l'auteur, les bénéfices attendus d'une politique doivent alors être pondérés par les effets négatifs y compris de stigmatisation.

L'auteur décline ce cadre général éthique spécifiquement à la vaccination contre les HPV : le principal argument pour restreindre la vaccination aux filles est fondé sur des considérations d'efficience. Si la vaccination des filles se justifient d'un point de vue médical et économique, il existe un risque de véhiculer le message que les maladies associées aux HPV touchent uniquement les filles, que les filles sont plus sujettes à des comportements de promiscuité et que les filles sont responsables de la transmission des virus HPV. Ces croyances peuvent avoir des effets de stigmatisation. Par ailleurs, même si le fardeau associé aux HPV est mieux documenté et supérieur chez les filles, les infections associées aux HPV peuvent causées certains cancers chez les garçons alors même que les cancers du pénis ou oropharyngés ne sont pas dépistés contrairement au cancer du col chez les femmes.

Une autre question soulevée par l'auteur est celle de la justice sociale du programme de vaccination et de la capacité du programme à cibler les personnes les plus défavorisées. Un programme de vaccination universelle n'attend pas forcément cet objectif, se pose alors la question de l'accès équitable à la vaccination quel que soit le niveau socio-économique. Par exemple, les femmes les plus défavorisées ont moins de chance d'être vaccinée et elles ont aussi moins de chance de se voir dépister. L'implémentation de programme plus inclusif pour les garçons et les filles permet cependant de couvrir une plus grande part de la population et ainsi de réduire la circulation et la transmission des virus. Cela éviterait que les inégalités en matière de santé entre les groupes socio-économiques ne s'aggravent.

Le poids à accorder aux principes de justice, de non-stigmatisation et de non-discrimination dépend de l'attitude de la société envers ces principes. La question de si ces principes l'emportent sur les principes de bénéfices économiques et de santé publique reste une question ouverte selon l'auteur. Par ailleurs, il questionne l'obligation morale des garçons à accepter la vaccination contre les HPV.

Puisque les hommes sont infectés par les HPV et participent à la diffusion des virus, il est légitime, d''un point de vue d'égalité de genre, d'offrir aux hommes le droit d'être vacciner autant que les femmes. Ils partagent donc une responsabilité commune dans la prévention des infections aux HPV qui sont des infections sexuellement transmissibles. La vaccination des hommes permettrait aux femmes de ne pas porter seules la responsabilité de la prévention, et offrirait aux deux sexes un droit équivalent d'accès à la protection vaccinale.

- Velan et al (245) :

La question de la « désexualisation » de la vaccination comme un moyen d'augmenter la couverture vaccinale a aussi été discutée par Velan et al (245). Ainsi cet article va plus loin en questionnant l'impact d'une désexualisation (qui passe par une universalisation mais pas seulement). La désexualisation vise à détacher la vaccination des âges « sexualisés » de l'adolescence et de l'âge adulte c'est-à-dire à favoriser une communication fondée non sur le mode de contamination sexuelle mais plutôt sur les conséquences de l'infection, comme cela a pu être considéré pour le virus de l'hépatite B par exemple qui d'une vaccination des groupes à risques seulement (usagers de drogues, personnes avec partenaires multiples, etc…) s'est vue généralisée à l'ensemble des nourrissons. Ce choix peut être motivé par les décideurs publics dans le but d'éviter de stigmatiser certains groupes à risque, ou pour dépasser les obstacles des parents ou de certaines communautés culturelles à la vaccination qui pensent que la vaccination contre les HPV favorise la promiscuité, ou encore que la prévention des IST ne concerne pas leurs enfants ou encore de personnes qui ne sont pas à l'aise avec le fait de parler de la sexualité de leur enfant. Eloigner l'âge de la vaccination de l'âge du début de l'activité sexuelle en vaccinant dès 9 ans par exemple peut se percevoir comme un moyen de désexualiser la vaccination. L'auteur discute l'impact potentiel de la désexualisation sur la couverture vaccinale selon différentes perspectives religieuses ou socio-culturelles ou encore déontologiques. D'un point de vue théologique, la désexualisation conduirait à favoriser la vaccination auprès des parents conservateurs ou religieux mais

également à défavoriser la vaccination auprès des parents plus libéraux qui utiliseraient la vaccination comme un moyen d'aborder la sexualité avec leur enfant. La balance entre ces deux tendances n'est cependant pas quantifiée. D'un point déontologique, la désexualisation de la vaccination implique une forme de dissimulation et de manque de transparence voire même de désinformation qui peut être perçue comme une forme de conspirationnisme de l'Etat. Or le devoir de transparence de l'Etat est très lié au droit des individus d'être autonome et de prendre des décisions éclairées pour leur propre santé, ce qui pour la vaccination HPV pose également la question de la décision parentale. La désexualisation conduit également à l'équité dans la façon dont différents groupes de personnes perçoivent le programme vaccinal et y adhère. Cet argument peut être valide dans les discussions sur l'injustice sociale. A ce questionnement éthique s'ajoute des considérations socio-politiques difficiles à unifier au sein des sociétés multiculturelles modernes.

- Dans les études d'acceptabilité du vaccin

Dans les études d'acceptabilité du vaccin, l'argument de l'égalité des genres dans la santé est souvent mis en avant (183). Les parents sont en faveur d'une vaccination sans distinction de genre arguant que les deux sexes doivent être équitablement responsables dans la prévention des infections sexuellement transmissibles (228, 229).

Tableau 28 : Synthèse des arguments éthiques selon les perspectives (filles, garçons, HSH, sociétale)

Point de vue	En faveur de l'universalisation				En défaveur de l'universalisation			
	Bienfaisance	Non malfaisance	Autonomie	Justice	Bienfaisance	Non malfaisance	Autonomie	Justice
Filles/femmes	Améliorer leur protection	Éviter le risque de non discrimination		Equité dans la responsabilisation des transmissions des maladies				
Garçons	Protection individuelle contre les risques associés au HPV Réduction du fardeau de la maladie associée aux condylomes (qualité de vie)			Equité dans la responsabilisation des transmissions des maladies				
HSH	Permet de bénéficier d'une immunité dont ils ne bénéficient pas par l'immunité de groupe si réservé aux filles	Evite le risque de stigmatisation d'un ciblage Respect de la vie privée			Ciblage pour une protection individuelle			

Point de vue	En faveur de l'universalisation				En défaveur de l'universalisation			
	Bienfaisance	Non malfaisance	Autonomie	Justice	Bienfaisance	Non malfaisance	Autonomie	Justice
Sociétal	Favorise l'immunité de groupe si vaccin mieux accepte chez les hommes Entre dans une perspective de désexualisation dont l'impact sur la couverture est incertain	Ciblage : risque de confusion et perception négative de la vaccination		Réduction du coût social de la PeC des condylomes	Bénéfices dépendant de la couverture : garçon moins suivi que les filles. Entre dans une perspective de désexualisation dont l'impact sur la couverture est incertain	Arguments valables avec ou sans universalisation mais perçu avec plus d'acuité si universalisation : impact de la vaccination sur l'avancement de la vie sexuelle et l'effet sur la transmission d'autres maladies sexuellement transmissible.	Arguments valables avec ou sans universalisation mais perçu avec plus d'acuité si universalisation : adéquation avec le choix de l'abstinence sexuelle. Entre dans une perspective de désexualisation pouvant conduire à un manque de transparence sur les choix et enjeux de la vaccination.	Universalisation non nécessairement coût efficace ou seulement si taux de couverture des filles très bas. N'améliore pas nécessairement la réduction des inégalités d'accès à la vaccination

3) Analyse des arguments et synthèses

En définitive, un désaccord raisonnable peut être mis en évidence à partir des différents arguments éthiques identifiés dans la littérature.

En termes de justice, le désaccord porte sur le fait de savoir s'il est préférable de valoriser l'équité dans la responsabilité de la transmission (vaccination pour tous) ou l'équité dans la distribution des bénéfices (pouvant s'interpréter comme favorable ou non à la vaccination pour tous).

En effet, en termes de bénéfices attendus, , le fardeau attribuable aux hommes hétérosexuels est bien moindre que celui des femmes et des HS qui continuent aujourd'hui de payer le plus lourd tribut des infections à papillomavirus, ce qui justifie d'un point de vue de l'équité les recommandations actuelles.

Par ailleurs, plusieurs arguments en termes de bienfaisance sont à considérer en fonction de la couverture vaccinale attendue chez les hommes en général dont l'acceptabilité n'est pas garantie. L'immunité de groupe sera augmentée seulement si la couverture vaccinale est sensible chez les garçons et la protection des HSH s'ils se vaccinent davantage dans le cadre d'une politique vaccinale plus large. Si le fait de cibler la vaccination aux seuls garçons HSH peut pallier aux risques de les exclure des bénéfices attendus de l'immunité de groupe à travers la seule vaccination des filles, il n'en demeure pas moins que cela ne lève pas les arguments qui font échos aux risques de stigmatisation et que la stratégie de vacciner uniquement les HSH est confrontée à des difficultés dans sa mise en œuvre.

En effet, les préférences sexuelles ne sont pas révélées à l'âge où la vaccination est la plus efficace et avant l'exposition au risque. De plus, cette stratégie est confrontée à une difficulté d'accès à la vaccination HPV pour les HSH qui reste limité dans les Cegidd et les centres de vaccination. Les CeGIDD ne sont pas fréquentés par l'ensemble des HSH, et les recommandations vaccinales vers les HSH sont peu connues par les médecins généralistes[3] qui ne recommandent ainsi pas la vaccination HPV à leurs patients qui auraient partagé avec eux leur orientation sexuelle et ne les orientent donc pas vers un CeGIDD pour la vaccination.

De plus, une enquête réalisée auprès de 26 CeGIDD en France a montré une inégalité des pratiques entre CeGIDD en termes de vaccination HPV : 11 centres (42,3%) ne proposaient pas la vaccination HPV, 9 centres (34,6%) la proposaient et vaccinaient sur place et 6 centres (23,0%) orientés les HSH vers des cabinets de ville ou des centres de vaccination (246).

Une vaccination HPV généralisée instaurée avant l'adolescence aurait donc l'avantage de permettre de protéger les individus des deux sexes, y compris les HSH ou futurs HSH, avant qu'ils n'aient débuté leur sexualité.

Le bénéfice du vaccin est clairement plus limité chez les hommes hétérosexuels. Certains arguments avancés tel que l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers de l'oropharynx ne peuvent être clairement étayés à l'heure actuelle. In fine, il semble que la principale question éthique soit de savoir quelle stratégie vaccinale est susceptible d'améliorer la meilleure couverture vaccinale des femmes et des HSH. De ce point de vue, d'autres enjeux éthiques sont associés à la vaccination contre les HPV et en particulier les enjeux liés à l'équité ou la justice sociale (247, 248).

- Quelle stratégie pour réduire les inégalités d'accès à la vaccination ?

Des disparités fortes de prévention en matière du cancer du col sont retrouvées. Les femmes avec niveau de ressources bas sont plus à risque de développer un cancer par manque de suivi gynécologique et d'actions de prévention et de dépistage du cancer du col. La HAS et l'Inca dans leur rapports sur le dépistage avaient tous deux identifier les principaux facteurs de non-participation au dépistage du cancer du col : en particulier pour les femmes éloignées du système de santé et/ou vulnérables dans une situation économique et/ou sociale défavorable, bénéficiaires de la CMU-c ;

[3] Enquête réalisée auprès de 391 médecins généralistes des Pays de la Loire : 8 médecins sur 10 ne savaient pas qu'il existait des recommandations vaccinales particulières pour les HSH

résidant dans des IRIS défavorisés ; migrantes ou d'origine immigrée ; en situation irrégulière ; en situation de prostitution ; détenues (249, 250).

Par ailleurs, l'analyse des déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin à partir de l'analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS) menée en 2012, a mis en évidence une association entre le taux de couverture vaccinale HPV et les indicateurs de niveau socio-économique (251). Les jeunes filles ne disposant pas d'une couverture complémentaire maladie privée et appartenant aux ménages aux plus bas revenus (500 €/unité de consommation) avaient une probabilité bien moins importante d'être vaccinées par 3 doses de vaccin HPV (rapports de prévalence de 0,48 et 0,33, respectivement) comparées aux jeunes filles appartenant aux ménages disposant d'une couverture complémentaire maladie privée et ayant les revenus les plus élevés (7 600 €/unité de consommation).

Ainsi, les profils socioéconomiques des filles non vaccinés et des femmes non dépistées se recoupaient (251). Les jeunes femmes appartenant à des milieux défavorisés cumulent le risque de ne bénéficier d'aucune des deux mesures de prévention du cancer du col de l'utérus au cours de leur vie.

Ces éléments posent, de la même façon que chez les HSH, la question de l'équité d'accès à la vaccination et l'universalité de la vaccination, sans mesure spécifique à destination de ces populations, n'y répondra pas. D'autres mesures méritent donc d'être discutées.

Une étude récente menée en Suède indique que dix ans après son introduction, l'équité dans l'utilisation du vaccin contre les HPV n'est toujours pas atteinte, notamment pour les groupes les plus exposés au cancer du col de l'utérus (252). En effet en Suède, trois modes d'administration du vaccin sont en vigueur depuis mai 2007. Dans une étude, Wang et al ont évalué le taux de couverture vaccinale des jeunes filles selon le pays de naissance des parents et les caractéristiques socioéconomiques, stratifié selon le mode d'accès à la vaccination. A partir d'une cohorte nationale comprenant 689 676 filles nées entre 1990 et 2003, le taux de couverture vaccinal à au moins une dose a atteint un maximum de 37 %, 48 % et 79 % selon que la vaccination était respectivement opportuniste et subventionnée, gratuite en dehors de l'école (programme de rattrapage) ou gratuite dans les écoles (en un temps plus court). Dans la vaccination subventionnée (avec une part à la charge du patient), le fait d'avoir une mère née en dehors de la Suède, ayant un faible niveau d'éducation et un faible revenu dans le foyer était fortement associé à une couverture vaccinale plus faible (HR = 0,49 [IC 95% : 0,48-0,50], 0,32 [IC 95% : 0,31-0,33], 0,53 [IC 95% : 0,52-0,54, respectivement). Les associations ont été partiellement réduites dans le rattrapage en dehors de l'école et fortement réduites dans la vaccination en milieu scolaire (HR = 0,82 [IC 95 %: 0,81-0,83], 0,92 [IC 95 %: 0,91-0,94], 0,87 [IC 95 %: 0,85-0,88], respectivement). La vaccination gratuite contre les HPV en milieu scolaire a conduit au taux de couverture le plus élevé et à une réduction des disparités de couverture selon le pays de naissance ou l'origine socioéconomique des parents. Ce mode d'administration semble être le plus efficace et le plus équitable pour atteindre une couverture vaccinale élevée de la population, y compris les groupes à haut risque de cancer du col de l'utérus.

3.7.1 Actions d'amélioration de la couverture vaccinale anti-HPV en France : leviers possibles

Les principaux freins à la mise en œuvre d'une politique de vaccination anti-HPV efficace ont été décrits dans le rapport Aviesan ITMO mars 2018. La vaccination contre le papillomavirus en France. Etat des lieux des connaissances et des actions d'amélioration de la couverture vaccinale dans le cadre de l'action 1.2.5 du Plan Cancer 2014-2019.

Il existe plusieurs freins agissant sur les actions d'amélioration de la couverture vaccinale : des freins intrinsèques au vaccin anti-HPV (comme sa protection partielle contre le cancer), la confusion avec d'autres moyens de lutte contre le cancer du col de l'utérus ou des IST, ainsi que sa population cible jeune et dans la préadolescence.

L'action sur le terrain n'est pas toujours en accord avec la volonté politique. On note un faible financement et le maintien du statut recommandé pour le vaccin anti-HPV.

La multiplicité des acteurs et des niveaux d'action de la politique vaccinale entraine un manque de coordination et d'information.

Le manque de professionnels de santé et de mobilisation des acteurs sur le terrain peut avoir raison de l'efficacité d'une action mise en place.

Dans une méta-revue systématique recensant 11 revues systématiques portant sur les interventions ayant pour objectif l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV ou la diminution de l'hésitation vaccinale (253), 39 types d'interventions ont été identifiées classées en quatre catégories d'actions différentes :

- des actions sur les connaissances : stratégies visant à diffuser de l'information et des connaissances à propos des HPV, des maladies ou encore de la vaccination anti-HPV auprès des adolescents, des parents et des professionnels de santé. Elles ne ciblent ni le processus de décision ni l'environnement social.
- des actions sur le comportement : les stratégies visant à fournir des moyens et des compétences pour faciliter le choix éclairé. Cela comprend par exemple les supports de décision ou les systèmes de rappel à destination des professionnels de santé, des parents ou des adolescents.
- des actions sur l'environnement : stratégies visant à modifier l'environnement social des individus, à améliorer l'accessibilité au vaccin, ou encore à modifier le cadre légal ou réglementaire, pour faciliter la vaccination.
- et des actions combinant au moins deux stratégies issues de catégories différentes.

Parmi les 3 types d'intervention ayant une action sur les connaissances, des campagnes d'information et de sensibilisation par les médias (n=1) et la diffusion de supports d'information (n=2) sont rapportées. Parmi les 21 types d'intervention ayant une action sur les comportements, on peut distinguer les stratégies utilisant les e-technologies (n=2), la formation des professionnels de santé (n=2), les interventions d'éducation à l'école (n=1) ou en dehors (n=4), les systèmes de rappels (par téléphone, messages, courriers etc.) (n=10) ou une combinaison d'intervention (n=2). Les 6 types d'intervention ayant une action sur l'environnement incluent des stratégies visant à améliorer l'accessibilité financière ou spatiale du vaccin (n=4), notamment en vaccinant directement à l'école, ou à mettre en place des prérequis réglementaire pour accéder aux établissements scolaires (n=2).

Enfin, 9 types d'intervention combinent des stratégies multiples : il peut s'agir d'une combinaison d'actions sur les connaissances et le comportement (n=4), d'une combinaison d'actions sur les connaissances et l'environnement (n=1), d'une combinaison d'actions sur le comportement et l'environnement (n=1), ou encore d'une combinaison d'actions sur ces trois catégories (n=3).

Parmi les revues identifiées, 7 concluent qu'une stratégie globale multi-composantes et multi-cibles obtient les meilleurs résultats sur la couverture vaccinale (254-260).

Si les principaux freins à la vaccination contre les HPV concernent le manque d'informations sur la maladie et le vaccin, la crainte d'effets secondaires et le manque de confiance concernant l'innocuité des vaccins, les interventions agissant uniquement sur les connaissances incluses dans la revue ne démontrent qu'une efficacité variable (augmentation de la couverture vaccinale pas toujours significative en fonction des interventions) qui, par ailleurs, ne semble pas perdurer au-delà de l'intervention. De plus, si les intentions de se faire vacciner augmentent directement après l'intervention, la couverture vaccinale, elle, évolue peu (261-263). En outre, un changement d'attitude ou d'opinion n'entraîne pas immédiatement une modification significative de la couverture vaccinale (264).

Les interventions mettant en place un système de rappels sont les plus représentées parmi les interventions recensées. Elles montrent des efficacités plus ou moins importantes en fonction des caractéristiques propres à chaque étude (support des rappels, contenu des messages, durée de

l'intervention), mais sont en grande majorité efficaces sur toutes les populations, tous les âges et toutes les catégories-socio-professionnelles (255).

Améliorer l'accessibilité et en particulier mettre en place des programmes de vaccination à l'école, augmente le plus souvent la couverture vaccinale et diminue les inégalités sociales en atteignant une plus large population (254, 256, 257, 259, 262, 265).

En Europe, les pays ayant mis en place un programme de vaccination scolaire atteignent les meilleurs niveaux de couverture vaccinale [4]. En revanche, certaines barrières entravent la faisabilité de ces programmes, en particulier des difficultés logistiques et une faible acceptation de certains parents (266).

Les interventions ciblant les professionnels de santé, et surtout les médecins généralistes, sont souvent très efficaces pour agir sur la couverture vaccinale de leur patientèle, en particulier lorsqu'elles sont combinées à des interventions ciblant la population à vacciner (256, 262).

Cette méta-revue, bien que limitée par la qualité et le design des études incluses dans les 11 revues systématiques et par l'hétérogénéité des études incluant un objectif quantitatif, elle interroge sur les mesures qu'il pourrait être pertinent de mettre en œuvre et de transposer dans le contexte français dans le cadre d'une politique volontariste de vaccination contre les papillomavirus en France.

4. Recommandations

1) La vaccination des jeunes filles : principaux constats après 10 ans de recommandation vaccinale

En France, la politique vaccinale faisant suite aux recommandations établies en matière de vaccination contre les HPV a été ciblée initialement à partir de 2007 sur la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses induites par les papillomavirus chez les femmes au niveau du col de l'utérus. Ce cancer touche en France environ 3000 nouvelles femmes chaque année et conduit à près de 1000 décès par an.

La vaccination des jeunes filles de 11 à 14 ans (et de 15 à 19 ans révolus dans le cadre du rattrapage) associée au dépistage du cancer du col de l'utérus des femmes de 25 à 65 ans constituent des outils efficaces et complémentaires pour lutter contre ce cancer.

Depuis 10 ans, les recommandations vaccinales ont évolué pour prendre en compte les nouvelles connaissances scientifiques sur les vaccins : extension des indications d'AMM dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve, du vagin et de l'anus, simplification du schéma vaccinal désormais à 2 doses ou encore abaissement de l'âge de la vaccination de 14 ans à 11-14 ans pour favoriser sa mise en œuvre lors de la visite des rappels de DTP (diphtérie tétanos polio) à 11-13 ans.

A la suite de l'introduction de la vaccination, la couverture vaccinale a lentement augmenté et a atteint 25% en 2011 pour le schéma complet chez les filles âgées de 16 ans. Elle a ensuite fortement diminué pour atteindre 13% en 2015, conséquence des doutes sur la sécurité du vaccin à la suite de la notification de cas de maladies auto-immunes (MAI) rapportés chez les jeunes filles après vaccination. Depuis 2015, elle augmente à nouveau mais de façon très progressive et a atteint 24% pour 2 doses en 2018 chez les jeunes filles nées en 2002 et ayant reçu 2 doses avant l'âge de 16 ans.

Par ailleurs, la prévention des cancers du col de l'utérus, tant dans le dépistage que pour la vaccination, est marquée par de fortes inégalités socio-économiques. Ainsi, les femmes les plus socialement défavorisées sont les plus à risque d'échapper aux deux moyens de prévention de ce cancer.

Le constat est aujourd'hui préoccupant d'un point de vue de santé publique. La couverture vaccinale reste très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019.

Si cet objectif de 60% de couverture vaccinale avait été atteint et se poursuivait pendant soixante-dix ans, la vaccination des filles seules aurait permis d'éviter à long terme entre 76% et 100% des infections à HPV causées par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent (selon le génotype) chez les filles et entre 60% et 100% des infections chez les garçons hétérosexuels selon une modélisation réalisée à partir des données internationales. L'utilisation d'hypothèses plus conservatrices quant à l'efficacité de la vaccination et à la durée de la protection pourrait ne pas entraîner l'élimination de certains génotypes, mais une couverture vaccinale élevée, semblable à celle d'autres pays, réduirait considérablement le fardeau de l'infection à HPV sur le long terme.

L'échec de la politique actuelle apparaît multifactorielle : un manque de connaissances de la population générale sur les infections à papillomavirus et leurs conséquences, ainsi que sur l'existence de recommandation de vaccination chez les filles, la médiatisation de possibles cas d'évènements indésirables graves suspectés d'être attribués au vaccin, l'absence de programme national de vaccination pour une cible d'âge difficile à atteindre, une vaccination faisant référence à la vie sexuelle des jeunes filles avant même son début, des médecins insuffisamment formés confrontés à des parents hésitants et inquiets de la sécurité des vaccins, des campagnes de dénigrement sur l'efficacité de cette vaccination y compris par des médecins.

Si la sécurité des vaccins a donné lieu à plusieurs polémiques, la large utilisation de ces vaccins au niveau international ainsi que les études menées dans de nombreux pays ont confirmé le profil de sécurité des vaccins anti-HPV. La typologie des effets indésirables post-vaccinaux les plus fréquemment observés est conforme à celle décrite dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces vaccins au moment de leur mise sur le marché en France. Des syndromes douloureux régionaux complexes et des syndromes de tachycardie posturale orthostatique ont été rapportés essentiellement à l'étranger sans qu'un lien avec la vaccination n'ait été établi. En France, une étude menée sur près de 2 millions de jeunes filles à partir des données de l'Assurance-Maladie a confirmé que ces vaccins n'entrainaient pas de surrisque de MAI et de sclérose en plaque. Les signaux identifiés dans cette étude, tels que le risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ont été investigués et n'ont pas été corroborés par les études comparables menées dans plusieurs pays.

Pourtant, malgré l'absence de liens démontrés entre ces évènements indésirables et la vaccination, les enquêtes d'acceptabilité menées en France reflètent clairement qu'un des principaux freins à la vaccination demeure la crainte des effets indésirables graves perçus comme associés aux vaccins anti-HPV.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs pays ont mis en place avec succès une politique vaccinale volontariste qui leur a permis d'atteindre très rapidement des couvertures vaccinales supérieures à 80% chez les jeunes filles, en favorisant notamment la vaccination en milieu scolaire, l'accessibilité du vaccin dans des centres de vaccination ou de santé publique, ou encore la gratuité de cette vaccination. Même si le recul reste encore insuffisant pour estimer l'impact de la vaccination sur l'incidence des cancers HPV-induits, ces pays perçoivent déjà les bénéfices de leur politique vaccinale avec une réduction marquée des infections liées au HPV, des verrues anogénitales chez les femmes et chez les hommes (non ciblés initialement par la vaccination) et des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

2) La vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) : principaux constats après 3 ans de recommandation vaccinale

La vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) qui constituent une population particulièrement à risque d'infections HPV, de condylomes et de cancers de l'anus induits par les papillomavirus, est recommandée depuis 2016.

Selon des enquêtes réalisées en 2019 à partir de questionnaires en ligne auprès de HSH fréquentant des sites de rencontre et d'information gays, la couverture vaccinale des HSH en France serait comprise entre 15 et 18% parmi ceux en âge d'être vaccinés. S'il est établi que les stratégies vaccinales ciblées uniquement sur les personnes à risque d'infection sont moins efficaces que les stratégies vaccinales universelles, la vaccination contre les HPV des HSH est également confrontée à de nombreuses difficultés dans sa mise en œuvre. D'autres études ont ainsi permis d'identifier des barrières liées à l'âge auquel la vaccination anti-HPV est recommandée (orientation sexuelle non identifiée ou non dévoilée ou difficile à accepter pour un jeune garçon), difficulté pour vacciner les jeunes HSH en amont du début de leur activité sexuelle, difficultés d'accès à cette vaccination sans stigmatisation de l'orientation sexuelle). En l'absence de ressources financières allouées pour accompagner la recommandation de 2016, l'activité de vaccination dans les CEGIDD apparaît très faible en lien avec la disponibilité insuffisante des vaccins contre les HPV dans ces centres qui accueillent majoritairement des individus actifs sexuellement.

3) Éléments considérés dans l'évaluation d'une recommandation universelle de vaccination HPV pour les filles et les garçons

La France n'a pas mis en œuvre de programmes de vaccination efficaces lui permettant d'atteindre les objectifs de couverture vaccinale qu'elle s'est fixée depuis 10 ans tant chez les jeunes filles que

chez les HSH. Au vu de ces constats, il apparaît désormais nécessaire de réviser la politique vaccinale actuelle.

Aussi, la HAS considère que les données acquises sur le fardeau de maladies induites par les papillomavirus, la fréquence élevée des condylomes qui peuvent altérer négativement la qualité de vie et dont la prise en charge est particulièrement douloureuse, la progression de l'incidence de certains cancers dans la population suggérant une augmentation de l'exposition aux HPV, l'absence de programme de dépistage pour certains cancers HPV-induits comme les cancers de l'anus et l'impact positif de la vaccination sur les verrues anogénitales et les lésions précancéreuses constaté dans les pays ayant atteint une couverture vaccinale importante sont de nature à confirmer l'importance majeure de la vaccination contre les HPV pour agir sur la prévention du cancer du col de l'utérus, des lésions précancéreuses et cancéreuses de la sphère urogénitales et anales et des verrues anogénitales.

Les femmes et les HSH continuent de payer le plus lourd tribut des infections à HPV, ce qui avait justifié les recommandations antérieures. Si le fardeau lié aux papillomavirus reste majoritairement porté par les femmes avec environ 4580 nouveaux cas de cancers par an (col de l'utérus, vulve, vagin, anus et oropharynx), les hommes sont eux aussi touchés par les infections HPV et leurs conséquences. Un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme (anus, pénis et plus fréquemment oropharynx), soit environ 1750 nouveaux cas par an en France. De plus, les condylomes anogénitaux sont très fréquents chez l'homme et chez la femme (environ 100 000 individus touchés chaque année).

L'efficacité des vaccins Gardasil et Gardasil 9 est démontrée dans la prévention des condylomes anogénitaux et des lésions précancéreuses et cancéreuses de l'anus chez l'homme avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez les filles. En revanche, pour les autres cancers comme les cancers de l'oropharynx pour lesquels il n'existe pas de lésions précancéreuses, le recul reste insuffisant pour évaluer l'efficacité des vaccins anti-HPV. Néanmoins, si l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers de l'oropharynx reste à démontrer, les premières données disponibles (efficacité du vaccin observée contre le portage au niveau de l'oropharynx, impact de la vaccination observé sur la prévalence des virus HPV dans les prélèvements oraux), sans constituer des preuves, sont en faveur d'une possible efficacité.

La vaccination des garçons permettrait ainsi de réduire le fardeau des infections HPV chez l'homme, d'autant plus que la vaccination des jeunes filles, au taux de couverture actuel, ne permet pas de protéger indirectement les jeunes garçons et les hommes hétérosexuels comme le prévoyait le programme vaccinal actuel. D'un point de vue éthique, la vaccination des garçons est un élément qui contribue à réduire les inégalités hommes-femmes en matière de prévention en santé, en permettant aux jeunes garçons de participer à la baisse globale de la transmission des papillomavirus. Par ailleurs, les HSH ne peuvent bénéficier de l'immunité de groupe résultant de la seule vaccination des jeunes filles et sont à ce jour insuffisamment vaccinés.

L'efficience de la vaccination des garçons doit également être considérée. Si un modèle dynamique simulant la transmission des HPV adapté au contexte français aurait été le plus pertinent, son développement est complexe et aurait nécessité un an de travaux supplémentaire, ce qui était incompatible avec les délais d'évaluation souhaités par le Ministère chargé de la santé. Néanmoins, une revue médico-économique de la littérature a pu être réalisée dans le cadre de la recommandation. Si les études médico-économiques confirment que la vaccination des garçons n'apparaît pas coût-efficace dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée, les couvertures vaccinales inférieures à 30% constatées en France favorisent un meilleur ratio coût-efficacité de cette vaccination. Les modèles internationaux simulant une couverture vaccinale basse semblent indiquer que le ratio coût-efficacité pourrait être favorable dans les conditions suivantes : une couverture vaccinale des garçons égale à celle des filles, des lésions cancéreuses de l'oropharynx évitées par le vaccin et une durée de protection contre l'infection conférée par le vaccin tout au long de la vie. En l'absence de modèle spécifique adapté à la situation française et fondé sur des hypothèses conservatrices et conformes aux éléments de preuve disponibles, la question du ratio coût-efficacité de la vaccination des filles et des garçons en France reste cependant à évaluer. Toutefois, pour favoriser l'efficience

de cette stratégie, une révision du prix actuel du vaccin serait opportune. Les résultats des modèles d'efficience internationaux montrent que le coût du vaccin est un déterminant important du ratio coût-efficacité du programme de vaccination, et les réductions du prix du vaccin dans les modèles ont donné des résultats plus favorables.

Aux Etats-Unis où la vaccination universelle a été mise en place dès 2011, l'élargissement de la vaccination aux garçons n'a pas impacté significativement la couverture vaccinale des filles et la couverture vaccinale des garçons est restée à ce jour inférieure à celle des filles. Dans les autres pays ayant introduit la vaccination des garçons et où la couverture vaccinale est faible chez les filles, le recul est encore insuffisant pour évaluer l'impact sur la couverture vaccinale des filles de l'extension de la vaccination aux garçons. Ainsi, même si la vaccination universelle est perçue comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale dans une enquête menée chez les professionnels de santé, il n'est pas démontré que, dans les conditions actuelles de vaccination en France, le seul élargissement de la recommandation vaccinale aux garçons permette d'accroître la couverture vaccinale des jeunes filles.

Selon une étude HAS/INCa menée en France auprès d'un échantillon représentatif de parents de jeunes garçons et/ou filles et de professionnels de santé, la recommandation élargie aux jeunes garçons serait acceptée au même degré que la recommandation actuelle (38%). Les parents de jeunes filles ayant déjà fait vacciner leur fille accepteraient plus fréquemment la vaccination de leur garçon que ceux n'ayant pas fait vacciner leur filles ou incertaines (72% vs 22%). Toutefois, une proportion élevée de parents (42%) resteraient indécis vis-à-vis de cette vaccination. Les principaux freins actuels rapportés pour la vaccination anti-HPV des filles sont d'une part l'absence de proposition par un médecin et d'autre part des doutes sur la sécurité du vaccin. Si actuellement les médecins ne proposent pas suffisamment la vaccination anti-HPV aux parents de jeunes filles, il apparait dans cette étude que la grande majorité (88%) des médecins qui ne proposent pas systématiquement la vaccination HPV déclarent qu'ils le feraient davantage en situation de recommandation universelle. La vaccination universelle pourrait ainsi faciliter la proposition vaccinale aux adolescents et à leurs parents et donc augmenter la couverture vaccinale. L'identification par les parents (39%) et les médecins (45%) du remboursement intégral du vaccin comme un levier pour étendre la couverture vaccinale indique qu'une prise en charge intégrale de la vaccination permettrait également d'aller dans ce sens.

Enfin, la vaccination contre les HPV limitée aux filles pose des questions d'éthique et d'égalité d'accès à la vaccination. En effet, alors que les hommes et les femmes sont touchés par les infections à papillomavirus, la politique actuelle ciblant les jeunes filles peut apparaître discriminante. Elle n'offre pas aux jeunes garçons et aux jeunes hommes les mêmes droits d'accès à la vaccination alors qu'ils participent autant à la transmission de l'infection dans la population et qu'ils sont aussi touchées par les infections à HPV et leurs conséquences. Par ailleurs, si le choix a été fait en France de mettre en œuvre une politique vaccinale ciblée sur les personnes à risque d'infection tels que les HSH, elle soulève des questions de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée et des difficultés de mise en œuvre ne garantissant pas une égalité d'accès à un âge où l'orientation sexuelle peut ne pas être connue ou affirmée.

4) Recommandations de la HAS

Ainsi, prenant en considération l'ensemble des éléments mentionnés ci-dessus, la HAS recommande :

1) la vaccination anti-HPV par Gardasil 9 pour toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses (M0, M6), avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).

2) le maintien d'une recommandation vaccinale spécifique par Gardasil 9 pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).

Bien que les lésions précancéreuses anales et autres affections HPV induites chez le garçon soient essentiellement associées à l'HPV 16, génotype inclus dans les 3 vaccins disponibles en France, seul le vaccin Gardasil 9 est désormais recommandé pour débuter toute nouvelle vaccination dès lors qu'il confère à la fois une protection contre l'HPV 16 et contre les génotypes 6 et 11 responsables chez l'homme d'autant de condylomes génitaux que chez la femme d'une part et d'autre part qu'il est amené à remplacer définitivement Gardasil dont l'arrêt de commercialisation est proche.

En outre, la CTV ne recommande pas le vaccin Cervarix compte tenu de la plus faible couverture génotypique du vaccin (absence de protection contre les génotypes 11 et 6) et de l'absence de données d'efficacité sur les lésions précancéreuses chez l'homme (données d'immunogénicité uniquement).

La HAS estime que cet élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons, au-delà de la protection conférée aux garçons vaccinés, permettrait aussi, sous réserve d'une couverture vaccinale suffisante, de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et enfin de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle. La vaccination universelle permettrait également d'atteindre plus facilement les futurs HSH en évitant toute stigmatisation, à un âge où leur préférence sexuelle n'est soit pas connue (par l'individu et son entourage), soit pas affirmée.

Toutefois, la HAS appelle à la mise en œuvre d'une politique vaccinale plus engagée, considérant que le seul élargissement de la vaccination aux garçons ne permettra pas d'atteindre l'objectif de protection de la population, et estimant que la couverture vaccinale des garçons resterait au mieux similaire à celle des filles. Or, l'augmentation de la couverture vaccinale des filles doit rester la priorité, d'autant que cette stratégie reste la stratégie la plus coût-efficace pour réduire le fardeau associé aux HPV par rapport à la vaccination des filles et des garçons. Le coût du vaccin est un déterminant important du ratio coût-efficacité du programme de vaccination chez l'homme, toute révision à la baisse du prix du vaccin favoriserait l'efficience du programme chez l'homme.

Ainsi, afin d'améliorer la couverture vaccinale, la HAS recommande :

1) Une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé. A cette fin, la mise en œuvre de réels programmes de vaccination, à l'image des programmes organisés de dépistage, apparaît nécessaire et faciliterait une proposition vaccinale systématique des adolescents et une relance de ceux non vaccinés. Des actions de promotion de la santé sexuelle et de prévention ciblées sur les infections sexuellement transmissibles comme une consultation santé sexuelle auprès de chaque adolescent intégrant notamment la vaccination contre les HPV sont également de nature à systématiser la proposition vaccinale.
2) La mise en œuvre d'actions ayant pour objectif de restaurer la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé. A cette fin, des campagnes publiques d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents, les adolescents et les publics vulnérables sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale.
3) Un accès facilité à la vaccination ainsi qu'une prise en charge intégrale de la vaccination pour pallier aux inégalités socio-économiques constatées. A cette fin, la vaccination doit être proposée dans des lieux multiples, en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées (centres d'examens de santé, Ceggid, centres de planification familiale…) et dans des conditions permettant l'absence d'avance de frais. A ce titre, les expériences étrangères confirment que la vaccination en milieu scolaire est de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques. Les expérimentations en France (en Guyane et en région Grand-Est) et le programme de vaccination des jeunes filles de 12 ans organisé en milieu scolaire en Nouvelle Calédonie (couverture vaccinale atteignant 42% en 2018) permettront d'identifier les leviers pour proposer en France les modalités de vaccination en milieu scolaire.

4) Des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH pour permettre une meilleure information des HSH et un accès facilité à la vaccination.

Cet avis est susceptible d'être révisé en fonction de l'évolution des données disponibles d'une part et de la disponibilité des vaccins contre les HPV au niveau mondial d'autre part.

A ce titre, la HAS a pris connaissance de l'avis du SAGE de l'OMS d'octobre 2019 (267) émettant des recommandations visant à une meilleure allocation des doses de vaccins pour satisfaire les besoins croissants en vaccin contre les HPV au niveau mondial devant les difficultés d'approvisionnement, anticipées à court terme, notamment dans les pays en voie de développement. Elle réévaluera ainsi prochainement, dans ce contexte, les recommandations portant spécifiquement sur les modalités de rattrapage en France tant chez les filles que chez les garçons.

Références

1. Haut conseil de la santé public. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 février 2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Paris: HCSP; 2016. https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553

2. Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, Fischer A. Rapport sur la vaccination. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016. https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/164000753.pdf

3. Conseil national du sida et des hépatites virales. Avis suivi de recommandations sur la prévention et la prise en charge des IST chez les adolescents et les jeunes adultes. Paris: CNS; 2017. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/02/2017-01-19_avi_fr_prise_en_charge.pdf

4. Académie nationale de pharmacie. Prévention des cancers dus aux papillomavirus humains. Recommandations adoptées par le Conseil du 12 février 2019. Paris: Académie nationale de pharmacie; 2019. https://www.acadpharm.org/dos_public/Reco_HPV_VF2_13_fEvrier_2019.pdf

5. Académie nationale de médecine. Vacciner les filles et les garçons contre le Papillomavirus humain (HPV) : une nécessité pour éliminer les cancers du col utérin mais aussi de l'oropharynx, de la cavité buccale et de l'anus. Rapport. Paris: Académie nationale de médecine; 2019. http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2019/09/Rapport-sur-la-vaccination-contre-le-Papillomavirus-humain-HPV-vot%C3%A9-le-17-09-2019-ANM.pdf

6. Fonteneau L, Barret AS, Lévy-Bruhl D. Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France – 2008-2018. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. Bull Epidémiol Hebdo 2019;(22-23):424-30.

7. Velter A, Duchesne L, Lydié N. Fréquence des recours au dépistage VIH parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : quelles implications pour la prévention ? Bull Epidémiol Hebdo 2019;A paraître.

8. Petit B. Faible couverture vaccinale contre les papillomavirus chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : un manque de proposition du vaccin par les médecins [Thèse : médecine]. Grenoble: UFR de médecine; 2019. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171646/document

9. Institut national du cancer. Papillomavirus et cancer. Etat des lieux et des connaissances. Fiches repère Boulogne-Billancourt: INCa; 2018. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Papillomavirus-et-cancer

10. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. Dans: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100B. Biological agents. Lyon: IARC; 2012. https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-20/

11. Santé publique France, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1. Tumeurs solides. Saint-Maurice: SPF; 2019. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019

12. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018;33(3):263-74. http://dx.doi.org/10.1007/s10654-017-0334-z

13. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, *et al.* Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. BMC Public Health 2015;15:453. http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1779-1

14. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjose S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. Infect Agent Cancer 2017;12:19. http://dx.doi.org/10.1186/s13027-017-0129-6

15. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, *et al.* Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Res 2015;1:90-100.

16. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, De Vries HJ, Prins JM. Health-related quality of life and sexual functioning of HIV-positive men who have sex with men who are treated for anal intraepithelial neoplasia. Dis Colon Rectum 2016;59(1):42-7. http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000000511

17. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM*, 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(5):487-500. http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70080-3

18. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C*, et al.* Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. J Clin Oncol 2012;30(35):4360-6. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.44.5486

19. Hamers FF, Woronoff AS, Réseau français des registres de cancers Francim. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. Bull Epidémiol Hebdo 2019;(22-23):410-6.

20. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014;78(2):186-97. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.11.036

21. Meites E, Markowitz LE, Paz-Bailey G, Oster AM. HPV vaccine coverage among men who have sex with men - National HIV Behavioral Surveillance System, United States, 2011. Vaccine 2014;32(48):6356-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.033

22. Loretan C, Chamberlain AT, Sanchez T, Zlotorzynska M, Jones J. Trends and characteristics associated with human papillomavirus vaccination uptake among men who have sex with men in the United States, 2014-2017. Sex Transm Dis 2019;46(7):465-73. http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001008

23. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR 2011;60(50):1705-8.

24. National Immunisation Program. National Immunisation Program schedule. Canberra: Australian Government Department of Health; 2019. https://www.health.gov.au/sites/default/files/nip-schedule-card-landscape-april-2019-pdf_0.pdf

25. National HPV Vaccination Program Register. HPV vaccination coverage 2014 - male. Canberra: Australian Government Department of Health; 2018. http://www.hpvregister.org.au/site/DefaultSite/filesystem/documents/Coverage-Data/2018/Coverage%20by%20dose%202014%20-%20males.pdf

26. National Advisory Committee on Immunization. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. Ottawa: NACI; 2017. https://www.canada.ca/content/dam/canada/public-health/migration/publications/healthy-living-vie-saine/papillomavirus-immunization-schedule-2015-papillome-immunisation-calendrier/alt/papillomavirus-immunization-schedule-papillome-immunisation-calendrier-eng.pdf

27. McClure CA, MacSwain MA, Morrison H, Sanford CJ. 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. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.047

28. Federal Ministry of Labour Social Affairs Health and Consumer Protection. Extensions to the child vaccination programme [En ligne]. Vienna: Federal Ministry of Labour Social Affairs Health and Consumer Protection,; 2016. https://www.sozialministerium.at/siteEN/Health/Health_care_services/Free_vaccinations/

29. Paul KT. "Saving lives": adapting and adopting Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in Austria. Soc Sci Med 2016;153:193-200. http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.02.006

30. European Centre for Disease Prevention and Control. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. Stockholm: ECDC; 2019. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-3-April.pdf

31. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries of the European Union [En ligne] 2019. https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1

32. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl JJ, Röbl-Mathieu M*, et al.* Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018;61(9):1170-86. http://dx.doi.org/10.1007/s00103-018-2791-2

33. Rieck T, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten

ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. Epidemiol Bull 2018;(1):1-14. http://dx.doi.org/10.17886/EpiBull-2018-001.3

34. Belgian Health Care Knowledge Centre, Thiry N, Gerkens S, Cornelis J, Jespers V, Hanquet G. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium. KCE Reports 308. Brussels: KCE; 2019. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308_Vaccination_HPV_boys_Report2.pdf

35. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Bruxelles: CSS; 2017. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_fr_27092017_0.pdf

36. Vaccination-info. Calendrier de vaccination [En ligne]. Bruxelles: Vaccination-info; 2019. http://www.vaccination-info.be/wp-content/uploads/2019/04/2019_VACCINFO_CalendrierVaccination.pdf

37. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. VPH : vaccin contre les virus du papillome humain [En ligne]. Québec: MSSS; 2018. http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/vph-vaccin-contre-les-virus-du-papillome-humain/#indications

38. Public Health Agency of Canada. Canada's provincial and territorial routine (and catch-up) vaccination routine schedule programs for infants and children [En ligne]. Ottawa: PHAC; 2019. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/ENG_Childhood_%20Schedule_August2019.pdf

39. Sundheds- og Ældreministeriet. En endnu stærkere vaccinationsindsats: de mange skal beskytte de få. København: Sundheds- og Ældreministeriet; 2018. http://sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Sundhedspolitik/2018/Oktober/~/media/Filer%20-%20Publikationer_i_pdf/2018/Vaccination/vaccinationer-oktober-2018-tilgaengelig-pdf.pdf

40. Vaktsineeri. Immunisation schedule [En ligne]. Tallinn: Terviseamet; 2019. https://www.vaktsineeri.ee/en/laste-vaktsineerimine/schedule

41. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten years of human papillomavirus vaccination in the United States. Acad Pediatr 2018;18(2):S21-S2. http://dx.doi.org/10.1016/j.acap.2017.09.014

42. Novakovic D, Cheng AT, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R*, et al.* A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. J Infect Dis 2018;217(2):208-12. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix498

43. Finnish Institute for Health and Welfare. Vaccination programme for children and adolescents. Helsinki: Finnish Institute for Health and Welfare; 2018. https://thl.fi/en/web/vaccination/national-vaccination-programme/vaccination-programme-for-children-and-adolescents

44. Ministry of Health State of Israel. Vaccines for Babies and Children. Jerusalem: Ministry of Health, State of Israel; 2019. https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/default.aspx

45. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Dublin: HIQA; 2018. https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf

46. Ministerio della Salute. Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 [En ligne] 2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf

47. Norwegian Institute of Public Health. Vaccine against HPV (human papilloma virus) [En ligne]. Oslo: NIPH; 2018. https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/vaccines-in-CIP/vaccine-against-hpv-human-papilloma-virus/

48. New Zealand Ministry of Health. Human papillomavirus (HPV) [En ligne]. Wellington: MoH; 2014. https://www.health.govt.nz/your-health/healthy-living/immunisation/immunisation-older-children/human-papillomavirus-hpv

49. National Institute for Public Health and the Environment. Vaccination schedule [En ligne]. Bilthoven: RIVM; 2018. https://www.rivm.nl/documenten/vaccination-schedule

50. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on HPV vaccination. London: JCVI; 2018. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726319/JCVI_Statement_on_HPV_vaccination_2018.pdf

51. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Interim statement oneExtending HPV vaccination to adolescent boys. London: JCVI; 2017. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/630125/Extending_HPV_Vaccination.pdf?_ga=2.73156624.2063524649.1566484253-1129661275.1562320171

52. Public Health England. HPV vaccination. Information for healthcare practitioners. London: PHE; 2019.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/813014/PHE_HPV_universal_programme_guidance.pdf?_ga=2.81340180.2063524649.1566484253-1129661275.1562320171

53. Public Health England. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2017/18. Report for England. London: PHE; 2018.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/760902/HPV_2017_2018_annual_report.pdf?_ga=2.137430195.2063524649.1566484253-1129661275.1562320171

54. Public Health Agency of Sweden. The Swedish immunisation programme for children. Solna: PHA; 2017.
https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/f782f28c867c479f8ea0b2ced3e8265a/vaccinationsprogrammet-barn-engelska-16067.pdf

55. Public Health Agency of Sweden. Changes in the national vaccination programme [En ligne]. Solna: PHA; 2018.
https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/vaccinations/changes-in-the-national-vaccination-programme/

56. Public Health Agency of Sweden. Human papilloma virus vaccination of boys in the Swedish national vaccination programme. Solna: PHA; 2017.
www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/

57. InfoVac Suisse, Office fédéral de la santé publique. Plan de vaccination suisse 2019. Genève: InfoVac; 2019.
https://www.infovac.ch/docs/public/fs/plan-de-vaccination-2019.pdf

58. Riesen M, Konstantinoudis G, Lang P, Low N, Hatz C, Maeusezahl M*, et al.* Exploring variation in human papillomavirus vaccination uptake in Switzerland: a multilevel spatial analysis of a national vaccination coverage survey. BMJ Open 2018;8(5):e021006.
http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021006

59. Sauvageau C, Dufour-Turbis C. HPV vaccination for MSM: Synthesis of the evidence and recommendations from the Québec Immunization Committee. Hum Vaccin Immunother 2016;12(6):1560-5.
http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1112474

60. Robert Koch Institute. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute - 2017/2018. Epidemiol Bull 2017;(34):333-76.

61. Haut conseil de la santé public. Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains. Rapport. Paris: HCSP; 2017.
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20170210_previnfecthpvplacegardasil9.pdf

62. Agence européenne des médicaments. Gardasil 9, suspension injectable. Gardasil 9, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf

63. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T*, et al.* Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. Pediatrics 2015;136(1):e28-e39.
http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3745

64. Iversen O-E, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K*, et al.* Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. JAMA 2016;316(22):2411-21.
http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.17615

65. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM*, et al.* Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine 2015;33(48):6892-901.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.088

66. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A*, et al.* A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine 2016;34(35):4205-12.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.056

67. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Jr., Vardas E*, et al.* Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. Vaccine 2013;31(37):3849-55.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.057

68. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H*, et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011;365(17):1576-85.
http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010971

69. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C*, et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med 2011;364(5):401-11.
http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909537

70. Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. PLoS ONE 2014;9(4):e93393.
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093393

71. Wierzbicka M, Berkhof JH, Dikkers FG. Prophylactic human papilloma virus vaccination in head and neck: indications and future perspectives. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2019;27(2):85-90.
http://dx.doi.org/10.1097/moo.0000000000000525

72. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA*, et al.* Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92(25):11553-7.
http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.25.11553

73. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M*, et al.* Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine trial. J Infect Dis 2016;214(8):1276-83.
http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw359

74. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA*, et al.* 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):e68329.
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068329

75. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY*, et al.* A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. Clin Infect Dis 2018;67(9):1339-46.
http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy274

76. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. Drug Saf 2018;41(4):329-46.
http://dx.doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z

77. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA*, et al.* Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 Phase III clinical trials. Pediatrics 2016;138(2).
http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4387

78. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A*, et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: a randomized, Phase 3, placebo-controlled study. Vaccine 2019;37(12):1651-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.069

79. Arana JE, Harrington T, Cano M, Lewis P, Mba-Jonas A, Rongxia L*, et al.* Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. Vaccine 2018;36(13):1781-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.034

80. Liu EY, Smith LM, Ellis AK, Whitaker H, Law B, Kwong JC*, et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. CMAJ 2018;190(21):E648-E55.
http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170871

81. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kone-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J*, et al.* Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. J Autoimmun 2017;79:84-90.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.01.005

82. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F*, et al.* Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases. A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res 2018;132:108-18.
http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.007

83. Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, Noren GN. Current safety concerns with human papillomavirus vaccine: a cluster analysis of reports in VigiBase. Drug Saf 2017;40(1):81-90.
http://dx.doi.org/10.1007/s40264-016-0456-3

84. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine 2015;33(22):2602-5.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.098

85. Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. Intern Med 2014;53(19):2185-200.
http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.53.3133

86. Ward D, Thorsen NM, Frisch M, Valentiner-Branth P, Molbak K, Hviid A. A cluster analysis of serious adverse event reports after human papillomavirus (HPV) vaccination in Danish girls and young women, September 2009 to August 2017. Euro Surveill 2019;24(19).
http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.19.1800380

87. Butts BN, Fischer PR, Mack KJ. Human papillomavirus vaccine and postural orthostatic tachycardia syndrome: a review of current literature. J Child Neurol 2017;32(11):956-65.
http://dx.doi.org/10.1177/0883073817718731

88. Arana J, Mba-Jonas A, Jankosky C, Lewis P, Moro PL, Shimabukuro TT*, et al.* Reports of postural orthostatic tachycardia syndrome after human papillomavirus vaccination in the vaccine adverse event reporting system. J Adolesc Health 2017;61(5):577-82.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.08.004

89. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Molbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and

venous thromboembolism. Int J Epidemiol 2018;47(2):634-41.
http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyx273

90. Organisation mondiale de la santé. Réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 7-8 juin 2017. Relevé Epidémiol Hebdo 2017;92(28):393-404.

91. European Medicines Agency. Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. Human papillomavirus (HPV) vaccines. Assessment Report. London: EMA; 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf

92. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance. Séance du mardi 11 septembre 2018. Compte rendu de séance. Saint-Denis: ANSM; 2018.
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/14120c1c3ce44a2c4784431ab3bb27a3.pdf

93. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Saint-Denis: ANSM; 2015.
https://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/2/file/Ansm_Gardasil-Hpv_Rapport_Septembre-2015_Version-2.pdf

94. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. Vaccine 2017;35(36):4761-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.030

95. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H*, et al.* Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. Vaccine 2011;29(5):886-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.020

96. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 2013;347:f5906.
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5906

97. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. Hum Vaccin Immunother 2014;10(1):232-7.
http://dx.doi.org/10.4161/hv.26292

98. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. Clin Rheumatol 2015;34(7):1225-31.
http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2846-1

99. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: a self-controlled case-series study in England. Vaccine 2017;35(13):1729-32.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076

100. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. Immunol Res 2017;65(1):46-54.
http://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8815-9

101. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barre Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 2017;35(43):5756-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.009

102. Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: a nationwide register-based cohort study in Finland. Vaccine 2018;36(39):5926-33.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.074

103. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H*, 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.
http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4

104. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2019.
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3

105. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: achievements and future challenges. Papillomavirus Research 2019;7:138-40.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.004

106. Thöne K, Horn J, Mikolajczyk R. Evaluation of vaccination herd immunity effects for anogenital warts in a low coverage setting with human papillomavirus vaccine-an interrupted time series analysis from 2005 to 2010 using health insurance data. BMC Infect Dis 2017;17(1):564.
http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2663-7

107. Checchi M, Mesher D, Mohammed H, Soldan K. Declines in anogenital warts diagnoses since the change in 2012 to use the quadrivalent HPV vaccine in England: data to end 2017. Sex Transm Infect 2019;95(5):368-73.
http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2018-053751

108. Ali H, McManus H, O'Connor CC, Callander D, Kong M, Graham S*, et al.* Human papillomavirus vaccination and genital warts in young Indigenous

Australians: national sentinel surveillance data. Med J Aust 2017;206(5):204-9.

109. Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: a cohort study. PLoS ONE 2015;10(7):e0132404. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132404

110. Steben M, Ouhoummane N, Rodier C, Sinyavskaya L, Brassard P. The early impact of human papillomavirus vaccination on anogenital warts in Québec, Canada. J Med Virol 2018;90(3):592-8. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24968

111. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. Sex Transm Dis 2016;43(4):238-42. http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000418

112. Flagg EW, Torrone EA. Declines in anogenital warts among age groups most likely to be impacted by human papillomavirus vaccination, United States, 2006-2014. Am J Public Health 2018;108(1):112-9. http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2017.304119

113. Lurie S, Mizrachi Y, Chodick G, Katz R, Schejter E. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine on genital warts in an opportunistic vaccination structure. Gynecol Oncol 2017;146(2):299-304. http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.001

114. Cocchio S, Baldovin T, Bertoncello C, Buja A, Furlan P, Saia M*, et al.* Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV vaccination program: an observational study. BMC Infect Dis 2017;17(1):249. http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2361-5

115. Oliphant J, Stewart J, Saxton P, Lo M, Perkins N, Ward D. Trends in genital warts diagnoses in New Zealand five years following the quadrivalent human papillomavirus vaccine introduction. N Z Med J 2017;130(1452):9-16.

116. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. Vaccine 2018;36(15):1917-20. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.097

117. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS*, et al.* Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis 2017;17(1):68-77. http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30116-5

118. Woestenberg PJ, Bogaards JA, King AJ, Leussink S, van der Sande MAB, Hoebe CJPA*, et al.* Assessment of herd effects among women and heterosexual men after girls-only HPV16/18 vaccination in the Netherlands: A repeated cross-sectional study. Int J Cancer 2019;144(11):2718-27. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31989

119. Hirth JM, Chang M, Resto VA. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18-30 years old). Vaccine 2017;35(27):3446-51. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.025

120. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Xiao W, Pickard RKL, Kahle L*, et al.* Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated men and women in the United States, 2009-2016. JAMA 2019;322(10):977-9. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10508

121. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K*, et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? Euro Surveill 2018;23(41):1700737. http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737

122. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. Med J Aust 2016;204(5):184-e1.

123. Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. Int J Cancer 2019;145(3):671-7. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32135

124. Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A*, et al.* Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. Vaccine 2018;36(43):6373-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011

125. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K*, et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. BMJ 2019;365:l1161. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1161

126. McClung NM, Gargano JW, Bennett NM, Niccolai LM, Abdullah N, Griffin MR*, et al.* Trends in human papillomavirus vaccine types 16 and 18 in cervical precancers, 2008-2014. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019;28(3):602-9. http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-18-0885

127. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. Vaccine 2018;36(52):7913-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.048

128. Innes CR, Sykes PH, Harker D, Williman JA, van der Griend RA, Whitehead M, *et al.* Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013-2016). Papillomavirus Res 2018;6:77-82.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2018.10.010

129. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J Cancer 2018;142(10):2186-7.
http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31231

130. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Edmundson C, Choi YH, Beddows S, *et al.* The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specifc HPV in young females, 2010-2016. J Infect Dis 2018;218(6):911-21.
http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy249

131. Dillner J, Nygard M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, *et al.* Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. Vaccine 2018;36(26):3820-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.019

132. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2017;17(12):1293-302.
http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30468-1

133. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, *et al.* Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. PLoS ONE 2018;13(8):e0201653.
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201653

134. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, Brown DR, Franco EL, Covert C, *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness and herd protection in young women. Pediatrics 2019;143(2):e20181902.
http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-1902

135. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, Parent du Chatelet I. Effectiveness of human papillomavirus vaccination on prevalence of vaccine genotypes in young sexually active women in France. J Infect Dis 2017;215(5):757-63.
http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw639

136. Carozzi F, Puliti D, Ocello C, Anastasio PS, Moliterni EA, Perinetti E, *et al.* Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. BMC Infect Dis 2018;18:38.
http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-2945-8

137. Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, *et al.* Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a japanese population: high vaccine-type-specific effectiveness and evidence of cross-protection. J Infect Dis 2019;219(3):382-90.
http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy516

138. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenberg PJ, Meijer CJ, de Melker HE. High effectiveness of the bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against incident and persistent hpv infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. J Infect Dis 2018;217(10):1579-89.
http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy067

139. Tanton C, Mesher D, Beddows S, Soldan K, Clifton S, Panwar K, *et al.* Human papillomavirus (HPV) in young women in Britain: Population-based evidence of the effectiveness of the bivalent immunisation programme and burden of quadrivalent and 9-valent vaccine types. Papillomavirus Res 2017;3:36-41.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2017.01.001

140. Jeannot E, Viviano M, de Pree C, Amadane M, Kabengele E, Vassilakos P, *et al.* Prevalence of vaccine type infections in vaccinated and non-vaccinated young women: HPV-IMPACT, a self-sampling study. Int J Environ Res Public Health 2018;15(7):1447.
http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15071447

141. Grün N, Ahrlund-Richter A, Franzen J, Mirzaie L, Marions L, Ramqvist T, *et al.* Oral human papillomavirus (HPV) prevalence in youth and cervical HPV prevalence in women attending a youth clinic in Sweden, a follow up-study 2013-2014 after gradual introduction of public HPV vaccination. Infect Dis 2015;47(1):57-61.
http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2014.964764

142. Du J, Nordfors C, Ahrlund-Richter A, Sobkowiak M, Romanitan M, Nasman A, *et al.* Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. Emerg Infect Dis 2012;18(9):1468-71.
http://dx.doi.org/10.3201/eid1809.111731

143. Mesher D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherton JML, *et al.* Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. Emerg Infect Dis 2016;22(10):1732-40.
http://dx.doi.org/10.3201/eid2210.160675

144. Merckx M, Vanden Broeck D, Benoy I, Depuydt C, Weyers S, Arbyn M. Early effects of human papillomavirus vaccination in Belgium. Eur J Cancer Prev 2015;24(4):340-2.
http://dx.doi.org/10.1097/cej.0000000000000067

145. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. Vaccine 2017;35(25):3342-6.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.080

146. Judlin P, Jacquard AC, Carcopino X, Aubin F, Dahlab A, Mistretta F, *et al.* Potential impact of the

human papillomavirus vaccine on the incidence proportion of genital warts in French women (EFFICAE study): a multicentric prospective observational study. Sex Health 2016;13(1):49-54. http://dx.doi.org/10.1071/sh14218

147. Woestenberg PJ, King AJ, van der Sande MA, Donken R, Leussink S, van der Klis FR*, et al.* No evidence for cross-protection of the HPV-16/18 vaccine against HPV-6/11 positivity in female STI clinic visitors. J Infect 2017;74(4):393-400. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.01.007

148. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirila M*, et al.* Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2019;219(7):1016-25. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy616

149. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S*, et al.* Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. Lancet Public Health 2016;1(1):e8-e17. http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9

150. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. PLoS ONE 2014;9(3):e89974. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089974

151. Haut conseil de la santé public. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Rapport. Paris: HCSP; 2016. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20160219_recovaccinfhpvhommes.pdf

152. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. Vaccine 2011;29(46):8443-50. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.096

153. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. 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. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-351

154. Horn J, Damm O, Kretzschmar ME, Deleré Y, Wichmann O, Kaufmann AM*, et al.* Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. Vaccine 2013;31(19):2372-80. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.006

155. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar MEE, Kaufmann AM, Deleré Y*, et al.* Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. Cost Eff Resour Alloc 2017;15:18. http://dx.doi.org/10.1186/s12962-017-0080-9

156. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M*, et al.* Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. BMC Infect Dis 2019;19(1). http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4108-y

157. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. Vaccine 2018;36(19):2529-44. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.024

158. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 2004;10(11):1915-23. http://dx.doi.org/10.3201/eid1011.040222

159. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. Br J Cancer 2007;97(9):1322-8. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604023

160. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. Vaccine 2009;27(37):5133-41. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.039

161. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. BMJ 2009;339:b3884. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3884

162. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine 2010;28(42):6858-67. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.030

163. Bresse X, Goergen C, Prager B, Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2014;14(2):269-81. http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2014.881253

164. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. Emerg Infect Dis 2007;13(1):28-41. http://dx.doi.org/10.3201/eid1301.060438

165. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. Vaccine 2007;26(1):128-39. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.056

166. Sharma M, Sy S, Kim JJ. The value of male human papillomavirus vaccination in preventing

cervical cancer and genital warts in a low-resource setting. BJOG 2016;123(6):917-26.
http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13503

167. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. BMJ 2008;337:a769.
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a769

168. Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G, Picardo M, Garganese G*, et al.* Cost-effectiveness analysis of universal human papillomavirus vaccination using a dynamic bayesian methodology: the BEST II study. Value Health 2015;18(8):956-68.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.08.010

169. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, Jit M, Sauvageau C, Franco EL*, et al.* Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. Vaccine 2014;32(44):5845-53.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.099

170. Olsen J, Jørgensen TR. 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.
http://dx.doi.org/10.1186/s12962-015-0029-9

171. Soe NN, Ong JJ, Ma X, Fairley CK, Latt PM, Jing J*, et al.* Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness. Hum Vaccin Immunother 2018;14(12):3010-8.
http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1496878

172. 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(12):845-52.
http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70219-x

173. Deshmukh AA, Chiao EY, Das P, Cantor SB. 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(51):6941-7.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.052

174. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. Clin Infect Dis 2015;61(10):1527-35.
http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ628

175. Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, King E, Mesher D, Edmunds WJ*, et al.* Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. Clin Infect Dis 2017;64(5):580-8.
http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw845

176. Zhang L, Regan DG, Ong JJ, Gambhir M, Chow EPF, Zou H*, et al.* Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective. Vaccine 2017;35(37):4923-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.078

177. Liddon N, Hood J, Wynn BA, Markowitz LE. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. J Adolesc Health 2010;46(2):113-23.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.11.199

178. Weiss TW, Zimet GD, Rosenthal SL, Brenneman SK, Klein JD. Human papillomavirus vaccination of males: attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. J Adolesc Health 2010;47(1):3-11.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.03.003

179. Perkins RB, Clark JA. Providers' attitudes toward human papillomavirus vaccination in young men: challenges for implementation of 2011 recommendations. Am J Mens Health 2012;6(4):320-3.
http://dx.doi.org/10.1177/1557988312438911

180. Kester LM, Shedd-Steele RB, Dotson-Roberts CA, Smith J, Zimet GD. 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 1):S9-12.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.033

181. Fontenot HB, Fantasia HC, Charyk A, Sutherland MA. Human papillomavirus (HPV) risk factors, vaccination patterns, and vaccine perceptions among a sample of male college students. J Am Coll Health 2014;62(3):186-92.
http://dx.doi.org/10.1080/07448481.2013.872649

182. Cates JR, Diehl SJ, Crandell JL, Coyne-Beasley T. Intervention effects from a social marketing campaign to promote HPV vaccination in preteen boys. Vaccine 2014;32(33):4171-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.044

183. Tisi G, Salinaro F, Apostoli P, Bassani R, Bellicini A, Groppi L*, et al.* HPV vaccination acceptability in young boys. Ann Ist Super Sanita 2013;49(3):286-91.
http://dx.doi.org/10.4415/ann_13_03_09

184. Mehta P, Sharma M, Lee RC. 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(1):101-17.
http://dx.doi.org/10.2190/IQ.34.1.h

185. Mayer MK, Reiter PL, Zucker RA, Brewer NT. Parents' and sons' beliefs in sexual disinhibition after human papillomavirus vaccination. Sex Transm Dis 2013;40(10):822-8.
http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000021

186. Katz ML, Kam JA, Krieger JL, Roberto AJ. Predicting human papillomavirus vaccine intentions of college-aged males: an examination of parents' and son's perceptions. J Am Coll Health 2012;60(6):449-59.
http://dx.doi.org/10.1080/07448481.2012.673523

187. DiClemente RJ, Crosby RA, Salazar LF, Nash R, Younge S. Is male intent to be vaccinated against HPV a function of the promotion message? Int J STD AIDS 2011;22(6):332-4.
http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2011.010429

188. Reiter PL, McRee AL, Gottlieb SL, Brewer NT. HPV vaccine for adolescent males: acceptability to parents post-vaccine licensure. Vaccine 2010;28(38):6292-7.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.114

189. Gerend MA, Madkins K, Phillips G, 2nd, Mustanski B. Predictors of human papillomavirus vaccination among young men who have sex with men. Sex Transm Dis 2016;43(3):185-91.
http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000408

190. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect 2013;89(7):568-74.
http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2012-050980

191. Nadarzynski T, Smith H, Richardson D, Jones CJ, Llewellyn CD. Human papillomavirus and vaccine-related perceptions among men who have sex with men: a systematic review. Sex Transm Infect 2014;90(7):515-23.
http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2013-051357

192. Rank C, Gilbert M, Ogilvie G, Jayaraman GC, Marchand R, Trussler T*, 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(39):5755-60.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.001

193. Zou H, Grulich AE, Cornall AM, Tabrizi SN, Garland SM, Prestage G*, et al.* How very young men who have sex with men view vaccination against human papillomavirus. Vaccine 2014;32(31):3936-41.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.043

194. Prue G, Shapiro G, Maybin R, Santina O, Lawler M. Knowledge and acceptance of Human Papillomavirus (HPV) and HPV vaccination in adolescent boys worldwide: a systematic review. J Cancer Policy 2016;10:1-15.

195. Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, Brewer NT. HPV vaccine and adolescent males. Vaccine 2011;29(34):5595-602.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.020

196. Shao SJ, Nurse C, Michel L, Joseph MA, Suss AL. Attitudes and perceptions of the human papillomavirus vaccine in Caribbean and African American adolescent boys and their parents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015;28(5):373-7.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2014.11.003

197. Lacombe-Duncan A, Newman PA, Baiden P. Human papillomavirus vaccine acceptability and decision-making among adolescent boys and parents: a meta-ethnography of qualitative studies. Vaccine 2018;36(19):2545-58.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.079

198. Lindley MC, Jeyarajah J, Yankey D, Curtis CR, Markowitz LE, Stokley S. Comparing human papillomavirus vaccine knowledge and intentions among parents of boys and girls. Hum Vaccin Immunother 2016;12(6):1519-27.
http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1157673

199. Lee HY, Lust K, Vang S, Desai J. Male undergraduates' HPV vaccination behavior: implications for achieving HPV-associated cancer equity. J Community Health 2018;43(3):459-66.
http://dx.doi.org/10.1007/s10900-018-0482-4

200. Sundstrom K, Tran TN, Lundholm C, Young C, Sparen P, Dahlstrom LA. Acceptability of HPV vaccination among young adults aged 18-30 years--a population based survey in Sweden. Vaccine 2010;28(47):7492-500.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.007

201. Forster AS, Marlow LA, Wardle J, Stephenson J, Waller J. Interest in having HPV vaccination among adolescent boys in England. Vaccine 2012;30(30):4505-10.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.066

202. Gilbert P, Brewer NT, Reiter PL, Ng TW, Smith JS. HPV vaccine acceptability in heterosexual, gay, and bisexual men. Am J Mens Health 2011;5(4):297-305.
http://dx.doi.org/10.1177/1557988310372802

203. Pelullo CP, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Human papillomavirus infection: knowledge, attitudes, and behaviors among lesbian, gay men, and bisexual in Italy. PLoS ONE 2012;7(8):e42856.
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042856

204. Gellenoncourt A, di Patrizio P. Évaluation de l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus auprès de lycéens masculins de Lorraine. Sante Publique (Bucur) 2014;26(6):753-61.

205. Meireles A. Évaluation de l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus auprès des collégiens et lycéens de sexe masculin de Loire-Atlantique [Thèse d'exercice : médecine générale]. Nantes: Faculté de médecine; 2018.
http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=01a1e64a-de1c-40de-8c6e-22b7fa738328

206. Grégoire A. Evaluation de l'acceptabilité parentale du vaccin papillomavirus chez le garçon. HPVac parent [Thèse d'exercice : médecine générale]. Nantes: Faculté de médecine; 2018.

207. Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard AC, Regnier V*, et al.* French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. BMC Public Health 2012;12:1034.
http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-1034

208. Lions C, Pulcini C, Verger P. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. Méd Mal Infect 2013;43(5):195-201.
http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.03.003

209. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. JAMA Pediatr 2014;168(1):76-82.
http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2752

210. Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. Vaccine 2013;31(13):1673-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.028

211. Daley MF, Crane LA, Markowitz LE, Black SR, Beaty BL, Barrow J*, et al.* Human papillomavirus vaccination practices: a survey of US physicians 18 months after licensure. Pediatrics 2010;126(3):425-33.
http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3500

212. Lasset C, Kalecinski J, Regnier V, Barone G, Leocmach Y, Vanhems P*, et al.* Practices and opinions regarding HPV vaccination among French general practitioners: evaluation through two cross-sectional studies in 2007 and 2010. Int J Public Health 2014;59(3):519-28.
http://dx.doi.org/10.1007/s00038-014-0555-9

213. Vadaparampil ST, Malo TL, Kahn JA, Salmon DA, Lee JH, Quinn GP*, et al.* Physicians' human papillomavirus vaccine recommendations, 2009 and 2011. Am J Prev Med 2014;46(1):80-4.
http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.07.009

214. Bruno DM, Wilson TE, Gany F, Aragones A. Identifying human papillomavirus vaccination practices among primary care providers of minority, low-income and immigrant patient populations. Vaccine 2014;32(33):4149-54.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.058

215. Dube E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. Hum Vaccin Immunother 2013;9(8):1763-73.
http://dx.doi.org/10.4161/hv.24657

216. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. Vaccine 2016;34(6):762-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.054

217. Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, Bernstein DI, Huang B, Lan D*, et al.* Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. J Pediatr Adolesc Gynecol 2005;18(6):391-8.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2005.09.004

218. Bynum SA, Staras SA, Malo TL, Giuliano AR, Shenkman E, Vadaparampil ST. Factors associated with Medicaid providers' recommendation of the HPV vaccine to low-income adolescent girls. J Adolesc Health 2014;54(2):190-6.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.006

219. Vadaparampil ST, Kahn JA, Salmon D, Lee JH, Quinn GP, Roetzheim R*, et al.* Missed clinical opportunities: provider recommendations for HPV vaccination for 11-12 year old girls are limited. Vaccine 2011;29(47):8634-41.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.006

220. Gontier C. De la vaccination des femmes à celle des hommes : acceptabilité de la vaccination anti-HPV chez l'homme par des médecins généralistes exerçant en Charente-Maritime [Thèse d'exercice : médecine générale]. Poitiers: UFR de médecine et de pharmacie; 2014.

221. Allen JD, Coronado GD, Williams RS, Glenn B, Escoffery C, Fernandez M*, et al.* A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. Vaccine 2010;28(24):4027-37.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.063

222. Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. Vaccine 2012;30(24):3546-56.
http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.063

223. Trim K, Nagji N, Elit L, Roy K. Parental knowledge, attitudes, and behaviours towards human papillomavirus vaccination for their children: a systematic review from 2001 to 2011. Obstet Gynecol Int 2012;2012:921236.
http://dx.doi.org/10.1155/2012/921236

224. Clark SJ, Cowan AE, Filipp SL, Fisher AM, Stokley S. Parent perception of provider interactions influences HPV vaccination status of adolescent females. Clin Pediatr 2016;55(8):701-6.
http://dx.doi.org/10.1177/0009922815610629

225. Radisic G, Chapman J, Flight I, Wilson C. Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. Prevent Med 2017;95:26-37.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.019

226. Brouwer AF, Delinger RL, Eisenberg MC, Campredon LP, Walline HM, Carey TE*, et al.* HPV vaccination has not increased sexual activity or

accelerated sexual debut in a college-aged cohort of men and women. BMC Public Health 2019;19. http://dx.doi.org/10.1186/s12889-019-7134-1

227. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. BMC Public Health 2015;15:624. http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1863-6

228. Sherman SM, Nailer E. Attitudes towards and knowledge about Human Papillomavirus (HPV) and the HPV vaccination in parents of teenage boys in the UK. PLoS ONE 2018;13(4):e0195801. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195801

229. Gottvall M, Stenhammar C, Grandahl M. Parents' views of including young boys in the Swedish national school-based HPV vaccination programme: a qualitative study. BMJ Open 2017;7(2):e014255. http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014255

230. Rey D, Fressard L, Cortaredona S, Bocquier A, Gautier A, Peretti-Watel P*, et al.* Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. Euro Surveill 2018;23(17). http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.17.17-00816

231. Verrier F, Gautier A, Quelet S, Bonmarin I. Infections à papillomavirus humain : influence des perceptions de la maladie et du vaccin sur le statut vaccinal. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. Bull Epidémiol Hebdo 2019;(22-23):450-6.

232. Huchet A. Motifs de refus de la vaccination anti-papillomavirus : étude qualitative réalisée auprès des parents de jeunes filles entre 11 et 19 ans en Haute-Normandie [Thèse d'exercice : médecine générale]. Rouen: Faculté mixte de médecine et de pharmacie; 2017. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01547255/document

233. Eve S, Pham AD, Blaizot X, Turck M, Raginel T. Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales et connaissances de parents d'élèves bas-normands avant intervention au cours de l'année scolaire 2015–2016. Rev Epidemiol Sante Publique 2017;65(4):255-63. http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.01.119

234. Jeanne M. Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales des parents d'élèves bas-normands après intervention d'information au cours de l'année scolaire 2015-2016 [Thèse d'exercice : médecine]. Caen: UFR de santé; 2017.

235. Moisset C. Étude Papiloga : acceptabilité de la vaccination anti-papillomavirus par les parents de jeunes garçons âgés entre 11 et 19 ans [Thèse : doctorat en médecine]. Clermont-Ferrand: UFR de médecine et des professions paramédicales; 2018. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02004092/document

236. Gall B, Venot C, Rousseau S. Évaluation de l'acceptation et des perceptions concernant la vaccination HPV. Étude réalisée par BVA pour l'INCa et la HAS. Montrouge: BVA; 2019.

237. Agrawal S, Morain SR. Who calls the shots? The ethics of adolescentself-consent for HPV vaccination. J Med Ethics 2018;44(8):531-5. http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2017-104694

238. Chen DT, Shepherd L, Becker DM. The HPV vaccine and parental consent. Virtual Mentor 2012;14(1):5-12. http://dx.doi.org/10.1001/virtualmentor.2012.14.1.ccas1-1201

239. Bird S. Children and adolescents - who can give consent? Aust Fam Physician 2007;36(3):165-6.

240. Gottvall M, Tydén T, Larsson M, Stenhammar C, Höglund AT. Informed consent for HPV vaccination: a relational approach. Health Care Anal 2015;23(1):50-62. http://dx.doi.org/10.1007/s10728-012-0237-9

241. Bayefsky MJ. The ethical case for mandating HPV vaccination. J Law Med Ethics 2018;46(2):501-10. http://dx.doi.org/10.1177/1073110518782957

242. Zimet GD, Rosenthal SL. HPV vaccine and males: issues and challenges. Gynecol Oncol 2010;117(2 Suppl):S26-31. http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.028

243. Navarro-Illana P, Aznar J, Diez-Domingo J. Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus. BMC Med Ethics 2014;15:29. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6939-15-29

244. Luyten J, Engelen B, Beutels P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. HEC Forum 2014;26(1):27-42. http://dx.doi.org/10.1007/s10730-013-9219-z

245. Velan B, Yadgar Y. On the implications of desexualizing vaccines against sexually transmitted diseases: Health policy challenges in a multicultural society. Isr J Health Policy Res 2017;6(1):30. http://dx.doi.org/10.1186/s13584-017-0153-4

246. Florence S, Direction de l'action sociale de l'enfance et de la santé. Où en est-on de la vaccination anti-HPV des HSH en CeGIDD ? Journées thématiques PeEP-IST-Santé sexuelle, Paris, 29-30 mars 2018 [En ligne]. Paris 2018. http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/reunion/2018-prep-ist/2018-prep-ist-florence.pdf

247. Musto R, Siever JE, Johnston JC, Seidel J, Rose MS, McNeil DA. Social equity in Human Papillomavirus vaccination: a natural experiment in Calgary Canada. BMC Public Health 2013;13:640.

http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-640

248. Thompson A. Human papilloma virus, vaccination and social justice: an analysis of a canadian school-based vaccine program. Public Health Ethics 2013;6(1):11-20. http://dx.doi.org/10.1093/phe/pht010

249. Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. Etude médico-économique. Phase 1. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015. http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-1

250. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france

251. Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, Rochereau T*, et al.* Inégalités socioéconomiques d'accès à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains en France : résultats de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Bull Epidémiol Hebdo 2016;(16-17):288-97.

252. Wang J, Ploner A, Sparen P, Lepp T, Roth A, Arnheim-Dahlstrom L*, et al.* Mode of HPV vaccination delivery and equity in vaccine uptake: A nationwide cohort study. Prevent Med 2019;120:26-33. http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.014

253. Campana V, Cousin L, Terroba C, Alberti C. Interventions permettant d'augmenter la couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus humains. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. Bull Epidémiol Hebdo 2019;(22-23):431-40.

254. Rodriguez AM, Do TQ, Goodman M, Schmeler KM, Kaul S, Kuo YF. Human papillomavirus vaccine interventions in the U.S.: a systematic review and meta-analysis. Am J Prev Med 2019;56(4):591-602. http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.10.033

255. Crocker-Buque T, Edelstein M, Mounier-Jack S. Interventions to reduce inequalities in vaccine uptake in children and adolescents aged <19 years: a systematic review. J Epidemiol Community Health 2017;71(1):87-97. http://dx.doi.org/10.1136/jech-2016-207572

256. Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: a systematic review. Hum Vaccin Immunother 2016;12(6):1566-88. http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1125055

257. Niccolai LM, Hansen CE. Practice- and community-based interventions to increase human papillomavirus vaccine coverage: a systematic review. JAMA Pediatr 2015;169(7):686-92. http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0310

258. Vollrath K, Thul S, Holcombe J. Meaningful methods for increasing human papillomavirus vaccination rates: an integrative literature review. J Pediatr Health Care 2018;32(2):119-32. http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.07.005

259. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic review and meta-analysis of interventions to improve access and coverage of adolescent immunizations. J Adolesc Health 2016;59(4 Suppl):S40-S8. http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.07.005

260. Oliver K, Frawley A, Garland E. HPV vaccination: population approaches for improving rates. Hum Vaccin Immunother 2016;12(6):1589-93. http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1139253

261. Larson HJ. The state of vaccine confidence [commentary]. Lancet 2018;392(10161):2244-6. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32608-4

262. Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J*, et al.* Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. Pediatrics 2016;138(1):e20153863. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3863

263. Fu LY, Bonhomme LA, Cooper SC, Joseph JG, Zimet GD. Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. Vaccine 2014;32(17):1901-20. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.091

264. Moulin AM. Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54(Spec No 1):1S81-1S7.

265. Elfström KM, Dillner J, Arnheim-Dahlström L. Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. Vaccine 2015;33(14):1673-81. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.028

266. Cooper Robbins SC, Ward K, Skinner SR. School-based vaccination: a systematic review of process evaluations. Vaccine 2011;29(52):9588-99. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.033

267. Organisation mondiale de la santé. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2019. Conclusions et recommandations. Relevé Epidémiol Hebdo 2019;94(47):541-60.

Annexe 1. Saisine ministérielle

MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE

PRESIDENCE
Courrier reçu le,
14 FEV. 2018
Enregt n° 044

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-direction santé des populations
et prévention des maladies chroniques
Bureau santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier : Magid Herida
Tél : 01 40 56 48 40
Mél : magid.herida@sante.gouv.fr

Pégase / : D-18-02448

Paris, le 02 FEV. 2018

Le Directeur général de la santé
A
Madame la Présidente de la Haute autorité de santé
5 avenue du Stade de France
95 210 SAINT-DENIS

Objet : Saisine de la Commission technique des vaccinations en vue de l'élargissement de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) aux garçons.

Au terme d'une analyse détaillée portant sur les données épidémiologiques des infections à HPV, les études d'acceptabilité et les analyses médico-économiques de cette vaccination, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a publié un rapport sur la vaccination des garçons contre les infections à HPV le 19 février 2016. Le HCSP a considéré que la vaccination universelle des garçons n'était pas pertinente d'un point de vue de santé publique et a préconisé en priorité d'augmenter la couverture vaccinale de cette vaccination chez les jeunes filles (afin de procurer une protection indirecte chez les hommes) et a recommandé la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans.

Le nouveau contexte de l'extension des obligations vaccinales, une des recommandations issues de la concertation citoyenne visant à reconsidérer les indications de la vaccination contre les infections à HPV chez les garçons, la faible couverture vaccinale observée chez les jeunes filles selon les dernières données publiées par Santé publique France, les expériences réussies de cette vaccination chez les garçons dans certains pays et les questions éthiques que soulève cette vaccination ciblée uniquement chez les jeunes filles me conduisent à solliciter, à nouveau, l'avis de la Commission technique des vaccinations sur cette question.

Mes services restent à votre disposition pour tout complément.

Je vous saurais gré de bien vouloir me communiquer ces éléments pour le 1er décembre 2018.

Jérôme Salomon
Directeur général de la santé

MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE

PRESIDENCE
Courrier reçu le,
-9 AVR. 2019
Enrgt n° 170

KJ
CRP, CB
ED

La Ministre

Paris, le 3.4.2019

Nos réf. : D. 19-008549

Madame la Présidente,

De nombreux pays ont intégré dans leur calendrier vaccinal la vaccination contre les infections aux papillomavirus humains (HPV) des pré-adolescents quel que soit leur sexe. Des résultats très positifs d'une vaccination généralisée aux jeunes filles et aux jeunes garçons ont été publiés. En Australie, par exemple, où la vaccination est réalisée chez toutes les filles âgées de 12-13 ans depuis 2007, et chez les garçons au même âge depuis 2013, on observe une chute significative des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes filles vaccinées mais aussi une nette diminution des condylomes génitaux chez les filles comme chez les garçons vaccinés.

Au vu de ces constats, je souhaite introduire cette vaccination chez les garçons. L'avis de la Haute Autorité de santé sur l'élargissement de la vaccination contre les HPV aux garçons étant un préalable à toute modification du calendrier vaccinal, mes services vous ont saisie par courrier en date du 2 février 2018 sur ce sujet.

Au vu de l'importance d'améliorer la couverture vaccinale de ce vaccin en France et de prévenir les cancers liés aux HPV, je vous prie de bien vouloir me transmettre votre avis, au plus tard, le 31 juillet 2019.

Je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de ma considération distinguée.

Bien cordialement

Agnès BUZYN

Madame La Professeure Dominique LE GULUDEC
Présidente du collège de la Haute Autorité de Santé
5 avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Annexe 2. Méthode de travail

La méthode de travail a été déterminée par le service évaluation économique et santé publique (SEESP) de la HAS et le bureau de la Commission technique des vaccinations.

Suite à la première saisine de la DGS de février 2018, le bureau a considéré début 2018 que peu de nouvelles données étaient disponibles et susceptibles de modifier l'avis du HCSP du 19/02/2016. Le SEESP et le bureau de la CTV ont choisi de ne pas traiter cette saisine en priorité dans le programme de travail. Il a par ailleurs été considéré que la disponibilité de données sur l'acceptabilité des parents et des garçons en France était un prérequis indispensable.

Suite à la nouvelle saisine reçue par la Ministre chargée de la santé en avril 2019, le service, la CTV et son bureau ont reconsidéré les nouveaux éléments (nouvelles recommandations européennes récentes du JCVI et du STIKO, nouvelles données d'impact disponibles) et revu leur priorisation.

Un cadrage a été donc défini en CTV le 04/06/2019. Compte-tenu des délais de réponse souhaités par la ministre, il a été décidé i) de procéder à une actualisation de la littérature à partir de 2016, ii) de s'appuyer sur des revues systématiques récentes menées par des organismes publics européens, iii) de se fonder sur les modélisations médico-économiques publiées dans la littérature internationale et de ne pas développer un modèle spécifique à la situation française iv) de réaliser en partenariat avec l'INCa une enquête d'acceptabilité de la vaccination anti-HPV chez les garçons v) et enfin de soumettre cette recommandation à consultation publique.

Afin d'évaluer le bienfondé de l'extension de la vaccination contre les HPV aux garçons, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées :

1. Quel est l'état des lieux des recommandations internationales ?
2. Quel est le fardeau lié aux papillomavirus chez l'homme en France en particulier pour les cancers anaux et de l'oropharynx ?
3. Quelles sont les données d'immunogénicité et d'efficacité des vaccins chez les hommes ?
4. Quelle est la durée de protection et quelles sont les données de sécurité des vaccins chez l'homme ?
5. Quelles sont les nouvelles données d'impact observé de la vaccination à l'international ?
6. Quel est l'impact à long terme de la vaccination chez l'homme estimé à partir des modélisations ?
7. Quelle est l'efficience de la vaccination universelle chez les garçons et les filles vs la vaccination des filles seules ? Quelle est l'efficience de la vaccination des populations à risque (HSH, immunodéprimés) ? Selon les infections liées au HPV considérés (AMM, ou au-delà) et selon les taux de CV similaires à la France ?
8. Quelle est l'acceptabilité de la vaccination contre les HPV chez les garçons ? Et quelles sont les barrières à la vaccination actuelles chez les garçons et les filles ?
9. Quels sont les enjeux éthiques associés à la vaccination contre les HPV (notamment en termes d'équité et de stigmatisation) ?

La révision de la stratégie vaccinale actuelle des jeunes filles, des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des immunodéprimés a été exclue du champ d'évaluation.

La méthode de travail a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique sur la période 2016-2019 (période élargie à 2010-2019 pour les enjeux éthiques) avec l'appui d'un groupe préparatoire de la Commission qui s'est réuni les 6 et 18 septembre 2019.

Les délais de réponse envisagés dans la saisine étant incompatibles avec l'organisation d'un appel à candidature, le groupe a été majoritairement composé des membres de la CTV spécialisés sur le

sujet, des membres de l'ANSM, de Santé publique France, du centre National de référence des papillomavirus et de l'INCa ainsi que d'experts extérieurs dont la discipline n'est pas représentée au sein de la Commission (chirurgien ORL, gynécologue).

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les experts sollicités pour la constitution du groupe préparatoire ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Les liens d'intérêts déclarés par les experts pour participer au groupe préparatoire ont fait l'objet d'une analyse conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en mars 2017 et d'un examen par le Comité de validation des déclarations publiques d'intérêts.

Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site https://dpi.sante.gouv.fr/.

Conformément à la charte de l'expertise, en l'absence d'experts de compétence équivalente en proctologie exempt de tout conflit d'intérêts, il a été décidé de procéder à titre exceptionnel à l'audition du Dr Abramowitz en raison de l'intérêt scientifique indispensable de cette discipline (cf Annexe 5 Compte-rendu d'audition).

Les partenaires belges (Président du Conseil supérieur de la santé et un médecin du KCE) ont également été entendus et ont fait part de leur retour d'expérience sur les recommandations aux garçons en Belgique.

Par ailleurs, une consultation publique sur l'avant-projet de recommandation est prévue en novembre 2019. L'avant-projet de recommandation sera téléchargeable sur le site de la HAS durant cette période.

Cette consultation a pour but de :

- Recueillir l'expression des avis, y compris divergents, sur le projet de recommandation ;
- Confronter les réflexions des experts de la HAS aux opinions et aux pratiques des patients, usagers ou professionnels ;
- Apprécier la lisibilité de la recommandation.

Afin de diffuser le plus largement possible l'information sur la tenue de cette consultation, les principales associations de patients et d'usagers du système de santé, collèges nationaux professionnels et sociétés savantes, institutions publiques, syndicats, industriels, identifiées au cours du projet seront informés par courriel du début de la consultation.

► Recherche documentaire :

1) Méthode :

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise ou française.

Elle a porté sur la période de 01/2015 à 07/2019, une veille a été réalisée jusqu'en 09/2019.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Pour la littérature internationale : les bases de données Medline, Embase, Psychinfo et Central.
- Pour la littérature francophone : la base de données Lissa et la Banque de Données en Santé Publique.
- La Cochrane Library.
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique.
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

2) Résultats :

Nombre références identifiées : 1154
Nombres de références analysées : 496
Nombre de références retenues : 267

3) Bases de données bibliographiques :

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 29 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Psychothérapie			
Medline, Embase – Recommendations		01/2015 – 07/2019	**107**
Étape 1	(MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") OR TI(hpv) OR TI(Human papillomavirus) OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 6") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 16") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 11") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 18") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus31") OR MJEMB.EXACT("Wart virus") OR (ti(gardasil) OR ti(cervarix) OR ti(nonavalent human papillomavirus) OR ti(9-Valent Human Papillomavirus) OR ti(nonavalent HPV) OR ti(9-valent HPV) OR ti(9vHPV) OR ti(nine-valent HPV) OR ti(Bivalent human papillomavirus) OR ti(bivalent HPV) OR ti(2vHPV) OR ti(quadrivalent human papillomavirus) OR ti(4-Valent Human Papillomavirus) OR ti(quadrivalent HPV) OR ti(4-valent HPV) OR ti(4vHPV) OR ti(quadri-valent HPV) OR ab(gardasil) OR ab(cervarix) OR ab(nonavalent human papillomavirus) OR ab(9-Valent Human Papillomavirus) OR ab(nonavalent HPV) OR ab(9-valent HPV) OR ab(9vHPV) OR		

	ab(nine-valent HPV) OR ab(Bivalent human papillomavirus) OR ab(bivalent HPV) OR ab(2vHPV) OR ab(quadrivalent human papillomavirus) OR ab(4-Valent Human Papillomavirus) OR ab(quadrivalent HPV) OR ab(4-valent HPV) OR ab(4vHPV) OR ab(quadri-valent HPV) OR (MESH.EXACT("Papillomavirus Infections") OR MESH.EXACT("Papillomaviridae") OR MJEMB.EXACT("Papillomaviridae") OR MJEMB.EXACT("papillomavirus infection"))		
ET			
Étape 2	(MESH.EXACT("Vaccination") OR MESH.EXACT("Immunization Programs") OR MESH.EXACT("Immunization") OR MJEMB.EXACT("immunization") OR MJEMB.EXACT("vaccination") OR MESH.EXACT("Vaccines") OR TI(Vaccine?) OR TI(Immunization) OR TI(immunisation) OR TI(vaccination)))		
ET			
Étape 3	MESH.EXACT("Male") OR MESH.EXACT("Men") OR EMB.EXACT("boy") OR EMB.EXACT("male") OR TI(Boy) OR TI(boys) OR ti(male) OR ti(Men) OR ti(males) OR ti(universal) OR Ti("gender")		
ET			
Étape 4	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
Medline, Embase – immunogénicité - revues systematiques		01/2013 – 07/2019	**7**
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Etape5	(MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR ti(immunogenicity))		
ET			
Étape 6	(TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev))		
Medline, Embase – immunogénicité – essais contrôlés		01/2013 – 07/2019	**79**
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 7	TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
Medline, Embase – immunogenicite – etudes observationelles		01/2013 – 07/2019	**9**
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 8	TI(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR		

	MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT.EXPLODE(case-control study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study")		
Medline, Embase – immunogenicite – essais cliniques		01/2013 – 07/2019	**8**
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 9	(TI(clinical PRE/0 trial*) OR TI(comparative PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study))		
Medline, Embase – économie - revues systematiques		01/2015 – 07/2019	**42**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape10 ET Étape 6	MESH.EXACT("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Cost Allocation") OR EMB.EXACT("cost") OR MESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR EMB.EXACT("cost benefit analysis") OR MESH.EXACT("Cost Sharing") OR MESH.EXACT("Economics") OR EMB.EXACT("economics") OR EMB.EXACT("cost control") OR MESH.EXACT("Cost Control") OR MESH.EXACT("Cost Savings") OR EMB.EXACT("cost of illness") OR MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT("Health Care Costs") OR EMB.EXACT("health care cost") OR MESH.EXACT("Health Expenditures") OR MESH.EXACT("Economics, Medical") OR EMB.EXACT("health economics") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR EMB.EXACT("pharmacoeconomics") OR EMB.EXACT("fee") OR MESH.EXACT("Fees and Charges") OR MESH.EXACT("Budgets") OR EMB.EXACT("budget") OR EMB.EXACT("resource allocation") OR MESH.EXACT("Resource Allocation") OR MESH.EXACT("Social Security") OR EMB.EXACT("social security") OR MESH.EXACT("Insurance, Health") OR MESH.EXACT("Health Care Rationing") OR Ti(Cost) OR Ti(costs) OR ti(budget) OR ti(Economics) OR ti(Economic) OR Ti(Money) OR ti(ressource allocation) OR ti(burden) OR ti(resource use) OR (value) OR ti(pharmacoeconomic*) OR ti(pharmaco-economic*)		
Medline, Embase – économie - essais contrôlés		01/2015 – 07/2019	**41**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape10 ET Étape 7			
Medline, Embase – économie - etudes observationelles		01/2015 – 07/2019	**71**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape10 ET			

Étape 8			
Medline, Embase – Barrieres à la vaccination – revues systematiques		01/2015 – 07/2019	**12**
Étape 1 ET Étape 2 ET			
Etape11	Ti(Facilitators) OR ti(Barriers) OR ti(motivators) OR MESH.EXACT("Vaccination Refusal -- psychology") OR ti(acceptability) OR ti(acceptance) OR TI(hesitancy)		
ET Étape 6			
Medline, Embase – Barrieres à la vaccination - essais contrôlés		01/2015 – 07/2019	**28**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape11 ET Étape 7			
Medline, Embase – Barrieres à la vaccination - etudes observationelles		01/2015 – 07/2019	**70**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape11 ET Étape 8			
Medline, Embase – fardeau de la maladie – revues systematiques		01/2015 – 07/2019	**5**
Étape 1 ET Étape 2 ET			
Etape12	EMB.EXACT("oropharynx tumor") OR MESH.EXACT("Oropharyngeal Neoplasms") OR Ti(oropharyn* tumor) OR Ti(oropharyn* cancer) OR Ti(oropharyn* neoplasms) OR MESH.EXACT("Penile Neoplasms") OR EMB.EXACT("penis cancer") OR ti(peni* Cancer) OR ti(Peni* Neoplasm*) OR MESH.EXACT("Anus Neoplasms") OR EMB.EXACT("anus cancer") OR TI(anal NEAR/2 cancer) OR TI(anal NEAR/2 neoplams) OR TI(anus NEAR/2 cancer) OR TI(anus NEAR/2 neoplams)		
ET Étape 6			
Medline, Embase – fardeau de la maladie - essais contrôlés		01/2015 – 07/2019	**8**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape12 ET Étape 7			
Medline, Embase – fardeau de la maladie - etudes observationelles		01/2015 – 07/2019	**17**
Étape 1 ET Étape 2 ET Etape12 ET Etape 8			
Medline, Embase – fardeau de la maladie - HSH		01/2015 – 07/2019	**41**
Étape 1			

ET			
Étape 2			
ET			
Etape13	EMB.EXACT("oropharynx tumor") OR MESH.EXACT("Oropharyngeal Neoplasms") OR Ti(oropharyn* tumor) OR Ti(oropharyn* cancer) OR Ti(oropharyn* neoplasms) OR MESH.EXACT("Penile Neoplasms") OR EMB.EXACT("penis cancer") OR ti(peni* Cancer) OR ti(Peni* Neoplasm*) OR MESH.EXACT("Anus Neoplasms") OR EMB.EXACT("anus cancer") OR TI(anal NEAR/2 cancer) OR TI(anal NEAR/2 neoplams) OR TI(anus NEAR/2 cancer) OR TI(anus NEAR/2 neoplams)		
ET			
Étape 14	MESH.EXACT("Sexual and Gender Minorities") OR EMB.EXACT("men who have sex with men") OR ti(gays) OR ti(gay) OR ti(MSM) OR ab(MSM) or Ti(bisexual) OR ti(bisexuals)		
Medline, Embase – Immunite de groupe		01/2015 – 07/2019	**85**
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 15	MESH.EXACT("Immunity, Herd") OR EMB.EXACT("herd immunity") OR ti(herd immunity) OR ti(herd protection) OR ti(herd effects) OR ti(herd effect)		
Medline, Embase – impact de la vaccination		01/2015 – 07/2019	**90**
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 14			
ET			
Étape 16	MESH.EXACT("Social Change") OR MJMESH.EXACT("Social Change") OR ti(Impact) OR ti(Changement) OR ti(assessment) OR ab(population NEAR/3 impact) OR ab(social NEAR/3 impact)		
Medline, Embase – Ethique		01/2015 – 07/2019	**17**
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 14			
ET			
Étape 17	(EMB.EXACT("ethics") OR MESH.EXACT("Ethics") OR TI(ethical) OR Ti(ethics))		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

4) Sites consultés

Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Comité technique des vaccinations - CTV
Conseil supérieur des maladies infectieuses - CSMI
Expertise collective INSERM
Haut conseil de la santé public
Institut National du Cancer – INCA
Sante Publique France
Société Française de Médecine Générale – SFMG
Advisory committee on immunization policy - ACIP
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR

Alberta Medical Association
American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG
American College of Physicians - ACP
Australian Technical Advisory Group on Immunization - ATAGI
BMJ Clinical Evidence
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Committee on the National Vaccination Program (Commissie Rijksvaccinatieprogramma) - RVP
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Medicines Agency,
Euroscan
Food and Drug Administration - FDA
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines Finder (National Library for Health)
Guidelines International Network - GIN
Health Information and Quality Authority - HIQA
Horizon Scanning
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Advisory Committee on Immunization,
National Board of Health and Welfare Expert Committees
National Center for Epidemiology Committee - OEK
National Committee on immunisations
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre – NHSC
National immunisation Board - NIKO
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National vaccination Expert working group (National Institute for Health and welfare) - THL
National Vaccines Commission - CNV
New Zealand Guidelines Group – NZGG
OMS SAGE
Public Health Agency of Sweden
Public Health England,
Robert Koch Institute - RKI
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Standing Working Group on Vaccination
The Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP
The Federal Vaccination Commission - CFV
The German Standing Vaccination Committee - STIKO
The Joint Committee on Vaccination and Immunization - JCVI
The National Advisory Committee on Immunization - NACI
The National vaccine committee
The state Immunisation advisory council
Tripdatabase
Working Group on Vaccines

Annexe 3. Liste des tableaux et des figures

Tableau 1: Caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles en France 10
Tableau 2 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet d'après Fonteneau *et al.*, 2019.....12
Tableau 3 : Nombre de participants et proportion d'HSH vaccinés contre les HPV, Enquête Rapport au Sexe 2019 (Source : Santé publique France) 14
Tableau 4 : Classification des papillomavirus selon leur potentiel oncogène d'après l'*International Agency for Research on Cancer*, 2012 16
Tableau 5 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers pour lesquels l'infection par les HPV est un facteur de risque en France en 2018 et pourcentage annuel d'évolution sur la période 1990-2018 estimés à partir des registres des cancers du réseau Francim d'après Santé publique France, 2019 17
Tableau 6 : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield *et al.,* 2018 18
Tableau 7. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019 24
Tableau 8 : Immunogénicité per-protocole à 7 mois contre les 9 types de papillomavirus ciblés par le Gardasil 9 chez les hommes d'après Castellsagué *et al.*, 2015.....32
Tableau 9 : Efficacité per-protocole du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV de types 6/11/16/18 chez les hommes de 16 à 26 ans d'après Goldstone *et al.,* 2013.....33
Tableau 10 : Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV de types 6, 11, 16 et 18 chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) d'après Palefsky *et al.,* 2011.....33
Tableau 11 Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent Etude V503-002 d'après van Damme *et al.,* 2015 36
Tableau 12 : Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent d'après Castellsagué *et al.,* 2015.....36
Tableau 13 Tolérance générale du vaccin GARDASIL® 9 chez les sujets de 9 à 26 ans (population de tolérance) – Etudes V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009 d'après Moreira *et al.,* 2016 37
Tableau 14 Tolérance générale des vaccins GARDASIL® 9 et qHPV chez les hommes de 16 à 26 ans entre le jour 1 et le jour 15 (population de tolérance) – Etude V503-020 d'après van Damme *et al.,* 2016 38
Tableau 15 Profil de sécurité du vaccin quadrivalent chez les hommes Etude V501-122 d'après Mikamo *et al.,* 2019 39
Tableau 16 : Déclaration des évènements d'intérêt particuliers et taux de déclaration après vaccination par le vaccin quadrivalent, Vaccine Adverse event reporting system (VAERS), 2009-2015. 40
Tableau 17 : Cas potentiels de MAI et autres maladies d'intérêt (n=49), suivi du 21/09/2015 au 30/06/2018 d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018 42
Tableau 18. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des verrues génitales chez les garçons et les hommes.....45
Tableau 19. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence du HPV génital chez les garçons et les hommes en Australie d'après Chow *et al.,* 2017 47
Tableau 20. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des virus HPV au niveau génital chez les garçons et les hommes aux Pays-Bas d'après Woestenberg *et al.*, 2019 48
Tableau 21. Impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur l'incidence des anomalies cervicales 49
Tableau 22. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV génital en Australie d'après Patel *et al.*, 2018.....51
Tableau 23. L'impact de la vaccination contre le HPV génital chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV.....52

Tableau 24. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence des verrues génitales....54
Tableau 25. Résultats des analyses coût-efficacité de la vaccination des garçons et des filles versus la vaccination des filles....63
Tableau 26. Modèles d'efficience pour la vaccination des HSH par rapport à aucune vaccination....67
Tableau 27: Synthèse des études d'acceptabilité menées en France....85
Tableau 28 : Synthèse des arguments éthiques selon les perspectives (filles, garçons, HSH, sociétale)....91
Tableau 29 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase....121

Figure 1 : Couverture vaccinale par département du vaccin HPV selon le " schéma complet " à 16 ans, 2018 (Source : SNDS-DCIR. Traitement : Santé publique France, mise à jour au 31 décembre 2018)....12
Figure 2.Données de ventes annuelles GERS officine de 2010 à 2018....13
Figure 3 : Représentation graphique du fardeau des maladies induites par les papillomavirus en France chez les hommes et les femmes* (d'après Shield *et al.*, 2018, Hartwig *et al.*, 2015)....19
Figure 4 : Recommandations générales de la vaccination anti-HPV en Europe....27
Figure 5 : Estimation de la couverture vaccinale contre les papillomavirus chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans aux États-Unis, 2006 à 2016 (Source : Markowitz *et al.*, 2018)....28

Annexe 4. Participants

► L'Équipe Projet

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et de santé publique par Mr Clément PIEL, Mr THORRINGTON Dominic et Mme Laura ZANETTI, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON et Mme Michèle MORRIN-SUROCCA.

La synthèse de la littérature et l'analyse critique ont été réalisées par Mr Clément PIEL, Mr THORRINGTON Dominic et Mme Laura ZANETTI.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mme Gaëlle FANELLI, documentaliste, et Mme Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Sabrina MISSOUR.

► Groupe préparatoire

- BARRET Anne-Sophie, Santé publique France
- BILLETTE DE VILLEMEUR Agathe, Epidémiologiste
- BONMARIN Isabelle, Santé publique France
- BOUVET Elisabeth, Infectiologue, CHU de Bichat, Assistance publique des hôpitaux de Paris, Membre du Collège de la HAS
- CARCOPINO Xavier, Gynécologue-obstétricien, Assistance publique des hôpitaux de Marseille
- DE MONES DE PUJOL Erwan, Chirurgien ORL, CHRU de Bordeaux
- DU BREUILLAC Jean, Médecin généraliste
- FLORET Daniel, Pédiatre
- GAILLOT DE SAINTIGNON Julie, Institut national du cancer
- GAUTHERET-DEJEAN Agnès, virologue
- JACQUET Alexis, pharmacovigilant, Agence de sécurité du médicament et des produits de santé
- LELIEVRE Jean-Daniel, immunologiste, CHU Henri Mondor, APHP, Créteil
- MUELLER Judith, Epidémiologiste, Ecole des hautes études en santé publique
- NICAND Elisabeth, Microbiologiste, Hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, Bordeaux
- OPINEL Annick, sociologue, Institut Pasteur Paris
- PRETET Jean-Luc, Centre National de référence des papillomavirus, CHU de Besançon
- ROUSSEAU-GALLAIS Sophie, Institut national du cancer
- SAOUT Christian, Juriste, Membre du Collège de la HAS

► Consultation publique

Les contributions reçues dans le cadre de la consultation publique sont présentées ci-après dans l'annexe 5.

Annexe 5. Participants à la consultation publique :

194 contributions ont été reçues entre le 30/10/2019 au 27/11/2019.

Parmi elles, 120 contributions ont été prises en compte et analysées conformément aux modalités définies de la consultation publique et 74 ont été exclues (16 réponses multiples ou doublons, et 58 contributions individuelles (particulier ou professionnel de santé).

Parmi les contributions prises en compte, celles-ci émanent de :

- 67 Institutions ou organismes publics :
  - 1 - CH (Centre Hospitalier) de Saint-Dié-des-Vosges.
  - 4 - DASS NC (Direction des Affaires sanitaires et sociales de Nouvelle-Calédonie).
  - 13 - CDPS (Centre de Départemental Prévention et de Santé), département non précisé.
  - 16 - CH de Saint-Palais.
  - 36 - CHU (Centre Hospitalier Universitaire) d'Angers.
  - 44 - IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) Méditerranée Infection.
  - 49 - MALO (Centre de Référence des Malformations ORL rares).
  - 50 - TETECOU (Filière Nationale Tête et Cou).
  - 52 - Service de gynécologie obstétrique de l'hôpital de marne la vallée, Jossigny.
  - 54 - CH de Mont- de-Marsan.
  - 55 - Grand Hôpital de l'Est Francilien.
  - 59 - CH de Cognac - équipe de pédiatrie.
  - 62 - PMI (Protection Maternelle et Infantile), sans précision.
  - 68 - Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval.
  - 70 - PMI Var Estérel (Unité de Promotion de la Santé Var Estérel).
  - 71 - CDPEF (Centre Départemental de Planification et d'Education Familiale) de la Nièvre.
  - 72 - PMI Vienne (Conseil départemental de la Vienne).
  - 74 - PMI Oise (Conseil départemental l'Oise).
  - 77 - CeGIDD Roubaix / Tourcoing, Service de Prévention Santé de Roubaix-Tourcoing.
  - 84 - CHPC (Centre Hospitalier Public du Cotentin).
  - 85 - CVI (Centre de Vaccinations Internationales) Strasbourg.
  - 93 - Conseil Départemental 35 (Ille-et-Vilaine).
  - 97 - ASSNC (Agence sanitaire et sociale de la Nouvelle-Calédonie).
  - 98 - ARS Normandie (Agence Régionale de Santé).
  - 102 - Service de santé universitaire de l'université de Tours.
  - 106 - SOS Médecins Quimper.
  - 107 - CHU Armand Trousseau.
  - 111 - CHU Saint-Etienne Hôpital Nord.
  - 127 - CeGIDD GH (Groupe Hospitalier) Vesoul.
  - 128 - UC-IRSA (Institut inter Régional pour la SAnté) Châteauroux.
  - 132 - CeGIDD Hôpital de la Croix-Rousse.
  - 133 - PMI Finistère (Conseil départemental du Finistère).
  - 134 - SUMPPS (Service Universitaire de Médecine Préventive et de Promotion de la Santé) de l'université de Lille.
  - 137 - CeGIDD du CHJU de Moulins-Yzeure.
  - 138 - Service des Maladies Infectieuses du CHU de Lyon.

- 139 - CDEPS (Comité Départemental d'Education et de Promotion de la Santé) Bouches-du-Rhône.
- 140 - COREVIH - POC (Paca-Ouest et Corse).
- 141 - Conseil Départemental de l'Isère.
- 144 - CeGIDD CD13 St Adrien.
- 145 - Conseil Départemental des Bouches-du-Rhône.
- 147 - CeGIDD CH Martigues.
- 150 - CeGIDD Ajaccio.
- 151 - Académie de Corse.
- 153 - CISIH (Service d'Immunohématologie Clinique) AP-HM (Assistance publique - Hôpitaux de Marseille).
- 154 - CH d'Ajaccio.
- 155 - Centre de vaccination et de lutte antituberculeuse - Centre hospitalier Moulins-Yzeure.
- 156 - Rectorat de l'académie de Grenoble.
- 158 - CHU Sainte-Marguerite AP-HM.
- 159 - CHU d'Aix-en-Provence.
- 160 - CeGIDD du CHU de Montpellier.
- 161 - Centre médico-social de Digne-les-Bains (CPEF, PMI, CeGIDD).
- 167 - CPAM (Caisse primaire d'assurance maladie).
- 168 - CeGIDD Alpes-Maritimes.
- 171 - CeGIDD Var Est.
- 172 - ARS Auvergne-Rhône-Alpes, délégation de l'Isère.
- 173 - CDPS, Centre de Santé Le 190.
- 175 - Conseil départemental Alpes-Maritimes.
- 176 - Institut universitaire du Cancer Toulouse Oncopole.
- 177 - CeGIDD Hôpital Ste Musse (Var Toulon).
- 182 - CeGIDD Saône-et-Loire.
- 183 - ARS ARA (Auvergne-Rhône-Alpes).
- 184 - PMI Alpes-Maritimes.
- 185 - CoMPap, AP-HP (Assistance publique - Hôpitaux de Paris).
- 186 - ITMO (Instituts thématiques multiorganismes), Action coordonnée HPV.
- 187 - CeGIDD de Libourne.
- 189 - Conseil départemental des Alpes-Maritimes.
- 190 - CoReVac.

- 1 société privée :
  - 170 - MSD Vaccins.

- 15 associations de patients et d'usagers :
  - 3 - Mille Femmes Mille Vies.
  - 23 - IMAGYN.
  - 25 - Ligue contre le cancer 76 (Seine-Maritime).
  - 37 - CRIPS IDF (Centre régional d'information et de prévention du sida et pour la santé des jeunes, Île de France).
  - 103 - Ligue Nationale contre le Cancer.
  - 104 - E3M (Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages).

- 105 - REVAV (Réseau des Victimes des Accidents Vaccinaux).
- 119 - A FLEUR DE PEAU (association de soutien aux malades et à la recherche contre les cancers de la peau).
- 126 - Ligue contre le cancer des Alpes-Maritimes.
- 130 - Comité du Rhône de la Ligue contre le cancer.
- 135 - Ligue contre le cancer des Deux-Sèvres.
- 148 - Autres Regards.
- 162 - Les ActupienNEs.
- 169 - Vaincre PRR (Vaincre la papillomatose respiratoire récurrente).
- 191 - TRT-5 CHV.

- 25 sociétés savantes ou collèges professionnels :
  - 15 - CGMPIF (Collège de Gynécologie Médicale de Paris Île de France).
  - 19 - AFPA (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire)
  - 20 - CGMSE (Collège de Gynécologie du Médicale Sud-Est).
  - 29 - CGMO (Collège de Gynécologie Médicale de l'Ouest).
  - 30 - FNCGM (Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale).
  - 31 - CNGOF (Collège National Des Gynécologues Obstétriciens).
  - 35 - CGBSO (Collège de Gynécologie de Bordeaux et du Sud-ouest).
  - 40 - CNP-HGE (Conseil National Professionnel d'Hépato-Gastroentérologie).
  - 42 - CGMN (Collège de Gynécologie Médicale du Nord).
  - 45 - SNFCP (Société Nationale Française de Colo-Proctologie).
  - 63 - SMV (Société de Médecine des Voyages).
  - 64 - SFGM-TC (Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire).
  - 67 - CNPGO-GM (Conseil National Professionnel de Gynéco-Obstétrique et Gynéco Médicale).
  - 69 - SFCO (Société Française de Chirurgie Oncologique).
  - 82 - GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie).
  - 90 - ARCAGY-GINEGO.
  - 101 - CNSF (Collège national des sages-femmes de France)
  - 110 - SCFP (Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne).
  - 115 - CGN (Collège de Gynécologie de Normandie).
  - 129 - Académie nationale de Pharmacie.
  - 163 - Groupe de Pédiatrie Générale.
  - 165 - Les CDF (Chirurgiens-Dentistes de France).
  - 178 - CNGE (Collège National des Généralistes Enseignants).
  - 188 - ONSF (Ordre National des Sages-Femmes).
  - 192 - SPILF/CNP d’infectiologie /FFI (Fédération Française d’Infectiologie).

- 12 autres :
  - 38 - SYNMAD (Syndicat National des Médecins Français Spécialistes des Maladies de l'Appareil Digestif).
  - 41 - Pédiatres du Monde.
  - 51 - Pôle prévention et promotion des parcours en santé Filieris Sud.
  - 61 - AP2S32 (Association des Professionnels de Santé de la Save).
  - 65 - ONSSF (Organisation Nationale Syndicale des Sages-Femmes).

- 91 - Cancer Rose.
- 94 - ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de marne).
- 100 - ASCOMED (Association des Médecins COnseillers Techniques de l'Education Nationale).
- 108 - ANPASE (Association nationale des personnels de l'action sociale en faveur de l'enfance et de la famille).
- 117 - CRCDC (Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers) Pays de la Loire.
- 131 - UETD CSVP (Unité d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Clinique Saint-Vincent-de-Paul).
- 152 - ARS (Association pour la Réadaptation Sociale) SOUSTO-ACT (Appartements de Coordination Thérapeutique).

Leurs contributions sont présentées ci-après.

Numéro	Questions	Commentaires
1	Avez-vous des commentaires généraux à formuler sur le document ? Oui, majeurs : 11 Oui, mineurs : 8 Oui, de forme : 5 Non : 87 Vide : 9	3) MILLE FEMMES MILLE VIES : Le document insiste sur l'impact populationnelle de la vaccination et de l'importance de la CV du garçon pour impacter la population féminine à faible couverture vaccinale en termes de santé publique. Cependant la vaccination aura toujours un bénéfice individuel sur la transmission et sur les pathologies HPV spécifiques du garçon. Peu d'information sur l'impact de la vaccination HPV chez le garçon immunodéprimé ou candidat aux immunosuppresseurs. 13) CDPS, département non précisé : Il n'est plus temps d'ouvrir encore un débat, il faut agir concrètement sans plus tarder ! Un des freins est le prix de ce vaccin qui est remboursé seulement à 65% ; il conviendrait que ce vaccin (les vaccins en général) soient pris en charge à 100% si on veut faire une véritable politique de prévention. 31) CNGOF : 1. Ce rapport concerne l'intérêt de vacciner le garçon, aussi seules les données sur le garçon devraient être rapportées : poids de la maladie, efficacité, profil de tolérance, impact, acceptabilité, les données sur la fille pourraient être rajoutées en annexe du document y compris pour les sites communs (Anus, OP). 2. Le document semble associé HPV 16 et 18 comme dominant à l'identique sur le col et les autres sites. HPV 16 et 18 sont respectivement en 1ère (60%) et 2ème (10%) position pour le K du col alors qu'HPV 16 est largement dominant (90%) pour le K anal et OP, l'HPV 18 est très marginal sur ces sites. Cet aspect des choses devrait être clarifié. 3. Le rapport n'éclaire pas suffisamment sur les différents types viraux impliqués dans ces cancers. Si comme cela ressort HPV 16 et 18 sont les plus prévalent alors qu'apporterait de plus le vaccin 4 valences par rapport aux 9 valences. Le passage du vaccin 4 valences au 9 valences va impacter plus le col que les autres sites. Il serait utile de préciser que c'est sur le col utérin que le 9 valences va protéger le plus (gain de presque 20% sur le K et 25% sur les pré-cancers du col) alors que le gain de protection sur les autres sites (Anus, OP) ou le 16 est prévalent à 85 90% serait inchangé. Cependant le col représentant la moitié environ des cancers HPV induits, la protection globale conférée par le vaccin 9 valences serait plus importante. 4. Le rapport mentionne à juste titre l'importance de la couverture vaccinale pour mesurer un impact en population et en santé publique du vaccin. Cependant même en couverture vaccinale insuffisante la protection individuelle ne doit pas être ignorée. 49) MALO : Faire apparaitre la papillomatose laryngo-trachéale. 50) TETECOU : Mentionner la papillomatose laryngo-trachéale dans les maladies à HPV qui peuvent être prévenues par la vaccination.

Numéro	Questions	Commentaires
		52) Service de gynécologie obstétrique de l'hôpital de marne la vallée, Jossigny : Importance de la diffusion aux garçons sans stigmatisation d'orientation sexuelle. Nécessité d'une couverture vaccinale plus étendues pour limiter la survenue des dysplasies pourvoyeuses de cancers du col, anales, ORL et pulmonaires. 64) SFGM-TC : Rôle de l'HPV dans l'oncogenèse des cancers que nous traitons par thérapie cellulaire - Rôle péjoratif de l'immunosuppression induite par nos traitements chez les séropositifs potentiels. 97) ASSNC : mineur, Page 20, ligne 8 : En 2016, la CV pour les garçons âgés de 14 à 17 ans était de 56% pour au moins une dose, et de 31% pour 3 doses (erreur : 2 doses), et de 22% pour 3 doses. FORME, Page 31, ligne 14 : au Brésil (erreur : et) aux États-Unis. Page 31, ligne 21 : La durée de protections des vaccinas (erreur : vaccins). Page 41, ligne 24 : erreur signet non défini. Page 50, ligne 22, par rapport les (erreur : aux) femmes. Page 67, ligne 42 : une dose de vaccine (erreur : vaccin). Page 77, dernière ligne : déclare ne pas (pas) avoir suffisamment d'informations. Page 81, ligne 21 : qu'une grande partie des (supprimer : Plusieurs) enjeux. 103) Ligue Nationale contre le Cancer : Avez-vous l'intention de reprendre l'ensemble des synthèses du texte général afin d'en faire une synthèse globale, qui réduit le format et facilite la lecture ? 104) E3M : En mai 2017, nous avons répondu à un appel de la Haute autorité de santé (HAS) concernant l'évaluation du Gardasil par la Commission Transparence de la HAS. Les éléments que nous avons alors présentés justifiaient, selon nous, un moratoire. Nos arguments n'ont alors pas été retenus par la HAS, mais ils restent toujours d'actualité. Comme il n'est pas possible de joindre des documents à cet argumentaire, je vous laisse le soin de vous référer à notre contribution de 2017. À ces arguments, et dans la mesure où les vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) contiennent des sels d'aluminium, il convient de prendre en compte l'avancée des connaissances sur ces adjuvants (1). En décembre 2013, l'ANSM a octroyé un financement de 150 000 € à l'équipe INSERM des Pr Gherardi et Authier, leaders mondiaux sur le lien entre adjuvant aluminium et maladies de type syndrome de fatigue chronique (MFM – Myofasciite à macrophages). Le 8 mars 2017, les résultats de l'étude ont été portés à la connaissance du Conseil Scientifique de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) : - Un complexe aluminium - nanodiamant fluorescent a été mis au point, permettant d'étudier la translocation des particules dans l'organisme des souris ayant reçu un vaccin aluminique. - Les résultats observés neuf mois après l'injection démontrent très clairement que les particules injectées sont bio-persistantes à très long terme, que leur présence au niveau du muscle injecté tend à décroître dans le temps, tandis qu'elle a tendance à croître au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et inguinaux, et même au niveau du cerveau chez les souris ayant reçu la dose la plus faible en sous-cutané (200 µg d'aluminium par kilogramme). - Une étude dose-réponse a mis en évidence les effets sélectifs de la plus faible dose d'adjuvant injecté sur le

Numéro	Questions	Commentaires
		comportement des animaux, l'activation des cellules microgliales et l'accumulation d'aluminium au niveau cérébral. - Le processus autophagique (par lequel les cellules éliminent de nombreux déchets) se. 105) REVAV : 1/ Page 7. Ligne 11 : Il est écrit : « En 2016, le rapport du Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, présidée par le Pr Fisher, proposait des mesures spécifiques à la vaccination contre les HPV afin d'augmenter la couverture vaccinale (mise en œuvre de campagnes de communication vigoureuse, vaccination en milieu scolaire, gratuité de la vaccination) et proposait que la HAS et la CTV revoient les indications du vaccin ». Ce rapport a en fait été rédigé uniquement par les membres du comité sous la haute direction du Pr. Fischer. Celui-ci a rajouté cette recommandation de son propre chef (il l'avait défendu oralement durant les débats). Cette recommandation émane donc de sa personne car aucun des deux jurys (professionnels de santé et citoyens) n'a souhaité promouvoir la vaccination contre les HPV et le terme HPV n'apparait d'ailleurs dans aucun de leurs avis. Seul le LEEM (organisation des entreprises du médicament), consulté lors de cette « concertation citoyenne » s'était exprimé en faveur de cette généralisation en affirmant que « le vaccin contre le papillomavirus humain, impliqué dans le développement des cancers du col de l´utérus [assure] une protection efficace sur 70 % des cancers du col de l´utérus ». Il parait évident que les représentants de l'industrie pharmaceutique n'allaient pas se prononcer contre leurs propres intérêts… 106) SOS Médecins Quimper : élargir la vaccination à tous les garçons. 110) SCGP : La SCGP soutient sans restriction le projet de vaccination en particulier pour les garçons seul façon de limiter le fléau des cancers du col en particulier. 127) CeGIDD GH Vesoul : d'accord pour élargir la vaccination, mais le frein principal vient de la crainte de la vaccination, quel que soit le sexe. Frein majeur et comment peut-on le contrer ? 129) Académie nationale de Pharmacie : Chapitre 4 : il faudrait structurer les recommandations en 1, 2, 3..., aller droit au but, avoir des positions fermes, nettes et précises. Ainsi : 1) " la vaccination .... Pour toutes les filles et tous les garçons..." et non "l"élargissement de la vaccination…" 2) " le maintien d'un rattrapage..." 3) "la vaccination doit être proposée systématiquement par... 4) " la restauration de la confiance.... Par des campagnes d'information" 5) " faciliter l'accès à la vaccination..." Ajouter : 6) gratuité de la vaccination (vaccin et acte vaccinal) sans avance de frais 7) information et sensibilisation des adolescents et de leurs parents à la vaccination anti-HPV par des actions et des enseignements délivrés par des professionnels de santé entourés d'équipes pédagogiques et socioculturelles bien informées. 134) SUMPPS de l'université de Lille : Tous les professionnels travaillent dans notre centre sont unanimes sur la question suivante : Il faut étendre le rappel vaccinal pour les femmes jusqu'à 26 ans. Et ensuite

Numéro	Questions	Commentaires
		d'accord pour étendre la vaccination aux hommes. Il n'est pas logique, dans le même texte de recommandation de dire : " Il serait plus coût-efficient d'augmenter la couverture vaccinale chez les filles" et de ne pas le faire !!! Il y a une forte demande de femmes vierges après 19 ans, et au lieu de leur proposer le vaccin vous le proposez à l'ensemble des hommes sans considération, ou pire, en fonction de leur orientation sexuelle. Bref : Cette recommandation est juste et bien écrite, mais elle est illogique (et injuste pour nos jeunes patients qui souhaitent se faire vacciner) si elle ne s'accompagne pas d'une extension de la couverture vaccinale chez les femmes jusqu'à 26 ans. 160) CeGIDD du CHU de Montpellier : Bonjour, je suis tout à fait favorable à la vaccination par Gardasil 9 chez les garçons avec toute disparition de la discrimination "genrée" de cette vaccination. Il faudrait ainsi avoir la possibilité de vacciner gratuitement hommes et femmes jusqu'à l'âge de 25 ans. Je crois savoir que les états unis vaccinent homme et femme jusqu'à 45 ans. Ainsi, un programme de vaccination devrait répondre au principe de non-discrimination. J'avais adressé en son temps à la HALD un courrier en ce sens. Je tiens également à attirer votre intention sur un éventuel scandale sanitaire potentiel qui est l'absence de vaccination contre le papilloma virus des patients de plus de 25 ans traités par PrEP dans le cadre de la prévention VIH. En effet des articles récents ont démontrés que sous PrEP les IST augmentent et en particulier le Portage HPV. Ainsi pour éviter une maladie qui ne tue plus, les patients sous PrEP s'expose aux HPV qui lui peut tuer.... Une recommandation de vaccination (que je préconise pour ma part à chacun de mes patients (mais tous ne peuvent se l'acheter) devrait être obligatoire à chaque prescription de PrEP. Cordialement. 162) Les ActupienNEs : En tant qu'associations de patientEs, Les ActupienNEs, Actions Traitements, Afrique Avenir, Afrique Arc-En-Ciel Paris IDF AAEC, Bi'Cause, Centre LGBT ADHEOS, Centre LGBT Côte d'Azur, Centre LGBTI de Touraine, Centre LGBTQI+ Paris IDF, COREVIH Haut de France, COREVIH Ile de France Sud, COREVIH Paca Ouest Corse, Le Crips IDF, Le Crips Sud, ELCS, ENIPSE, l'Inter-LGBT, HF Prévention, Homoboulot, Lesbian and Gay Pride de Lyon, Pari-T, Le Patchwork des Noms, Le Planning Familial, Perspectives Contre Le Cancer, Les Petits Bonheurs, Les Sœurs de la Perpétuelle Indulgence – Couvent de Paname, Les Séropotes, Sida Info Service, Sol En Si, Turbulence MLV, nous revendiquons : - La mise en place au plus vite de la vaccination universelle, non genrée, pour touTEs, contre le HPV, quel que soit son genre, son sexe ou son orientation sexuelle, de 11 à 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à 19 ans, dans le sillage de la stratégie nationale de santé sexuelle, du Conseil Nationale du Sida, plusieurs PRS2, de l'Académie de Médecine. - Le remboursement de la vaccination à 100%, au lieu de 65% actuellement, pour lutter contre les freins liés à la vulnérabilité économique, dans le même sens que l'avis de l'Ordre des Pharmaciens en 2019 et du Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination présidé par le Pr Fisher en 2016. - La révision à la baisse du prix initial du vaccin Gardasil9, d'autant plus que sa cible sera élargie et qu'il est source de nombreux renoncements à la vaccination dû aux restes à charge importants dans un schéma à 2 ou 3 doses. - Maintenir et renforcer les campagnes

Numéro	Questions	Commentaires
		de prévention grand public et communautaires par l'État et les agences régionales de santé, avec la participation des associations dans leur élaboration. - La sensibilisation des professionnelLEs de santé, afin qu'ilELLEs proposent systématiquement la vaccination avec un schéma complet, notamment à l'école. - Renforcer, avec des financements propres, la vaccination gratuite (CeGIDD, CPF). 169) Vaincre PRR : Après une rapide concertation, les membres du CA de Vaincre PRR m'ont chargée de répondre à cette enquête publique pour - remercier la HAS puisqu'elle mentionne 8 fois la PRR dans son avis circonstancié alors que ni l'INCA, ni Santé Publique France ne parlent de la PRR dans leurs dossiers sur les HPV. - dire ensuite que ce qui est rapporté sur la PRR lors des 8 citations dans le texte de l'avis ne reflète pas exactement ce que nous, association Vaincre PRR, expérimentons dans notre vie au quotidien et ce que nous avons appris en tant « qu'experts de notre maladie » - plaider pour que diverses considérations concernant cette maladie rare et orpheline apparaissent dans le texte de l'avis ; fardeau de la maladie, coût financier, efficacité du Gardasil à la fois en traitement préventif mais aussi en traitement "curatif" d'appoint (voir les quelques éléments bibliographiques auxquels nous nous référons), cancérisation possible des lésions de papillomatose. 178) CNGE : - Compte tenu des éléments précités, le CS du CNGE est d'accord avec l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons sous réserve de son acceptabilité et d'expérimentations pilotes dans quelques départements. - A ce stade, le CS du CNGE considère qu'il est nécessaire de o Poursuivre une vaccination anti-HPV après une information claire, loyale et complète des jeunes femmes, des garçons et de leurs parents, dans le cadre d'une approche centrée patient dans une démarche de décision partagée. Les données d'efficience et d'innocuité doivent être mis à la disposition du public et des professionnels de santé, sous des formats adaptés aux niveaux de littératie. o Réaliser des expérimentations pilotes « systématisant la vaccination aux jeunes femmes et aux garçons » sous conditions d'évaluation des rapports coût/efficacité et efficacité/sécurité d'emploi de ces expérimentations en attendant les données nouvelles et d'information claire, loyale et complète des patients et professionnels de santé sur la vaccination anti-HPV et le caractère de ce programme « expérimental ». o Obtenir une réponse pour « systématiser la vaccination mais sans obligation vaccinale » dans le cadre d'une politique vaccinale engagée, tout en restaurant la confiance et en luttant contre l'hésitation vaccinale éventuelle. o Obtenir une diminution du coût de la vaccination anti-HPV par dose (condition d'une vaccination plus coût/efficace). o Financer et mener des travaux d'efficacité indépendants de l'industrie (essais comparatifs randomisés auprès de garçons et jeunes filles sur l'efficacité, efficience et innocuité). o Intensifier les efforts au-delà de la vaccination anti-HPV seule. Des actions de prévention ciblées en dehors de la vaccination doivent être mises en place et impliquer notamment les médecins généralistes (éducation à la santé, frottis cervico-utérin, mise à disposition et utilisation de préservatifs, campagne de lutte contre le tabac et l'alcool, etc.).

Numéro	Questions	Commentaires
		183) ARS ARA : Page 28 : •Partie 3.1.1 : Fin paragraphe 1 : « doivent être interprétées comme des indicateurs » Paragraphe 3 : o 2ème phrase : « que les HSH semblent avoir une exposition antérieure aux HPV beaucoup plus importante que celle des hommes… » o 3ème phrase : « Toutefois la signification clinique de ce résultat n'est pas connue et que les taux de séroconversion restent supérieurs… » Page 41 : Paragraphe 1 : Phrase 4 : « Dans cette étude, le statut vaccinal effectif ainsi que le diagnostic… » Page 50 : Point 3 : « chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées… » Page 53 : Partie 3.4 : paragraphe 3 : 3ème phrase : « car les prédictions au niveau de la population étaient en accord » ? Page 69 : Paragraphe 6 : « 15% (n=19) des parents estimaient … » Page 77 : • Paragraphe 4 : « … appliquée aux variables suivantes : mode d'exercice… » • Dernier point : 2ème phrase : « 38% déclaraient ne pas avoir suffisamment… » Page 78 : 1ère phrase : « le médecin ne me leur avait pas proposé… » Page 82 : Point article de Zimet : « 1) le fait que la vaccination des femmes ne permet pas… » Page 84 : Dernier paragraphe : 5ème phrase : « percevoir comme un moyen de désexualiser la vaccination » Page 88 : Paragraphe 2 : « de valoriser l'équité dans la responsabilité… » Page 90 : Avant dernier paragraphe : 1ère phrase : « le manque de confiance concernant l'innocuité des vaccins ». 191) TRT-5 CHV : Le projet de recommandation nous semble pertinent. Néanmoins, le TRT-5 CHV souhaite que : - les messages sur la non-dangerosité des vaccins soient d'avantage mis en avant et facilement repérables pour les Médecins Généralistes qui auraient à s'en servir pour convaincre des patients inquiets ; - la promotion de la vaccination universelle soient corrélée à des messages d'équité de genre ; - la vaccination contre le HPV soit questionnée en termes d'obligation vaccinale. Par ailleurs, une consultation longue « Santé sexuelle » avec le MG devrait être envisagée au sein de ce document pour chaque adolescent, en amont de sa vie sexuelle et ce, quelle que soit son orientation de genre. Cette consultation serait l'occasion d'aborder un ensemble de thématique liées à la santé sexuelle et pourrait être une première étape le cas échéant à une vaccination (HPV, VHB, VHA etc.). 192) SPILF/CNP d'infectiologie /FFI : Page 5 • Il est écrit successivement que : « Même si cela (...) plusieurs pays » Puis : « L'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la stratégie la plus coût-efficace par rapport à l'élargissement de la vaccination aux garçons ; même si le ratio coût-bénéfice d'élargir aux garçons est favorisé à couverture vaccinale faible » => On peut peut-être rajouter une information sur le fait que les pays qui vaccinent garçons et fille et pour lesquels on a des chiffres de CV semblent avoir une meilleure CV des filles au moins (si l'on en croit le tableau 7) => La phrase sur le rapport coût efficacité manque de clarté et gagnerait à être reformulée pour ne pas desservir le propos. Remplacer « même si le ratio coût-bénéfice d'élargir aux garçons est favorisé à couverture vaccinale faible. » par : mais le ratio coût bénéfice de cette stratégie est plus favorable quand la couverture vaccinale des filles est faible • « La vaccination des garçons est perçue favorablement par les parents, au même degré que la recommandation actuelle (38%), même si une proportion élevée (42%) de parents resterait indécis vis-à-vis de cette vaccination. » => à reformuler, manque de clarté. Indécise. • « La vaccination contre les HPV

Numéro	Questions	Commentaires
		limitée aux filles et aux HSH pose des questions d'éthique, d'égalité d'accès à la vaccination et de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée. » => et on pourrait ajouter et de difficulté à identifier les jeunes HSH à un âge où l'orientation sexuelle n'est pas toujours connue ou verbalisée • Expliquer en quelques lignes le pouvoir oncogène des HPV • Détailler plus l'augmentation très substantielle des cancers ORL liés au HPV qui se distinguent des patients atteints de CE non HPV induits sur plusieurs points (stade N plus avancé, histologie avec une faible différenciation, meilleure sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie, meilleure survie globale (bp de références récentes) suite ci-dessous.
	Messages-clés (pages 5-6)	
2-3	Les messages clés synthétisant la recommandation sont clairs et suffisamment argumentés ? Oui : 111 Non : 5 Vide : 4 Avez-vous des commentaires à formuler sur cette section ? Oui, majeurs : 9 Oui, mineurs : 7 Oui, de forme : 1 Non : 94 Vide : 9	3) MILLE FEMMES MILLE VIES : la recommandation ne fait pas allusion clairement sur l'impact de la vaccination pour les pathologies spécifiques du garçon : condylomes acuminés, AIN, PIN et K .de l'oropharynx. 23) IMAGYN : L'importance de la communication institutionnelle sur cette vaccination est majeure. Une formation est à prévoir auprès des médecins généralistes en particulier, pour rétablir la confiance du grand public "Toutefois, la HAS considère qu'en l'absence de mise en œuvre d'une politique vaccinale plus engagée, le seul élargissement de la vaccination aux garçons ne permettra pas d'atteindre l'objectif de protection de la population, estimant que la couverture vaccinale des garçons resterait au mieux similaire à celle des filles. Ainsi, la couverture vaccinale ne pourra s'améliorer qu'en agissant sur les deux principaux leviers que sont une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé et une restauration de la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé. 31) CNGOF : Page 5 : -plutôt que « K de la sphère ORL », il est préférable d'indiquer "K oropharyngés HPV induits" ; -"La HAS estime que cet élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, ce qui permettrait de mieux protéger les filles et femmes. Commentaire : "SOUS RESERVE D'UNE COUVERTURE VACCINALE SIGNIFICATIVE ; Page 6 : "Ainsi, la couverture vaccinale ne pourra s'améliorer qu'en agissant sur les deux principaux leviers que sont une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé et une restauration de la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé. Commentaire : CEPENDANT MEME EN CAS DE COUVERTURE FAIBLE UNE PROTECTION INDIVIDUELLE DEMEURE POSSIBLE SANS IMPACT SUR LA SANTE PUBLIQUE. 91) Cancer Rose : Page 5, ligne 13. L'efficacité du Gardasil pour réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus n'a jamais été démontrée. Cette situation est d'autant plus dommageable pour l'information du public, des autorités et pour la santé publique que cet appel ne cite pas un seul argument scientifique indépendant et recevable à l'appui de ses exigences et se fonde uniquement sur des arguments d'autorité.

Numéro	Questions	Commentaires
		Le vaccin n'a jamais démontré son efficacité contre le cancer pendant les essais cliniques. Effectués dans le cadre d'une procédure accélérée, les essais cliniques n'avaient pas pour critère d'évaluation l'efficacité du vaccin quadrivalent contre le cancer. Après de multiples dérogations au protocole initial à la demande du laboratoire, après une reconstitution de groupes à posteriori, il a seulement été admis de manière contestable par la Food and Drug Administration (FDA) puis par l'Agence européenne du médicament (EMA) que le vaccin présentait une efficacité partielle sur les lésions précancéreuses de haut grade. A la demande du laboratoire et dans le cadre d'une négociation cette efficacité a été considérée comme un critère intermédiaire ou de substitution pour la prévention du cancer. Il est à noter que toutes les femmes du bras témoin de ces études ont été vaccinées immédiatement ensuite pour leur éviter "une perte de chances", et qu'il est donc malheureusement devenu impossible d'étudier l'efficacité à plus long terme du vaccin. La Haute Autorité de Santé (HAS) a toujours souligné les incertitudes quant à l'efficacité du vaccin sur la prévention des cancers du col de l'utérus. Ainsi les notices du vaccin peuvent porter la mention « peut être ou est utilisé contre le cancer du col de l'utérus » ou « est prescrit ou recommandé contre le cancer du col de l'utérus » mais ne peuvent pas mentionner « a montré son efficacité contre le cancer du col de l'utérus ». 97) ASSNC : "Les expérimentations en France (en Guyane et Région Grand Est) sont donc à poursuivre." page 6, ligne 35 : La Nouvelle-Calédonie, collectivité "sui generis" de la république française, organise la vaccination des jeunes filles âgées de 12 ans en milieu scolaire depuis 2015. La mise en œuvre de ce programme de vaccination a permis d'atteindre un taux de couverture vaccinale de 42% alors que la vaccination anti-HPV était quasi inexistante au préalable. L'Agence sanitaire et sociale de la Nouvelle-Calédonie est favorable à tout échange autour de cette expérience. Une première évaluation de ce programme a été réalisée dans le cadre d'une thèse de médecine, réalisée par le Dr Bouniols (https://www.ass.nc/publication/cat_view/166-publication/266-vaccination-anti-hpv/267-professionnels?limit=5&limitstart=0&order=name&dir=DESC). 103) Ligue Nationale contre le Cancer : formulation à revoir concernant certains termes, pour vulgarisation : - condylomes ; - sphère ORL (préciser) ; - HSH (préciser) ; ATTENTION / le nombre de caractères étant limité, il nous est impossible de mettre les commentaires souhaités dans la section 11. Merci de prendre en compte ces compléments. les recommandations sont pages 92 à 96 et non pages 97 à 101 (revue de littérature). 1) La vaccination des jeunes filles - paragraphe 4 : couverture vaccinale : on peut ajouter "depuis 2015, l'augmentation de la vaccination anti-HPV s'observe dans un contexte de ré-augmentation globale de la vaccination (après l'épisode de défiance constaté). Dans le texte, il est utilisé CV pour couverture vaccinale, à chaque fois. Nous trouvons que cette contraction pose question (cervico-vaccinale...). Page 94 - 3ème paragraphe : la question de la protection induite par la vaccination pour réduire le risque de condylomes n'est pas assez explicite et développée ; en effet, il faudrait insister sur

Numéro	Questions	Commentaires
		ces lésions qui sont particulièrement "dégradantes", et pour lesquelles le vécu psychologique est très difficile. L'argumentation gagnerait à être développée pour inciter davantage à la vaccination masculine. 105) REVAV : P5 les 3 dernières lignes : Il est écrit « La vaccination contre les HPV limitée aux filles et aux HSH pose des questions d'éthique, …et de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée ». S'il existe une question éthique, c'est d'abord le fait de nommer ainsi par un acronyme (HSH) toute une population de personnes homo ou bisexuelles, tout cela pour éviter d'écrire « hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ». Quant à stigmatiser leurs orientations sexuelles, il s'agit là d'un procès d'intention et d'un raisonnement jésuitique. Aucun médecin ne trahira le secret professionnel lorsqu'il propose une vaccination (hépatite B ou anti-HPV) chez un individu qu'il sait à risque ou s'il propose un dépistage du virus du SIDA. Il s'agit là d'un acte de prévention ciblé et logique. 108) ANPASE : Des données sur la couverture vaccinale en schéma en comparant les pays européens pourraient être pertinentes. 129) Académie nationale de Pharmacie : Quelle est la pertinence de la limite d'âge (26 ans) concernant la vaccination des HSH ? 162) Les ActupienNEs : Nos commentaires portent sur la prise en compte de données importantes sur différentes populations touchées par le HPV et ses conséquences, nécessaires pour rédiger l'avis et ses conclusions, auxquelles se rattache la page 5 : Les personnes séropositifVEs au VIH plus touchées : La prévalence des HPV chez les séropositifVEs est bien plus grande que chez les séronégatifVEs. Les défenses immunitaires amoindries n'aident pas à la clearance, l'élimination du virus des tissus. Chez les personnes séropositives, 3/4 des femmes, la moitié des hommes hétérosexuels et presque tous les gays sont porteurs de ce virus au niveau anal. IlELLEs développent plus facilement des condylomes (à peu près 1 sur 4), qui sont beaucoup plus envahissants. Une fois traités, les condylomes ont un risque important de récidives. Une PVVIH a un risque plus fort de développer certains cancers : le cancer de l'anus est un cancer rare ayant une incidence annuelle de 1,5 pour 100 000 personnes dans la population générale. Les personnes séropositives ont un sur-risque estimé à 29 fois celui de la population générale. Le sous-groupe le plus à risque est celui des HSH avec une incidence annuelle de 75 à 137 cancers pour 100 000 personne, soit 30 à 100 fois celle de la population. Par ailleurs, son âge de survenue est plus précoce en cas de séropositivité (45 ans contre 62 ans). Le cancer de l'anus est le 3e cancer chez les hommes et le 7e chez les femmes séropositives. Les femmes séropos nées avec un utérus ont 2 à 6 fois plus de risques de développer un cancer du col de l'utérus compte tenu de la baisse de l'immunité. Le diagnostic est posé 10 ans plus tôt que chez les femmes séronégatives. Les femmes trans séropositives très exposées : il y a 73% de lésions anales présentes chez les femmes trans séropositives de la cohorte transgenre M→F de

Numéro	Questions	Commentaires
		l'hôpital Ambroise Paré (Afravih 2012). Il y a plus qu'un facteur 2, aggravé par une plus grande précarité et le non accès aux droits sociaux. 163) Groupe de Pédiatrie Générale : la phrase suivante semble assez ambiguë : "L'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la stratégie la plus coût efficace par rapport à l'élargissement de la vaccination aux garçons ; même si le ratio coût-bénéfice d'élargir aux garçons est favorisé à couverture vaccinale faible." Proposition " L'augmentation de la couverture vaccinale des filles est la stratégie la plus coût-efficace par rapport à l'élargissement de la vaccination aux garçons. Cependant dans un contexte où la couverture vaccinale des filles est faible (comme en France), la stratégie d'élargissement de la vaccination aux garçons s'avère avantageuse en terme cout-efficacité". 165) Les CDF : L'élargissement de la vaccination anti-HPV par Gardasil 9 pour tous les garçons de 11 à 14 ans sera contre-productif si la politique vaccinale n'est pas plus engagée qu'aujourd'hui. Toutes les études médico-économiques décrites dans le rapport disent que sans obtention d'une couverture vaccinale élevée le rapport coût-efficacité de cette mesure sera négatif. Dans les messages clés, le fort renforcement de la politique vaccinale doit devenir un point clé à lui seul et être mis en avant et ne pas être noyé au milieu des paragraphes comme actuellement afin de s'engager dans cette mesure de vaccination essentielle avec réussite. 169) Vaincre PRR : Suite aux informations rapportées ci-après, nous demandons que nos malades PRR ne soit pas "oubliés" et que la PRR apparaissent dans la synthèse globale des messages clés de cet avis. 170) MSD Vaccins : Page 5, ligne 30 : MSD Vaccins regrette l'absence de la prise en compte du modèle spécifique adapté à la situation française fourni à la Commission Technique des Vaccinations par MSD Vaccins. Ce modèle, dont la structure a été validée à différentes reprises par la CEESP, a en effet permis d'estimer l'efficience de la vaccination universelle comparée à la vaccination des filles seules. Le RDCR était inférieur à 25 000 euros/QALY en prenant en compte les maladies incluses dans l'AMM et avec une durée de protection du vaccin vie entière. Dans une analyse de scénario considérant une durée de protection de 20 ans, le RDCR était encore inférieur à 50 000 euros /QALY. Page 5, ligne 33 : MSD Vaccins souligne qu'aux Etats-Unis, l'élargissement de la vaccination aux garçons a eu un impact favorable, bien que modéré, sur la couverture vaccinale des filles. La couverture vaccinale des garçons a atteint un taux comparable à celui des filles en deux fois moins de temps avec un taux d'initiation de la vaccination HPV de 65,1% atteint en 10 ans chez les filles et de 56% atteint en 5 ans chez les garçons. Le recul est encore insuffisant dans les autres pays ayant introduit la vaccination des garçons et où la couverture vaccinale chez les filles était faible. Pages 5, 6, 54, 61, 62, 64 : MSD Vaccins estime que l'utilisation du terme "coût-efficacité" est plus approprié par rapport au terme "coût-bénéfice" et propose son remplacement aux pages 5, 6, 54, 62 et 64. De la même façon, en pages 62 (ligne 41) et 63 (ligne 16), MSD Vaccins estime que

Numéro	Questions	Commentaires
		l'utilisation du terme "coût-efficace" est plus appropriée que "rentable" et propose la formulation suivante "L'inclusion de la vaccination des adolescents de sexe masculin peut s'avérer coût-efficace". Aussi, MSD Vaccins propose l'utilisation du terme "cancer de l'anus", qui semble plus approprié et qui correspond terme dédié, par rapport au terme "anogène". 178) CNGE : Il pourrait être mieux mis en avant que : - L'incidence du cancer du col de l'utérus (CCU) est considérée comme faible en France (6,1/100 000 par an, soit le 12ème cancer féminin en termes d'incidence, entraînant 1 117 décès annuels), alors que l'incidence des cancers de localisation lèvre/bouche/pharynx (de pronostic intermédiaire) chez l'homme est plus élevée, dont un tiers environ peut être attribué aux HPV oncogènes (chez l'homme, l'incidence des cancers de localisation lèvre/bouche/pharynx est de l'ordre de 18,3/100 000 cas/an, soit le 5e cancer masculin en termes d'incidence, entraînant 2 898 décès annuels). Cf pages 5 (2éme et 3ème points),13 (trois dernières lignes) et 97 (référence n°9). - Une fraction non négligeable de ces cancers peut être évitée par des moyens de prévention adaptés en dehors de la vaccination (lutte contre tabac et alcool, dépistage par frottis, etc.). Cf messages clefs pages 5-6. - Du fait de l'évolution lente du cancer du col de l'utérus (CCU) lié à une infection par les HPV, il n'y a pas encore de données permettant de connaitre l'impact de cette vaccination sur la réduction de l'incidence et de la mortalité liées aux CCU. Même si plusieurs études de cohorte ont suggéré un impact de la vaccination sur l'incidence des lésions de haut grade CIN3 (références n°114 et 123), aucun essai randomisé de taille suffisante publié n'a confirmé ce bénéfice, y compris sur les adénocarcinomes, et quel que soit le type d'HPV. De même, du fait de l'évolution lente des cancers liés à une infection par les HPV, il n'y a pas encore de données permettant de mesurer l'impact de cette vaccination sur la réduction de la mortalité liée aux cancers anogénitaux. Aussi, même si une revue de littérature a suggéré une efficacité de la vaccination sur l'incidence des infections HPV de la sphère ORL, aucun essai randomisé n'a confirmé ce bénéfice (pages 31 et 52). Ces éléments devraient être davantage mis en avant dans les synthèses de la recommandation. 191) TRT-5 CHV : Il faut : - insister, dès les messages clés sur la non dangerosité du vaccin HPV. Ainsi, le TRT-5 CHV propose d'ajouter en message clé : [Page 5 « Une étude menée sur près de 2 millions de jeunes filles à partir des données de l'Assurance Maladie... menées dans plusieurs pays. » (à reprendre de la page 93) [Page. 6] « Des mesures spécifiques pour pallier les inégalités […] » -Marquer la distinction entre les lieux et l'accès économique. Intégrer l'ensemble des populations vulnérables : « Des mesures spécifiques pour pallier les inégalités socio-économiques constatées doivent aussi être mise en œuvre. Les conditions permettant la gratuité de la vaccination et l'absence d'avance de frais doivent être mises en œuvre. » - [Page. 6] « Par ailleurs, des campagnes d'information, y compris auprès […] » Les campagnes d'information doivent cibler aussi bien les citoyen-es que les professionnel-les de santé, et aussi bien le grand public que les publics cibles. Modifier la phase comme suit : « Par ailleurs, des campagnes d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer aux mieux les parents et

<table>
<tr><th>Numéro</th><th>Questions</th><th>Commentaires</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>publics vulnérables sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale. ».

192) SPILF/CNP d'infectiologie /FFI : Page 6 • Mettre le principe des schémas dans les messages clés p6, au moins pour le Gardasil 9®, puisqu'il n'est pas très logique d'utiliser les autres vaccins à mon avis : 2 doses (M0 , M6), 3 doses (M0,M2,M6) pour avoir l'information rapidement et facilement • Pourquoi ne pas avoir discuter l'élargissement de l'âge auquel la vaccination peut être reçue dès 9 ans et jusqu'à 26 ans comme recommandé dans plusieurs pays, et afin de laisser plus de liberté aux opportunités de vaccination entre 9 et 14 ans et de rattrapage au-delà jusuq'à 26 ans pour tous ? • « éclairer aux mieux » : au • Même si l'aspect socio-économique a bien été abordé et une recommandation d'accès facilité sans avance de frais a été formulé, il nous semble manquer une invitation à une réduction du coût du vaccin pour le rendre plus accessible et, si cela n'est pas envisageable, en assurer la gratuité ou tout au moins une extension de son niveau de remboursement (actuellement 65% de 131,58€ soit 46,05€ de reste à charge et d'avance de frais à chaque injection) et le renforcement des dotations financières des structures de prévention (centre de vaccination polyvalents, Cegidd en particulier) pour qu'ils puissent assumer le coût que représenterait une proposition plus systématique du vaccin HPV aux filles et aux garçons (limite d'ailleurs soulignée dans le rapport p 12) • A côté de la sensibilisation des médecins et de la population générale, ajouter la nécessaire formation par l'éducation nationale des élèves aux IST et à leur prévention en 1ere et en terminale (et pas seulement, comme c'est le cas actuellement, au VIH).</td></tr>
<tr><td></td><td>Section 11 – Recommandations (pages 97-101)</td><td></td></tr>
<tr><td>4</td><td>Les recommandations issues des éléments fournis par la revue de la littérature sont claires et suffisamment argumentées.

Oui : 110
Non : 6
Vide : 4</td><td></td></tr>
<tr><td>5</td><td>Globalement, quel est votre niveau d'accord avec les recommandations formulées ?</td><td>
<table>
<tr><th>Note (de 1 à 9)</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th></tr>
<tr><td>Nombre de réponses (n=120)</td><td>8</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>7</td><td>13</td><td>89</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Numéro	Questions	Commentaires
		3) MILLE FEMMES MILLE VIES : une "politique vaccinale plus engagée" telle que ce rapport le mentionne implique une politique et un programme plus volontariste des autorités de santé. 15) CGMPIF : Les gynécologues attendent la possibilité de vacciner les garçons. L'efficacité sera meilleure et vacciner tous les adolescents sans différence de sexe peut améliorer l'adhésion. 16) Centre Hospitalier de Saint-Palais : Une fois qu'ils ont entendu les arguments pour justifier la vaccination des filles, les patients ne comprennent pas que celle des garçons ne soient pas pris en compte. Les patients et les professionnels trouvent scandaleux et discriminants que pour que le vaccin soit pris en charge par la CPAM pour les garçons, il faille écrire sur l'ordonnance leur éventuelle orientation sexuelle! 19) AFPA : Le problème de l'obligation vaccinale peut ici aussi se poser. Elle ne devrait pas être sous tendue par une exclusion des collectivités, impossible à appliquer à cet âge. La notion de sanction avait déjà bien été minimisée par Madame Agnès Buzyn pour la vaccination des petits. A fortiori chez l'adolescent. Cependant psychologiquement cela permettrait de ne pas rétablir la dichotomie entre vaccins obligatoires et ceux "uniquement" recommandés. C'est cette dichotomie qui avait été un des principaux arguments en faveur de l'extension des obligations vaccinales du petit. Par ailleurs la solution de la vaccination en milieu scolaire est certes séduisante. Mais comment l'appliquer quand on connait le faible nombre de professionnels de la santé scolaire (médecins et infirmières) sans compter l'hostilité d'un nombre important de ceux-ci à une telle activité ? L'information et la formation devront accompagner de façon visible et prolongée cette mesure. 23) IMAGYN : Une vaccination obligatoire empêchera à distance la discrimination HS/HSH. 25) Ligue contre le cancer 76 : En Seine-Maritime en partenariat avec URML, CPAM et syndicat des pharmaciens nous avons lancé l'action :"vaccination zéro frais" le reste à charge éventuel est payé par la Ligue contre le cancer. Nous pourrions l'étendre aux garçons. 29) CGMO : C'est l'argument éthique qui est majeur et la non-discrimination "du genre", en particuliers pour les HSH. De nombreux pays voisins l'ont mis en place… Les pouvoirs publics doivent avoir une politique vaccinale plus engagée vis à vis de cette vaccination universelle pour les filles comme pour les garçons +++. 30) FNCGM : L'argumentaire majeur est éthique et la non-discrimination. Il n'y a pas de problème de "genre" et cela est surtout important pour les HSH. Un certain nombre de pays européens sont déjà passés

Numéro	Questions	Commentaires
		à cette vaccination universelle... Il est important que les pouvoirs publics aient une politique vaccinale plus engagée vis à vis de cette vaccination. 31) CNGOF : Page 18 : « Il est considéré que tous les cancers du col de l'utérus sont liés à une infection persistante par des papillomavirus oncogènes (100%) », COMMENTAIRE : CETTE PHRASE N'EST PAS APPROPRIEE ICI CAR TOUS LES CANCERS HPV INDUITS SONT DUS A UNE INFECTION HPV PERSISTANTE. « La plupart de ces lésions régressent, mais un certain nombre d'entre elles peuvent, à long terme, aboutir à un cancer ». COMMENTAIRES : LA PHRASOLOGIE N'EST PAS CLAIRE LA PLUPART DES LESIONS PREK NE REGRESSENT PAS MAIS CERTAINES LESIONS MINEURES HPV INDUITES. « La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par des papillomavirus au cours de leur vie, généralement... », COMMENTAIRE "ONT ETE INFECTE AU MOINS UNE FOIS. « On distingue les papillomavirus à haut risque oncogène, en particulier par les types 16 et 18 qui… », COMMENTAIRE : L ES TYPES 16 ET 18 SONT EN 1ERE ET 2EME POSITION RESPECTIVEMENT POUR LE CANCER DU COL SEULEMENT PAS POUR LES AUTRES K (ANUS, OP, VULVE, PENIS) OU LE TYPE 16 EST LARGEMENT. 36) CHU d'Angers : La vaccination des garçons est une urgence sanitaire. L'argumentaire a été parfaitement développé par l'appel des 50 sociétés savantes publié le 20 mars 2019. Le gouvernement, comme dans de nombreux pays industrialisés (Australie, UK, Danemark, etc...) où le cancer du col utérin va disparaître ainsi que les autres cancers HPV-induits, doit imposer une vaccination obligatoire pour filles et garçons à l'âge de 11 ans. 37) CRIPS IDF : En tant qu'association de terrain travaillant dans le domaine de la prévention à la santé sexuelle, nous mettons en place depuis deux ans des projets spécifiques sur les HPV, en direction des jeunes, des professionnels et des parents. Il est très difficile de préconiser la vaccination de jeunes garçons, sans une recommandation de santé publique (et d'un remboursement de l'assurance maladie). 40) CNP-HGE : Le CNP-HGE avec l'ensemble de ses composantes, approuve la démarche et appuie la demande de vaccination de tous garçons sans aucune discrimination. Notre spécialité et en particulier les proctologues, est confrontée quotidiennement aux lésions secondaires à l'HPV: condylomes, cancer du canal anal... Il est difficile de prévoir l'orientation sexuelle d'un garçon. Il est choquant qu'une maladie sexuellement transmissible ne soit prévenue en vaccinant qu'un seul des partenaires actuellement, à savoir les filles. Le message de prévention sera beaucoup plus efficace dans le cas d'une vaccination universelle. L'exemple des pays précurseurs (Australie...) nous ont montré le chemin à suivre. Une formation scientifique des journalistes est nécessaire afin d'éviter la propagation de données erronées.

Numéro	Questions	Commentaires
		41) Pédiatres du Monde : la phrase suivante "La vaccination des garçons permettrait ainsi de réduire une partie du fardeau des infections HPV chez l'homme dès lors que la CV obtenue actuellement en France chez les jeunes filles ne permet pas, comme attendu par le programme vaccinal actuel, de protéger indirectement les jeunes garçons et les hommes hétérosexuels" est assez maladroite. Peut-on remplacer " dès lors " par d' autant plus que " telle que formulée actuellement on dirait que si la CV des filles était maximum on ne se poserait pas la question de la vaccination des garçons alors même que tout l'argumentaire des recommandations y apporte beaucoup d'arguments spécifiques. 42) CGMN : Devant l'augmentation de l'incidence des pathologies HPV induites, l'élargissement de la vaccination aux garçons est nécessaire et juste. Toutefois il est important de restaurer la confiance dans la politique vaccinale. Il faut y travailler en association avec les pouvoirs publics. 44) IHU Méditerranée Infection : il était temps ! 49) MALO : Le Centre de Référence Maladies Rares MALO (malformations ORL rares) et les centres constitutifs et de références qui y sont associés sont très favorables à la généralisation de la vaccination contre le HPV aux garçons. Il a en effet été prouvé que la vaccination universelle diminuait fortement l'incidence des nouveaux cas de papillomatoses laryngo-trachéales de l'enfant, maladie grave liée à l'infection par HPV dans la petite enfance, et que nous prenons en charge dans le CMRM. Les bénéfices d'une extension de la vaccination seront très importants en matière de santé publique. 50) TETECOU : La filière de santé Maladies Rares Tête et Cou est très favorable à la généralisation de la vaccination contre le HPV aux garçons. Il a en effet été prouvé que la vaccination universelle diminuait fortement l'incidence des nouveaux cas de papillomatoses laryngo-trachéales de l'enfant, maladie grave liée à l'infection par HPV dans la petite enfance, et prise en charge dans certains CRMR / CCMR qui relèvent de la Filière. Les bénéfices d'une extension de la vaccination seront très importants en matière de santé publique. 51) Pôle prévention et promotion des parcours en santé Filieris Sud : enfin!!! 54) Centre Hospitalier de Mont- de-Marsan : intérêt évident en termes de santé publique. Encore une fois la France est dans la queue du peloton en termes de couverture vaccinale ... 59) Centre Hospitalier de Cognac : je le propose déjà en consultation avec un bon accueil des familles l'égalité/équité fille/garçon est un argument bien reçu par les parents.

Numéro	Questions	Commentaires
		61) CDPS AP2S32 : La prise en compte de l'égalité d'accès à la prévention doit être mise plus en avant en dehors de toute considération de la sexualité à venir. En vaccinant les garçons on peut aussi espérer mieux protéger les filles. Est-ce que les études ont aussi retrouvé chez les garçons une augmentation des condylomes si la vaccination a lieu après le début de la vie sexuelle ? L'accent peut aussi être mis sur la prévention des lésions ORL. J'espère que cette consultation publique sera plus suivie des faits que celle pour le dépistage mammographique qui n'a toujours pas abouti à la suppression du système actuel qui a démontré son inutilité, voire sa nuisance. Et qui visiblement, n'est pas prête d'être abandonnée vu l'étude My Pebs en cours. Pourquoi faire des concertations si c'est pour ne pas en tenir compte ensuite ? L'argent inutilement dépensé dans les mammographies et les biopsies puis traitements inutiles serait tellement mieux à améliorer le dépistage du cancer du col ! 63) SMV : il est regrettable de ne pas avoir maintenu l'âge de 23 ans pour la vaccination des femmes voire de l'avoir élargi jusqu'à 26 ans comme on le fait pour les HSH pourquoi penser qu'on peut protéger les hommes jusqu'à 26 ans et ne pas le faire pour les femmes. Pour les jeunes femmes qui viennent d'avoir 20 ans c'est une perte de chance de ne pas pouvoir leur proposer une vaccination prise en charge il est impératif que les autorités s'investissent totalement dans cette vaccination... nous avons que trop perdu de temps et que trop sacrifié des générations de filles par rapport aux autres pays européens. 67) CNPGO-GM : Pour les professionnels de Gynécologie-Obstétrique, les intérêts de l'extension vaccinale aux garçons sont (potentiellement) : - la protection individuelle des garçons - la protection des filles par diminution de la transmission - la diminution de la pression épidémiologique du HPV (à condition d'une couverture vaccinale suffisante) - la contribution à l'amélioration de la couverture vaccinale - la co-responsabilisation garçons-filles. 69) SFCO : A quand la vaccination obligatoire pour garçons et filles?? Quid de la vaccination des professionnels de santé en contact avec HPV, ayant une surreprésentation de cancers HPV de la sphère ORL? 77) CeGIDD Roubaix-Tourcoing : La mise en place d'une vaccination universelle serait une excellente nouvelle. Le maintien de la recommandation pour les HSH de moins de 26 ans est également bénéfique, les patients sont demandeurs lorsqu'ils en sont informés. 82) GPIP : Le GPIP est parfaitement en accord avec le texte proposé. Son seul point d'inquiétude est que cette recommandation doit s'accompagner d'une forte campagne de vaccination contre HPV. 85) CVI Strasbourg : il est regrettable de ne pas avoir laissé l'âge de 23 ans comme auparavant pour pouvoir vacciner les femmes jeunes, d'autant plus incompréhensible que l'on peut et doit vacciner les HSH

Numéro	Questions	Commentaires
		jusqu'à 26 ans ce n'est pour moi pas très éthique en tout cas il est grand temps que l'on vaccine les garçons et que l'on relance la vaccination des filles en mettant les professionnels de santé devant leur responsabilité notamment les médecins généralistes et les gynécologues. 90) ARCAGY-GINEGO : Il est difficile d'imaginer que la France puisse tomber au niveau des pays en voie de développement en matière de prévention. 91) Cancer Rose : De plus, incertitudes sur la sécurité de ce vaccin, une étude de qualité et indépendante faite par l'ANSM et l'Assurance Maladie en 2015 a bien montré un risque accru de syndromes de Guillain-Barré chez les jeunes filles vaccinées. Bien que tous ces effets indésirables n'aient pas forcément de lien causal avec le vaccin ils ne représentent qu'une partie des effets indésirables observables, car la pharmacovigilance passive (notification spontanée) souffre d'une forte sous-notification qui fait que beaucoup d'effets indésirables ne sont pas déclarés. Il faut noter également que la revue Prescrire, dans son numéro de mars 2018 indique que le pourcentage de réactions sévères locales est multiplié par deux avec le Gardasil 9® par rapport au Gardasil® passant de 2,7% à 4,5%. A savoir qu'avec le Gardasil 9® on aurait une réaction locale sévère pour 20 jeunes filles vaccinées au lieu d'une pour 40 avec le Gardasil® non pris en compte dans les évaluations. 94) ACTIV : Beau travail de synthèse. 97) ASSNC : La Nouvelle-Calédonie est en attente de ces nouvelles recommandations qui faciliteront l'élargissement de son programme de vaccination anti HPV en milieu scolaire aux garçons. En effet, ce rapport constituera un socle de connaissance solide afin de communiquer auprès des professionnels et des familles. Il permettra par ailleurs, de contrer les arguments mis en avant par les mouvement anti-vaccination. 98) ARS Normandie : Equité de genre et responsabilisation des personnes des deux sexes dans leur concours à un même but de santé publique sont des éléments particulièrement importants et médiatisables. 100) ASCOMED : Nous nous interrogeons sur les modalités de mise en œuvre éventuelle de vaccination en milieu scolaire. Il sera intéressant de s'appuyer sur les évaluations des expérimentations en cours dans le Grand Est et en Guyane. Il nous semble indispensable dans ce contexte d'associer la campagne de vaccination aux actions de promotion de la santé sexuelle auprès des adolescents. Une association de ce vaccin au rappel prévu dans le calendrier vaccinal actuel à ces âges (DTCOQP à 11 -13 ans) serait pertinente et facilitatrice.

Numéro	Questions	Commentaires
		101) CNSF : On comprend bien dans ces recos le coût/bénéfice qui serait plus important si l'on arrivait à augmenter plutôt la couverture vaccinale des femmes et en même temps on comprend l'enjeu et l'intérêt de vacciner aussi les garçons dans ce type d'infection. Même si les études ne montrent pas une augmentation significative de la couverture vaccinale en vaccinant les garçons, il permet d'augmenter le nombre d'hommes vaccinés sans les stigmatiser en tant que "HSH" et permet une protection individuelle importante. De plus sensibiliser les hommes aux problèmes des cancers HPV des femmes pourrait peut-être avoir un impact sur la décision des couples à faire vacciner leur fille... en effet, ceci est l'affaire de tous et permet à tout le monde de se sentir concerné. Comme vous l'avez très bien précisé dans le tableau "responsabilité partagée des IST"... Merci pour ce document. 102) Service de santé universitaire de l'université de Tours : importance de restaurer la confiance de la population dans la vaccination de manière générale, d'élargir la population cible aux garçons, et plus uniquement aux HSH. 103) Ligue Nationale contre le Cancer : page 95 - dernier paragraphe avant point 4) - reformulation du paragraphe : En effet, alors que les hommes et femmes sont touchés par les infections à papilloma virus, la politique actuelle ciblant les jeunes filles peut apparaître discriminante. Elle n'offre pas aux jeunes garçons et aux jeunes hommes les mêmes droits d'accès à la vaccination, alors qu'ils participent autant à la transmission dans la population, et qu'ils sont aussi vulnérables aux infections et à leurs conséquences. Après la fin du paragraphe : "au non-respect de la vie privée" - ajouter : et les questions de mise en œuvre ne garantissant pas une égalité de recours, celui-ci étant assujetti à un statut et des pratiques assumées (au regard de l'âge de la vaccination). 106) SOS Médecins Quimper : Élargir la vaccination à tous les hommes. 107) CHU Armand Trousseau : ce sont les pages 92-96. 111) CHU Saint-Etienne Hôpital Nord : Garçons et filles dès l'âge de 9-11 ans et jusqu'à 26 ans révolus. 115) CGN : Compte-tenu de l'augmentation de l'incidence des pathologies liées à l'HPV aussi bien chez le garçon que chez la femme et la faible couverture vaccinale chez les filles, l'ensemble des membres du collège de gynécologie de Normandie soutient sans restriction l'élargissement de la couverture vaccinale à tous les garçons, mesure nécessaire et plus juste. A nous de restaurer avec les pouvoirs publics la confiance dans la politique vaccinale.

Numéro	Questions	Commentaires
		117) CRCDC Pays de la Loire : la prise en charge CCAM devra être rapide début 2020 pour une application dès l'été 2020 en parallèle du déploiement du programme du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus pour une meilleur communication sur la prévention anti-HPV. 126) Ligue contre le cancer des Alpes-Maritimes : Tout à fait d'accord avec les articles proposés. 127) CeGIDD GH Vesoul : La seule vaccination a diminué l'incidence d'un cancer, c'est magique. Ne faudrait-il pas même élargir aux groupes à risque (en protocoles pour l'instant) quel que soit l'âge ? 129) Académie nationale de Pharmacie : Le projet de recommandation de la HAS est globalement en accord avec les recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie ; cependant, il parait important d'ajouter une troisième recommandation qui, d'ailleurs est indiquée dans le rapport sans, toutefois, être mise en exergue. 3ème recommandation : "Renforcer en parallèle la politique de vaccination des filles". Par ailleurs, n'ayant aucun élément pour évaluer la pertinence de la limite d'âge concernant la vaccination des HSH, l'Académie nationale de Pharmacie ne se prononce pas sur ce point. 130) Comité du Rhône de la Ligue contre le cancer : Alors oui, il est logique de proposer la vaccination HPV pour les filles et les garçons, mais il faut aussi parallèlement aux actions qui seront mise en place directement auprès de la population, entreprendre des actions pédagogiques à tous les niveaux de la formation initiale et de la formation continue, pour tous les professionnels de santé concernés pour que soient rappelé et, souhaitons-le, intégrés les faits suivants : - les Papillomavirus , ce n'est pas seulement le cancer du col de l'utérus qui n'est certes pas une pathologie très fréquente, autour de 4000 nouveaux cas par an en France, ce qui explique sans doute qu'elle ne soit pas dans le quotidien de la plupart des professionnels de santé, mais qui est à l'origine d'un peu plus de 1000 décès par an, morts d'autant plus anormales qu'elles sont évitables. Au-delà de ce taux de mortalité, on ne doit pas sous-estimer les conséquences lourdes que peuvent subir les patientes pour que soient obtenues la guérison ou la mise sous contrôle d'un cancer du col de l'utérus notamment s'. 131) UETD CSVP : Il me semble qu'un seul protocole de vaccination en 3 doses quel que soit le sexe et l'âge faciliterai la mise en application. Face à 2 enfants : 1 fille de 16 ans et un garçon de 12 ans, il est compliqué de justifier de proposer 2 injections pour le garçon et 3 pour la fille... 134) SUMPPS de l'université de Lille : IDEM : Tous les professionnels travaillent dans notre centre sont unanimes sur la question suivante : Il faut étendre le rappel vaccinal pour les femmes jusqu'à 26 ans. Et ensuite d'accord pour étendre la vaccination aux hommes. Il n'est pas logique, dans le même texte de recommandation de dire : " Il serait plus coût-efficient d'augmenter la couverture vaccinale chez les filles" et de ne pas le faire !!! Il y a une forte demande de femmes vierges après 19 ans, et au lieu de leur proposer

Numéro	Questions	Commentaires
		le vaccin vous le proposez à l'ensemble des hommes sans considération, ou pire, en fonction de leur orientation sexuelle. Bref : Cette recommandation est juste et bien écrite, mais elle est illogique (et injuste pour nos jeunes patients qui souhaitent se faire vacciner) si elle ne s'accompagne pas d'une extension de la couverture vaccinale chez les femmes jusqu'à 26 ans. 137) CeGIDD Moulins : La couverture vaccinale universelle (garçons et filles) constitue la clé de voûte de la prévention contre l'infection par le HPV. 140) COREVIH - POC : Pour que la promotion de la vaccination des garçons, ET DES FILLES soit une réalité…. Afin que la France quitte la honteuse place de DERNIER pays en couverture vaccinale HPV !!! et de PREMIER pays occidental pour les cancers liés à HPV ! col, vagin, périnée, anus, oropharynx.... LA PLUPART de CES CANCERS SONT EVITABLES par une politique de couverture vaccinale universelle. L'accès aux garçons à un âge où ils ignorent leur orientation sexuelle évitera la discrimination. Des pays comme l'Australie qui favorise la couverture mixte voit diminuer (et peut-être disparaître) la plupart des infections à HPV et leurs conséquences. Enfin, on ne peut qu'encourager les études qui éluciderait le rôle éventuellement co-protecteur vis à vis de la rechute ou récidive du vaccin HPV lors des conisations des cancers du col et qui permettraient peut-être d'élaborer de nouvelles reco. 151) Académie de Corse : Comme cela est préconisé, la vaccination gratuite de tous les adolescents en classe de sixième permettrait d'augmenter la couverture vaccinale et de réduire les inégalités territoriales et sociales de santé. 153) CISIH AP-HM : En tant que coordonnateur du groupe cancer 2013 et 2017 en charge de la rédaction des recommandations nationales pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH par le groupe des experts, j'appuie fortement cette extension de la vaccination anti-HPV aux garçons. 156) Rectorat de l'académie de Grenoble : Les informations seront plus faciles à faire passer pour promouvoir la vaccination auprès de tous les publics. 159) CHU d'Aix-en-Provence : C'était une aberration de ne pas vacciner les garçons, compte tenu de la fréquence des lésions à Papillomavirus dans la population masculine, hétéro et homosexuelle. Cette vaccination est très onéreuse actuellement, il faut effectivement pouvoir l'étendre aux populations en difficultés économiques. 162) Les ActupienNEs : Les recommandations permettraient pour les populations minoritaires et marginalisées : De sortir la vaccination d'une vision binaire des genres et des corps, en ne faisant plus reposer la responsabilité de la prévention seulement sur les filles cisgenres, sachant que l'on parle d'une

Numéro	Questions	Commentaires
		IST qui touche tout le monde. De permettre aux hommes gays et bis, très exposés à ce virus et n'étant pas habitués à un suivi régulier par des urologues et des proctologues, d'être enfin protégés, puisque la seule vaccination des filles ne protégeait indirectement que les garçons hétéros. De permettre aux personnes séropositives de mieux être protégées contre le HPV en limitant sa circulation par une bonne couverture vaccinale. De permettre aux personnes trans et aux personnes intersexes d'être mieux protégées contre le HPV, très touchées par ces pathologies, séropos ou non, du fait de leur plus grande précarité, de leur non accès aux droits sociaux et de la fin du remboursement gynéco des hommes trans. 163) Groupe de Pédiatrie Générale : Les papillomavirus sont responsables de > 6000 cancers par an en France dont presque 1/3 concerne les hommes. La couverture vaccinale actuelle des jeunes filles, très insuffisante, ne permet pas de protéger les hommes par immunité de groupe. Il n'est donc pas éthique de ne pas proposer systématiquement cette prévention vaccinale aux garçons que l'on suit et nous devons plaider pour une recommandation de vaccination HPV et donc un remboursement pour tous les adolescents et jeunes adultes. 165) Les CDF : Page 92 : « Suite à l'introduction de la vaccination, » remplacer par « à la suite de ». Page 93 : « pas de sur-risque de MAI » remplacer par « surrisque ». 169) Vaincre PRR : La PRR devrait être ajoutée en fin de ligne 2989 puisque la réduction du portage visible (condylomes) ou microscopique (lésions cervico-vaginales) va entraîner une baisse du risque de PRR contractée à la naissance. 170) MSD Vaccins : P.92,l.20 : MSD Vaccins souhaite clarifier l'élément suivant: "[...]. Elle a ensuite fortement diminué pour atteindre 13% en 2015, conséquence de doutes exprimés suite à des notifications de cas de maladies auto-immunes (MAI) rapportés chez les jeunes filles après vaccination." P.95,l.5 : Aux Etats-Unis, l'élargissement de la vaccination aux garçons a eu un impact favorable, bien que modéré, sur la couverture vaccinale des filles. P.94,l.49: Un modèle a été développé et soumis par MSD, fondé sur des hypothèses conservatrices et conformes aux éléments de preuve disponibles. Les résultats ont été présentés en complément de la demande de recommandation vaccinale déposée le 7/06/2019. Ce modèle avait déjà été validé par la CEESP lors du dossier médico-économique de Gardasil 9 le 12/09/2017. Au prix actuel du vaccin Gardasil 9, l'ensemble des analyses de référence et de scénario ont montré que le RDCR de la vaccination universelle en France était toujours inférieur à 50 000 €/QALY. 173) Centre de Santé Le 190 : - patients VIH + quel que soit l'âge, surrisque de cancer anal >> beaucoup de pays ont des recommandations de vaccination bien supérieures à 26 ans - le budget actuel des CeGIDD privés (non AP-HP, non mairie de Paris) rend strictement impossible la prise en charge du vaccin - problème de l'autorisation parentale pour vaccination des mineurs : 2 textes se contredisent (ok en

Numéro	Questions	Commentaires
		"prévention", autorisation parentale pour "vaccination") >> du coup rattrapage limite et autres problématiques chez patientes qui sont juste majeures >> autorisation parentale jusqu'à 15 ans ? - autoriser le remboursement au-delà des 19/26 ans ? >> prendre en compte la possibilité changements + tardifs dans la vie sexuelle - remboursement après prise en charge des condylomes >> semble clairement limiter les récidives. 175) Conseil départemental Alpes-Maritimes : prix actuel du vaccin serait à revoir dans la stratégie prônée. 178) CNGE : - La question du remplacement génotypique par des HPV non vaccinaux n'est pas abordée dans la recommandation alors que certaines données montrent que cette possibilité n'est pas exclue (Cf références n°127 et 129 + Soderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2014;23:2757-64). - Les analyses médico-économiques publiées montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est rarement une stratégie coût/efficace. A ce stade de nouvelles données de coût/efficacité adaptées au contexte français sont nécessaires (Cf références n°30, 32, 148, 149, 150, 152). 182) CeGIDD Saône-et-Loire : Au-delà de la prévention des cancers HPV-induits, principalement chez les femmes et dans une moindre mesure chez les hommes, qui reste l'argument principal pour généraliser la vaccination contre l'HPV à tous les hommes, il s'agit là d'égalité entre les femmes et les hommes, et entre les hommes entre eux. Il s'agit aussi de ne pas renforcer la stigmatisation et les difficultés que rencontrent au quotidien les jeunes HSH, comme c'est actuellement le cas avec la recommandation de vacciner les hommes en fonction de leurs pratiques sexuelles. Nous en profitons pour faire remarquer qu'en pratique, les financements des CeGIDD ne permettent pas de dispenser la vaccination contre l'HPV, que ce soit aux jeune filles ou aux jeunes hommes HSH. Ainsi, les CeGIDD ne sont pas en mesure de pallier la stigmatisation rencontrée par les jeunes HSH, notamment lorsqu'ils se présentent dans les pharmacies pour obtenir le vaccin remboursé contre l'HPV. 183) ARS ARA : La direction de la Santé Publique de l'Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes soutient pleinement cette nouvelle recommandation en faveur de l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. 188) ONSF : Pour compléter les arguments en faveur des nouvelles recommandations, il existe actuellement des prescriptions réalisées chez des hommes hétérosexuels, précisant "selon les recommandations vaccinales en vigueur" afin que ces personnes bénéficient du remboursement à 65% par l'assurance maladie. L'Ordre national des sages-femmes sollicite l'élargissement des compétences des

Numéro	Questions	Commentaires
		sages-femmes à la prescription et la réalisation de la vaccination HPV pour les adolescents garçons et les jeunes adultes hommes afin de contribuer à la mise en œuvre de cette nouvelle recommandation. 189) Conseil départemental des Alpes-Maritimes : accès équitable à la vaccination pour les filles et les garçons puisqu'il s'agit d'une transmission sexuelle. intérêt dans les consultations de dépistage pour les garçons dans les CPEF avec l'information conjointe sur les vaccins protecteurs des IST et des cancers(VHB,HPV) et possibilité de les vacciner. 190) CoReVac : La HAS a ouvert une réflexion sur l'extension des recommandations de vaccination anti-HPV à tous les garçons afin d'améliorer la prévention vaccinale de ces infections fréquentes sources de cancers ano-genitaux et ORL dans les 2 sexes et réduire l'inégalité d'accès à la prévention. Cette recommandation a déjà été mise en place dans de nombreux pays avec des résultats très encourageants. CoReVac, le consortium de recherches vaccinales d'Aviesan se prononce très fortement en faveur de cette extension. 191) TRT-5 CHV : P 92 « L'échec de la politique actuelle apparaît multifactorielle » (dernier paragraphe) – Ajouter : « Une charge financière qui accentue les inégalités socio-économiques et décourage tant les professionnels de santé que les familles et personnes vulnérables » P 95 – « Une révision du prix actuel du vaccin serait opportune », – Ajouter : « Une révision du prix actuel du vaccin et une prise en charge complète de la vaccination seraient opportunes » Ajouter à la fin du paragraphe les éléments clés de l'étude HAS / INCa […] » (sous chapitre 3.6.2 (page 66)) : « L'identification par les parents (39%) et les médecins (45%) du remboursement intégral du vaccin comme un levier pour étendre la couverture vaccinale montre qu'une prise en charge intégrale de la vaccination permettrait également d'aller dans ce sens. » P96 : Ajouter à la fin du 2ème paragraphe : « Ainsi la CV ne pourra (...) professionnels de santé et une prise en charge intégrale par l'assurance maladie. » 192) SPILF/CNP d'infectiologie /FFI : Page 19 • « Globalement, environ 90% des cas de maladies HPV-induites sont liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent. » : pas uniquement le nonvalent, aussi le quadrivalent Page 20 • recommandent • en dehors de la France Page 28 • ne doivent pas être interprétées comme Page 31 • pour le vaccin nonavalent Page 32 • Supprimer la phrase car déjà dit précédemment « Toutefois, sans apporter de preuves d'efficacité contre les cancers de la sphère ORL, les premières données issues des études interventionnelles en faveur d'un effet positif du vaccin dans la prévention des infections HPV au niveau de la sphère ORL. » Page 41 • Erreur de syntaxe e « (suggérant un faible risque accru de développer un SGB chez les patientes vaccinées (91, 92). Erreur ! Signet non défini.) » Page 46 • prévalence des génotypes non vaccinaux chez les hommes non vaccinés, Page 50 • chez les femmes vaccinés par rapport aux femmes non vaccinés âgés de 18 à 59 ans

Numéro	Questions	Commentaires
6-7	Souhaitez-vous formuler des commentaires sur le document section par section ? Oui : 6 Non : 114 Vide : 0	○ Section 1 : Introduction et description des vaccins disponibles et de la couverture vaccinale (5 commentaires, dont 2 majeurs) : • 105) REVAV : P7 Ligne 10 en comptant par la fin. - « Par ailleurs, la question de la vaccination spécifique des garçons est également portée par les associations de patients et les organisations professionnelles ». Quelles associations de patients, quelles organisations professionnelles ? Cet argument fait probablement allusion à un collectif dénommé « Appel des 50 » (Académies, sociétés savantes, syndicats médicaux, personnalités médicales), publié dans toute la presse le 20 mars 2019. Un droit de réponse très argumenté a ensuite été publié le 30 avril 2019 par un collectif de 15 professionnels de santé, dénonçant sur le fond, les incertitudes patentes de ce projet de vaccination universelle. Ses auteurs insistaient aussi fortement sur le manque d'intégrité totale de cet « Appel des 50 » puisque la majorité de ses signataires ou institutions auraient pu toucher au total une somme de plus de 1,6 millions d'Euros de la part des industriels commercialisant les vaccins anti-HPV. • 165) Les CDF : Page 10 : « Côtes-d'Armor » et pas « côte d'Armor ». « Ille-et-Vilaine » et pas « Ile-et-Vilaine » Page 12 : « surestimée » et pas « sur-estimée ». • 170) MSD Vaccins : Tableau 1 : A des fin d'homogénéité, MSD Vaccins souhaiterait que le tableau 1 indique la quantité d'aluminium pour chacun des vaccins. • 191) TRT-5 CHV : [Page. 8] Citation du texte – « En France, trois vaccins contre les papillomavirus sont commercialisés et remboursés » Suggestion de modification – préciser : « en partie remboursés » page 12 : Après la phrase : « Les échanges informels avec les CeGIDD(..) pour l'achat de ces vaccins. » Ajouter « une négociation avec l'industriel sur le prix du vaccin et/ou une adéquation du coût de ce dernier avec le budget des CeGgid doit être envisagé afin de pourvoir passer à l'échelle en termes de proposition de vaccination dans ces centres» Suggestion de modification « Tableau 3 : préciser : Nombre de participants et proportion de HSH vaccinés ».

		• 192) SPILF/CNP d'infectiologie /FFI : Page 52 • ont enregistré une forte réduction de la prévalence des génotypes vaccinaux du HPV, en particulier du HPV-16 et du HPV-18 Page 53 • après 70 ans, et de 83 % (II 80 % : 0,75 ; 1,0) pour une couverture vaccinale de 80% Page 56 • en supposant que le vaccin protégeait contre toutes les maladies liées au HPV et la vaccination coûte 500 $ Page 62 • autres études qui ont considéré davantage de pathologies ont pu démontrer Page 63 • la vaccination des HSH a toujours été coût-efficace, et l'a été encore plus lorsque les jeunes garçons étaient vaccinés : [le RDCR maximal pour la seule vaccination contre la HSH était de 11472 $ par] => phrase non compréhensible Page 67 • - Les garçons adolescents étaient significativement plus susceptibles que les filles de ne pas avoir été vaccinés contre le HPV (65,4 % vs 42,7 %) • - taux de couverture était de 44,2% chez les 18- 20 ans et de 33,9 % chez les 21-26 ans. • - Dans une étude américaine menée auprès de 336 HSH âgés de 18 à 26 ans recrutés à partir de sites de rencontres, 21 % déclaraient avoir reçu au moins une dose de vaccin (185). Le fait d'avoir une recommandation de vaccination par son médecin est le facteur le plus fortement associé Page 69 • - les 127 parents interrogés, 15% (n=19) des parents estimaient être suffisamment informés vs 85% (n=108) qui estimaient le contraire. • - Par ailleurs, une association significative a été retrouvée entre le fait d'être contre les vaccins en général ($p < 0,001$) ou que le vaccin ne soit pas obligatoire ($p < 0,001$) ou encore le fait de considérer son enfant comme non à risque ($p= 0,039$) et le souhait de ne pas faire vacciner leur fils. ○ Annexe 2 : Méthode et recherche documentaire (aucun commentaire). ○ Section 2 : Fardeau des maladies associées aux infections par des HPV (4 commentaires, dont 2 majeurs) : • 105) REVAV : P 20 Il est écrit «… une dynamique est observée en Europe en faveur de l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons… ». Cet argument de mimétisme vaccinal est un peu étonnant et peu scientifique. Toute politique vaccinale n'est pas à reproduire systématiquement pour s'aligner sur les choix de nos voisins. Le vaccin contre la varicelle est réalisé en Italie et n'est pas du tout conseillé en France. Le vaccin BCG a été largement utilisé en France et il n'a pratiquement pas été prescrit dans d'autres pays (USA, Canada, Australie, Belgique, Italie…) où la prévalence de la tuberculose est pourtant nettement plus faible qu'en France. Le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique) déclarait en 2016 à juste titre que « les condylomes ne constituent pas un problème de santé publique ». Il faut en effet se souvenir que la contamination par les HPV est quasi-obligatoire chez les individus qui ont débuté leur activité sexuelle, surtout en cas de partenaires multiples. Il n'est donc pas étonnant de constater un nombre notable de verrues génitales (environ 200 000 cas annuels) dans cette population, verrues

		qui sont toujours d'un pronostic bénin. Le prétexte de la fréquence de cette pathologie bénigne pour justifier une généralisation du vaccin anti-HPV est donc très démesuré. La survenue de cancers extra-génitaux (ORL) liés au HPV chez l'homme est plus que marginale et ne justifie en aucune manière une généralisation de cette vaccination chez les garçons. Les HPV ne sont retrouvés que de façon minoritaire (34%) localement lors des cancers de la cavité orale. Et leur présence n'est pas de façon certaine la cause principale de ces cancers, ils peuvent ne représenter qu'un cofacteur associé à d'autres données environnementales de type alcoolo-tabagiques. • 165) Les CDF : Page 20 : « garçons : » et pas « garçons: ». • 169) Vaincre PRR : page 13 lignes 29, 30 et 31, les HPV 6 et 11 sont associés à la PRR ; nous demandons de compléter le signalement des HPV 6 et 11. Faiblement oncogènes selon la classification du IARC, ils ont démontré leur pouvoir oncogène dans les atteintes pulmonaires de la PRR (4 décès chez nos adhérents en 5 ans, 2 adhérents (30 ans et 58 ans) actuellement suivis pour cancer pulmonaire sur lésions de PRR). page 18, lignes 479 à 483, et 19 lignes 498 et 499 : nous demandons la réécriture de ce paragraphe pour qu'apparaissent le vrai visage de la PRR : distribution bimodale de cette maladie rare (une forme juvénile pouvant apparaître dès les premiers mois et une forme apparaissant chez l'adulte beaucoup moins agressive), risque non négligeable de détresse respiratoire chez le petit enfant, handicap lié aux nombreuses interventions chirurgicales nécessaires à la désobstruction des voies respiratoires, handicap lié à une dysphonie liée tant à l'atteinte papillomateuse des cordes vocales qu'aux lésions cicatricielles des exérèses multiples (parfois des dizaines voire quelques centaines), gravité de l'atteinte pulmonaire pour laquelle il n'existe pas de traitement (l'Avastin® en perfusion est actuellement tenté) et pour lesquelles il existe un risque de dégénérescence cancéreuse, sans compter les cancers laryngés sur PRR. La PRR devrait donc apparaitre dans le résumé page 19 ligne 494. La phrase "ces verrues sont bénignes mais récidivantes et leur prise en charge est particulièrement douloureuses", page 19, lignes 498 et 499, devrait être aussi appliquée à la PRR après avoir été adaptée à cette maladie. Le risque de cancérisation des lésions pulmonaires de PRR devrait apparaître au même titre que les autres cancers. • 192) SPILF/CNP d'infectiologie /FFI : Page 71 • - Si dans la plupart des études, le risque identifié [le risque] de maladies associées aux HPV est perçu comme un facteur prédictif d'acceptabilité de la vaccination, le jeune âge de l'enfant apparaît souvent comme une raison de refuser ou de repousser la vaccination contre les HPV. => supprimer [le risque] Page 94 • jeunes filles que chez les HSH. Aux vues de ces constats, il apparaît désormais nécessaire de réviser la politique

		vaccinale actuelle. Page 95 • - Les parents de jeunes filles ayant déjà fait vacciner leur fille accepteraient plus fréquemment la vaccination de leur garçon que ceux n'ayant pas fait vacciner leur filles ou incertains (72% vs 22%). Toutefois, une proportion élevée de parents (42%) resterait indécise vis-à-vis de cette vaccination. • - La vaccination universelle pourrait ainsi faciliter [ainsi] la proposition vaccinale aux adolescents et à leurs parents et donc augmenter la couverture vaccinale. => supprimer [ainsi] • Page 96 • Par ailleurs, des campagnes d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont. ○ Section 3 : Recommandations internationales (3 commentaires, dont 1 majeur) : • 105) REVAV : Le principe de la généralisation de la vaccination anti-HPV néglige par ailleurs beaucoup de données connues ou reconnues : - Seulement 10% des femmes infectées par un HPV voient ce virus persister au niveau du col utérin sous forme de « dysplasie » (lésions précancéreuse) pouvant évoluer rarement (Ostor A.G., 1993), après un délai moyen de 15 à 30 ans, vers un cancer du col de l'utérus (soit 0,3% du total des infections initiales). - La protection assurée par le vaccin contre les génotypes viraux qu'il contient est très efficace sur la prévention des dysplasies du col dues à ces mêmes génotypes. Mais le fait de programmer une prévention ultérieure des cancers du col liés à ces mêmes virus est une hypothèse qui ne sera confirmée qu'avec le recul du temps, si l'on tient compte du délai important d'apparition de ces cancers. - Cette protection n'est assurée que si la vaccination est réalisée chez des femmes indemnes (« naïves ») de toute contamination par souches virales oncogènes. Si ce n'est pas le cas, une augmentation des lésions dysplasiques est alors observée. Les pratiques dites de « rattrapage » de vaccination chez des femmes qui ont déjà débuté une activité sexuelle est donc à risque de développer des dysplasies oncogènes (Arbyn M. 2018). - Si des adolescentes sont immunisées contre certaines souches oncogènes (HPV 16, 18 et autres) à la suite d'une vaccination, qui peut être certain que d'autres génotypes viraux ne viendront pas proliférer à leur place ? Est-ce que la vaccination ne serait pas capable de favoriser le développement de souches résistantes ou de réactiver en accroissant leur virulence des HPV non ciblés par le vaccin (Soderlund-Strand A, 2014)? • 165) Les CDF : Page 24 : « a chuté suite à des controverses en 2014 » est une faute de français. On peut dire « a chuté à la suite de controverses en 2014 ». Page 28 : « En l'absence de corrélat de protection, les données immunologiques ne constituent pas des preuves d'efficacité et doivent interprétées comme des indicateurs d'efficacité. » Il manque « être » entre « doivent et « interprétées ». Faute d'orthographe : « De plus, pour les 9 types d'HPV de Gardasil 9, les études

		d'immunogénicité ont permis de montrer la non infériorité d'un schéma à 2 doses chez les garçons et les jeunes filles âgées de 9 ans à 14 ans » c'est « non-infériorité » « Une des explications envisagées est que les HSH semblent ont une exposition antérieure aux HPV beaucoup plus importante que celles des hommes hétérosexuels ce qui pourrait influencer leur réponse immunitaire à la vaccination. » La phrase n'est pas compréhensible « semblent ont ». « Toutefois, la signification clinique de ce résultat n'est pas connue et que les taux de séroconversion restaient supérieurs à 99% dans ces deux populations. » Le « que » n'a pas de sens dans cette phrase. • 170) MSD Vaccins : Page 24, ligne 10 : MSD Vaccins souligne qu'aux Etats-Unis, l'élargissement de la vaccination aux garçons a eu un impact favorable, bien que modéré, sur la couverture vaccinale des filles. MSD Vaccins propose la modification suivante : "La figure ci-dessous montre qu'aux Etats-Unis, la mise en place de la vaccination des garçons en 2011 semble avoir eu un impact favorable, bien que modéré, sur la couverture vaccinale des filles (39). La couverture vaccinale des garçons a atteint un taux comparable à celui des filles en deux fois moins de temps avec un taux d'initiation de la vaccination HPV de 65,1% atteint en 10 ans chez les filles et de 56% atteint en 5 ans chez les garçons." ○ Section 4 : Données d'immunogénicité et d'efficacité chez l'homme (4 commentaires, dont 3 majeurs) : • 105) REVAV : Seule la survenue de cancers de l'anus pourrait faire discuter cette indication mais il est reconnu que « le cancer anal reste rare (incidence faible notamment chez les hommes hétérosexuels) » dixit le HCSP en 2016. Cette pathologie atteint en priorité la population des hommes homo ou bisexuels (360 cas annuels), souvent infectés par le VIH, seule population à risque pour laquelle il serait effectivement logique de proposer cette protection vaccinale. Le bénéfice du vaccin sur les cancers de la vulve, du vagin, et du pénis (cancers rares) n'est pas établi par des données cliniques. Il n'a pas été démontré que le Gardasil réduisait les lésions précancéreuses de haut grade chez les garçons et cette efficacité demeure donc purement spéculative. • 165) Les CDF : Page 29 : « Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniales dans les deux groupes était insuffisant ». L'adjectif « Péniales » n'existe pas. Il faut remplacer par « péniennes ». Page 30 : tableau 9. Un intervalle de confiance ne peut être négatif (-138,8) : à modifier. Page 31 : « vaccinas » remplacer par « vaccins » Page 32 : idem. « Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniales » remplacé « péniales » par « péniennes ». « Toutefois, sans apporter de preuves d'efficacité contre les cancers de la sphère ORL, les premières données issues des

		études interventionnelles en faveur d'un effet positif du vaccin dans la prévention des infections HPV au niveau de la sphère ORL. » Il n'y a pas de verbe dans cette phrase. • 169) Vaincre PRR : Il est dit page 28, ligne 704, "le vaccin n'est donc pas indiqué contre les papillomatoses respiratoires récurrentes", et dans l'encadré de synthèse page 31, ligne 837 à 839, "Aucun vaccin n'est indiqué contre [...] les papillomatoses respiratoires récurrentes". Nous demandons que cette prise de position soit réétudiée après la lecture des nouvelles références bibliographiques qui rapportent : 1°) un effet « curateur » de ce vaccin préventif : la vaccination anti-HPV, utilisée en traitement d'appoint, présente un intérêt certain dans la prise en charge de la PRR puisque cette vaccination entraîne un allongement des intervalles de temps entre 2 interventions chirurgicales, donc réduit le nombre d'intervention par an et par conséquent, améliore la qualité de vie, réduit les coûts financiers liés au traitement chirurgical de la PRR, sans compter la réduction des coûts parallèles (absences scolaires, absences au travail d'un parent, orientation professionnelle, perte d'un travail ou réorientation professionnelle pour les adultes, rupture au sein de la famille...) 2°) un effet préventif vis à vis de la PRR : La vaccination anti-HPV va réduire le nombre de porteuses de condylomes et le portage non visible de HPV chez les futures mamans. Par ailleurs, une publication a récemment dit que des anticorps anti-HPV étaient retrouvés chez le nouveau-né d'une mère vaccinée pendant sa grossesse, ce qui pourrait peut-être protéger l'enfant au moment de l'accouchement. Review sur l'intérêt de la vaccination « curative » des patients PRR par le Gardasil : Rosenberg Tine and al. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Infectious Diseases, 2018 : XXXX :1-10. • 170) MSD Vaccins : Page 28, ligne 10: MSD Vaccins précise que d'après le RCP des vaccins HPV, seul Gardasil 9 est indiqué en prévention des cancers de la vulve et du vagin, en plus du cancer du col et de l'anus. Il conviendrait ainsi de préciser "Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : i) lésions précancéreuses et/ou cancers du col de l'utérus, [...]" Ce commentaire s'applique également dans la partie 3 "Synthèse" en page 31. Page 28, ligne 14: Afin d'apporter plus de clareté au propos, MSD Vaccins préconise de reformuler la phrase suivante "A ce jour, les vaccins HPV ne sont donc pas indiqués contre les papillomatoses respiratoires récurrentes et contre les cancers du pénis et de la sphère ORL dont certains sont dus aux HPV (60)." La mise au pluriel permet de souligner que ce propos s'applique à l'ensemble des vaccins HPV. Chapitre 3.1 : A des fins de cohérence entre les documents de référence, MSD Vaccins souhaite que les résultats cliniques concernant les données d'efficacité chez l'homme s'appuient sur le RCP en vigueur de Gardasil® et non sur des publications. A titre d'exemple, MSD Vaccins

		demande le remplacement du contenu du tableau 9 de l'actuel projet de recommandation par le tableau 5 du RCP de Gardasil. Ce commentaire s'applique à l'ensemble des données présentées dans le chapitre. Page 28 : MSD Vaccins estime qu'il serait approprié, sur la base du RCP de Gardasil (section 5.1), de modifier en page 29 la phrase suivante : "[...] à ce jour les durées de suivi dans les essais sont insuffisantes (10 ans maximum)" par l'élément factuel suivant : "[...] à ce jour les durées de suivi dans les essais sont insuffisantes (11,5 ans maximum)". Page 31, ligne 25: Le RCP en vigueur de Gardasil (section 5.1) indique que la plus longue durée de suivi est actuellement d'environ 14 ans pour le vaccin quadrivalent. ○ Section 5 : Données relatives à la sécurité du vaccin (4 commentaires, dont 3 majeurs) : • 105) REVAV : Certaines données épidémiologiques réalisées dans des pays à fort taux de couverture vaccinale (Australie, Royaume-Uni, Suède…) semblent montrer une augmentation paradoxale mais nette de l'incidence des nouveaux cancers du col dans les tranches d'âge des jeunes femmes dont la plupart avaient été vaccinées, probablement après avoir été précédemment contaminées par des HPV oncogènes réactivés (Australia Cancer Incidence and Mortality, Cancer Research UK). Les études de tolérance des vaccins anti-HPV ont pris pour population témoin des personnes qui n'avaient reçu théoriquement que des produits placebo, or tous ces pseudo-placebos contenaient l'adjuvant aluminique du vaccin (Jorgensen L, Gotzsche P.C. 2018). Quel est le devenir des particules d'ADN, attachées aux nanoparticules de l'adjuvant aluminique, retrouvées dans certaines ampoules de Gardasil (Lee S.H., 2012) alors que la notice du vaccin précise bien que celui-ci ne contient pas d'ADN. Une étude épidémiologique réalisée par l'ANSM (2.09.2015), s'appuyant sur les données de la CPAM a comparé une cohorte d'enfants vaccinées et une autre d'adolescentes non vaccinées, afin d'estimer si certaines pathologies auto-immunes pouvaient survenir dans les suites d'une vaccination anti-HPV. Le résultat est sans discussion en ce qui concerne le risque d'apparition d'un syndrome de GUILLAIN-BARRE, risque multiplié par 5,35 dans les 2 mois qui suivent une vaccination par le Gardasil. Un risque rare mais grave, et parfois mortel. D'autres maladies neurologiques graves sont rapportées par les PSUR (mise à jour des rapports périodiques de sécurité des laboratoires). Le rapport de mai 2018 du laboratoire Merck rapporte ainsi depuis le début de l'utilisation du Gardasil des cas d'ADEM ou encéphalomyélite aigue disséminée (64) et d'encéphalites auto-immunes (12). Le rapport de pharmacovigilance de l'ANSM du 18.2.2014 signale en France 4 décès depuis le début de l'utilisation du vaccin. Dont une que nous connaissons. • 165) Les CDF : Page 35 : « Les réactions au site d'injection étaient plus fréquemment rapportés ». Faute de grammaire : remplacer par « rapportées » Page 36 : « Cette étude a confirmé que le

		profil de sécurité du vaccin quadrivalent était cohérent à celui rapporté dans les essais cliniques pré-enregistrement et post-commercialisation. » Faute d'orthographe, il faut écrire « préenregistrement » (mot à préfixe modificateur sans trait d'union). « Y compris les syndrome régional douloureux complexe (CRPS), syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), et POI, » soit on écrit « les syndromes régionaux douloureux complexes (CRPS), syndromes de tachycardie posturale orthostatique » soit « le syndrome régional douloureux complexe (CRPS), le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), et le POI » Page 38 : « Au total, 7 384 garçons ont reçu au moins une dose du vaccin quadrivalent entre l'âge de 10 à 17 ans. Dans l'ensemble, les rapports de taux d'incidence (RR) étaient proches de un pour les groupes combinés de MAI (RR=0,96 ; IC95% [0,71 ; 1,28] » Comme tout le texte n'écrit pas les chiffres en lettres, il faut écrire « étaient proches de 1 » Page 41 : Erreur dans la référence bibliographique « erreur ! signet non défini ». « Suite à l'évaluation de l'ensemble des données disponibles à date, le GACVS a entériné la conclusion basée sur les études britanniques et américaines, selon laquelle un risque d'association supérieur à 1 cas par million de doses pouvait maintenant être exclu (88). ». Encore une fois, même si on utilise de plus en plus cette expression, il faut dire « À la suite de l'évaluation » Page 42 : « Le lien entre la vaccination et les évènements d'intérêts particulièrement étudiés suite à des inquiétudes survenues soit à la suite de signalements de pharmacovigilance à l'étranger (CRPS, PLOTs ». Idem. « Particulièrement étudiés à la suite d'inquiétudes ». • 170) MSD Vaccins : Page 41, dernier paragraphe : La méthodologie très robuste de l'étude d'Andrews et al. 2017 (vérification du statut vaccinal individuel et confirmation clinique des cas de Syndrome de Guillain-Barré), menée dans une population importante de sujets vaccinés, dans le cadre d'une étude portant spécifiquement sur l'analyse de l'association entre vaccination HPV et la survenue du syndrome de Guillain-Barré, confère un poids très important aux conclusions de cette étude. Elle permet d'exclure un risque de 1 pour 1 millions de doses. La méthodologie de l'étude finlandaise ne semble pas aussi robuste. Par ailleurs, l'association observée n'est pas significative. Il ne semble donc pas que ces nouveaux résultats puissent mettre en cause les résultats de l'étude anglaise (confirmés, par ailleurs, par les résultats américains, du VAERS et VSD). La formulation "reste à confirmer" ne semble donc pas adaptée, et pourrait être susceptible de maintenir le doute autour de cette possible association. • 191) TRT-5 CHV : Suggestion de modification – 3.2 Données relatives à la sécurité du vaccin mettre en avant cette partie (message clés ?) ; elle est ici noyée dans le texte et ne facilitera donc pas la lecture des professionnels de santé souhaitant répondre aux craintes des patients. Éclaircir dès le départ le message « Toutes les études poolées montrent qu'il n'y a pas de danger à la

		vaccination au HPV » et mettre en part les liens vers les études prouvant la non dangerosité du vaccin. ○ Section 6 : Données d'impact dans les pays ayant introduit la vaccination (3 commentaires, dont 2 majeurs) : • 105) REVAV : Le dernier rapport de pharmacovigilance de l'ANSM du 11.09.2018 souligne la notification d'une vingtaine de cas de narcolepsies ou d'hypersomnies, maladies rarissimes et qui avaient déjà été décrites après une autre vaccination (Pandemrix) contre la grippe H1N1. Malgré ce nombre non négligeable de cas depuis le début de la vaccination, l'agence européenne du médicament (EMA) a jugé qu'il n'y avait pas lieu d'y donner suite. (Nombre de caractères trop insuffisants demandés plus haut.) Il est écrit « Les principaux freins actuels à la vaccination contre les HPV identifiés sont l'absence de proposition par un médecin et les doutes sur la sécurité du vaccin. ». Si les médecins ne proposent pas cette vaccination, c'est peut-être parce qu'ils ont également des doutes sur la sécurité de cette vaccination. Quant aux parents, comme vous l'écrivez, 42% sont très hésitants à réaliser ce vaccin chez leurs enfants et 57% craignent la survenue d'effets secondaires. Pourquoi cette méfiance ? • 165) Les CDF : Page 50 : « chez les femmes vaccinés » remplacer par « vaccinées ». • 170) MSD Vaccins : Page 47, tableau 21 (Etats-Unis) : MSD Vaccins estime que la terminologie "bivalent" pourrait faussement laisser à penser que le vaccin bivalent avait été majoritairement utilisé aux Etats-Unis et porte à confusion quant aux génotypes impliqués. MSD Vaccins souhaiterait apporter la modification suivante : "Incidence des CIN2+ attribuable aux génotypes HPV 16 et 18". Page 50, ligne 7 : MSD Vaccins souhaite apporter la correction suivante : "Une réduction de la prévalence du HPV-31, -33 et -45 chez le groupe des 13 à 19 ans était de 54 % (IC 95 % : 34 ; 67) en 2019." Page 50, ligne 12 : Les résultats semblent inexacts par rapport à ce qui est indiqué dans la publication de Castillo et al. Cette étude a montré une réduction significative de 72% (OR : 0.28 (IC 95%: 0,07- 0,88) de la prévalence du HPV 16 entre des jeunes filles vaccinées et des jeunes filles non-vaccinées (138). Page 50, ligne 20 : L'étude de Chaturvedi et al 2019 (ref 118) est une étude réalisée chez les "non-vaccinés" uniquement, visant à évaluer la protection de groupe conférée par les "vaccinés". Certains résultats sont rapportés de façon inexacte et l'interprétation des résultats semble erronnée ; MSD Vaccins préconise les modifications suivantes : "Il n'y avait pas une différence statistiquement significative dans la prévalence de l'infection à HPV orale causée par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent chez les femmes non vaccinés âgés de 18 à 59 ans, entre les périodes 2009-2010 et 2015-2016, (118),

		le taux de prévalence ajusté était de 0,94 (IC 95 % : 0,23 : 0,23 ; 3,98, p = 0,79) pour les génotypes couverts par la vaccination, et de 1,29 (IC 95 % : 0,71 : 0,71 ; 2,34, p = 0,59) pour les génotypes non couverts par la vaccination quadrivalente." ○ Section 7 : Modélisation de l'impact populationnel de la vaccination (1 commentaire majeur) : • 105) REVAV : La prévention globale du cancer du col ne passe pas uniquement par le vaccin. Le virus HPV ne représente pas la cause du cancer du col à lui seul. Il s'associe à des facteurs favorisants environnementaux (tabagisme, précocité des premiers rapports sexuels et multiplicité des partenaires, association à d'autres MST, multiparité, précarité socio-économique…). Même si son efficacité est imparfaite, on ne parle plus de l'utilisation des préservatifs. On oublie un peu vite que c'est l'utilisation du frottis cervical qui a été le principal facteur de la réduction régulière de l'incidence des cancers du col. Or une vaccination massive de tout le sexe féminin risque de faire croire aux femmes vaccinées qu'elles sont protégées à vie et que le frottis cervical régulier est devenu inutile et obsolète. ○ Section 8 : Données des modèles d'efficience (3 commentaires, dont 2 majeurs) : • 165) Les CDF : Page 58 : « Suite à la publication du rapport du KCE et à l'examen mené par le STIKO, Ng et ses collègues ont publié une revue systématique complète des études médico-économiques sur la vaccination contre le HPV ». Remplacer par « à la suite de » Page 61 : « Quatre études comprenaient les trois pathologies mentionnés précédemment » remplacer par « mentionnées » « anogène ». Je ne connais pas ce terme et je ne l'ai retrouvé nulle part. Terme à remplacer. Page 62 : Toujours le terme « anogène ». • 169) Vaincre PRR : page 54, ligne 1408 sur PRR et qualité de vie : nous demandons que le fardeau que représente une PRR soit évalué à sa juste mesure alors que la PRR ne figure pas explicitement dans les mots clés qui ont été utilisés pour interroger les bases de données (étape 12 page 119). Les plus petits de nos enfants connaissent la mise à l'écart en école maternelle et premières classes du primaire (pas d'invitation aux anniversaires, conseils des parents à leurs enfants de ne pas jouer avec X ou Y pour ne pas risquer d'attraper sa maladie…). Ensuite nos enfants nous disent que cette maladie leur « pourrit la vie » et certains ados ont parfois une période de déni de leur maladie, déni très risqué conduisant parfois à une détresse respiratoire et à des interventions en grande urgence. Voir le dossier PRR d'Orphanet https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/PapillomatoseRespiratoireRecurrente_FR_fr_HAN_ORPHA60032.pdf pages 57 ligne 1561et 61, ligne 1615 rapport coût-efficacité de la vaccination : -nous demandons que le poids financier que représente une PRR soit évalué à sa juste mesure alors que la PRR ne figure pas explicitement dans les mots clés qui ont été utilisés pour interroger les bases de données

Numéro	Questions	Commentaires
		(étape 12 page 119). Les publications spécifiques aux coûts social et financiers de la PRR sont peu nombreuses, nous en rapportons quelques-unes dont une de Rosenberg et al., review publiée en début d'année 2019, qui fait le point sur les différents essais du Gardasil en traitement complémentaire de la chirurgie de la papillomatose dans divers pays. Voir commentaire précédent. Coût financier et QAL RRP Bishai D and Kashima H. The cost of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery. 2000 ;126 :935-939 Nous vous transmettons par mail la liste des éléments bibliographiques sur lesquels nous nous sommes appuyés pour l'ensemble des commentaires section par section. • 170) MSD Vaccins : Page 63 : Le modèle mentionné a été validé par la CEESP lors de l'évaluation médico-économique GARDASIL 9 (avis d'efficience du 12/09/2017). En supposant que la couverture vaccinale des filles reste faible et que la couverture vaccinale des garçons serait similaire, le programme de vaccination a été jugé coût-efficace avec un RDCR de 24 763 €/QALY, seules les pathologies incluses dans l'AMM étant examinées dans l'analyse. Dans une analyse de scénario considérant une couverture vaccinale plus élevée (60% chez les filles et les garçons vs 60% chez les filles), le RDCR était de 40 401 €/QALY. Dans une analyse de scénario considérant une durée de protection de 20 ans, le RDCR était encore inférieur à 50 000 €/QALY. Pages 64-65 : MSD Vaccins précise qu'un modèle spécifique adapté à la situation française, intégrant déjà la transmission entre les hommes et les femmes, a été évalué par la CEESP dans le cadre de l'évaluation de Gardasil® 9 en 2017. MSD a fourni auprès de la HAS une analyse de l'impact de santé publique et de l'efficience de la vaccination universelle en France à l'aide de ce modèle sous forme de rapport technique. Les résultats ont montré que la vaccination additionnelle des garçons permettrait d'éviter 17 000 cas de cancers HPV-induits et 4 000 décès de plus par rapport à la vaccination des filles seules. Cet impact pourrait atteindre 35 000 cas de cancers et 9 000 décès évités en prenant en compte l'ensemble des maladies liées à HPV. La vaccination additionnelle des garçons est efficiente comparée à la vaccination des filles seules, avec des RDCR toujours inférieurs à 50 000 €/QALY : en analyse de référence dans les indications de l'AMM, et dans l'ensemble des maladies liées à HPV ; · quels que soient la couverture vaccinale considérée et le niveau de prix du vaccin. Ces résultats sont cohérents avec les données issues de la littérature internationale.

		○ Section 9 : Données d'acceptabilité et barrières à la vaccination HPV (3 commentaires, dont 1 majeur) : • 105) REVAV : Le premier temps de cette généralisation vaccinale, voulue de longue date par la Ministre de la Santé est ce qu'elle a nommé « une expérimentation ». Celle-ci cible les régions Grand-Est et Guyane. Ce ballon d'essai consiste à proposer à tous les collégiens, filles et garçons, de réaliser une vaccination anti-HPV gratuite dans leur établissement scolaire. Ce scénario n'est pas sans rappeler la vague de vaccination massive contre l'hépatite B des années 90 qui avait dû être interrompue brutalement par le Ministre de la Santé de l'époque, le Dr. Kouchner. Que l'on soit favorable, défavorable ou hésitant pour la réalisation de cette vaccination, ce choix est personnel. Il relève avant tout du dialogue entre l'adolescent et ses parents. Or la législation en cours prévoit de permettre à l'adolescent de se faire vacciner sans qu'il soit nécessaire de recueillir l'autorisation parentale comme le prévoit l'article L.1111-5-1 du Code de Santé Publique L'amendement voté le 13 /03/2015 dans le cadre du projet de loi santé prévoit en effet que : « Par dérogation à l'article 371-1 du code civil, un infirmier, sous la responsabilité d'un médecin, peut se dispenser d'obtenir le consentement du ou des titulaires de l'autorité parentale sur les décisions à prendre lorsque la prévention, le dépistage, le traitement s'impose pour sauvegarder la santé sexuelle et reproductive d'une personne mineure dans le cas où cette dernière s'oppose expressément à la consultation du ou des titulaires de l'autorité parentale… ». Et l'exposé sommaire qui commente cet amendement explique bien qu'il a pour « but de procéder à des actes de prévention (vaccination…), de dépistage et/ou de soins... ». • 165) Les CDF : Page 65 : « A partir d'une revue de la littérature menée en 2013; » écrire « 2013, » Page 66 : « : 5–65% des jeunes garçons interrogés ont entendu parlé des HPV » remplacer « parler » Page 69 : « Parmi les facteurs significativement associés au souhait de se faire vacciner (analyse univariée), figurent: » remplacer par « figurent : » « Parmi les facteurs significativement associés au souhait des parents de faire vacciner leur fils (analyse univariée), figurent: » remplacer par « figurent : » Page 70 : « (toujours: 45,6 % et souvent : 26,8 %) » remplacer par « toujours : » « (OR = 1,73 [IC 95 %: 1,14 - 2,62] », remplacer par « IC95% = » (pour respecter la forme utilisée depuis le début) Page 74 : « risque de développer des résistances,..) » remplacer par « résistances… » « conduit à la non vaccination des jeunes filles » remplacer par « non-vaccination » « vis-à-vis de la vaccination de leur fils: 87,0 % (114 / 131) » remplacé par « fils : » Page 75 : « vis-à-vis de la vaccination de leur fils: 39,5 % (149 / 377) » remplacé par « fils : » « le pourcentage de filles vaccinées était significativement plus élevé après intervention: 10,9% (37 » remplacé par « intervention : » « ont également légèrement progressé après intervention: 40,9 % (n= 118 /289) versus 35,0 % (101 / 289) » remplacé par « intervention : » Page 77 : « Parmi les parents ayant

		au moins une fille de 11 à 19 ans dans leur foyer, 58 % déclaraient que leur filles n'étaient pas vaccinées » remplacer par « leurs filles ». • 191) TRT-5 CHV : [Page. 81] Citation du texte – « En synthèse […] » Suggestion de modification – Intégrer dans la synthèse la question du coût du vaccin d'une part, et du prix du vaccin d'autre part. Ces question apparaissent comme des barrières à de nombreux endroits du chapitre avec de forts taux associés : p. 67 « dans une étude suédoise, 37% des hommes de 18 à 30 ans sont prêts à se faire vacciner si la vaccination est gratuite » ; p.69 « parmi les facteurs significativement associés […] le remboursement du vaccin » ; p. 71 « Les professionnels de santé mettent en avant des préoccupations financières ([…] remboursement insuffisant) » ; p. 71 « Les résultats sont également partagés en ce qui concerne le coût de la vaccination […] » ; p.72 « La crainte […] [des] coûts associés » ; p.79 « Le prix du vaccin (44%) » ; p.79 « Enfin, parmi les principaux leviers identités comme favorisant le plus la vaccination […], un vaccin intégralement remboursé par l'assurance maladie dans 39% […] un vaccin intégralement remboursé par l'assurance maladie ou une vaccination systématiquement abordée par le médecin (45%) » Elles devraient être synthétisées, par exemple : [Page. 81] « En synthèse […] Le coût de la vaccination, qu'il s'agisse du coût pour l'Etat ou pour les familles agit comme une barrière importante au développement de la couverture vaccinale. Ainsi, augmenter le taux de remboursement et faire baisser le prix du vaccin, pour obtenir une prise en charge à 100% de la vaccination contre le HPV, permettrait d'impacter positivement la couverture vaccinale des filles et des garçons. ». ○ Section 10 : Enjeux éthiques : la question de l'équité de genre (3 commentaires, dont 1 majeur) : • 105) REVAV : Si la prescription d'une contraception ou l'indication d'une IVG ont acquis un consensus majoritaire de la population, la réalisation d'une vaccination dans ce contexte d'exclusion de l'avis parental nous choque beaucoup. Ce sont les parents qui sont les mieux à même d'appréhender les différents paramètres de ces choix de santé, en lien avec leur médecin, et en associant bien sûr leur enfant à ces réflexions. Les dessaisir de cette responsabilité est une décision politique autoritaire d'une extrême gravité qui relève de l'infantilisation parentale et du « passage en force ». C'est une démarche autoritaire et paternaliste des autorités de Santé qui veulent faire absolument le bien des gens malgré eux. Il faut aussi garder en tête que le système français officiel de surveillance des effets indésirables post-vaccinaux s'appuie sur un système passif, ne facilitant ni leurs déclarations ni leurs reconnaissances. Il n'est le résultat que d'un volontariat à déclarer les effets indésirables alors que ce signalement est obligatoire au regard du Code de santé publique. Ceci aboutit au fait indéniable que les professionnels de santé ne déclarent spontanément qu'entre 1 et 10% des effets secondaires post-vaccinaux (AUTRET-LECA E. centre de pharmacologie de Tours, 2006). Nous nous prononçons donc contre la généralisation

Numéro	Questions	Commentaires
		de ce vaccin aux garçons et nous nous prononçons également contre le passage par l'obligation. Il est urgent d'effectuer de vraies recherches indépendantes avant toutes actions de santé publique. (Il est inadmissible que les professionnels de santé ne puissent pas s'exprimer). • 165) Les CDF : Page 83 : «, de vie privée et de non stigmatisation » remplacer par « non-stigmatisation » « La non stigmatisation : les groupes qui » remplacer par « non-stigmatisation » Page 84 : « de non stigmatisation et de non-discrimination dépend de l'attitude de la société » remplacé par « non-stigmatisation » « le droit d'être vacciner autant que les femmes;. » remplacer par « les femmes. » Page 85 : « peut être perçue comme une forme de conspirationisme de l'Etat. » remplacé par « conspirationnisme » « Dans les études d'acceptabilité du vaccin, l'argument de l'égalité des genres dans la santé est souvent mise en avant (179). » remplacé par « mis » Page 88 : « Certains arguments avancés tel que l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers de l'oproharynx ne peuvent être clairement étayés à l'heure actuelle. » remplacé par « oropharynx ». • 191) TRT-5 CHV : P 83, après la phrase : « Une façon de considérer (...) existantes en matière de santé. »., Ajouter, « Cela conduit, dans une politique volontariste d'égalité des chances en santé, à assurer une prise en charge totale du vaccin par la solidarité nationale, sans faire porter le reste à charge sur les organismes complémentaires, dont certains individus ne peuvent bénéficier, pour des raisons socio-économiques » P 89 Citation du texte – « Les principaux freins à la mise en œuvre d'une politique de vaccination anti-HPV efficace ont été décrits dans le rapport Aviesan ITMO mars 2018 […] » Suggestion de modification – Le projet de recommandation ne cite pas le frein ''prise en charge'' pourtant détaillé dans ce rapport qui établit que : « Il a été démontré que l'absence de reste à charge pour un vaccin est une stratégie favorisant la vaccination. Les modèles de financement n'incluant aucune participation de la part des patients seraient donc idéalement à privilégier dans le cadre d'une politique vaccinale efficace. Il serait par exemple intéressant d'approfondir la question du taux de remboursement des vaccins (actuellement à 65%) ou encore de la communication autour des centres de vaccination publique. Le prix du vaccin reste une caractéristique indispensable à prendre en considération dans l'organisation de la politique vaccinale . » Il faudrait donc intégrer à ce paragraphe le frein financier en lien avec la prise en charge. P 91 La question du remboursement de la vaccination accentue les iniquités de genre, mais ces données ne sont nulle part synthétisées : p. 88 «Les femmes avec niveau de ressources bas (...) et d'action de prévention » ; p. 89 « Le taux de vaccination (...) ou gratuite dans les écoles (en un temps plus court). » Proposition de résumer cette partie en incluant le poids de la prise en charge sur les inégalités.

Annexe 6. Compte-rendu d'audition

La présentation du Dr Laurent Abramowitz, Responsable de la proctologie, Hôpital Bichat Claude Bernard a porté sur les réponses aux questions posées préalablement à l'audition par la HAS et listées ci-après.

Le Dr Abramowitz a par ailleurs insisté sur :

- Les coûts de prises en charge des cancers de l'anus.
- L'importance des condylomes anogénitaux, qui constituent un problème important de santé publique et dont la prise en charge est particulièrement longue et douloureuse.

1) Evolution de l'incidence des cancers de l'anus en France au cours des dernières décennies

Le Dr Abramowitz indique le cancer de l'anus est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation en France, qui touche en premier lieu les femmes de 60 ans et les jeunes hommes séropositifs au VIH et dont la morbidité au long court est particulièrement lourde et difficilement traitable (incontinence anale, rétrécissement anal, douleurs chroniques, saignements…).

2) Facteurs de risque du cancer de l'anus

Les principaux facteurs de risque connus du cancer de l'anus ont été décrits, en particulier les infections HPV, l'immunodépression et la coïnfection par le VIH ou encore la multiplicité des partenaires et les rapports anaux. Les études françaises et internationales récentes ayant évalué la proportion de cas de cancer de l'anus attribuable aux infections HPV ont été introduites. Le Dr Abramowitz présente plus globalement les estimations du nombre de cas attribuables aux infections HPV pour l'ensemble des maladies HPV-induites.

3) Histoire naturelle des cancers de l'anus

Le Dr Abramowitz décrit l'histoire naturelle de l'infection HPV et du cancer de l'anus et présente les estimations des taux de progression des lésions précancéreuses de l'anus vers le cancer pour différentes cohortes d'individus.

4) Données non encore publiées concernant l'impact de la vaccination HPV sur les pathologies HPV de l'anus

Le Dr Abramowitz a d'abord présenté les données récentes australiennes d'impact de la vaccination sur les verrues anogénitales. Au niveau européen, trois études scandinaves indiquent un impact de la vaccination anti-HPV sur les lésions au niveau du col de l'utérus. En ce qui concerne le cancer anal, les résultats d'une étude conduite dans une population d'HSH séropositifs au VIH et traités pour des lésions précancéreuses de l'anus de grade 3 (AIN 3) et modélisant l'impact à long terme de la vaccination sur l'efficacité du vaccin quadrivalent contre le cancer de l'anus ont indiqué que la vaccination permet de diminuer le risque de cancer de l'anus de 63% dans cette population.

5) Point de vue sur les recommandations actuelles ciblant les HSH

Le Dr Laurent Abramowitz a exprimé son point de vue sur les recommandations vaccinales anti-HPV actuelles ciblant les HSH, en insistant sur les risques de stigmatisation des HSH, les risques liés à la vaccination des filles uniquement en termes d'éthique et d'acceptabilité et la protection insuffisante des garçons et des filles hétérosexuels lorsque la couverture vaccinale des filles est faible. Il préconise d'étendre la vaccination à tous les garçons et de maintenir un rattrapage chez les HSH. Il rappelle que les papillomavirus infectent les deux sexes et sont à l'origine de cancers et

de lésions multiples chez les femmes et les hommes et que l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait d'augmenter globalement la couverture vaccinale. Il rappelle que cet élargissement fait désormais consensus au niveau international ainsi qu'auprès des sociétés savantes françaises (Appel des 50 de mars 2019). Le Dr Abramowitz souligne que la mise en œuvre de la vaccination universelle pour les deux sexes devra s'accompagner par une campagne d'information permettant de lever les mauvaises informations sur le vaccin, que l'accès au vaccin devra être facilité, en particulier dans les CeGIDD, et qu'un programme de vaccination en milieu scolaire serait très utile pour augmenter la couverture vaccinale.

Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des experts ayant accepté de participer au groupe préparatoire et en particulier la collaboration de Santé Publique France et de l'INCa.

Elle remercie également le Pr Yves VANLAETHEM et Dr Germaine HANQUET d'avoir accepté l'invitation de la HAS à présenter les travaux du Conseil supérieur de la Santé et du KCE en matière d'évaluation des vaccins contre les HPV et d'avoir partagé leur expérience sur le changement de recommandations vaccinales contre les HPV en Belgique.

~

© Haute Autorité de Santé – N° ISBN 978-2-11-155602-7

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr