

Vaccination des **garçons** contre les **infections à papillomavirus**

Collection
Avis et Rapports

Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus

La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par les papillomavirus humains (HPV) au cours de leur vie. Concernant les hommes, l'infection anale par les HPV et ses manifestations cliniques (lésions pré-cancéreuses, cancers, condylomes anaux) sont plus fréquentes chez ceux ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et en particulier ceux infectés par le VIH.

Le HCSP a pris en compte l'efficacité et la tolérance des vaccins HPV, les aspects médico-économiques, l'absence de protection indirecte des HSH par la vaccination des femmes et l'acceptabilité de la vaccination chez les hommes.

Il recommande :

- qu'un accès au vaccin HPV soit proposé dans les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (Cegidd) et dans les centres publics de vaccination. Le bénéfice de cette vaccination sera d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle sera récent et que le nombre de partenaires passés sera faible.
- que cette possibilité d'accès soit relayée par des campagnes d'information adaptées.

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

Il rappelle également que l'augmentation de la couverture vaccinale des jeunes filles reste la priorité pour la prévention des maladies liées à l'infection par les HPV et qu'une couverture vaccinale élevée chez les femmes procure une protection indirecte chez les hommes hétérosexuels.

**Vaccination des garçons
contre les infections à papillomavirus**

Rapport

19 février 2016

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles
le 19 février 2016.

SOMMAIRE

GROUPE DE TRAVAIL	4
1 - Préambule	5
2 - Etat des lieux	5
2.1 - Epidémiologie de l'infection HPV et des lésions associées chez l'homme	5
2.1.1 - <i>Prévalence et incidence des infections HPV chez les hommes</i>	5
2.1.2 - <i>Maladies liées aux HPV chez les hommes</i>	8
2.2 - Recommandations de vaccination HPV de la population masculine dans les autres pays	12
2.3- Immunité de groupe chez les garçons liée à la vaccination des filles	13
2.4 - Données d'efficacité du vaccin chez les garçons (vaccin quadrivalent)	15
2.4.1 - <i>Etude pivot (P020)</i>	15
2.4.2 - <i>Etudes d'immunogénicité</i>	17
2.4.3 - <i>Tolérance</i>	18
2.5 - Etudes médico-économiques	19
2.6 - Acceptabilité de la vaccination	22
2.6.1 - <i>Acceptabilité de la vaccination des garçons</i>	22
2.6.2 - <i>Acceptabilité de la vaccination HPV chez les HSH</i>	23
2.6.3 - <i>Eléments à prendre en compte pour une vaccination contre les HPV ciblant potentiellement les jeunes homosexuels avant ou dans les premiers mois qui suivent le début de l'activité sexuelle</i>	25
2.7 - Données de couverture vaccinale chez les jeunes filles en France	27
2.8 - Synthèse	28
3 - Recommandations	30
REFERENCES	31
GLOSSAIRE	42
TABLE DES MATIÈRES	43

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Mohamed-Bécher BEN HADJ YAHIA, CHRU de Lille

Benoît DERVAUX, HCSP-CTV

Nicolas DUPORT, InVS

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Julie GAILLOT de SAINTIGNON, INCa

Isabelle HEARD, CNR des papillomavirus humains

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

Isabelle PARENT du CHATELET, InVS

Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail

Annie VELTER, InVS

Personnes auditionnées

Franck BARBIER, AIDES

Iacopo BAUSSANO, IARC

François BERDOUGO, Inter-LGBT

Garry CLIFFORD, IARC

Hugues FISHER, TRT-5

Sophie FLORENCE, CMS/CIDAG/CIDDIST, Paris

Anne Sophie FRESSE, CDAG, Amiens

Mark JIT, Public Health England

David MESHER, Public Health England

Laurent ROSSIGNOL, Collectif TRT-5

Taraneh SHOJAEI, CDAG Paris

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration publique d'intérêt.

1 - Préambule

L'efficacité de la vaccination pour la prévention des lésions anales précancéreuses et cancéreuses dans les deux sexes, en particulier chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), a été reconnue par les agences réglementaires le 6 juin 2014.

Le cancer anal est un cancer rare dans la population générale. Son incidence est plus élevée chez les homosexuels masculins, les femmes présentant un antécédent de cancer ou de lésion précancéreuse du col utérin ou de la vulve, ainsi que chez les personnes immunodéprimées.

Quelques pays dans le monde ont introduit la vaccination des garçons dans le calendrier vaccinal.

Dans ce contexte, le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi afin d'envisager l'opportunité d'instaurer une stratégie de protection des garçons contre les infections HPV et leurs conséquences. Plusieurs schémas ont été étudiés :

- l'impact de la couverture vaccinale des filles sur la protection des garçons ;
- la vaccination universelle des garçons ;
- la vaccination ciblée des populations à risque (HSH).

Dans ce document, le terme « homme » fait référence aux personnes de sexe masculin, adolescents et jeunes adultes.

2 - Etat des lieux

2.1 - Epidémiologie de l'infection HPV et des lésions associées chez l'homme

La grande majorité des hommes et des femmes s'infectent par les HPV au cours de leur vie. L'infection est le plus souvent inapparente et n'a aucune traduction clinique. Le poids épidémiologique et économique de l'infection par les HPV est moins porté par leur fréquence que par leur persistance qui peut engendrer des pathologies graves et coûteuses. Les verrues génitales, dues à l'infection par des HPV sans risque oncogène, sont des manifestations très fréquentes. Dans de rares cas, l'infection persistante par des HPV à haut risque oncogène (HPV-HR) peut conduire à un cancer.

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

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

2.1.1 - Prévalence et incidence des infections HPV chez les hommes

➤ Infection génitale

Globalement, les données rapportent une prévalence des HPV plus faible chez les hommes que chez les femmes. De plus, contrairement à ce que l'on observe chez la femme, l'incidence et la prévalence de l'infection génitale aux HPV ne varient pas avec l'âge chez les hommes [3,4]. La prévalence mondiale des HPV génitaux est de 16 % chez les hommes âgés de moins de 30 ans, de 15 % chez ceux entre 40 et 49 ans et de 19 % chez ceux âgés de plus de 50 ans [5].

Les études de prévalence et de distribution des génotypes d'HPV réalisées chez les hommes montrent des différences selon l'origine géographique, l'orientation et l'activité sexuelle, le génotype du virus et les techniques de détection des HPV utilisées.

Ainsi, la revue de littérature de Dunne *et al.*, de plus de 40 études retrouve une prévalence masculine des HPV entre 1,3 % et 72,9 % à partir des études dans lesquelles plusieurs sites anatomiques génitaux ont été considérés : le prépuce (28,1 % à 33,3 %), l'urètre (12,1 % à 42,7 %), le scrotum (7,1 % à 41,2 %), le corps pénien (5,6 % à 51,2 %) et le gland (6,5 % à 50%). Plus de la moitié de ces études rapportent une prévalence d'HPV masculine supérieure à 20 %. Le HPV16 est le plus fréquent [6]. La durée médiane de l'infection HPV apparaît comparable chez l'homme et chez la femme et plus longue pour les HPV 16 (12,2 mois IC95% : 7,4-30,2) que pour les autres HPV à haut risque oncogène. La revue de la littérature de Smith *et al.* présente des prévalences de HPV en population générale qui varient dans les études européennes entre 3,5 % et 34 % et dans les études nord-américaines entre 26 % et 65 % [7].

Le risque d'acquisition d'une infection HPV génitale augmente avec le nombre de partenaires [5,8,9].

Ce risque est également plus important pour les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). L'infection chez les 16-20 ans au niveau du pénis varierait de 4 % chez les HSH n'ayant jamais eu de rapport sexuel insertif à 15 % chez les hommes qui déclarent des rapports sexuels insertifs avec quatre partenaires ou plus [10].

Des facteurs protecteurs sont décrits dans la littérature comme la contraception de barrière et la circoncision [11]. Deux revues systématiques et méta-analyses ont étudié l'association entre circoncision et prévalence de l'infection HPV. Les résultats publiés par Albero G *et al.* en 2012 mettent en évidence une association entre circoncision et réduction de la prévalence de l'infection génitale (OR=0,57 ; IC95% : 0,42-0,77) sans réduction du risque de condylomes [12]. Les résultats de Larke *et al.* vont dans le même sens, et montrent un effet protecteur de la circoncision plus important concernant la prévalence de l'infection du gland (OR=0,47 ; IC95% : 0,37-0,60) et l'urètre (OR=0,35 ; IC95% : 0,12-1,05) en comparaison de sites plus éloignés du prépuce [13]. La sous-analyse des essais randomisés conduits en Afrique dans le cadre des études de l'effet de la circoncision sur l'infection VIH, ont montré que la circoncision réduisait la prévalence des infections HPV à haut risque oncogène [14,15]. Une autre étude randomisée et contrôlée a mis en évidence une réduction significative de l'incidence des infections multiples HPV à haut risque oncogène du gland chez les hommes circoncis (RR : 0,45 ; IC95% : 0,28-0,73) et une augmentation de leur clairance [16].

➤ **Infection anale**

Chez les hommes hétérosexuels la prévalence de l'infection anale par les HPV était de 24,8 % dans une étude réalisée aux Etats-Unis et un tiers des infections était dû à des HPV oncogènes [17].

La prévalence est plus élevée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et encore plus élevée pour les HSH infectés par le VIH. Dans une méta-analyse portant sur l'infection anale et les lésions néoplasiques chez les HSH, la prévalence des HPV était de 93 % chez les hommes infectés par le VIH et de 64 % chez les hommes non infectés. La prévalence de l'HPV 16 était de 35 % et de 12,5 % respectivement [18].

Les HSH sont à risque d'infection dès les premières relations sexuelles et la prévalence de l'infection anale des HPV chez les HSH s'accroît rapidement avec l'augmentation du nombre de partenaires. Chez des HSH âgés de 16 à 20 ans, elle passe de 10 % chez ceux qui ne rapportent aucune relation sexuelle anale réceptive à 47 % chez les hommes qui déclarent des relations sexuelles réceptives avec quatre partenaires ou plus. Cette tendance était également observée pour les HPV 16. Ceci

est en faveur d'une transmission précoce et importante des HPV dès les premières expériences sexuelles chez les HSH [10].

Les données sur l'incidence et la persistance de l'infection anale par les HPV sont limitées. Chez les HSH, les taux d'incidence de l'infection par les HPV à haut risque oncogène et à faible risque étaient respectivement de 25,4 pour 100 personnes-années (IC à 95%: 14,5 à 41,2) et 29,3 pour 100 personnes-années (IC à 95%: 16,4 à 48,2). Parmi les HPV à haut risque oncogène, l'incidence la plus élevée a été observée pour l'HPV 52 (7,8 pour 100 personnes-années; IC95% : 3,1 à 16,1), l'HPV 59 (6,7 pour 100 personnes-années, IC 95%: 2,5 à 14,8) et l'HPV 16 (5,8 pour 100 personnes-années, IC 95%:1,9 à 13,4). L'HPV 16 était le génotype le plus persistant avec les deux tiers (73 %) des hommes toujours infectés à la visite de suivi à six mois [18].

Les données sur les facteurs comportementaux associés à l'infection incidente anale par HPV sont rares. Dans une étude de cohorte d'hommes séronégatifs et séropositifs pour le VIH, les facteurs de risque d'infection incidente à HPV étaient des rapports anaux réceptifs non protégés (OR=1,8, IC 95% : 1,1-3,1) et la notion de partenaire sexuel depuis la dernière visite (indépendamment du type de contact sexuel ; OR=1,8, IC 95% : 1,1-3,1). Chez les HSH séropositifs, un taux de CD4 bas était associé à une plus faible probabilité de clairance de l'infection HPV et donc être un facteur prédictif du développement des néoplasies anales intraépithéliales (AIN) [19].

➤ **Infection orale**

Dans une large étude prospective d'hommes non infectés par le VIH âgés de 18 à 73 ans, résidant dans trois pays (Brésil, Mexique, Etats-Unis) et suivis pendant 12 mois (la cohorte HIM, *HPV Infection in Men*), il a été montré que l'acquisition d'une infection HPV orale était de 4,4 % (IC95% : 3,5-5,6), de 1,7 % (IC95% : 1,2-2,5) pour les HPV à haut risque oncogène et de 0,6 % (IC95% : 0,3-1,1%) pour HPV 16 spécifiquement. La durée médiane de l'infection était de 6,3 mois pour les HPV oncogènes et de 7,3 mois pour HPV 16 [20].

Aux Etats-Unis, [21] Chaturvedi *et al.* en 2015 ont montré, à partir d'un échantillon représentatif de la population américaine (cohorte NHANES, *National Health and Nutritional Examination Surveys*), une prévalence globale de l'infection orale par HPV de 6,8 %, plus fréquente chez l'homme que chez la femme (10,5 % *versus* 3,1 %, $P < 0,001$). La prévalence de l'infection par HPV 16 était de 1,6% pour les hommes et de 0,3% pour les femmes ($P < 0,001$) [21]. La prévalence de l'infection selon l'âge montrait dans les deux sexes une courbe bimodale ascendante entre 15 et 65 ans – avec un pic entre 25 et 30 ans chez les hommes et autour de 25 ans chez les femmes puis un deuxième pic dans les deux sexes autour de 55 ans– puis descendante après 65 ans.

Une revue de la littérature de Kreimer *et al.* confirme que la prévalence de l'infection HPV16 observée dans la sphère orale est faible (1,3 %, IC95% : 1,0-1,7 %) en comparaison à celle de la région anale [22]. De même, la prévalence de l'infection orale par des HPV est entre 5 à 10 fois inférieure à celle retrouvée au niveau du col de l'utérus pour la femme [23].

La prévalence des infections orales par des HPV oncogènes augmente avec l'âge, le nombre de partenaires sexuels et le nombre de cigarettes fumées par jour [21]. Si ces associations sont observées chez les hommes et chez les femmes dans l'étude de Chaturvedi *et al.*, l'association entre les infections HPV et ces facteurs y est plus forte chez les hommes que chez les femmes. Dans l'étude de Chaturvedi *et al.*, la prévalence des HPV oncogènes chez les hommes passe de 5,2 % chez les non-fumeurs à 13,9 % chez les fumeurs consommant plus de 20 cigarettes par jour. De même, la prévalence est de 0,9 % chez les personnes n'ayant jamais eu de partenaire au cours de la vie et de 14,7 % pour les personnes ayant eu 21 partenaires ou plus au cours de leur vie.

De plus, la prévalence de l'infection HPV 16 est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH [24,25] même après contrôle du tabagisme et des pratiques sexuelles [26] suggérant un impact de l'infection VIH sur l'histoire naturelle de l'infection HPV.

2.1.2 - Maladies liées aux HPV chez les hommes

➤ Verrues ano-génitales

Les verrues ano-génitales correspondent à des lésions en relief, papillomateuses avec hyperacanthose et koilocytose [27]. Chez les femmes, les lésions siègent préférentiellement au niveau de la vulve et du périnée, plus rarement au niveau de l'anus, du vagin ou du col. Chez les hommes, elles se développent plutôt sur la verge, le scrotum et plus rarement l'anus. Les manifestations cliniques peuvent associer aux lésions un prurit, une leucorrhée ou encore des saignements [28]. On distingue quatre types de verrues ano-génitales : les condylomes acuminés, les lésions planes et maculaires, les lésions papulaires ainsi que les lésions kératosiques [27]. Les deux premiers types concernent essentiellement les muqueuses alors que les deux suivants siègent au niveau des tissus kératinisés. Si les verrues ano-génitales sont communément appelées condylomes acuminés, il n'en demeure pas moins que les condylomes en soient un sous-type [29]. La revue de littérature de Patel *et al.* montre que les verrues ano-génitales touchent autant la population féminine que masculine, avec une prévalence comprise entre 0,13 % et 0,16 % chez les femmes et entre 0,15 % et 0,20 % chez les hommes (données administratives et revue de dossiers) [30]. En population générale, l'incidence annuelle totale des verrues ano-génitales (comprenant les nouveaux cas et les récurrences) présente des variations géographiques. Tous sexes confondus, elle est comprise entre 160 et 289 pour 100 000 avec une médiane à 194,5 pour 100 000. Calquée sur la distribution de l'infection génitale par les HPV, l'incidence des verrues ano-génitales présente un pic aux âges jeunes. Ce pic se situe dans le groupe d'âge 25-29 ans chez les hommes. Il est plus tardif que chez les femmes (20-24 ans). En France, l'incidence annuelle des condylomes a été estimée à 434 pour 100 000 (IC95%=372 ; 494) chez les femmes âgées de 15 à 26 ans, correspondant à 20 261 nouveaux cas par an. Cette incidence est de 528 pour 100 000 (IC95%=487 ; 568) chez les hommes âgés de 20 à 30 ans, correspondant à 23 027 nouveaux cas annuels [31]. Les HPV 6 et HPV 11 sont en cause dans plus de 90 % des condylomes acuminés [32]. Les verrues ano-génitales sont fortement contagieuses puisque 65 % des individus ayant un partenaire contaminé contractent la maladie [33]. De récentes études prospectives montrent que le temps médian entre l'infection par les HPV et le développement de verrues ano-génitales est de 5 à 6 mois chez les femmes et de 11 à 12 mois chez les hommes [34,35]. Les verrues génitales n'évoluent pas vers des lésions néoplasiques mais ont un caractère récidivant dans 30 % des cas [36]. Malgré le caractère bénin de ces lésions, le fardeau de la maladie est important dû à l'importante répercussion sur la vie psycho-affective de l'individu ainsi que sur sa qualité de vie [37,38].

L'incidence et la prévalence des condylomes génitaux semblent comparables entre les HSH et les hommes hétérosexuels [39,40].

Les condylomes anaux, liés à l'infection par les HPV 6 et 11, sont la cause la plus fréquente de consultation des HSH dans les cliniques de dépistage des IST [41]. On estime qu'en Australie, 20 % des HSH non infectés par le VIH ont eu des condylomes anaux, ce taux est de 46 % chez les HSH infectés par le VIH.

➤ Cancer du pénis

On estime qu'entre un quart et la moitié des cancers du pénis seraient attribuables à l'infection par les HPV-HR [42-45]. Le lien entre l'infection HPV16 et le cancer du pénis est considéré comme causal depuis 2012 par le centre de recherche sur le cancer [1].

L'incidence du cancer invasif du pénis est faible en Europe ou en Amérique du Nord (0,1 à 1,5/100 000). Elle est plus élevée dans d'autres parties du monde comme l'Amérique du Sud, l'Asie et l'Afrique [46]. Au Danemark son incidence a été estimée à 1,7/100 000 hommes sur la période 2004-2007 [47].

Aux Etats-Unis, l'incidence ajustée sur l'âge est de 0,81/100 000 hommes, le cancer du pénis ne représentant que 0,1 % des cancers invasifs de l'homme [48]. Les âges les plus touchés sont les 50-70 ans. Les pays de forte incidence du cancer du col ont également de plus fortes incidences du cancer du pénis qui vont de 2,9 à 6,8/100 000 au Brésil et l'incidence est plus élevée en Afrique, Amérique du Sud et Asie où le cancer du pénis peut représenter jusqu'à 10 % des cancers de l'homme [49].

➤ **Cancer anal**

Le cancer anal désigne tout cancer situé dans le canal anal ou au niveau de la marge anale. Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence mondiale se situe en moyenne autour de 1 cas pour 100 000 (soit 27 000 nouveaux cas annuels) bien qu'elle ait considérablement augmenté au cours des 20 dernières années, dans les pays développés [50]. Les données obtenues au niveau européen et en Amérique du nord mettent en évidence une augmentation de l'incidence du cancer anal d'environ 2 % par an, chez les hommes comme chez les femmes [51-53]. Au Danemark, l'incidence du cancer anal a été estimée à 1,3/100 000 chez les hommes et 2,6/100 000 chez les femmes sur la période 2004-2007 [47]. En France, l'incidence du cancer anal (type carcinome épidermoïde, forme histologique très majoritaire) est passée de 0,2 à 0,5/100 000 personne-années pour les hommes et de 0,7 à 1,3/100 000 personne-années pour les femmes entre 1982 et 2012 [54]. Les données des registres français rapportent 675 cas de cancer anal entre 2003 et 2007 [55] et estiment pour l'année 2015 : 280 nouveaux cas (+/- 20 %) pour les hommes et 827 nouveaux cas (+/- 20 %) pour les femmes (source Francim, données non publiées). Ce chiffre pour les hommes est sous-estimé de par la couverture géographique du réseau Francim (certaines régions où les populations à risque sont très présentes ne sont pas couvertes par ces registres). Les femmes présentent des incidences du cancer anal plus élevées que les hommes hétérosexuels. Les incidences les plus élevées sont constatées chez les homosexuels masculins, les femmes présentant un antécédent de cancer du col utérin ou de la vulve, ainsi que les personnes immunodéprimées dont celles infectées par le VIH et celles transplantées [18,56]. Le risque de cancer anal est 20 fois plus élevé chez les HSH que chez les hétérosexuels, les HSH infectés par le VIH étant la population la plus à risque [57]. Dans une méta-analyse, l'incidence du cancer anal était de 5 pour 100 000 par an chez les HSH non infectés par le VIH et de 46 pour 100 000 par an chez les HSH infectés par le VIH [18]. Dans la cohorte de patients français infectés par le VIH, la FHDH (*French Hospital Database on HIV*), le taux d'incidence des HSH-HIV s'élève à 95,0 (71,7-118,2) pour 100 000 pour les années 2005-2008 et il a été mis en évidence la persistance de l'augmentation de l'incidence du cancer anal dans la population infectée par le VIH même après l'avènement des traitements antirétroviraux hautement actifs à partir de 1996 [58]. Le nombre de partenaires sexuels ainsi que le tabagisme sont des facteurs supplémentaires associés à une augmentation du risque de cancer anal [57].

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde. Plus rarement, on observe des adénocarcinomes, des carcinomes basocellulaires ou encore colloïdes. Bien que l'histoire naturelle du cancer anal soit encore mal connue, il est admis que l'infection par les HPV est nécessaire au développement des néoplasies anales intraépithéliales (AIN) [18]. Le lien entre l'infection HPV 16 et le cancer anal est considéré comme causal par le centre de recherche sur le cancer [1]. Une étude française sur 366 cancers anaux (62 % femmes et 38 % hommes) a montré la présence d'une infection HPV dans 96,7 % des cas et plus spécifiquement de HPV 16 dans 75 % des cas [59]. L'infection par les HPV oncogènes est associée avec la survenue des cancers de l'anus dans 88 % des cas [42,50,60,61]. Le HPV 16 est le

génotype le plus prévalent au sein des lésions, présent dans 73 % des cas, suivi par le HPV 18, retrouvé dans seulement 5 % des cas. Les HPV sont également présents dans la majorité des néoplasies anales intraépithéliales avec 91,5 % dans les AIN1 et 93,9 % dans les AIN2/3 [61].

Par ailleurs, la prévalence de l'infection par les HPV à haut risque oncogène au niveau anal varie entre 4 % et 86 % chez les femmes non infectées par le VIH et entre 16 % et 86 % chez les femmes infectées par le VIH. La prévalence des HPV à haut risque oncogène au niveau anal chez les femmes non infectées par le VIH varie entre 5 % et 22 % pour celles ne présentant pas de pathologie secondaire à l'infection par les HPV, et entre 23 % et 86 % chez celles présentant une pathologie vulvaire, vaginale ou cervicale secondaire à l'infection par les HPV. [62]. Une prévention secondaire du cancer anal est possible avec le dépistage des lésions anales par frottis. Néanmoins, si un suivi proctologique est recommandé dans le cadre de la prise en charge des patients infectés par le VIH les plus à risque de cancer anal (HSH, tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux, les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col de l'utérus), il n'existe pas aujourd'hui de recommandations précises concernant les modalités de dépistage du cancer anal ni de consensus pour le traitement des lésions précancéreuses. La sensibilité du frottis anal est modérée, très variable selon les études [63]. Sa spécificité pour la détection des lésions précancéreuses est très faible [64]. Même dans le cadre d'un dépistage organisé, le frottis anal ne montre pas de diminution de l'incidence du cancer anal [65].

En 2012, Swedish *et al.* [66] ont étudié une cohorte de 202 patients HSH non infectés par le VIH ayant des antécédents de lésions HGAIN traitées et ont montré que la vaccination de cette population avec le vaccin HPV quadrivalent était significativement associée à une réduction du risque de récurrence des lésions HGAIN de près de 50 % au décours du traitement classique des HGAIN. Avec un recul de 340,4 personnes-années de suivi, Swedish *et al.* ont montré que 13,6 % des patients vaccinés et 30,7 % des patients non vaccinés ont développé une lésion HGAIN récurrente. Les auteurs concluent que la diminution du risque de récurrence de HGAIN semble durer au moins trois ans [66].

L'augmentation d'incidence du cancer anal observée chez l'homme s'explique majoritairement par l'augmentation du nombre d'hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes infectés par le VIH à partir des années 1980, groupe le plus à risque de cancer anal [67]. L'augmentation du nombre et de la durée de vie de patients greffés pourrait également y contribuer.

➤ **Cancers de la sphère ORL**

La sphère ORL (oto-rhino-laryngologiques) correspond à de nombreuses localisations différentes que l'on peut diviser en cinq groupes principaux : cavité buccale (lèvre, langue, gencive, planché de la bouche, palais), glandes salivaires, sinus annexes de la face, pharynx (incluant la région oropharyngée) et larynx.

Le lien de causalité est aujourd'hui établi entre l'infection persistante par HPV 16 et les cancers de la région oropharyngée (oropharynx, amygdale, base de la langue) ainsi que ceux de la cavité buccale [1].

Une revue de la littérature de Kreimer *et al.*, à partir de plus de 60 études met en évidence une hétérogénéité de la présence d'ADN de HPV à haut risque oncogène en fonction de la localisation des tumeurs de la sphère ORL : 35,6 % pour les cancers de l'oropharynx (parmi lesquels 86,7 % dus à HPV 16), 23,5 % pour les cancers de la cavité buccale (parmi lesquels 68,2 % dus à HPV 16), de 35,6 % pour les cancers de l'oropharynx amygdales incluses (parmi lesquels 86,7 % dus à HPV 16) et à 24,0 % pour les cancers du larynx (parmi lesquels 69,2 % dus à HPV 16) [68]. En France, une étude rétrospective multicentrique (EDiTH VI study), qui a collecté 314 échantillons de tumeurs de l'oropharynx et de la cavité orale, a observé la présence d'ADN de virus HPV dans 46,5 % des cancers de l'oropharynx (dans 89,7 % des cas HPV 16) et dans

10,5 % des cancers de la cavité orale (dans 95,5 % des cas HPV 16) [69]. Il semblerait que contrairement à l'histoire naturelle de l'infection HPV dans le col de l'utérus, toutes les infections HPV au niveau de la sphère ORL ne soient pas des infections actives (avec une réplication de l'ADN) [70]. L'étude cas-contrôle ARCAGE (*Alcohol-Related Cancers and Genetics Susceptibility in Europe*) menée dans différents pays européens confirme, à partir d'analyses sérologiques de la présence des protéines oncogènes (HPV 16 E6 et E7) de patients atteints de tumeurs des voies aérodigestives (cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage), un rôle plus important de l'infection HPV 16 dans les cancers de l'oropharynx par rapport à celui qu'elle aurait dans les autres localisations analysées [71]. Ainsi, dans cette étude, la protéine HPV 16 E6 est présente chez 30,2 % des patients atteints de cancer de l'oropharynx contre 1,1 % pour les cancers de la cavité orale.

Outre l'infection par HPV 16, des facteurs de risque non infectieux indépendants sont en cause dans une proportion importante de cancers de la sphère ORL, en premier lieu, le tabac et l'alcool. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire ainsi que certains facteurs génétiques sont également décrits comme des facteurs de risque [72-74]. Enfin, le rôle protecteur d'une alimentation riche en fruits et légumes est démontré [75]. En France, les registres des cancers procurent des données pour le regroupement de localisations « lèvres-bouche-pharynx ». L'incidence de ces cancers se situe au 5^{ème} rang des cancers chez l'homme avec 8010 nouveaux cas estimés en 2015 et au 10^{ème} rang chez la femme avec 3600 nouveaux cas estimés en 2015 [76]. Leur incidence a fortement diminué chez l'homme depuis 1980, et cette tendance s'est accélérée après 2005 (-5,3 % par an entre 2005 et 2012). Chez la femme, l'incidence est par contre en augmentation (+1,1 % par an entre 2005 et 2012) [75]. Malgré la diminution de l'incidence de ces cancers chez les hommes, leur incidence en France en 2012 reste supérieure à l'incidence moyenne observée dans les pays de l'union européenne (taux standardisés sur la population européenne pour les hommes : 23,1 pour 100 000 *versus* 18,3 pour 100 000, et pour les femmes : 7,6 pour 100 000 *versus* 5,5 pour 100 000). L'incidence élevée des cancers « lèvre-bouche-pharynx » en France ainsi que son évolution ces dernières décennies peuvent s'expliquer par l'évolution des consommations tabac/alcool : la consommation actuelle d'alcool en France a été diminuée de moitié par rapport à ce que l'on consommait en 1960, la consommation de cigarette chez les hommes a baissé depuis 50 ans même si la prévalence reste élevée tandis que le tabagisme féminin a véritablement démarré dans les années 60-70 et a augmenté jusqu'au début des années 90.

La France ne dispose pas de données publiées sur l'évolution de l'incidence des cancers de la sphère oropharyngée spécifiquement. Dans certains pays, comme la Suède, le Danemark, le Canada, l'Australie, l'Angleterre ou les Etats-Unis, il a été observé une augmentation de l'incidence des cancers oropharyngés (amygdale précisément pour certaines études) à partir de la fin des années 1970's [77-82]. La publication suédoise de Nasman *et al.* précise que cette augmentation en Suède est restreinte aux cancers HPV+ [77,79].

La part des cancers de la sphère ORL attribuables à l'HPV apparaît très variable selon les régions du monde considérées avec une proportion plus faible pour les pays ayant de fortes consommations de tabac et d'alcool [83]. Il serait ainsi nécessaire d'obtenir des données françaises de fractions attribuables pour les tumeurs oropharyngées aux différents facteurs cancérigènes (tabac, alcool, HPV).

En conclusion, en France, le cancer du canal anal est en progression mais reste un cancer rare en population générale. L'infection anale par les HPV et ses manifestations cliniques (condylomes, lésions précancéreuses et cancers) sont plus fréquentes chez les HSH et en particulier ceux infectés par le VIH. Chez les HSH, les données sont en faveur d'une transmission précoce et importante des HPV dès les premières expériences sexuelles.

Les verrues génitales souvent récidivantes, sont fréquentes chez les hommes et peuvent altérer temporairement la qualité de vie.

Concernant les cancers de la sphère ORL, les données internationales disponibles sont hétérogènes et non transposables à la France.

2.2 - Recommandations de vaccination HPV de la population masculine dans les autres pays

L'utilisation du vaccin HPV quadrivalent pour vacciner les personnes de sexe masculin est recommandée dans quatre pays (États-Unis, Australie, Canada et Autriche).

➤ *Aux Etats-Unis*

La vaccination des garçons âgés de 11-12 ans est recommandée en routine avec le vaccin quadrivalent depuis fin 2011 avec un rattrapage des 13-21 ans. La vaccination est également recommandée pour les HSH jusqu'à 26 ans et pour les personnes immunodéprimées.

Les premières estimations montrent une adhésion à la vaccination des garçons âgés de 13-17 ans (au moins 1 dose) qui était de 33,6 % en 2013 et de 41,7 % en 2014 (variations importantes en fonction des Etats : 23,2 % à 69,0 %). La couverture vaccinale pour 3 doses reste cependant faible, à 13,4 % en 2013 et à 21,6 % en 2014 (couverture vaccinale chez les filles du même âge faible : 36,8 % et 39,7 %). La couverture vaccinale est plus élevée pour les garçons vivant en dessous du seuil de pauvreté¹.

Les données de couverture vaccinale chez les HSH ne sont pas nombreuses. Une estimation récente réalisée auprès de 3200 HSH âgés de 18 à 26 ans, montrait une adhésion (au moins 1 dose) de 4,9 %. Cette adhésion est d'autant plus élevée que le jeune homme a consulté un professionnel de santé, a révélé sa sexualité à un professionnel de santé, est séropositif pour le VIH ou a été vacciné contre les hépatites A et B [84].

➤ *En Australie*

La vaccination des garçons est financée par un programme national depuis 2013 chez les garçons âgés de 12-13 ans avec un rattrapage des 14-15 ans qui s'est fait jusqu'à la fin de l'année scolaire en 2014. En 2014, la couverture vaccinale à 15 ans des garçons était de 60 % au niveau national pour 3 doses contre 73 % pour les filles du même âge [85].

➤ *Au Canada*

Depuis 2012, le vaccin quadrivalent est recommandé chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans. Une seule province (Prince Edouard) a mis en place le programme. En 2013-2014, la couverture vaccinale des garçons est de 79 % contre 85 % chez les filles [86].

➤ *En Autriche*

L'Autriche est le seul pays d'Europe à recommander le vaccin chez le garçon depuis 2008.

¹ <http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/vaccination-coverage.html>

2.3- Immunité de groupe chez les garçons liée à la vaccination des filles

Plusieurs études de surveillance post-introduction ont été publiées portant sur différents critères d'évaluation (infection, condylomes, lésions précancéreuses). Du fait du développement rapide des condylomes après l'infection, le suivi des condylomes fournit des estimations précoces de l'impact de la vaccination HPV en population, à la fois féminine et masculine.

Il existe cependant des limites méthodologiques à ces études, le statut vaccinal des patients n'est pas toujours connu et l'ajustement sur les comportements sexuels pas toujours possible. D'autre part, la plupart de ces études sont des évaluations écologiques qui montrent des tendances qui peuvent être expliquées par d'autres facteurs que la vaccination et qui ont été faites notamment sur des personnes consultant pour des infections sexuellement transmissibles ou traitées pour des condylomes, dans des structures publiques ou privées.

Parmi ces études, certaines ont montré que le vaccin quadrivalent avait eu rapidement après le début du programme de vaccination des jeunes filles un impact chez les jeunes hommes, notamment hétérosexuels, non ciblés par la vaccination HPV. Elles ont été conduites antérieurement aux recommandations vaccinales chez les garçons.

Dans une méta-analyse récente, Drolet M *et al.* estiment que le risque de survenue de condylome chez les garçons âgés de moins de 20 ans est réduit de 44 % (10 % ; 53 %) lorsque que la couverture vaccinale des filles est supérieure à 50 %, sans effet d'immunité de groupe démontré lorsque cette couverture est inférieure à 50 % chez les filles âgées de 20 ans [87]. Cette publication prend en compte la plupart des études mentionnées ci-dessous concernant les condylomes.

➤ **Immunité de groupe sur la survenue de condylomes chez les hommes avec une couverture vaccinale élevée (≥ 50 %) chez les filles**

• **En Australie** où le programme de vaccination des jeunes filles a débuté en 2007 (12-13 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans en 2007-2009), les taux récents de couverture vaccinale des jeunes filles vaccinées à 12-13 ans dans les écoles sont de 83 % pour la 1^{ère} dose et de 73 % pour la 3^{ème} dose. Les taux de couverture vaccinale des jeunes filles vaccinées à 18-19 ans dans le cadre du rattrapage en 2007-2009 en communauté sont de 64 % pour la 1^{ère} dose et de 33 % pour la 3^{ème} dose [88].

Une étude recensant les patients consultant dans huit dispensaires spécialisés dans les infections sexuellement transmissibles (IST), a montré entre 2007 et 2011 une baisse significative de 93 % de la proportion de patientes avec des condylomes génitaux chez les jeunes femmes âgées de moins de 21 ans, et de 73 % chez celles âgées de 21 à 30 ans, ces jeunes femmes ayant été éligibles à la vaccination HPV (12-26 ans en 2007). Parallèlement une baisse de la proportion de patients avec un nouveau diagnostic de condylomes de 82 % a été observée sur la même période chez les jeunes hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans et de 51 % chez ceux âgés entre 21 et 30 ans [89].

Une évaluation, basée sur des données issues d'une clinique spécialisée dans les infections sexuellement transmissibles (IST) à Melbourne en Australie entre 2004 et 2011, a également montré des résultats allant dans ce sens. Entre 2007-2008 et 2010-2011, la proportion de diagnostics de condylomes chez les femmes âgées de moins de 21 ans est passée de 18,7 % à 1,9 % et chez les femmes âgées de 22-29 ans de 10,8 % à 3,7 %. Sur cette même période, une baisse de 22,9 % à 2,9 % a été observée chez les hommes hétérosexuels âgés de moins de 21 ans. Par contre, aucun changement n'a été observé chez les femmes âgées de 30 ans et plus, les hommes hétérosexuels âgés de 21 ans et plus ainsi que chez les HSH [90].

Ces observations sont corroborées par l'analyse des données nationales hospitalières entre 1999 et 2011 confirmant la réduction des condylomes chez les jeunes femmes et les jeunes hommes par protection indirecte [91].

• **Au Danemark**, la vaccination des jeunes filles à l'âge de 12 ans est recommandée depuis janvier 2009. Un rattrapage préalable des jeunes filles âgées de 13-15 ans a été conduit entre octobre 2008 et décembre 2010. Environ 85 % des jeunes filles éligibles à la vaccination ont reçu 3 doses de vaccin. Suite à l'introduction de la vaccination, il a été montré à partir de l'analyse des données du registre national, une baisse de l'incidence des condylomes chez les jeunes femmes notamment celles entre 16-17 ans (381.5/100 000 en 2008 à 39.8/100 000 en 2010). Chez les hommes une tendance à la baisse a été observée dans certains groupes d'âge mais pas de manière significative [92]. Une autre analyse réalisée en décembre 2011 montre cependant une baisse de l'incidence chez les hommes âgés de 15-19 ans [93].

• **En Nouvelle-Zélande**, le vaccin a été introduit auprès des filles de 11-12 ans en 2008 avec un programme de rattrapage des plus âgées (jusqu'à 18 ans) jusqu'en 2010. La couverture vaccinale des jeunes filles était de 52 % en 2009. Une étude rétrospective sur les patients consultant en dispensaire IST entre janvier 2007 et juin 2010 a mis en évidence entre 2007 et 2010 une baisse significative de la proportion annuelle de consultations pour condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 20 ans (13,7 % à 5,9 %) et les plus âgées (de 7,5 % à 5,9 %) [94]. Une tendance similaire mais non statistiquement significative a été observée pour les hommes, notamment ceux âgés de moins de 20 ans (11,5 % à 6,9 %).

➔ **Les résultats présentés ci-dessus suggèrent une protection des hommes induite par la vaccination des jeunes filles et des jeunes femmes (immunité de groupe) lorsque les programmes de vaccination des jeunes filles permettent d'atteindre un niveau de couverture vaccinale élevée. Ces programmes conduisent à la réduction de la transmission hétérosexuelle des infections dus aux HPV responsables des condylomes.**

➤ **Immunité de groupe sur la survenue de condylomes chez les hommes avec une couverture vaccinale basse (< 50 %) chez les filles**

• **Aux Etats-Unis**, environ 49 % des jeunes filles âgées de 13 à 17 ans en 2010 ont reçu une dose de vaccin et environ 32 % ont reçu la 3^{ème} dose [95]. Trois études rapportent des données d'impact sur les condylomes. Une étude nationale de cohortes de bénéficiaires d'assurance privée a montré une baisse significative de l'incidence des condylomes quatre ans après l'introduction du vaccin (2006-2010) chez les jeunes femmes âgées de moins de 20 ans (2,9 à 1,8 /1 000 personnes-année) [96]. Chez les jeunes hommes des mêmes âges, c'est une augmentation qui a été observée jusqu'en 2009 qui ne s'est pas poursuivie en 2010. En Californie, où la couverture vaccinale des jeunes filles âgées de 13-17 ans était de 56 % avec une dose, une étude écologique sur des données de diagnostics ou de recours à un traitement médicamenteux pour des condylomes issues du planning familial a montré qu'entre 2007 et 2010, la proportion avec un diagnostic de verrues génitales a baissé significativement de 34,8 % chez les femmes âgées de moins de 21 ans et de 10 % chez celles âgées de 21 à 25 ans. Chez les hommes, une diminution significative de 19 % a également été observée chez les moins de 21 ans et de 11 % chez les 21-25 ans [97]. Une troisième étude conduite auprès des membres de forces armées américaines, a montré une diminution marquée de l'incidence annuelle des condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 25 ans entre 2007 et 2010. L'incidence est par contre restée stable chez les femmes âgées de plus de 25 ans et chez les hommes de tous âges [98].

• **En Allemagne**, la vaccination des jeunes filles de 12-17 ans est recommandée depuis 2007. La couverture vaccinale des jeunes filles de 14-17 ans a été estimée proche de 40 %. Les données issues d'une base de données d'assurance maladie ont montré une baisse de l'incidence des condylomes chez les jeunes filles de 15-18 ans

dès l'année qui a suivi l'introduction de la vaccination. Il n'y a pas d'impact observé ni chez les jeunes femmes plus âgées ni chez les hommes [99].

• **En Suède**, l'immunité de groupe n'a pas été montrée non plus. En 2011, seulement 25 % des jeunes filles âgées de 13-20 ans avaient reçu au moins une dose de vaccin quadrivalent. Un impact de la vaccination sur l'incidence des verrues génitales entre 2006 et 2010 a été montré chez les femmes avec une diminution de 25 % chez les jeunes filles âgées de 17-18 ans. Cette baisse n'a pas été observée chez les femmes âgées de 25 ans et de moins de 16 ans ainsi que chez les hommes [100].

➔ **Dans les pays où la couverture vaccinale des jeunes filles est inférieure à 50 %, il est mis en évidence une réduction du nombre de condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 20 ans avec une absence d'immunité de groupe pour les femmes plus âgées et pour les hommes.**

2.4 - Données d'efficacité du vaccin chez les garçons (vaccin quadrivalent)

Le vaccin papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) Gardasil/Silgard® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20 septembre 2006.

En janvier 2014, Sanofi Pasteur MSD a déposé une demande d'extension d'indication en prévention des lésions précancéreuses anales et du cancer anal.

L'efficacité de Gardasil® a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, (protocole 020) sur un total de 4 055 hommes âgés de 16 à 26 ans qui ont été inclus et vaccinés sans connaître leur statut vis-à-vis de l'infection à HPV.

L'efficacité contre les néoplasies intra-épithéliales anales (AIN grades 1/2/3), le cancer anal, et l'infection persistante anale a été évaluée, dans le protocole 020, dans un sous-groupe de 598 hommes (Gardasil® = 299 ; placebo = 299), qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (population HSH).

Deux études d'immunogénicité (« Bridging studies », Protocols 016 and 018), ont également été déposées à l'appui de cette extension d'indication incluant de jeunes garçons âgés de 9 à 15 ans (études évaluées au cours de la demande initiale d'AMM).

2.4.1 - Etude pivot (P020)

Critère principal d'efficacité :

- lésions génitales externes liées aux HPV de types 6, 11, 16, 18 (verrues génitales externes, les néoplasies intra-épithéliales péniennes/périnéales/périanales (PIN) de grade 1/2/3 et les infections persistantes ;
- population HSH : néoplasies intra-épithéliales anales (AIN) et cancer anal.

Les analyses principales d'efficacité, en ce qui concerne les types de HPV contenus dans le vaccin (HPV 6, 11, 16, 18), ont été conduites dans la population d'efficacité per protocole (PPE) (n=2798) c'est-à-dire trois doses de vaccin dans l'année de l'inclusion, pas de déviation majeure au protocole d'étude et sujets non infectés au(x) type(s) d'HPV évalué(s) avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose (Mois 7).

L'efficacité a été mesurée à partir de la visite du 7^{ème} mois.

Au total, 83 % des hommes (87 % de sujets hétérosexuels et 61 % de sujets HSH) étaient non infectés (test PCR négatif et sujets séronégatifs) par l'un des quatre types de HPV.

Principaux résultats

Effacité en prévention des lésions génitales externes liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 dans la population PPE des hommes de 16-26 ans (Tableaux 1 & 2)

Tableau 1

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1- 98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 -100,0)

Source : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Tableau 2

Endpoint	qHPV vaccine N=2025		Placebo N=2030		Observed efficacy %	95% CI
	n	Number of cases	n	Number of cases		
HPV 6/11/16/18 EGL	1,394	3	1,404	32	90.6	(70.1, 98.2)
By sexual orientation						
HM subjects	1,200	2	1,196	26	92.4	(69.6, 99.1)
MSM subjects	194	1	208	6	82.1	(-47.8, 99.6)
By HPV type						
HPV 6-related EGL	1,242	3	1,243	19	84.2	(46.2, 97.0)
HPV 11-related EGL	1,242	1	1,243	11	90.9	(37.2, 99.8)
HPV 16-related EGL	1,292	0	1,270	3	100	(-138.4, 100)
HPV 18-related EGL	1,331	0	1,352	1	100	(-3846.4, 100)
By lesion type						
Condyloma	1,394	3	1,404	28	89.3	(65.3, 97.9)
P1N 1 or worse	1,394	0	1,404	4	100	(-52.1, 100)
PIN 1	1,394	0	1,404	2	100	(-434.9, 100)
PIN 2/3 or cancer	1,394	0	1,404	2	100	(-434.7, 100)
PIN 2/3	1,394	0	1,404	2	100	(-434.7, 100)
Cancer	1,394	0	1,404	0	NA	NA

Source : European Public Assessment Report (EPAR) 25 April 2014²

² EPAR : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500118054.pdf

➤ **Efficacité en prévention des lésions anales dans la population HSH**

L'efficacité contre les AIN 2/3 liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 74,9 % (IC à 95 % : 8,8-95,4; 3/194 versus 13/208) et contre les AIN 2/3 liées aux HPV 16 et 18 de 86,6 % (IC à 95% : 0,0-99,7; 1/194 versus 8/208).

➤ **Efficacité en prévention des AIN et du cancer anal liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 dans la population PPE des HSH (Tableau 3)**

Tableau 3

Endpoint	qHPV vaccine N=299		Placebo N=299		Observed efficacy %	95% CI
	n	Number of cases	n	Number of cases		
HPV 6/11/16/18 AIN	194	5	208	24	77.5	39.6, 93.3
<i>By HPV type</i>						
HPV 6	141	3	144	10	67.5	-26.4, 94.2
HPV 11	141	0	144	6	100	9.3, 100
HPV 16	167	2	170	6	65.5	-92.8, 96.6
HPV 18	173	0	193	4	100	-70.0, 100
<i>By lesion type</i>						
AIN 1	194	4	208	16	73.0	16.3, 93.4
Condyloma acuminatum	194	0	208	6	100	8.2, 100
Non-acuminatum	194	4	208	11	60.4	-33.5, 90.8
AIN 2 or worse	194	3	208	13	74.9	8.8, 95.4
AIN 2	194	2	208	9	75.8	-16.9, 97.5
AIN 3	194	2	208	6	63.7	-103.0, 96.4
Anal cancer	194	0	208	0	NA	NA

Source : European Public Assessment Report (EPAR) 25 April 2014

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

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

2.4.2 - Etudes d'immunogénicité

Trois études cliniques (protocoles 016, 018 et 020) ont été utilisées pour comparer l'immunogénicité de Gardasil® observée chez les garçons âgés de 9 à 15 ans à celle observée chez les hommes âgés de 16 à 26 ans.

Dans le groupe vacciné, 97,4 à 99,9 % des sujets ont développé des anticorps à tous les sérotypes du vaccin un mois après l'administration de la troisième dose.

Tableau 4 - Comparaisons des titres d'anticorps mesurés par test cLIA chez les garçons âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans (population per protocole)

	Garçons âgés de 9 à 15-ans		Hommes âgés de 16-à 26 ans	
	n	GMT (IC à 95%)	n	GMT (IC à 95%)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

Source : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)³

Les réponses en anticorps anti-HPV observées au 7^{ème} mois chez les garçons âgés de 9 à 15 ans n'étaient pas inférieures aux réponses anti-HPV observées chez les hommes âgés de 16 à 26 ans pour lesquels une efficacité a été établie dans les études de phase III. L'immunogénicité était corrélée à l'âge et, au 7^e mois le niveau d'anticorps anti-HPV était significativement plus élevé chez les sujets jeunes.

La réponse immune a été plus faible dans la population HSH que celle observée chez les hétérosexuels.

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

2.4.3 - Tolérance

L'analyse des résultats issus de l'essai clinique de phase III mené chez l'homme, des données internationales de pharmacovigilance à ce jour disponibles, ainsi que celles de la littérature, ont permis d'évaluer le profil de sécurité d'emploi du vaccin Gardasil® chez les adolescents et les jeunes hommes.

Les principales données de tolérance sont issues d'une étude pivot multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo conduite chez des hommes d'âge compris entre 16 et 26 ans⁴. Dans cette étude 4 065 sujets, dont un groupe de 598 sujets homosexuels, ont reçu trois doses de Gardasil® (n=2 032) ou d'un placebo (n=2 033) le jour de leur inclusion et approximativement deux mois et six mois plus tard. La survenue d'effets indésirables a fait l'objet d'une surveillance tout au long de l'essai clinique et s'est poursuivie pendant six mois après la troisième dose.

Les analyses de tolérance (réactions sollicitées, événements non sollicités et effets indésirables graves) pendant l'étude montrent des taux de notifications similaires entre le groupe de vaccinés et le groupe témoin. Les réactions indésirables observées sont généralement d'intensité légère à modérée. Au total, 63,9 % des sujets recevant Gardasil® comparé à 58,2 % des sujets recevant le placebo ont présenté un effet indésirable, considérés comme étant lié ou possiblement lié à la vaccination. La vaccination par Gardasil® a induit plus de symptômes locaux (63,9 %) par rapport au placebo comparateur (53,6 %), une douleur ou un gonflement étant le symptôme local sollicité le plus fréquemment rapporté. Quant aux symptômes généraux sollicités, ils ont été observés avec des fréquences similaires dans les deux groupes (14,1 % *versus* 14,5 %). Il en est de même pour celle des effets indésirables graves (0,4 % *versus* 0,6 %). Cependant, aucun d'entre eux n'a été rapporté comme lié au vaccin.

³ RCP disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf

⁴ EPAR : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500118054.pdf

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes concernant la fréquence globale des effets indésirables d'intérêt particulier tels que les maladies auto-immunes n'a été démontré. Les résultats finaux de cette étude ont mis en évidence un profil de sécurité comparable entre les deux groupes.

De la même façon, la pharmacovigilance ayant fait suite à la distribution de plus de 127 millions de doses vendues durant sept années de commercialisation dans le monde n'a pas révélé de risque potentiel concernant l'innocuité avec un profil de tolérance similaire dans les deux sexes.

Concernant les effets indésirables d'intérêt particulier ciblant les affections auto-immunes, l'analyse des données de la littérature n'a pas révélé de problème particulier à l'exception du diabète insulino-dépendant, dont l'incidence apparaît significativement plus fréquente chez l'adolescent que chez l'adolescente (27,48/100 000 [IC95% : 26,12 ; 28,90] *versus* 23,98/100 000 [IC95% : 22,69 ; 23,54]) sur le plan statistique.

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

2.5 - Etudes médico-économiques

Dans le cadre de la réflexion sur l'extension de la vaccination contre les papillomavirus humains aux hommes, certains mouvements plaident en faveur d'une vaccination universelle contre les papillomavirus, même dans un contexte de couverture vaccinale basse. Outre le bénéfice direct pour les hommes de l'extension de la vaccination HPV, une réduction de la circulation du virus est attendue au sein de la population par mécanisme d'immunité grégaire. Néanmoins, ces bénéfices sont incertains sur le long terme et les coûts qui y sont associés peuvent être conséquents. Se pose alors la question de la rationalité du programme du point de vue médico-économique.

La pertinence en termes de coût-efficacité 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.

L'investigation des bases de données documentaires suivant les standards de référence (*PRISMA Statement*) [101] a permis d'identifier 218 publications sur le sujet dont 15 articles publiés dans des revues à comités de lecture et deux rapports institutionnels répondant aux critères d'inclusion [102-118]. Trois études présentaient des redondances avec des études déjà considérées et ont finalement été exclues [105,106,113]. Les données des 14 études finalement sélectionnées ont été extraites et analysées suivant une grille de lecture répondant aux critères de qualité du « CHEERS statement » [119]. Le coût-efficacité de la vaccination est mesuré à travers le rapport différentiel coût-résultats (RDCR) qui mesure le coût de chaque année de vie ajustée par sa qualité (QALY) gagnée grâce à l'extension de la vaccination des hommes en plus de celle des femmes [120]. La stratégie vaccinale est coût-efficace si le RDCR qui lui est associé est inférieur à une valeur-seuil qui traduit le prix implicite de la propension à payer de la collectivité pour un QALY. Si certains pays affichent un intervalle pour ce seuil (20 000 £-30 000 £ pour la Grande-Bretagne ou encore 50 000 \$-100 000 \$ pour les États-Unis), la France ne propose pas de valeur pour ce seuil [121].

Neuf études ont été réalisées en Amérique du Nord (États-Unis et Canada) [102,104,106,109,110,112,113,115,117], cinq en Europe (Danemark, Grande-Bretagne, Autriche et Norvège) [105,107,108,111,114] et deux en Océanie (Australie et Nouvelle-Zélande) [103,116]. Treize études portaient sur des populations exclusivement hétérosexuelles [102-112,114,116], deux sur des populations d'hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) [117,118] et deux concernaient la population générale

(principalement hétérosexuelle avec une faible part d'HSH) [113,115]. Des disparités sont retrouvées entre les études dans la formulation des hypothèses considérées pour l'analyse de l'impact vaccinal en termes de pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus, de structure du modèle de transmission de l'infection, d'implémentation des interventions préventives (vaccination anti-HPV et dépistage du cancer du col), d'efficacité vaccinale, de couverture vaccinale et de coûts associés aux interventions ainsi qu'aux états sanitaires.

Huit études ont évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination des garçons en complément de la vaccination de masse des filles en considérant le **cancer du col utérin** comme unique pathologie engendrée par l'infection par les papillomavirus [102,103,105,108–110,112,114]. En fonction des études, les hypothèses formulées pour la couverture vaccinale se situent entre 65 % et 80 % sauf pour Elbasha et Dasbach [110] qui ont considéré la couverture vaccinale réellement observée aux États-Unis estimée à 41 % chez les femmes et 25 % chez les hommes. Le coût total de la vaccination varie entre les études de 290 \$ à 562 \$ (valeurs du dollar américain pour l'année 2014). L'introduction de la vaccination est majoritairement paramétrée à l'âge de 12 ans [103,105,109,114] avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à 26 ans [112] ou l'injection d'une dose de rappel à 22 ans [102,108]. Néanmoins, Elbasha et Dasbach [110] considèrent une stratégie vaccinale entre 9 et 26 ans (bornes autorisées par l'AMM du vaccin). Malgré des structures différentes du modèle de transmission (dynamique [108,110,112] *versus* hybride [102,109,114]), six études retrouvent des RDCR au-delà des 200 000 \$/QALY-gagné situant l'extension de la vaccination anti-HPV aux hommes au-dessus du seuil de coût-efficacité. Kulasingam *et al.* [103] grâce à un modèle statique alimenté pour l'impact de la vaccination par les résultats d'un modèle dynamique de Regan *et al.* [122] retrouvent un RDCR favorable à 28 713 \$/QALY-gagné et concluaient que l'extension de la vaccination aux hommes est susceptible d'être une stratégie coût-efficace si la morbidité est considérée (QALY-gagnés) mais pas si la mortalité associée au cancer du col utérin est prise en compte (années de vie gagnée). Quant au modèle individu-centré présenté par le *Danish Centre for Health Technology Assessment* [105], un RDCR très favorable est retrouvé mais les stratégies comparées opposaient la vaccination des garçons à l'âge de 12 ans au dépistage du cancer du col (sans vaccination des jeunes filles). **Ainsi, toutes les études médico-économiques basées sur la vaccination des hommes comme stratégie supplétive à la vaccination des filles concluent que l'extension de la vaccination aux garçons n'est pas coût-efficace.**

Six études médico-économiques se sont intéressées à la vaccination des hommes contre les papillomavirus avec le **cancer du col utérin et les verrues génitales** comme pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus [104,107,109–112]. Les hypothèses relatives à la couverture vaccinale se situent entre 70 % et 80 % pour les différentes études sauf pour Elbasha et Dasbach [110] (41 % chez les femmes et 25 % chez les hommes). Le coût total de la vaccination varie entre 423 \$ et 562 \$ suivant les études. La vaccination est proposée à l'âge de 12 ans dans la plupart des études [104,107,109,111,112] avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans [104] 25 ans [107] ou 26 ans [112] sauf pour Elbasha et Dasbach [110] qui choisissent une stratégie vaccinale entre 9 et 26 ans. Quatre études coût-efficacité concernaient les États-Unis. Les deux études (s'appuyant sur des modèles dynamiques) proposées par l'industriel à l'origine du vaccin (Merck™) retrouvent des RDCR par QALY gagnés en faveur d'une stratégie coût-efficace (entre 50 000 \$ et 75 000 \$) alors que, pour des hypothèses similaires, l'étude de l'Université de Harvard [109], utilisant un modèle hybride, retrouve un RDCR au-dessus des 200 000\$ et celle du *Center for Disease Control* (CDC) [112], basée sur un modèle dynamique, retrouve un RDCR dépassant les 450 000 \$. En Grande-Bretagne, Jit *et al.* [107] jugent l'extension de la vaccination anti-HPV peu coût-efficace car les RDCR par QALY gagnés estimés pour cette stratégie dépassent les 300 000 \$. Olsen et Jepsen retrouvent un RDCR de 25 310 \$/QALY-gagné pour le Danemark mais leur scénario de base comprend le dépistage du cancer du col seul (sans y

associer la vaccination des filles). L'ensemble de ces éléments va également à l'encontre de l'extension de la vaccination contre les papillomavirus aux hommes.

Six études ont considéré l'analyse coût-efficacité de la vaccination des hommes et des femmes comparativement à la vaccination des femmes seules en incluant **l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus (cancer du col utérin, cancer anal, cancer de la vulve, cancer du vagin, cancer du pénis, cancer de l'oropharynx, verrues génitales, papillomatose respiratoire récurrente)** [109,110,112,114-116]. La couverture vaccinale varie entre 71 % et 80 % suivant les contextes sauf pour Elbasha et Dasbach [110] (41 % chez les femmes et 25 % chez les hommes). Les hypothèses concernant le coût total de la vaccination varient entre 218 \$ et 550\$. La vaccination est administrée à l'âge de 12 ans [109,112, 114-116] avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans [112], sauf pour Elbasha et Dasbach [110] qui proposent la vaccination entre 9 et 26 ans. Aux États-Unis, les résultats de l'étude proposée par Merck™ retrouvent un RDCR de 28 238 \$/QALY-gagné alors que ceux du CDC et de l'Université d'Harvard dépassent le seuil de coût-efficacité (>100 000 \$) malgré la prise en compte de l'ensemble des pathologies secondaires à l'infection par les papillomavirus. Les mêmes constats sont faits au Canada grâce à un modèle individu-centré qui retrouve un RDCR de 143 168 \$/QALY-gagné. En Nouvelle-Zélande, Pearson *et al.* [116] utilise un modèle statique alimenté pour l'impact de la vaccination par les résultats d'un modèle dynamique de Brisson *et al.* [123] et concluent que l'extension de la vaccination anti-HPV aux hommes n'est pas coût-efficace (RDCR de 173 805 \$/QALY-gagné). En Europe, Burger *et al.* [114] adaptent le modèle hybride de Kim et Goldie [109] pour le contexte norvégien et trouvent que la vaccination anti-HPV des hommes associée à celle des femmes est coût-efficace (RDCR de 65 269 \$/QALY-gagné).

Deux études médico-économiques portaient sur la vaccination anti-HPV des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) [117,118]. Kim [117] envisage la vaccination comme une stratégie de prévention primaire avec pour pathologies prises en compte le cancer anal et les verrues ano-génitales. Pour une vaccination à l'âge de 12 ans avec une couverture vaccinale estimée à 50 %, il retrouve un RDCR de \$17 970/QALY-gagné, ce qui représente une stratégie très coût-efficace. Deshmukh *et al.* [118] envisagent la vaccination des HSH non infectés par le VIH comme une stratégie de prévention secondaire de la récurrence des lésions pré-néoplasiques de haut grade du canal anal. Ils proposent une vaccination à l'âge de 27 ans ou plus pour un coût total de la vaccination de 543 \$ par personne pour un schéma complet. Le RDCR associé à cette stratégie est de 94 743 \$/QALY-gagné.

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

De plus, cette revue confirme les paramètres influençant le rapport coût-efficacité de la vaccination des hommes, retrouvés dans des études précédentes [124,125]. Les RDCR s'améliorent lorsque **l'ensemble des pathologies liées à l'infection** par les HPV est pris en compte, car plus de bénéfices associés à la vaccination sont pris en compte. D'ailleurs, les études incluant les cancers oropharyngés dans les pathologies protégées par le vaccin (hors AMM) retrouvent des RDCRs très attractifs pour la vaccination des hommes [109,110,126]. Une récente étude médico-économique par Olsen et Jorgensen [126] rapporte que le RDCR associé à la vaccination des garçons augmente considérablement suivant l'intégration des cancers oropharyngés passant de 41 636 €/QALYg à 276 642 €/QALYg (valeurs du dollar américain pour l'année 2012). Actuellement, les vaccins anti-HPV ont obtenu l'AMM pour la prévention des verrues génitales, et des cancers du col utérin, de la vulve, du vagin et du canal anal. Lorsque l'analyse est restreinte aux modèles médico-économiques prenant en

compte les pathologies pour lesquelles le vaccin quadrivalent a l'AMM, présentant une structure dynamique et intégrant l'immunité naturelle (susceptible–infectieux–susceptible or susceptible–infectieux–retiré–susceptible), les RDCR associés à la vaccination des hommes se révèlent très élevés dans la plupart des contextes [102,107-109].

Par ailleurs, la **stratégie de vaccination anti-HPV** (nombre de doses administrées, mode d'implémentation du programme de vaccination, âge à la vaccination, etc.) influence directement les coûts de la vaccination impactant les RDCR. Des données récentes ont montré une efficacité comparable du schéma vaccinal à deux doses au schéma à trois doses dans la prévention des pathologies secondaires à l'infection par les HPV [127]. Olsen et Jorgensen [126] retrouvent des RDCR très attractifs avec un programme vaccinal associant les hommes et les femmes pour un schéma à deux doses, contrairement à Laprise *et al.* [115] qui trouvent que l'extension de la vaccination à deux doses aux garçons est moins coût-efficace que la vaccination des filles seule, dans la plupart des scénarii investigués.

Par ailleurs, la leçon à tirer des expériences étrangères en termes d'implémentation de la vaccination consiste à privilégier une vaccination de masse en milieu scolaire [88,128]. Outre l'atteinte d'une couverture vaccinale optimale, cette stratégie offre la possibilité aux gouvernements de négocier le prix du vaccin. L'analyse de la littérature montre qu'un programme vaccinal ciblant les hommes et les femmes et basé sur un schéma vaccinal à trois doses est susceptible d'être coût-efficace dans la plupart des pays développés si le prix de la dose vaccinale se situe entre 40 \$ et 80 \$ [114-116].

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

Néanmoins, malgré une couverture vaccinale élevée, un autre problème se pose et concerne les populations HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe apportée par la vaccination exclusive des femmes. Dans cette revue de la littérature, deux études ont évalué la vaccination spécifique de ces populations et l'ont trouvée coût-efficace. Kim [117] suggère que la vaccination des HSH peut protéger des cancers du canal anal ainsi que des verrues génitales pour moins de 50 000 \$/QALYg dans la plupart des scénarii. Deshmukh *et al.* [118] trouvent que la vaccination anti-HPV en prévention secondaire chez les HSH plus âgés (27 ans ou plus) mais toujours non infectés par le HIV, peut réduire le risque de cancer anal et est susceptible d'être une stratégie coût-efficace.

En conclusion, les études médico-économiques conduites dans les pays développés montrent que l'extension de la vaccination aux hommes hétérosexuels est très rarement une stratégie coût-efficace lorsque la prévention des maladies pour lesquelles l'AMM des vaccins a été octroyée est considérée. Le rapport coût-efficacité devient favorable lorsque l'ensemble des pathologies liées aux HPV sont considérées et lorsque la couverture vaccinale chez les filles est faible (< 40 %) sous réserve d'une couverture vaccinale élevée chez les garçons. Toutefois, la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes pourrait être une stratégie efficiente du point de vue médico-économique.

2.6 - Acceptabilité de la vaccination

2.6.1 - Acceptabilité de la vaccination des garçons

L'acceptabilité de la vaccination HPV pour les garçons a fait l'objet de nombreuses études dans les pays qui ont mis en place cette vaccination, et pour l'essentiel aux Etats-Unis.

Le problème concerne à la fois les professionnels de santé, les parents et les garçons eux-mêmes.

D'une manière globale, cette acceptabilité très variable selon les études, apparaît plus faible pour la vaccination des garçons que pour celle des filles [129].

Les professionnels de santé sont habituellement convaincus du bien fondé de la vaccination des garçons [130]. Toutefois, ceux-ci ne proposent pas forcément cette vaccination, du fait d'une présomption de non acceptation de la part des familles [131].

Du côté des intéressés et de leurs familles, l'insuffisance de connaissances vis-à-vis de la maladie, du risque et d'informations sur le vaccin sont des obstacles à la décision de se faire vacciner ou de faire vacciner son garçon, problèmes susceptibles d'être résolus par une meilleure information [132-136]. L'ethnie, le niveau d'éducation [137], les pratiques religieuses [138] apparaissent également comme des éléments qui influencent la décision de vaccination qui apparaît mieux acceptée dans les familles de bas niveau socio-économique [137,139]. L'initiation de pratiques sexuelles à risque peut être une incitation à la vaccination [140].

Le dialogue entre les parents et l'adolescent ou le jeune adulte peut être un élément important [141].

Le risque que le vaccin provoque une desinhibition sexuelle chez les vaccinés ne semble pas constituer un obstacle à la vaccination [142].

Divers modèles d'intervention destinées à améliorer l'acceptabilité de la vaccination des garçons ont été testés [134,136,143]. Les messages provenant de l'industrie semblent avoir plutôt un impact négatif [144].

La protection du partenaire sexuel apparaît un élément important pour améliorer l'acceptabilité de la vaccination des garçons, du moins chez les parents [141,145,146], car cette préoccupation ne se retrouve pas chez les intéressés [129,147]. Une étude récente [148] montre que cet argument influencerait favorablement la décision de vacciner leur enfant dans 76 % des cas, les parents âgés de 40 ans et plus, non hispaniques et ayant reçu une formation universitaire étant les plus réceptifs à cet argument.

Une revue de la littérature basée sur 301 études a été effectuée en 2013 ; 29 de ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse [149]. A partir de 22 études (8 360 participants), l'acceptabilité pondérée a été chiffrée à 50,4 points sur 100±21,5 (DS). Les facteurs associés à l'acceptabilité ont été analysés à partir de 16 études (5 048 participants).

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

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

2.6.2 - Acceptabilité de la vaccination HPV chez les HSH

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

Une revue systématique des études jugées pertinentes a été récemment réalisée [150]. Les auteurs ont identifié 16 études réalisées majoritairement en Amérique du Nord et incluant 5 185 HSH âgés de plus de 26 ans.

La majorité des participants avait une connaissance faible du virus HPV et de son rôle dans la genèse de cancers. En moyenne, 63 % des participants avaient entendu parler des virus HPV mais seuls 39 % connaissaient l'existence d'un vaccin. Alors que la moitié des participants savait que l'HPV était la cause des condylomes, 32 à 53 % des participants associaient l'HPV au cancer anal, 25 à 47 % aux cancers de la sphère ORL et 28 à 31 % aux cancers du pénis.

La majorité des participants ne se sentait pas à risque vis-à-vis des maladies liées à l'HPV. Les condylomes étaient plus perçus comme un risque que les cancers. Dans trois études seulement la majorité des HSH percevait les affections liées à l'HPV et notamment le cancer anal comme un risque menaçant leur santé.

La plupart des participants avait une opinion positive vis-à-vis de la vaccination HPV et considérait que ce vaccin était sûr et efficace pour la prévention des maladies liées à l'HPV mais dans cinq études les participants étaient préoccupés par de possibles effets secondaires et par le coût du vaccin. Les facteurs limitant potentiellement la vaccination étaient la peur des piqûres, les difficultés d'accès aux centres de vaccination, la crainte des effets secondaires, la non recommandation par les autorités de santé, le nombre d'injections nécessaires. Dans deux études, 78 % des HSH avaient révélé leur homosexualité dans le but d'obtenir le vaccin et 93 % avaient l'intention de le faire dans ce but. La plupart des participants déclaraient qu'ils regretteraient d'avoir refusé le vaccin s'ils présentaient ultérieurement une maladie liée à l'HPV.

L'acceptabilité du vaccin est très différente selon les études : plus de la moitié des participants accepterait de recevoir le vaccin (moyenne 56 %, médiane 65 %, écart 0-86 % sur 12 études). La connaissance du vaccin est un facteur déterminant de l'acceptabilité, de même que sa gratuité. L'âge ne semble pas influencer l'intention de se faire vacciner.

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 de la sphère 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.

Parmi les études incluses dans cette revue, certains points méritent d'être soulignés : dans l'étude réalisée à Vancouver (1 169 HSH âgés de 19 ans et plus, acceptabilité de la vaccination 67 %) 78,7 % des HSH avaient révélé leur homosexualité à un professionnel de santé et le délai entre cette révélation et leur premier rapport homosexuel était de six ans (2-14 ans). Pour les HSH âgés de 26 ans ou moins, ils étaient 72 % avec un délai de trois ans (1-8 ans) par rapport au début de leur sexualité homosexuelle [151].

D'autres études non incluses dans la revue systématique apportent des renseignements intéressants.

- Une enquête a été effectuée en 2009 sur un échantillon de 247 HSH américains dont 59 étaient infectés par le VIH. Les connaissances relatives aux affections liées à l'HPV n'étaient pas liées au statut VIH, mais les personnes infectées par le VIH avaient plus d'inquiétude vis-à-vis de ces maladies dont elles percevaient plus le risque. La plupart pensaient que l'infection à VIH augmentait le risque de maladie liée à l'HPV. Peu de participants pensaient que le vaccin était efficace chez les hommes

et que leur médecin pouvait leur prescrire. Le taux d'acceptabilité de la vaccination était élevé et sans différence significative entre les personnes infectées par le VIH et les personnes non infectées (respectivement 78 % et 74 %) [152].

- Une enquête par internet a été effectuée en 2009 auprès d'un panel américain de 296 hommes hétérosexuels et de 312 hommes homo ou bisexuels. L'acceptabilité de la vaccination HPV est plus élevée chez les HSH que chez les hétérosexuels (OR 4,99, IC 95% : 3,36-7,49). Les HSH ont une meilleure connaissance du vaccin HPV, du risque lié à l'infection, une meilleure perception de l'efficacité du vaccin et expriment plus le regret qu'ils auraient à avoir refusé le vaccin s'ils présentaient ultérieurement une maladie liée à l'HPV. L'analyse des réponses des homosexuels et des bisexuels n'a pas été séparée dans cette étude [153].
- Enfin, une étude réalisée en Australie s'est intéressée au comportement des très jeunes HSH [154]. Cette étude a concerné 200 HSH âgés de 16 à 20 ans et montre que 80 % (IC 95% : 72,2-87,2) des personnes incluses n'achèteraient pas le vaccin du fait de son coût. Par contre, si le vaccin était offert gratuitement 95 % (IC95% : 80-90) seraient prêts à révéler leur homosexualité à un professionnel de santé pour obtenir le vaccin. Plus de la moitié (54 % IC95% : 47-61) ne révéleraient leur homosexualité qu'après la première expérience de rapport sexuel anal. Le décalage entre le premier rapport sexuel anal pénétrant et la révélation de l'homosexualité serait de 0,21 an (-2,5 à 3,2), le décalage entre le premier rapport sexuel anal pénétré et la révélation de l'homosexualité serait de 0,17 an (-2,9 à 2,7). Plus le premier rapport anal insertif a lieu tôt dans la vie et plus les sujets souhaitent être vaccinés.

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

L'entrée dans la sexualité est une étape particulièrement importante cristallisant le passage vers l'âge adulte mais également une période de grande vulnérabilité. En France, les recherches sur les comportements sexuels et l'entrée dans la sexualité se sont développées à partir de la deuxième moitié des années 1980 en lien avec la survenue de l'épidémie du sida [155,156]. Dans ce contexte épidémiologique, où les homosexuels sont les plus touchés par cette maladie [157], les jeunes homosexuels sont l'objet de toutes les attentions et constituent une population cible de part leur double vulnérabilité structurelle et sanitaire.

Mais les enquêtes représentatives en population générale soulignent la difficulté de définir et de délimiter un groupe homogène de jeunes homosexuels en relativisant la catégorisation binaire homosexuel/hétérosexuel. L'enquête de H. Lagrange et B. Lhomond de 1994 sur l'entrée dans la sexualité des 15-18 ans, a montré qu'à l'adolescence, l'attirance sexuelle pour des personnes de même sexe concernait 5,8 % des garçons mais que la pression des pairs et plus globalement l'hostilité envers une telle sensibilité rendait difficile le passage à l'acte [158]. De même, les données concernant les 18-19 ans de l'enquête représentative sur les comportements sexuels des Français (ACSF) de 1992 indiquaient que si 5 % des hommes de cette classe d'âge étaient attirés par une personne du même sexe, 2,3 % avaient eu au moins un rapport homosexuel dans leur vie [159].

Par ailleurs, le fait d'avoir des expériences homosexuelles n'implique pas pour autant une auto-identification en tant qu'homosexuel. Ainsi, dans la dernière enquête sur le contexte de la sexualité en France réalisée en 2006, 3,4 % des répondants âgés de moins de 25 ans

déclaraient avoir eu une expérience sexuelle avec un homme au cours de leur vie mais 1,2 % s'identifiaient homosexuels [160].

Pour autant, ces grandes enquêtes représentatives de la population générale ne recrutent pas suffisamment d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et de fait ne peuvent rendre compte des spécificités de cette population minoritaire. Ce constat est d'autant plus vrai pour les jeunes homosexuels.

Ainsi dès les années 1980 avec l'émergence du sida, des enquêtes de convenance auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ont été mises en place : les enquêtes Presse gay [161]. Elles permettent de suivre les modes de vie des homo-bisexuels et les évolutions des stratégies de prévention vis-à-vis du VIH et des infections sexuellement transmissibles mise en œuvre. Il s'agit d'études transversales anonymes, auto-administrées, basées sur le volontariat dont le questionnaire est mis à disposition soit dans la presse gay soit, pour les éditions plus récentes sur des sites internet communautaires.

La dernière édition de 2011 a permis de recueillir 11 281 questionnaires d'hommes, résidant en France [162]. Les répondants âgés de moins de 30 ans représentaient un tiers des répondants (3 895) : 930 étaient âgés de 14 à 20 ans, 1 360 étaient âgés de 21 à 24 ans et 1 605 étaient âgés de 25 à 29 ans. Les données concernant les caractéristiques socio-démographiques étaient cohérentes avec les évolutions liées à l'âge des répondants et n'étaient pas spécifiques à l'orientation sexuelle. A ces âges, le processus d'autonomisation est en marche. Au fil de l'âge, les jeunes répondants entraient dans la vie active, quittaient le foyer familial et migraient vers des zones urbaines denses.

Ces jeunes hommes qui ont répondu à ce type d'enquête très ciblée avaient pour autant des caractéristiques spécifiques qui étayaient les constats des enquêtes représentatives quant à l'hétérogénéité de la population étudiée et la difficulté à en circonscrire les contours. Tout d'abord, l'affirmation de son orientation sexuelle ne va pas de soit et constitue une importante rupture biographique à l'encontre de l'injonction sociale à l'hétérosexualité comme norme de comportements. Même si les répondants de moins de 20 ans étaient déjà 79 % à se définir homosexuels, ils étaient 16 % à indiquer être bisexuels. A 25-29 ans, ils n'étaient plus que 9 % dans ce cas et 88 % à revendiquer leur homosexualité. Le passage à l'acte se fait également par étape. En effet, 20 % des répondants âgés de moins de 20 ans n'avaient jamais eu de rapport sexuel de leur vie contre 4 % pour les 21-24 ans. Par contre, pour les moins de 20 ans qui avaient déjà eu une expérience sexuelle, celle-ci s'était déroulée pour 63 % d'entre eux exclusivement avec des hommes. Les répondants plus âgés avaient, majoritairement, une sexualité exclusivement avec des hommes mais un tiers avait eu des rapports sexuels avec des hommes et des femmes.

L'âge médian au premier rapport sexuel révèle le caractère très assumé de l'homosexualité des très jeunes répondants. Il s'élevait à 16 ans contre 18 ans pour les 25-29 ans. Cette initiation sexuelle avait eu lieu plus fréquemment avec un homme plus âgé pour les moins de 20 ans (65 %) que pour les 25-29 ans (60 %). Ces très jeunes hommes avaient déjà fait l'apprentissage des modèles de sociabilité spécifiques aux modes de vie gays et avaient rompu avec les valeurs traditionnelles d'entrée dans la sexualité. En effet, ils fréquentaient déjà pour la moitié des moins de 20 ans les bars gays ou les sites internet de rencontres gays. Ces apprentissages des modes de sociabilités gays s'accroissent avec l'âge.

Ces premières phases de questionnements ou d'affirmation de son orientation sexuelle se déroulent en l'absence d'un soutien familial et dans le secret. En effet pour 58 % des répondants âgés de moins de 20 ans leur orientation sexuelle n'était pas connue de leur père et 46 % par leur mère. Au fil des âges, ce secret tend à être divulgué toujours plus fréquemment auprès de la mère. Outre cet isolement familial, les jeunes répondants rapportaient, plus souvent que leurs aînés, être victimes d'insultes et d'agressions dans les lieux publics témoignant de l'hostilité toujours prégnante dans notre société vis à vis de l'homosexualité. Ce contexte d'homophobie contribue à la plus grande vulnérabilité psychique des jeunes homosexuels et accroît leur risque de tentative de suicide [163].

Pour conclure bien que les enquêtes de convenance auprès des homosexuels ne soient pas représentatives de cette population, interdisant toute extrapolation des résultats, elles permettent de décrire la diversité des trajectoires d'entrée dans la sexualité de ces jeunes hommes. Ainsi, pour paraphraser Michel Pollack « on ne n'est pas gay, on le devient », l'entrée dans la sexualité d'un gay semble immuable, elle se caractérise par différentes phases, de la découverte de l'attirance au passage à l'acte dans un isolement brutal des pairs et de l'entourage familial pour aboutir à une homosexualité assumée [164].

2.7 - Données de couverture vaccinale chez les jeunes filles en France

Entre 2007 et 2012, la vaccination de routine avec trois doses ciblait les jeunes filles âgées de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans. Depuis 2012, elle cible les jeunes filles entre 11 et 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, suivant l'avis du HCSP du 28 septembre 2012 [164]. Depuis 2014, suivant les avis du 20 février 2014 (vaccin bivalent) [165] et du 28 mars 2014 (vaccin quadrivalent à deux doses) [166], le schéma à deux doses est recommandé pour les jeunes filles entre 11 et 14 ans révolus pour Cervarix® et 13 ans révolus pour Gardasil®, et reste inchangé à trois doses au-delà.

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

Au 31 décembre 2014, la couverture vaccinale (CV) pour au moins une dose était de 17,6 % à 15 ans (jeunes filles nées en 1999). C'est le niveau le plus bas estimé depuis 2009. La baisse de la proportion de jeunes filles initiant leur vaccination HPV s'observe depuis trois ans et la CV a diminué de 8,7 % entre 2011 et 2014.

La CV pour trois doses à 16 ans (jeunes filles nées en 1998) était de 17,2 %. Elle était de 28,3 % en 2010 soit une baisse de 11,1 %.

Tableau 5 - Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une et trois doses (source : EGB, mise à jour au 31/12/14)

Année d'anniversaire	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
CV à 15 ans (1 dose)	15,0 %	23,1 %	23,6 %	26,3 %	19,6 %	18,1 %	17,6 %
CV à 16 ans (3 doses)		25,8 %	28,3 %	26,9 %	26,4 %	20,1 %	17,2 %

L'analyse effectuée par l'InVS à partir des données de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS) conduite en 2012 par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) a montré qu'un faible revenu du ménage et l'absence de couverture complémentaire maladie privée étaient associés à des couvertures vaccinales HPV plus faibles chez les jeunes filles et à une moindre participation au dépistage chez les femmes [167].

2.8 – Synthèse

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

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

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

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

3 - Recommandations

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

- l'augmentation de la couverture vaccinale des jeunes filles reste la priorité pour la prévention des maladies liées à l'infection par les HPV.

Le HCSP rappelle qu'une couverture vaccinale élevée chez les femmes procure une protection indirecte chez les hommes hétérosexuels.

L'obtention de la couverture vaccinale souhaitée (au moins 60 % à échéance du Plan cancer en 2019) passe nécessairement par la mise en place d'un programme organisé de vaccination permettant de toucher toutes les catégories socio-économiques.

- dans le contexte actuel de la vaccination HPV en France, la vaccination universelle des garçons selon des modalités comparables à celles des filles n'est pas pertinente d'un point de vue santé publique. En effet :
 - la faible adhésion actuelle des jeunes filles à cette vaccination ne permet pas d'espérer une couverture vaccinale élevée chez les garçons ;
 - les condylomes ne constituent pas un problème de santé publique (incidence modérée ; absence de gravité) ;
 - le cancer anal reste rare (incidence faible notamment chez les hommes hétérosexuels) ;
- la protection des HSH est nécessaire : ils sont exposés à un risque plus élevé de cancer anal et ils ne bénéficient pas de la protection indirecte de la vaccination des filles. De plus, la vaccination HPV de cette population apparaît comme une stratégie coût-efficace. Par contre, il existe une difficulté à atteindre ces personnes avant qu'elles ne soient infectées.

En conséquence le HCSP recommande :

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

Par ailleurs, le HCSP rappelle que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains est recommandée aux personnes immunodéprimées des deux sexes [168].

Références

- [1] IARC monographie – 100B, 2012). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 100B, Biological agents, Lyon, France, 2012
- [2] Giuliano AR, *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015; 136: 2752-60.
- [3] Giuliano AR, *et al.* Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377: 932-40.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231998/pdf/nihms339229.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [4] Giuliano AR *et al.* Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008 ; 26S :K17-K28).
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366004/pdf/nihms73638.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [5] Franceschi S, *et al.* Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 2002; 86: 705-11.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2375316/pdf/86-6600194a.pdf> (consulté le 01/10/2015).
- [6] Dunne EF, *et al.* Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *JID* 2006: 194: 1044-56.
- [7] Smith JS *et al.* Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health* 2011; 48(6): 540-52.
- [8] Lu B, *et al.* Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009; 199(3): 362-71. doi: 10.1086/596050.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/199/3/362.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [9] Vardas E, *et al.* External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis.* 2011; 203(1): 58-65. doi: 10.1093/infdis/jiq015.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086430/pdf/jiq015.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [10]. Zou H, *et al.* Early acquisition of anogenital human papillomavirus among teenage men who have sex with men. *J Infect Dis* 2014: 209(5): 642-51.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/209/5/642.full.pdf+html> (consulté le 01/10/2015).
- [11] Pierce Campbell CM, *et al.* Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis.* 2013; 208(3): 373-84.
- [12] Albero G, *et al.* Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2012; 39(2): 104-13.
- [13] Larke N, *et al.* Male circumcision and human papillomavirus infection in men: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011; 204(9): 1375-90.
- [14] Auvert B, *et al.* Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *JID* 2009; 199(1): 14-9.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821597/> (consulté le 02/02/2016).

- [15] Tobian AA, *et al.* Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *NEJM* 2009; 360(13): 1298-309.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676895/pdf/nihms105488.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [16] Gray RH, *et al.* Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *JID* 2010; 201(10): 1455-62.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882881/pdf/nihms-180675.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [17] Nyitrai A, *et al.* Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Men. *JID* 2008; 197: 1676–84.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/197/12/1676.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [18] Machalek DA, *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.
- [19] Critchlow CW, *et al.* Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *Aids* 1998; 12(10): 1177-84.
- [20] Kreimer AR, *et al.* Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet* 2013 ; 382 :877-87.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904652/pdf/nihms540562.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [21] Chaturvedi AK, *et al.* NHANES 2009-2012 Findings: Association of Sexual Behaviors with Higher Prevalence of Oral Oncogenic Human Papillomavirus Infections in U.S. Men. *Cancer Res.* 2015; 75(12): 2468-77.
- [22] Kreimer AR, *et al.* Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis.* 2010; 37(6): 386-91. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181c94a3b. Review.
- [23] Gillison ML, *et al.* Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer.* 2014; 134(3): 497-507.
- [24] Mooij SH, *et al.* Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS.* 2013; 27(13): 2117-28. doi: 10.1097/QAD.0b013e328362395c.
- [25] D'Souza G, *et al.* Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 491-99.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991563/pdf/nihms562648.pdf> (consulté le 01/10/2015).
- [26] Beachler DC, *et al.* Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol.* 2015; 181(1): 40-53. doi: 10.1093/aje/kwu247. Epub 2014 Dec 4.
- [27] Bouscarat F, *et al.* External genital warts condyloma. 2006; 133(8-9 Pt 2): 2S36-2S38
- [28] vonKrogh G, *et al.* European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf* 2000; 76(3): 162-68.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1744154/pdf/v076p00162.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [29] Gross G, *et al.* Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol.* 2004; 193(1): 35-44.

- [30] Patel H, *et al.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 39
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618302/pdf/1471-2334-13-39.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [31] Aubin, F, *et al.* Incidence des condylomes chez les femmes et les hommes. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 2011; 138 : A74–A75 (2011).
- [32] Aubin, F, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008; 47: 610-15.
- [33] Lacey CJN, *et al.* Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3),:S35–S41.
- [34] Arima Y, *et al.* Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis.* 2010; 202(8): 1181-84.
Disponibles sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/202/8/1181.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [35] Anic GM, *et al.* Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011; 204(12): 1886-92.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209812/pdf/jir652.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [36] Monsonégo, J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus.* Springer France Editions, 2007.
- [37] Maw RD, *et al.* An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int. J. STD AIDS* 1998; 9: 571-78.
- [38] Woodhall S, *et al.* Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex. Transm. Infect.* 2008; 84: 161-66.
- [39] Llata E, *et al.* Prevalence of genital warts among sexually transmitted disease clinic patients-sexually transmitted disease surveillance network, United States, January 2010 to December 2011. *Sex Transm Dis.* 2014; 41(2): 89-93.
- [40] Nyitray AG. *The Natural History of Genital Human Papillomavirus Among HIV-Negative Men Having Sex With Men and Men Having Sex With Women.* 1, 2015
- [41] Pirotta MV, *et al.* Patterns of treatment of external genital warts in Australian sexual health clinics. *Sex Transm Dis.* 2009; 36(6): 375-79. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181971e4e.
- [42] Forman D, *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012; 30(Suppl 5): F12-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055. Review.
- [43] Backes DM, *et al.* Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(4): 449-57. doi: 10.1007/s10552-008-9276-9. Epub 2008 Dec 11. Review
- [44] Munoz N, *et al.* HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24: 1-10.
- [45] Alemany L, *et al.* Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol.* 2016. pii: S0302-2838(15)01215-4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007.
- [46] Curado MP (Editor), *et al.* *Cancer Incidence in Five Continents.* Vol. IX. IARC Scientific publications 2007 ; N°160.
Disponible sur <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf> (consulté le 02/02/2016).

[47] Olsen J, *et al.* Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark. BMC Public Health 2012, 12:1082.

Disponible sur [Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark.](#) (consulté le 02/02/2016).

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

[49] Bleeker MC, *et al.* Flat penile lesions: the infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. Int J Cancer. 2006; 119(11): 2505-12. Review.

[50] de Martel C, *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012; 13, 607-15.

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

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

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

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

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

[54] Bouvier AM, *et al.* Trends of incidence and survival in squamous-cell carcinoma of the anal canal in France: a population-based study. Eur J Cancer Prev. 2015.

[55] Bruni L, *et al.* Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. HPV Information Centre, 2015

Disponible sur <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (consulté le 02/02/2016).

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

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

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

[58] Piketty 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): 4360-66.

Disponible sur <http://jco.ascopubs.org/content/30/35/4360.long> (consulté le 02/02/2016).

[59] Abramowitz L, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. Int J Cancer. 2011; 129(2): 433-39.

[60] Oh JK, *et al.* Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. Ann Glob Health 2014; 80: 384-92.

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

- [62] Stier EA, *et al.* Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015 ; 213 : 278-309.
- [63] Mathews WC, *et al.* Estimating the accuracy of anal cytology in the presence of an imperfect reference standard. *PLoS ONE* 2010; 5(8):e12284. doi: 10.1371/journal.pone.0012284.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924391/pdf/pone.0012284.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [64] Ho KS, *et al.* Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23,: 21-25.
- [65] Katz KA, *et al.* Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann. Intern. Med.* 2009; 150, 283-84; author reply 284-85 (2009)]
- [66] Swedish KA, *et al.* Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 891-98.
- [67] van der Zee RP, *et al.* The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med.* 2013; 71(8): 401-11. Review.
- [68] Kreimer AR, *et al.* Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.
- [69] St Guily JL, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *J Clin Virol.* 2011 Jun;51(2):100-4.
- [70] Smeets SJ, *et al.* A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer.* 2007; 121(11): 2465-72.
- [71] Anantharaman D, *et al.* Human papillomavirus infections and upper aero-digestive tract cancers: the ARCAGE study. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(8): 536-45.
Disponible sur <http://jnci.oxfordjournals.org/content/105/8/536.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [72] Gillison ML, *et al.* Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F34-54.
- [73] Pervilhac L (Radoï). Facteurs de risque des cancers de la cavité orale en France: Analyse des données d'une étude cas-témoins en population, l'étude ICARE. Thèse du 26 février 2013.
Disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00821931> (consulté le 02/02/2016).
- [74] De Camargo Cancela M. Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le monde: incidence internationale et classification TNM dans les registres du cancer. Thèse du 13 décembre 2010.
Disponible sur <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00599275> (consulté le 02/02/2016).
- [75] Les cancers en France / Edition 2014. Institut national du cancer
Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2014-L-essentiel-des-faits-et-chiffres> (consulté le 02/02/2016).
- [76] Leone N, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2015. 62 p.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015> (consulté le 02/02/2016).

- [77] Näsman A, *et al.* Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-66.
- [78] Blomberg M, *et al.* Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011;129:733-41.
- [79] Chaturvedi AK, *et al.* Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 612-19. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1713.
- [80] Hammarstedt L, *et al.* Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 2006; 119(11): 2620-23.
Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22177/pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [81] Hong A, *et al.* Rising prevalence of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in Australia over the last 2 decades. *Head Neck* 2014;Dec 18. doi: 10.1002/hed.23942. [Epub ahead of print]
- [82] Forte T, *et al.* Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992-2009. *Cancer Causes Control.* 2012; 23(8): 1343-48. doi: 10.1007/s10552-012-0013-z. Epub 2012 Jun 21.
- [83] Ribiero KB, *et al.* Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol.* 2011; 489-502.
Disponible sur <http://ije.oxfordjournals.org/content/40/2/489.full.pdf+html> (consulté le 02/02/2016).
- [84] Meites E *et al.* HPV vaccine coverage among men who have sex with men - National HIV Behavioral Surveillance System, United States, 2011. *Vaccine* 2014; 32:6356-59.
- [85] National HPV Vaccination Program Register. Australia.
Disponible sur <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2014---Male> (consulté le 01/10/2015).
- [86] McClure CA *et al.* Human papillomavirus vaccine uptake in boys and girls in a school-based vaccine delivery program in Prince Edward Island, Canada. *Vaccine* 2015; 33: 1786-90.
- [87] Drolet M, *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(5): 565-80
- [88] Gertig DM, *et al.* Measuring human papillomavirus (HPV) vaccination coverage and the role of the National HPV Vaccination program register, Australia. *Sex Health* 2011; (2): 171-78.
- [89] Ali H, *et al.* Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013 ; 18: 13:140. doi: 10.1186/1471-2334-13-140. PubMed PMID: 23506489; PubMed Central
- [90] Read TRH, *et al.* The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544-47.
- [91] Smith AM, *et al.* Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis* 2015; 211(1): 91-9.

- [92] Baandrup L, *et al.* Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sexually Transmitted Diseases* 2013; 40: 130-35.
- [93] Sandø N, *et al.* National Incidence of Anogenital Warts in Young Danish Men and Women after Introduction of a National Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination. Programme for Young Women-An Ecological Study. *Acta Derm Venereol.* 2013.
- [94] Oliphant J, Perkins N. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine on genital wart diagnoses at Auckland Sexual Health Services. *N Z Med J.* 2011; 124(1339): 51-8.
- [95] Centers for Disease Control and Prevention. National and State vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years – United States, 2010. *Morb Mortal Wkly rep.* 2011; 60(33): 1117-23.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6033.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [96] Flagg EW, *et al.* Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2004: introduction of a National Quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013; 103: 1428-35.
- [97] Bauer HM, *et al.* Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health.* 2012; 102(5): 833-35.
- [98] Nsouli-Maktabi H, *et al.* Incidence of genital warts among U.S. service members before and after the introduction of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MSMR* 2013; 20: 17-20.
- [99] Mikolajczyk RT, *et al.* Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany. *Am J Public Health* 2013; 103: 142.
- [100] Leval A, *et al.* Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis.* 2012; 206(6): 860-66. doi:10.1093/infdis/jis405. Epub 2012 Jul 18. PubMed
- [101] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 8, 336–341 (2010).
- [102] Taira, A. V., Neukermans, C. P. & Sanders, G. D. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1915–1923 (2004).
- [103] Kulasingam, S. *et al.* A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex. Health* 4, 165–175 (2007).
- [104] Ibasha, E. H., Dasbach, E. J. & Insinga, R. P. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 28–41 (2007).
- [105] National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. (Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007).
- [106] Elbasha, E. H., Dasbach, E. J. & Insinga, R. P. A multi-type HPV transmission model. *Bull. Math. Biol.* 70, 2126–2176 (2008).
- [107] Jit, M., Choi, Y. H. & Edmunds, W. J. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 337, a769 (2008).

- [108] Zechmeister, I., Blasio, B. F. de, Garnett, G., Neilson, A. R. & Siebert, U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 27, 5133–5141 (2009).
- [109] Kim, J. J. & Goldie, S. J. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* 339, b3884 (2009).
- [110] Elbasha, E. H. & Dasbach, E. J. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 28, 6858–6867 (2010).
- [111] Olsen, J. & Jepsen, M. R. Human Papillomavirus Transmission and Cost-Effectiveness of Introducing Quadrivalent HPV Vaccination in Denmark. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 26, 183–191 (2010).
- [112] Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Dunne, E. F. & Markowitz, L. E. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 29, 8443–8450 (2011).
- [113] Comité sur l'immunisation du Québec & HPV ad hoc scientific committee. HPV Vaccination in Québec: Knowledge Update and Expert Panel Proposals. (Institut national de santé publique du Québec). at <<http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INSPQ/9782550687573.pdf>>
- [114] Burger, E. A., Sy, S., Nygård, M., Kristiansen, I. S. & Kim, J. J. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One* 9, e89974 (2014).
- [115] Laprise, J.-F. et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: A transmission-dynamic modelling study. *Vaccine* 32, 5845–5853 (2014).
- [116] Pearson, A. L. et al. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect. Dis.* 14, 351 (2014).
- [117] Kim, J. J. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 10, 845–852 (2010).
- [118] Deshmukh, A. A., Chiao, E. Y., Das, P. & Cantor, S. B. 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* 32, 6941–6947 (2014).
- [119] Husereau, D. et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 16, 231–250 (2013).
- [120] Ramsey, S. et al. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 8, 521–533 (2005).
- [121] WHO. Investing in health for economic development. (WHO, 2001).
- [122] Regan, D. G., Philp, D. J., Hocking, J. S. & Law, M. G. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. *Sex. Health* 4, 147–163 (2007).
- [123] Brisson, M., van de Velde, N., Franco, E. L., Drolet, M. & Boily, M.-C. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J. Infect. Dis.* 204, 372–376 (2011).

- [124] Seto, K., Marra, F., Raymakers, A. & Marra, C. A. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs* 72, 715–743 (2012).
- [125] Jiang, Y. et al. A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. *Hum. Vaccines Immunother.* 9, 2285–2295 (2013).
- [126] Olsen, J. & Jørgensen, T. R. 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.* 13, 4 (2015).
- [127] Romanowski, B. et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum. Vaccines Immunother.* 10, 1155–1165 (2014).
- [128] Mesher, D. et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 32, 26–32 (2013).
- [129] Liddon N, Hood J, Wynn BA, et al. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *Journal of Adolescent Health* 2010;46:113–23.
- [130] Weiss T. W., Zimet G. D., Rosenthal S. L., Brenneman S. K., Klein J. D. Human papillomavirus vaccination of males: attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. *J Adolesc Health* 2010; 47: 3-11
- [131] Perkins R. B., Clark J. A. Providers' attitudes toward human papillomavirus vaccination in young men: Challenges for implementation of 2011 recommendations. *Am J Mens Health* 2012; 6: 320-3.
- [132] Kester L. M., Shedd-Steele R. B., Dotson-Roberts C. A., Smith J., Zimet G. D. 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 Supplément : S9-12.
- [133] Fontenot H. B., Fantasia H. C., Charyk A., Sutherland M. A. Human papillomavirus (HPV) risk factors, vaccination patterns, and vaccine perceptions among a sample of male college students. *J Am Coll Health* 2014; 62: 186-192.
- [134] Cates J. R., Diehl S. J., Crandell J. L., Coyne-Beasley T. Intervention effects from a social marketing campaign to promote HPV vaccination in preteen boys. *Vaccine* 2014; 32: 4171-8.
- [135] Tisi G., Salinaro F., Apostoli P., Bassani R., Bellicini A., Groppi L., & al. HPV vaccination acceptability in young boys. *Ann Ist Super Sanita* 2013; 49: 286-91.
- [136] Mehta P., Sharma M., Lee R. C. Designing and evaluating a health belief model-based intervention to increase intent of HPV vaccination among college males. *Int Q Community Health Educ* 2013; 34:101-17.
- [137] Lu P. J., Williams W. W., Li J., Dorell C., Yankey D., Kepka D., & al. Human papillomavirus vaccine initiation and awareness: U.S. young men in the 2010 National Health Interview Survey. *Am J Prev Med* 2013; 44:330-8.
- [138] Bernat D.-H., Gerend M.-A., Chevallier K., Zimmerman M.-A., Bauermeister J.-A., Department of Medical H., & al. Characteristics Associated With Initiation of the Human Papillomavirus Vaccine Among a National Sample of Male and Female Young Adults. *J Adolescent Health* 2013; 53: 630-6.
- [139] Perkins R. B., Tipton H., Shu E., Marquez C., Belizaire M., Porter C., & al. Attitudes toward HPV vaccination among low-income and minority parents of sons: a qualitative analysis. *Clin Pediatr* 2013; 52: 231-40.

- [140] Crosby R. A., DiClemente R. J., Salazar L. F., Nash R., Younge S., Head S. Human papillomavirus vaccine intention among college men: What's oral sex got to do with it? *J Am College Health*, 2012; 60: 8-12.
- [141] Katz M. L., Kam J. A., Krieger J. L., Roberto A. J. Predicting human papillomavirus vaccine intentions of college-aged males: An examination of parents' and son's perceptions. *J Am College Health*, 2012, vol. 60, n°6: p. 449-459.
- [142] Mayer M. K., Reiter P. L., Zucker R. A., Brewer N. T. Parents' and sons' beliefs in sexual disinhibition after human papillomavirus vaccination. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 822-8.
- [143] Alexander A. B., Stupiansky N. W., Ott M. A., Herbenick D., Reece M., Zimet G. D. What parents and their adolescent sons suggest for male HPV vaccine messaging. *Health Psychology* 2014; 33: 448-56.
- [144] Advertisements promoting human papillomavirus vaccine for adolescent boys: does source matter? *Sex Transm Infect* 2012; 88: 264-5.
- [145] DiClemente R. J., Crosby R. A., Salazar L. F., Nash R., Younge S. Is male intent to be vaccinated against HPV a function of the promotion message? *Int J STD AIDS*; 2011: 22: 332-4.
- [146] Reiter P. L., McRee A. L., Gottlieb S. L., Brewer N. T. HPV vaccine for adolescent males: acceptability to parents post-vaccine licensure. *Vaccine*; 2010; 28, 6292-7.
- [147] Gerend M. A., Barley J. Human papillomavirus vaccine acceptability among young adult men. *Sex Transm Dis* 2009; 36:58-62.
- [148] Schuler C. L., Desousa N. S., Coyne-Beasley T. Parents' Decisions About HPV Vaccine for Sons: The Importance of Protecting Sons' Future Female Partners. *J Community Health*, 2014; 39: 842-8.
- [149] Newman PA, *et al.* HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013; 89(7): 568-74. doi: 10.1136/sextrans-2012-050980. Epub 2013 Jul 4.
- [150] 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;90:515–523.
- [151] Rank C., Gilbert M., Ogilvie G., Jayaraman G. C., 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: 5755-5760.
- [152] Gilbert P. A., Brewer N. T., Reiter P. L. Association of human papillomavirus-related knowledge, attitudes, and beliefs with HIV status: a national study of gay men. *J Low Genit Tract Dis*, 2011; 15: 83-88.
- [153] Gilbert P., Brewer N. T., Reiter P. L., Ng T. W., Smith J. S. HPV vaccine acceptability in heterosexual, gay, and bisexual men. *Am J Mens Health* 2011; 5, n°4: 297-305.
- [154] Zou H., Grulich A. E., Cornall A. M., Tabrizi S. N., Garland S. M., Prestage G., *et al.* How very young men who have sex with men view vaccination against human papillomavirus. *Vaccine* 2014 ; 32 : 3936-3941.
- [155] Spira A, Bajos N, *et le groupe ACSF.* Les comportements sexuels en France. La Documentation Française, 1993, 352 pages.
- [156] Lagrange H, Lhomond B, *et groupe ACSF.* Les comportements sexuels des jeunes de 15 à 18 ans. Rapport de recherche pour l'ANRS, Paris, 1995.

- [157] Cazein F, et al. Découvertes de séropositivité VIH et sida – France, 2003-2012. BEH 2014 ; 9-10 : 154-62.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2014/9-10/pdf/2014_9-10_1.pdf (consulté le 02/02/2016).
- [158] Lagrange (Hugues), Lhomond (Brigitte) (sous la dir. de), L'entrée dans la sexualité. Le comportement des jeunes dans le contexte du sida, Éditions La Découverte, Collection Recherches, Paris, 1997, 431 p.
- [159] Lhomond B, Michaels S. Homosexualité/hétérosexualité : les enquêtes sur les comportements sexuels en France et aux USA. J. des anthropologues 2000; 82-83 : 91-128.
Disponible sur <https://jda.revues.org/3300> (consulté le 02/02/2016).
- [160] Bajos N, et al. Sexuality, prevention and gender relations during life]. Med Sci 2008; 24 Spec No 2: 24-32.
Disponible sur <http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2008/04/medsci200824hs2p24.pdf> (consulté le 02/02/2016).
- [161] Pollak M, Schiltz M-A. Les homosexuels face au sida. 2 tomes. Rapport pour la Mission Recherche Expérimentation (MIRE), la Direction Générale de la Santé (DGS) et le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi, Mars 1987, 162 p., 152 p.
- [162] Valter A, et al. Comportements sexuels entre hommes à l'ère de la prévention combinée - Résultats de l'Enquête presse gays et lesbiennes 2011. BEH 2013 ; 39-40 : 510-16.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2013/39-40/pdf/2013_39-40_3.pdf (consulté le 02/02/2016).
- [163] Beck F, et al. Risques suicidaires et minorités sexuelles : une problématique récente. *Agora débats/jeunesses* 2/2011 ; N° 58: 33-46.
Disponible sur <http://www.cairn.info/revue-agora-debats-jeunesses-2011-2-page-33.htm> (consulté le 02/02/2016).
- [164] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. 28 septembre 2012.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302> (consulté le 27/06/2014).
- [165] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus Cervarix®. 20 février 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=411> (consulté le 27/06/2014).
- [166] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus Gardasil®. 28 mars 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416> (consulté le 27/06/2014).
- [167] Guthmann JP, et al. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2016., 48 p.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Determinants-socio-economiques-de-vaccination-et-de-depistage-du-cancer-du-col-par-frottis-cervico-uterin-FCU> (consulté le 5/02/2016).
- [168] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. 7 novembre 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> (consulté le 27/06/2014).

GLOSSAIRE

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
Cegidd	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic
CnamTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée des maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
ECDC	<i>European Centre of Disease Control</i>
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
EV	Efficacité vaccinale
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HSB	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
HPV-HR	HPV à haut risqué oncogène
HR	<i>Hazard Ratio</i>
INCa	Institut national du cancer
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
IST	Infection sexuellement transmissible
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
RDCR	Rapport différentiel coût-résultats
RR	Risque relative
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
GROUPE DE TRAVAIL	4
1 - Préambule	5
2 - Etat des lieux	5
2.1 - Epidémiologie de l'infection HPV et des lésions associées chez l'homme	5
2.1.1 - <i>Prévalence et incidence des infections HPV chez les hommes</i>	5
2.1.2 - <i>Maladies liées aux HPV chez les hommes</i>	8
2.2 - Recommandations de vaccination HPV de la population masculine dans les autres pays	12
2.3- Immunité de groupe chez les garçons liée à la vaccination des filles	13
2.4 - Données d'efficacité du vaccin chez les garçons (vaccin quadrivalent)	15
2.4.1 - <i>Etude pivot (P020)</i>	15
2.4.2 - <i>Etudes d'immunogénicité</i>	17
2.4.3 - <i>Tolérance</i>	18
2.5 - Etudes médico-économiques	19
2.6 - Acceptabilité de la vaccination	22
2.6.1 - <i>Acceptabilité de la vaccination des garçons</i>	22
2.6.2 - <i>Acceptabilité de la vaccination HPV chez les HSH</i>	23
2.6.3 - <i>Éléments à prendre en compte pour une vaccination contre les HPV ciblant potentiellement les jeunes homosexuels avant ou dans les premiers mois qui suivent le début de l'activité sexuelle</i>	25
2.7 - Données de couverture vaccinale chez les jeunes filles en France	27
2.8 - Synthèse	28
3 - Recommandations	30
REFERENCES	31
GLOSSAIRE	42

TABLEAUX

Tableau 1 & 2 - Efficacité en prévention des lésions génitales externes liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 dans la population PPE des hommes de 16-26 ans	16
Tableau 3 - Efficacité en prévention des AIN et du cancer anal liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 dans la population PPE des HSH	17
Tableau 4 - Comparaisons des titres d'anticorps mesurés par test cLIA chez les garçons âgés de 9 à 15 ans et les hommes âgés de 16 à 26 ans (population per protocole)	18