



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Elargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons

Projet de recommandation soumis à consultation publique

Consultation publique

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

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document est actuellement en consultation publique

© Haute Autorité de Santé

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en mois aaaa.

© Haute Autorité de Santé mois année

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Messages clés	5
Introduction	7
1. Contexte.....	8
1.1 Vaccins disponibles	8
1.2 Description de la couverture vaccinale contre les infections à HPV	9
1.3 Fardeau des maladies associées aux infections par des HPV	13
2. Recommandations internationales	20
2.1 Rappel des données disponibles dans l'avis du HCSP de 2016	20
2.2 Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV	20
2.3 Arguments développés dans le cadre des recommandations	25
3. Actualisation des données disponibles	28
3.1 Données d'immunogénicité et d'efficacité chez l'homme.....	28
3.2 Données relatives à la sécurité du vaccin	32
3.3 Données d'impact dans les pays ayant introduit la vaccination.....	42
3.4 Modélisation de l'impact populationnel de la vaccination	53
3.5 Données des modèles d'efficience.....	54
3.6 Données d'acceptabilité et barrières à la vaccination HPV	65
3.7 Enjeux éthiques : la question de l'équité de genre.....	81
4. Recommandations	92
Références.....	97
Annexe 1. Saisine ministérielle	111
Annexe 2. Méthode de travail	113
Annexe 3. Liste des tableaux et des figures	121
Annexe 4. Participants	123
Annexe 5. Compte-rendu d'audition	124
Remerciements.....	126

Abréviations et acronymes

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

Messages clés

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

- La couverture vaccinale contre les HPV reste insuffisante (<30%) en France au regard des objectifs fixés à 60% par le plan cancer 2014-2019.
- Environ 1750 nouveaux cas de cancers HPV-induits surviennent chaque année en France chez l'homme (anus, pénis et plus fréquemment sphère ORL).
- Le fardeau de maladies induites par les papillomavirus reste majoritairement porté par les femmes avec environ 4580 nouveaux cas de cancers par an en France (col de l'utérus, vulve, vagin, anus et sphère ORL).
- La fréquence des condylomes anogénitaux est élevée chez l'homme et chez la femme (environ 100 000 individus touchés chaque année).
- L'efficacité des vaccins Gardasil et Gardasil 9 est démontrée dans la prévention des condylomes anogénitaux et des lésions précancéreuses et cancéreuses de l'anus chez l'homme, avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez la femme.
- Même si cela reste à démontrer, les premières données disponibles sont en faveur d'une possible efficacité des vaccins dans la prévention des cancers de la sphère ORL.
- Une dynamique en faveur de l'élargissement de la vaccination contre les HPV chez les garçons est observée en Europe et cette vaccination a été intégrée dans un programme de vaccination en milieu scolaire dans plusieurs pays.
- La réduction de la prévalence des verrues anogénitales (y compris chez les garçons), des infections génitales, et de l'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus plus marquée dans les pays où la couverture vaccinale des filles est élevée.
- L'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la stratégie la plus coût-efficace par rapport à l'élargissement de la vaccination aux garçons ; même si le ratio coût-bénéfice d'élargir aux garçons est favorisé à couverture vaccinale faible.
- En l'absence de modèle spécifique adapté à la situation française, la question du ratio coût-bénéfice de la vaccination des filles et des garçons en France reste cependant à évaluer.
- Aux Etats-Unis, l'élargissement de la vaccination aux garçons n'a pas eu d'impact sur la couverture vaccinale des filles et la couverture vaccinale des garçons est restée inférieure à celle des filles (le recul est encore insuffisant dans les autres pays ayant introduit la vaccination des garçons et où la couverture vaccinale chez les filles était faible).
- La vaccination des garçons est perçue favorablement par les parents, au même degré que la recommandation actuelle (38%), même si une proportion élevée (42%) de parents resterait indécis vis-à-vis de cette vaccination.
- La vaccination des garçons est perçue très favorablement par les médecins généralistes qui la citent comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale.
- Les principaux freins actuels à la vaccination contre les HPV identifiés sont l'absence de proposition par un médecin et les doutes sur la sécurité du vaccin.
- La vaccination contre les HPV limitée aux filles et aux HSH pose des questions d'éthique, d'égalité d'accès à la vaccination et de stigmatisation liée à l'orientation sexuelle et au non-respect de la vie privée.

Ainsi au terme de son évaluation, la HAS recommande :

- L'élargissement de la vaccination anti-HPV par Gardasil 9 pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses.
- Le maintien d'un rattrapage vaccinal par Gardasil 9 pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses.

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

Toutefois, la HAS considère qu'en l'absence de mise en œuvre d'une politique vaccinale plus engagée, le seul élargissement de la vaccination aux garçons ne permettra pas d'atteindre l'objectif de protection de la population, estimant que la couverture vaccinale des garçons resterait au mieux similaire à celle des filles. Ainsi, la couverture vaccinale ne pourra s'améliorer qu'en agissant sur les deux principaux leviers que sont une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé et une restauration de la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé.

Des mesures fortes visant à lever les obstacles actuels à la vaccination doivent être mises en œuvre par le déploiement de réels programmes de vaccination, à l'image des programmes organisés de dépistage, permettant une proposition vaccinale systématique des adolescents et une relance des adolescents non vaccinés. Par ailleurs, des campagnes d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer au mieux les parents sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale. Des mesures spécifiques pour pallier les inégalités socio-économiques constatées doivent aussi être mise en œuvre par un accès facilité à la vaccination dans des lieux multiples en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées, avec les conditions permettant l'absence d'avance de frais. A ce titre, les expériences étrangères de vaccination en milieu scolaire seraient de nature à augmenter la couverture vaccinale des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques. Les expérimentations en France (en Guyane et en région Grand-Est) sont donc à poursuivre. Enfin, des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH doivent également être entreprises pour permettre une meilleure information des HSH et un accès facilité à la vaccination.

Introduction

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

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

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

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

L'académie de Pharmacie a publié en février 2019 un rapport préconisant la vaccination des adolescents quel que soit leur sexe avant le début de leur activité sexuelle, la gratuité de la vaccination et l'opportunité que la vaccination puisse être réalisée par différents professionnels de santé afin d'en favoriser l'accès.

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

Par ailleurs, la question de la vaccination spécifique des garçons est également portée par les associations de patients et les organisations professionnelles.

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

1. Contexte

1.1 Vaccins disponibles

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

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

	Quadrivalent (qHPV) Gardasil®	Bivalent (bHPV) Cervarix®	Nonavalent (9HPV) Gardasil® 9
Fabricant	MSD vaccins	GSK	MSD vaccins
Type de vaccin	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP
Composition	HPV 6: 20µg HPV 11: 40µg HPV 16: 40µg HPV 18: 20µg	HPV 16: 20µg HPV 18: 20µg	HPV 6: 30µg HPV 11: 40µg HPV 16: 60µg HPV 18: 40µg HPV 31: 20µg HPV 33: 20µg HPV 45: 20µg HPV 52: 20µg HPV 58: 20µg
Vecteur eucaryote pour la production de VLP	Cellules de levure Saccharomyces cerevisiae	Cellules d'insectes Trichoplusia ni Hi-5	Cellules de levure Saccharomyces cerevisiae
Adjuvant	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium	AS04 (hydroxyde d'aluminium + dérivé lipidique A purifié de Salmonella Minnesota)	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium: 500 µg
Date de 1ère AMM européenne	20/09/2006	20/09/2007	10/06/2015
Indications (AMM)	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques	Prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes d'HPV	Prévention des : - lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve du vagin et du cancer anal dus à certains types oncogènes d'HPV ; - verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques
Recommandations selon le calendrier	Avis du HCSP du 28 mars 2014 et du 19	Avis du HCSP du 20 février 2014	Avis du HCSP du 2 février 2016

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

1.2 Description de la couverture vaccinale contre les infections à HPV

1.2.1 Evolution de la couverture vaccinale chez les filles en France

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

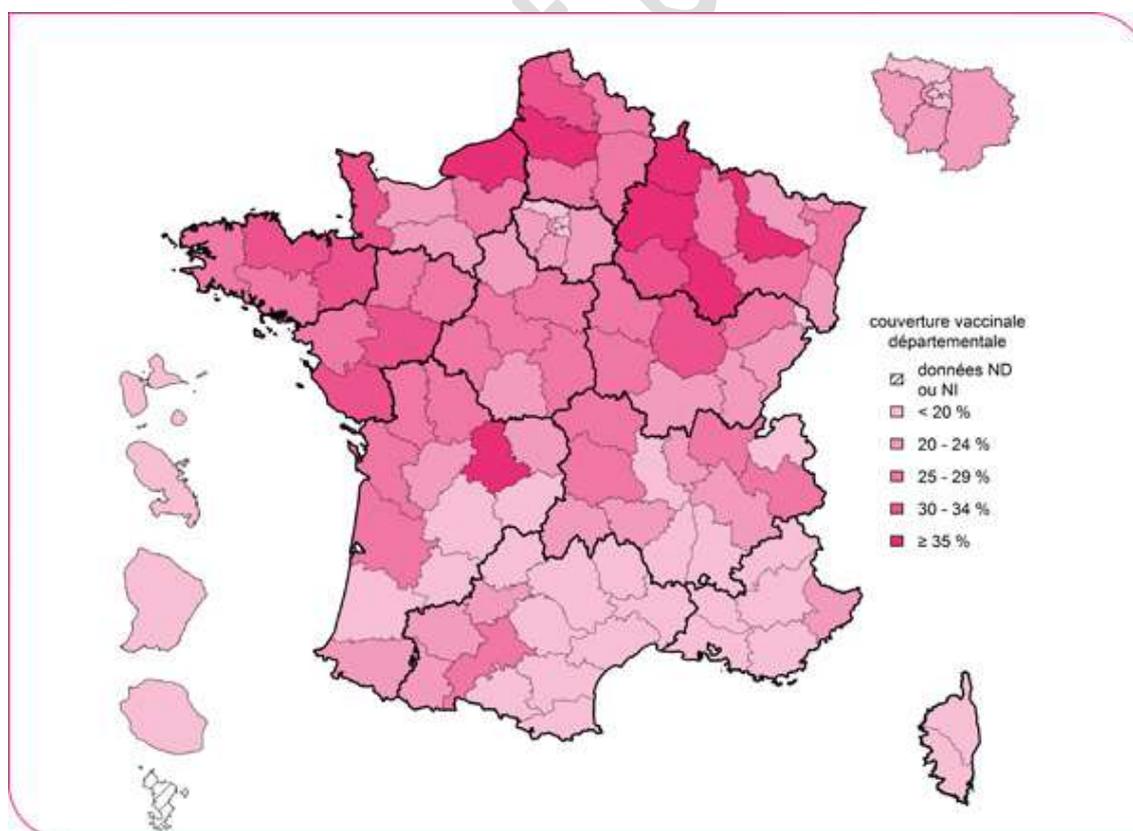
En 2018, les taux de CV des jeunes filles nées en 2002 pour une dose et pour le schéma complet de vaccination étaient respectivement de 26,2% et 23,7% (Tableau 2). Ce taux a diminué depuis sa commercialisation (29,1% pour une dose en 2010 vs 19,4% en 2014), mais il augmente progressivement depuis 2015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

Tableau 2 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet d'après Fonteneau *et al.*, 2019 (4)

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

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

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



1.2.2 Données de vente du GERS

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

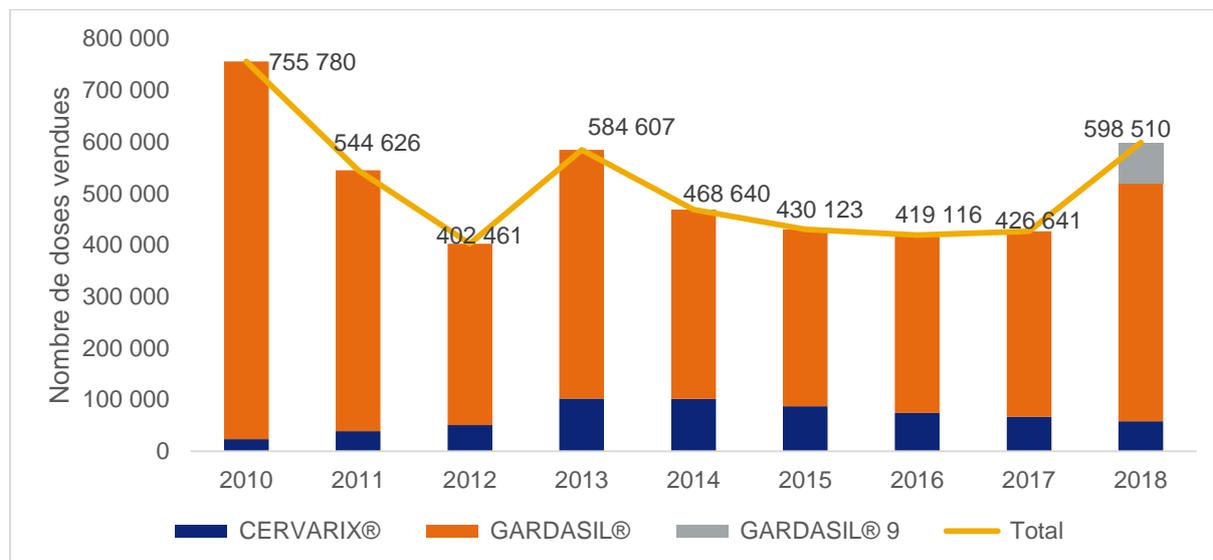


Figure 2. Données de ventes annuelles GERS officine de 2010 à 2018

1.2.3 Estimation de la couverture vaccinale des HSH en France

► Enquête Rapport au Sexe (ERAS)

Une estimation de la CV chez les HSH a été réalisée par le biais de l'Enquête Rapport au Sexe (ERAS) qui s'est déroulée en février-mars 2019 (Santé publique France). Cette enquête visait à évaluer l'appropriation des différents outils de prévention du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles chez les HSH (5). La méthodologie reposait sur la diffusion d'un questionnaire en ligne et un recrutement via les sites internet et applications de rencontre, des sites d'information gays, et les réseaux sociaux. Le questionnaire incluait des questions sur le statut vaccinal pour le vaccin HPV et le nombre de doses reçues. Pour l'estimation de la CV, nous avons inclus les hommes âgés de 18 à 28 ans résidant en France et qui se définissaient comme homosexuel, et ceux qui ne se déclaraient pas comme homosexuels mais déclaraient avoir eu au moins un rapport sexuel avec un homme au cours de leur vie. A noter que les hommes âgés de 28 ans au moment de l'enquête étaient à la limite de l'âge recommandé pour la vaccination en 2016 (hommes nés en 1990 ayant eu 26 ans au cours de l'année 2016 et âgés de 28 ans révolus en 2019).

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

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

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

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

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

► Etude Papill-Hom

Une autre enquête en ligne a été réalisée auprès de HSH entre les mois d'octobre 2018 et janvier 2019. La méthodologie de l'enquête reposait sur la diffusion d'un questionnaire en ligne via les réseaux sociaux, applications et sites de rencontres (6). L'enquête a inclus 2094 personnes et une sous-analyse est présentée pour les 501 HSH âgés de moins de 27 ans en 2016 ou dans les années suivantes. Parmi ces 501 hommes, 90 (18%) ont déclaré qu'ils étaient vaccinés contre le HPV. La proportion de vaccinés était plus élevée chez les HSH sous PrEP (52,5% versus 15%,0, $p < 0,01$). Seuls 23% des HSH indiquaient que la vaccination leur avait été proposée par un médecin. Parmi les non vaccinés, 80% accepterait la vaccination si elle leur était proposée. Dans la discussion, les auteurs soulignent les biais de l'étude avec une possible surestimation de la CV liée à la composition de l'échantillon. En effet ils ont observé une surreprésentation des HSH sous PrEP liée au recrutement via une plateforme de discussion sur la PrEP. Les HSH ayant participé à l'étude pourraient être mieux sensibilisés et informés sur la problématique des HPV. La CV est donc probablement sur-estimée par rapport à la population des HSH.

► Données des CeGIDD

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

En synthèse

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

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

1.3 Fardeau des maladies associées aux infections par des HPV

La grande majorité des hommes et des femmes sont infectés par des HPV au cours de leur vie, généralement dans les premières années suivant le début de l'activité sexuelle. Les infections par les HPV sont le plus souvent inapparentes et disparaissent spontanément, mais leur persistance peut engendrer des pathologies graves comme le cancer du col de l'utérus (7).

A ce jour, plus d'une centaine de papillomavirus humains ont été identifiés. Certains sont considérés comme étant à haut risque oncogène (HPV-HR). Dans de rares cas, une infection persistante par des HPV-HR peut conduire à des lésions précancéreuses (ou néoplasies intra-épithéliales) et à des cancers. La relation causale est reconnue par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) entre l'infection par des HPV-HR (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) et la survenue de cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus et certains cancers de la sphère ORL, essentiellement les cancers de l'oropharynx (Tableau 4). Parmi les HPV-HR, les HPV 16 et 18 sont responsables de la majorité des cas (8). En parallèle, certains HPV à faible risque oncogène, essentiellement les types 6 et 11, sont associés à la survenue d'affections non malignes telles que la papillomatose respiratoire récurrente ou les verrues anogénitales.

Tableau 4 : Classification des papillomavirus selon leur potentiel oncogène d'après l'International Agency for Research on Cancer, 2012 (8)

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

* HPV ciblés par le vaccin nonavalent

Le Tableau 5 présente les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers HPV-induits en France en 2018 et le pourcentage annuel d'évolution sur la période 1990-2018, estimés à partir des registres des cancers du réseau Francim (9).

Tableau 5 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers pour lesquels l'infection par les HPV est un facteur de risque en France en 2018 et pourcentage annuel d'évolution sur la période 1990-2018 estimés à partir des registres des cancers du réseau Francim d'après Santé publique France, 2019 (9)

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

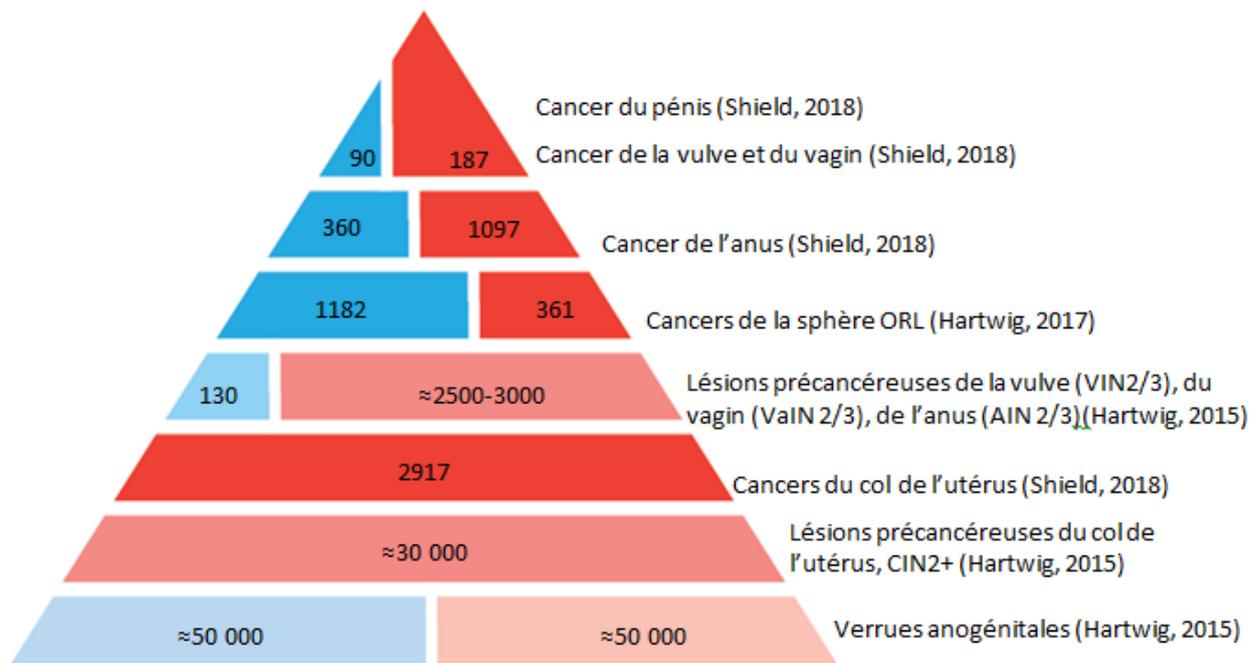
Le Centre international de recherche sur le cancer a publié récemment une méta-analyse afin d'évaluer les nouveaux cas de cancers en France en 2015 attribuables à des agents infectieux dont le HPV (10). Au total, la proportion de cancers attribuables aux HPV s'élève à 0,9% chez les hommes et à 2,9% chez les femmes (Tableau 6), et environ un quart de tous les cancers HPV-induits surviennent chez l'homme (27,7%).

Tableau 6 : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield *et al.*, 2018 (10)

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

En outre, les études EDITH menées en France ont estimé la distribution des différents types d'HPV chez des patients atteints de maladies associées aux infections par les HPV. Ces études ont montré globalement, 90% des cas de cancers induits par les HPV sont dus à des types ciblés par le vaccin nonavalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (11). Par ailleurs, pour l'ensemble des maladies induites par les papillomavirus, y compris les verrues anogénitales et les lésions précancéreuses, deux publications conduites par Hartwig *et al.* ont estimé au niveau européen le nombre et la proportion de cas attribuables aux types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent (12, 13).

Figure 3 : Représentation graphique du fardeau des infections papillomavirus en France chez les hommes et les femmes (d'après Shield *et al.*, 2018, Hartwig *et al.*, 2017, Hartwig *et al.*, 2018)



► Les verrues anogénitales

Les verrues anogénitales (ou condylomes anogénitaux) sont très fréquentes chez la femme comme chez l'homme (entre 94920 et 117888 nouveaux cas par an en France). Elles sont fortement contagieuses et touchent majoritairement les jeunes adultes. Elles sont systématiquement induites par des HPV, en particulier les types 6 et 11 retrouvés dans 90% des cas. En général, les lésions en elles-mêmes ne sont pas douloureuses, même si certains patients peuvent ressentir des démangeaisons, des sensations de brûlure ou d'irritation. Néanmoins, ces lésions sont récurrentes et leur prise en charge est particulièrement longue et douloureuse. Les patients sont souvent affectés psychologiquement par ces lésions invalidantes et par la crainte de contaminer leur partenaire, ce qui peut affecter négativement leur qualité de vie, notamment leur vie sexuelle, et favoriser l'exclusion sociale (14).

► Le cancer de l'anus

D'après les estimations de Francim, le taux d'incidence des cancers de l'anus en 2018 est de 0,8 [0,7; 1,0] et 2,4 [2,1; 2,8] pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et la femme. L'âge médian au diagnostic est d'environ 65 ans et 76% des cas surviennent chez la femme. Chez l'homme, l'incidence des cancers de l'anus a légèrement augmenté entre 1990 et 2018 (variation annuelle moyenne de +1,5%). Chez la femme, l'incidence des cancers de l'anus a augmenté de manière plus rapide depuis 1990 (variation annuelle moyenne de +3,4% sur la période 1990-2018). L'augmentation de l'incidence chez la femme, telle que nous l'observons en France, est également constatée aux États-Unis, au Canada, en Nouvelle Zélande, au Royaume-Uni et en Slovénie. L'infection à HPV est le principal facteur de risque établi et l'évolution de l'incidence chez les femmes pourrait être compatible avec une étiologie liée à l'HPV (9). D'après les estimations du Circ, 91,3% des cancers de l'anus sont liés aux HPV en France (10) et 82% sont liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent (12). Au total ce cancer rare est en nette augmentation chez les femmes sous l'effet de l'augmentation du risque avec l'évolution des comportements sexuels dans les cohortes nées après 1940.

Le cancer de l'an us est précédé par des lésions précancéreuses anales (AIN 2/3), mais ces lésions précancéreuses et le cancer restent souvent longtemps asymptomatiques puis les premiers symptômes sont généralement peu spécifiques (saignements, démangeaisons). Il n'y a pas, actuellement, de stratégie définie de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses pour prévenir l'apparition des cancers de l'an us. Il existe peu de données robustes en France sur l'incidence des lésions précancéreuses anales. Le diagnostic est affirmé par la biopsie de la lésion. Toutefois, les données de l'étude européenne d'Hartwig *et al.* permettent d'estimer l'incidence des lésions précancéreuses de haut grade anales (AIN 2/3) en France à 333 nouveaux cas par an, dont 82% sont attribuables aux types ciblés par le vaccin nonavalent. La survie nette à 5 ans est de 56 % chez les hommes et de 65 % chez les femmes (7). La plupart des patients traités garde de nombreuses séquelles (incontinence anales, rétrécissement anal, douleurs chroniques, saignements, etc.).

Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) constituent une population particulièrement à risque pour les affections liées au HPV, en particulier ceux qui sont infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Pour le cancer de l'an us, l'incidence annuelle a été estimée dans une méta-analyse de la littérature internationale à 5,0 pour 100 000 chez les HSH non-infectés par le VIH et à 45,9 pour 100 000 chez les HSH séropositifs au VIH (15). En France, dans une cohorte de patients infectés par le VIH, le taux d'incidence du cancer de l'an us chez les HSH atteignait 95 pour 100 000 personnes-années (16).

► Les cancers de la sphère ORL

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

Si les cancers de la sphère ORL sont le plus souvent secondaires à une intoxication alcoolo-tabagique, il a été démontré que les HPV ont un rôle de plus en plus important dans la genèse de ces cancers. Le génotype HPV 16 est majoritaire dans les cancers de la sphère ORL, suivi du génotype HPV 18 (8). Les cancers de la sphère ORL correspondent à de nombreuses localisations différentes (cavité orale, pharynx, larynx, glandes salivaires) et ceux induit par les HPV oncogènes se développent essentiellement dans l'oropharynx (au niveau des amygdales). Une des particularités des cancers de la sphère ORL par rapport aux autres cancers HPV-induits, c'est qu'il n'y a pas de lésions précancéreuses. Il n'existe donc pas de programme de dépistage et le diagnostic se fait généralement à un stade avancé de la maladie. En outre, la fréquence de détection d'HPV chez les patients atteints de cancers est très variable, si bien qu'il existe des incertitudes sur la proportion de cas de cancers de la sphère ORL attribuables aux infections par les papillomavirus. En France, le virus HPV est ainsi détecté dans 30 à 40% des cas de cancers de l'oropharynx et parmi ces cas, le type d'HPV 16 à haut potentiel carcinogène est détecté dans 90% des cas (10, 11).

► Le cancer du pénis

Avec un taux d'incidence estimé à 0,7 [0,6 ; 0,7] pour 100 000 personnes-années en 2018, le cancer du pénis reste rare en France (9). Environ un quart des cas de cancers du pénis seraient attribuable à l'infection par les HPV-HR (26,8%). A la différence du cancer du col de l'utérus, il n'y a pas de programme de dépistage systématique du cancer du pénis, ce qui explique la difficulté à disposer de données précises sur la fréquence des lésions précancéreuses dans la population.

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

Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale du cancer du col de l'utérus en 2018 était estimé à 6,1 [5,5; 6,7] pour 100 000 personnes-années. L'âge médian au diagnostic en 2018 était de 53 ans en France (9). L'incidence des cancers du col de l'utérus a diminué sur la période 1990-2018 malgré le vieillissement de la population (variation annuelle moyenne de -1,8%). La baisse importante de l'incidence et de la mortalité observée en France dans les années 1980-1990 est largement attribuée à la mise en place du dépistage par frottis cervical (9). Un ralentissement de la baisse de l'incidence est observé depuis les années 2000, probablement en raison de l'augmentation de l'exposition aux HPV-HR et à une exposition à un âge plus précoce à ces virus, résultant de modifications dans les comportements sexuels des générations de femmes nées après la seconde guerre mondiale (libération sexuelle dans les années 1960-1970) (17). Comme pour le cancer du col de l'utérus, les lésions précancéreuses vulvaires (VIN) et vaginales (VaIN) peuvent évoluer vers des cancers de la vulve et du vagin. Ces cancers sont moins fréquents et d'apparition plus tardive.

Il est considéré que tous les cancers du col de l'utérus sont liés à une infection persistante par des papillomavirus oncogènes (100%). Lorsque l'infection persiste, elle peut conduire au développement de lésions précancéreuses. La plupart de ces lésions régressent, mais un certain nombre d'entre elles peuvent, à long terme, aboutir à un cancer. En 2014, le taux d'incidence des lésions précancéreuses du CCU était de 47,1 pour 100 000 PA (17). Hartwig *et al.* ont permis d'estimer entre 32263 et 61861 le nombre de nouveaux cas de lésions précancéreuses de haut grade (CIN2+) diagnostiqués par an en France, dont 82% seraient liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent. Par ailleurs, chaque année en France, environ 1470 à 2928 nouveaux cas de lésions précancéreuses de la vulve (VIN2/3) surviennent, dont 94,4% sont induits par des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent. Concernant les lésions précancéreuses du vagin (VaIN 2/3), le nombre de cas est estimé entre 301 et 552, dont 77,6% liés aux papillomavirus ciblés par le vaccin nonavalent (13).

► Papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente est une maladie rare caractérisée par des verrues récurrentes au niveau des voies respiratoires supérieures, principalement du larynx. Les papillomavirus de types 6 et 11 sont les plus fréquemment impliqués et sont responsables de près de 100% des cas. Ces lésions provoquent généralement de la diphonie et de la toux et peuvent conduire à des troubles respiratoires lorsque les voies respiratoires sont obstruées (18).

En synthèse

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

Il existe plus d'une centaine de types de papillomavirus sexuellement transmissibles. On distingue les papillomavirus à haut risque oncogène, en particulier par les types 16 et 18 qui

sont les plus à risque, et d'autre part les papillomavirus à faible risque oncogène, essentiellement les types 6 et 11, qui peuvent conduire à des lésions bénignes comme les verrues anogénitales. Globalement, environ 90% des cas de maladies HPV-induites sont liés à des types d'HPV ciblés par le vaccin nonavalent.

Les verrues anogénitales sont très fréquentes chez la femme comme chez l'homme et peuvent affecter négativement leur qualité de vie, notamment leur vie sexuelle, et favoriser l'exclusion sociale. Ces verrues sont bénignes mais récidivantes et leur prise en charge est particulièrement douloureuse.

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

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

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

Les cancers de l'anus sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Chez l'homme, les taux d'incidence sont plus élevés chez les HSH, en particulier chez ceux qui sont séropositifs au VIH.

2. Recommandations internationales

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

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

- **Etats-Unis** : la vaccination des garçons âgés de 11-12 ans était recommandée depuis fin 2011 avec un rattrapage des 13-21 ans. La vaccination était également recommandée pour les HSH jusqu'à 26 ans et les personnes immunodéprimées. En 2016, la CV pour les garçons âgés de 14 à 17 ans était de 56% pour au moins 1 dose et de 31% pour 3 doses (contre 65% et 43% pour les filles, respectivement) et de 22% pour 3 doses (contre 40% pour les filles), avec des variations selon les Etats. Une étude menée chez HSH âgés de 16 à 26 ans montrait une couverture vaccinale de 5% en 2011 (19). La couverture vaccinale des HSH a depuis augmenté et atteignait 22,5% en 2014 et 37,5% en 2017 (20). Les principaux arguments sur lesquels s'appuie cette recommandation sont les données relatives à l'efficacité des vaccins sur les lésions précancéreuses de l'anus, à la sécurité du vaccin et au fardeau des maladies liées à HPV chez l'homme et la femme (21).
- **Australie** : la vaccination des garçons âgés de 12-13 ans est recommandée depuis 2013 (22). En 2014, la couverture vaccinale des garçons âgés de 15 ans était de 60% au niveau national pour 3 doses (contre 73% pour les filles) (23).
- **Canada** : depuis 2012, le National Advisory Committee on Immunization recommande de vacciner les garçons entre 9 et 26 ans dans le cadre de la prévention des lésions précancéreuses et des cancers de l'anus et des verrues anogénitales (24). La vaccination des garçons âgés de 9-26 ans était initialement recommandée uniquement dans la province Prince Edouard depuis et la couverture vaccinale des garçons était estimée à 79% (contre 85% chez les filles) en 2013-2014 (25).
- **Autriche** : la vaccination des garçons est proposée gratuitement depuis 2014 dans le cadre d'un programme de vaccination en milieu scolaire et la couverture vaccinale n'était pas connue en 2016 (26, 27).

2.2 Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV

Depuis 2016, plusieurs pays ont actualisé ou sont en train d'actualiser (Suède, Pays-Bas) les programmes de vaccination anti-HPV (Tableau 7). Une dynamique en faveur de l'élargissement de la vaccination aux garçons est observée au niveau européen (Figure 4). A ce jour, une quinzaine de pays en Europe recommande la vaccination anti-HPV des filles et des garçons: Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Irlande, Italie, Liechtenstein, Norvège, République tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie. En dehors la France, aucun pays en Europe n'a publié de recommandation définitive en défaveur de la vaccination universelle, mais la vaccination reste recommandée uniquement chez les filles dans une quinzaine de pays : Bulgarie, Chypre, Espagne, Grèce, Hongrie, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie (28, 29).

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

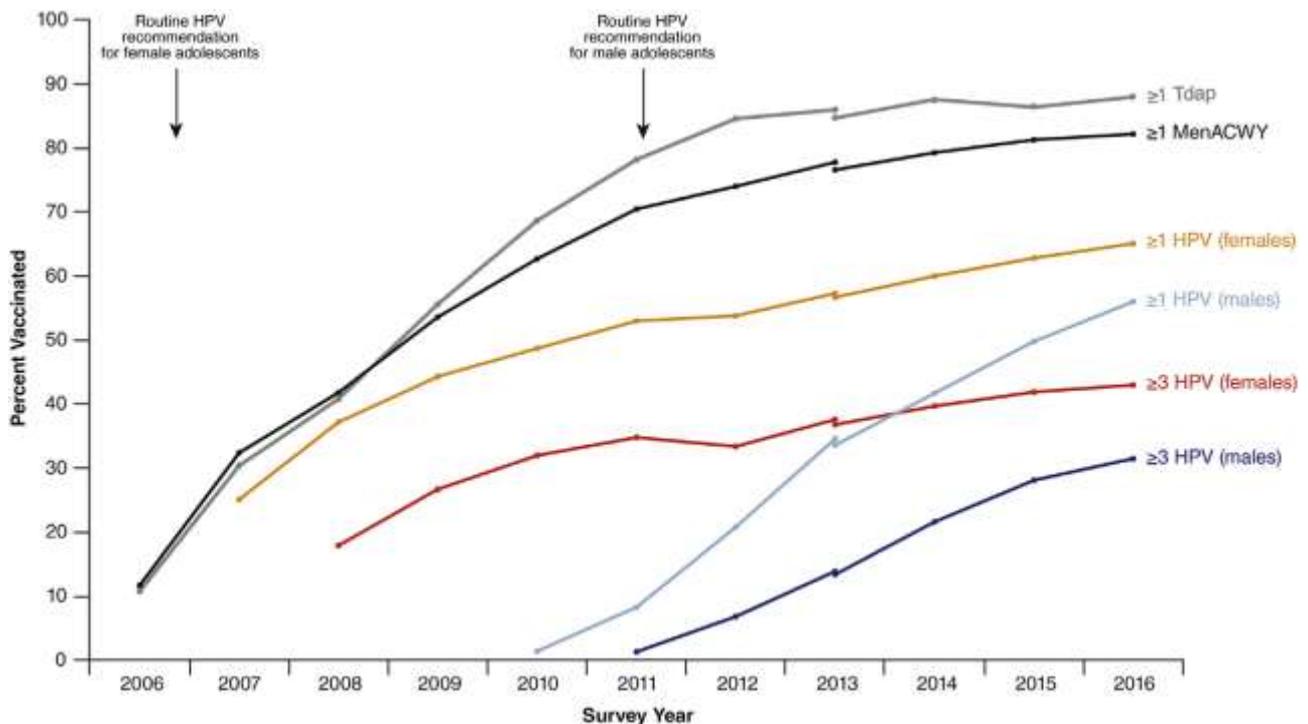
Pays	Année	Population ciblée	Type de programme	Commentaire
Allemagne (30) (31)	2018	Garçons et filles de 9 à 14 ans et rattrapage de 15 à 17 ans	Cabinet médical	Couverture vaccinale de 43% chez les filles (2017)
Australie (22) (23)	2013	Garçons et filles de 12 à 13 ans	Scolaire	Couverture vaccinale de 80% chez les filles et de 76% chez les garçons (3 doses à 15 ans en 2017)
Autriche (26) (27)	2014	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage de 13 à 15 ans	Scolaire / centres publics	Couverture vaccinale de 60-65% chez les filles (2014)
Belgique (32) (33) (34)	2019	Garçons et filles de 9 à 14 ans (11-12 ans en pratique) et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire / cabinet médical	Couverture vaccinale chez les filles de 90% dans la communauté flamande (3 doses, 2016) et de 36 à 50% dans la communauté française (2017)
Canada (24) (35) (36)	2012	Garçons et filles de 9 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 26 ans	Scolaire	Couverture vaccinale de 73% chez les filles (14 ans, 2013) Variations en fonction des provinces et territoires mais vaccination universelle recommandée sur l'ensemble du pays
Danemark (37)	2019	Garçons et filles de 12 ans	Cabinet médical	Chute de la couverture vaccinale des filles en 2015 (passant de 90% à 40% dans certaines régions), dans un contexte de crise médiatique Couverture vaccinale de 36% chez les filles (2 doses, 2017)
Estonie (38)	2019	Garçons et filles de 12 à 14 ans	Scolaire	—
Etats-Unis (21)	2011	Garçons et filles de 11 à 12 ans et rattrapage jusqu'à 21 ans et jusqu'à 26 ans pour les HSH	—	Couverture vaccinale de 65% pour 1 dose et de 43% pour 3 doses chez les filles et de 56% pour 1 dose et de 31% pour 3 doses chez les garçons (2016)

Recommandation vaccinale - Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons

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

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

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



2.3 Arguments développés dans le cadre des recommandations

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

Sur la base des recommandations du NACI en 2012, l'Institut national de la santé publique du Québec a recommandé d'étendre la vaccination anti-HPV aux garçons en considérant que les HSH constituent une population particulièrement à risque de lésions génitales et de cancers anogénitaux associés aux papillomavirus et que contrairement aux hommes hétérosexuels, ils ne bénéficient pas de l'immunité de groupe par la vaccination des filles (24, 35). En 2019, la vaccination universelle est également recommandée dans les autres provinces et territoires du Canada (36). Cette recommandation repose également sur le fait qu'une vaccination ciblée des HSH, bien que probablement bénéfique au niveau individuel, ne serait pas adaptée pour lutter contre l'excès de risque rencontré dans cette population, étant donné les difficultés pour vacciner les HSH avant le début de leur activité sexuelle (57). Ainsi, pour des raisons essentiellement éthiques et bien que la vaccination des HSH seule soit plus coût-efficace qu'une stratégie de vaccination universelle, le

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

En 2017, le Royaume-Uni a émis un premier avis intermédiaire défavorable à l'extension de la vaccination anti-HPV aux garçons en considérant que le risque d'infection chez les hommes avait probablement déjà été considérablement réduit par le programme de vaccination pour les filles grâce à l'immunité de groupe (la couverture vaccinale en 2017-2018 était de 84% chez les filles). Dans cette version d'avis provisoire, le Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) considérait que le meilleur moyen de mieux protéger les garçons contre les infections HPV, y compris en termes de coût-efficacité, était d'améliorer la couverture vaccinale des filles plutôt que d'étendre la vaccination aux garçons (49). En 2018, le JCVI a finalement recommandé dans la version définitive de son avis d'étendre la vaccination aux garçons en considérant qu'en comparaison à une stratégie sans vaccination, la vaccination universelle a de fortes chances d'être coût-efficace (48).

Depuis 2018 en Allemagne, la vaccination contre les infections HPV est recommandée chez les garçons. Le premier argument sur lequel repose cette recommandation est que le vaccin est efficace et entraîne une diminution du fardeau associé aux papillomavirus pour les deux sexes. Le comité permanent de la vaccination allemand (STIKO) indique également qu'après 10 ans de suivi, la pharmacovigilance n'a pas fait apparaître d'événements indésirables graves chez les femmes. En outre, le STIKO explique que si la couverture vaccinale des filles atteignait 60%, les effets épidémiologiques de la vaccination des garçons seraient moins importants (en 2017, la couverture vaccinale était de 45% chez les filles). Ainsi, considérant le principe d'équité de genre, la vaccination anti-HPV des garçons permet à ces derniers de se protéger au niveau individuel contre les maladies associées aux HPV ciblées par le vaccin indépendamment de la couverture vaccinale des filles. De plus, le STIKO considère que la vaccination des garçons permet d'engager les individus des deux sexes dans la lutte contre les papillomavirus et enfin que la vaccination des garçons permet aux HSH, une population particulièrement exposée aux infections par les HPV, de se protéger contre les papillomavirus avant de devenir sexuellement actifs (58).

En 2018 en Irlande, l'Health Information and Quality Authority (HIQA) a recommandé d'étendre la vaccination aux garçons en avançant comme premier argument que cette stratégie confère aux hommes de réels bénéfices pour la santé qui l'emportent largement sur les préjudices potentiels associés à la vaccination (43). De plus, l'HIQA rappelle que le cancer du col de l'utérus reste le principal facteur qui contribue au fardeau des maladies liées au HPV et considère qu'un programme de vaccination exclusivement réservé aux femmes peut être considéré comme équitable si l'objectif de la politique de santé est d'allouer les ressources de manière à donner la priorité aux personnes les plus touchées par la maladie. Toutefois, le HIQA recommande la vaccination universelle pour des raisons éthiques, en particulier pour éviter la discrimination des garçons (en raison du fardeau des maladies liées à HPV chez l'homme), pour éviter la stigmatisation des filles (il est important de faire comprendre qu'il s'agit d'une maladie qui ne touche que les filles et de responsabiliser les garçons) et pour permettre de protéger les populations vulnérables (en particulier les HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe).

En 2017, le Conseil Supérieur de la Santé a préconisé de généraliser la vaccination aux garçons avec pour objectifs de i) protéger les femmes et les hommes des lésions précancéreuses dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin et des condylomes anogénitaux, ii) protéger indirectement les femmes des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus et de l'oropharynx dus aux types HPV contenus dans le vaccin, iii) protéger les hommes des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx dus aux types HPV contenus dans le vaccin, iv) accélérer le contrôle des virus HPV circulant dans la population et d'augmenter l'immunité de groupe dans la population en général, v) respecter le principe d'équité entre les deux sexes. Ainsi, en Belgique, la prévention vaccinale contre les infections à papillomavirus humain de tous les adolescents (filles et garçons) vise à aller au-delà de la prévention du cancer du col de l'utérus, et d'étendre la prévention à tous les autres cancers dans lesquels les virus HPV sont impliqués, ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité (33). Cette recommandation a été suivie récemment par les autorités de santé et la vaccination universelle est désormais recommandée dans les commu-

nautés française, germanophone et wallonne (34). Enfin, en 2018 en Belgique, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de la Belgique (KCE) a réalisé une analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre les virus HPV (32). Les experts du KCE ont étudié différents scénarii (schéma à 2 doses ou à 3 doses, utilisation du vaccin quadrivalent ou nonavalent, prise en compte de l'ensemble des maladies liées aux virus HPV ou seulement celles présentes dans l'indication, couvertures vaccinales basses ou élevées) et ont considéré qu'avec un schéma vaccinal de 2 doses et des prix de vaccins plus bas, ils ne pouvaient pas exclure que la vaccination universelle serait plus coût-efficace que la vaccination des filles, quelles que soient les indications envisagées. Toutefois, les experts du KCE ont également considéré que, dans ce dossier, ils ne pouvaient pas formuler de recommandation définitive car cette décision ne pouvait pas reposer uniquement sur des arguments médicaux et économiques. La décision d'étendre le programme de vaccination aux garçons doit également tenir compte d'importantes questions d'éthique (le fardeau des maladies liées à HPV est en augmentation chez les hommes, en particulier chez les HSH et vacciner tous les garçons avant le début de leur vie sexuelle permet de les protéger tous sans discrimination et sans stigmatisation des choix sexuels), de faisabilité (impact sur l'organisation des services de santé et de l'école) et d'acceptabilité (compte-tenu de la faible couverture vaccinale des filles dans certaines régions).

En synthèse

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

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

3. Actualisation des données disponibles

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

Depuis 2017, le HCSP recommande que toute nouvelle vaccination anti-HPV soit initiée avec le Gardasil 9®, selon un schéma à 2 doses de 9 à 14 ans puis à 3 doses à partir de 15 ans, car ce vaccin nonavalent contient cinq types d'HPV à haut risque additionnels par rapport au vaccin quadrivalent (59). Deux autres vaccins anti-HPV sont actuellement disponibles sur le marché : le vaccin bivalent (vaccin Cervarix®, qui protège contre les types 16 et 18) et le vaccin quadrivalent (vaccin Gardasil®, qui protège contre les types 6, 11, 16, 18). Le vaccin nonavalent et le vaccin quadrivalent sont indiqués pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes : i) lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, ii) verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. Le vaccin bivalent ne couvre pas les types 6 et 11 et n'est donc pas indiqué dans la prévention des condylomes anogénitaux. A ce jour, le vaccin n'est donc pas indiqué contre les papillomatoses respiratoires récurrentes et contre les cancers du pénis et de la sphère ORL dont certains sont dus aux HPV (60).

La littérature examinée dans le cadre de l'actualisation des données disponibles depuis le précédent avis du HCSP en 2016 n'a pas permis d'identifier de nouveaux éléments concernant l'immunogénicité et l'efficacité chez l'homme du Gardasil 9. Nous rappelons donc ci-après les principales données disponibles dans les précédents avis (59).

3.1.1 Rappels des données d'immunogénicité chez l'homme

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

Dans son avis de février 2017 sur la place du vaccin Gardasil 9 dans la prévention des infections à papillomavirus humains, le HCSP indiquait que les données d'immunogénicité ont été utilisées pour comparer les données d'efficacité du vaccin Gardasil 9 à celle du Gardasil (59). Les études cliniques ont montré que Gardasil 9 induit une réponse immunitaire robuste d'anticorps anti-HPV pour les 9 types ciblés et les taux de séroconversion dans ces études cliniques étaient compris entre 99,6% et 100% (61). De plus, pour les 9 types d'HPV de Gardasil 9, les études d'immunogénicité ont permis de montrer la non infériorité d'un schéma à 2 doses chez les garçons et les jeunes filles âgées de 9 ans à 14 ans (62) et d'un schéma à 3 doses chez les hommes âgés de 16 ans à 26 ans (63) en comparaison au schéma à 3 doses chez les jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans. Ces études ont également montré la non-infériorité du Gardasil 9® par rapport au Gardasil pour les types d'HPV communs 6, 11, 16, 18 (64).

Dans son avis de février 2016 sur la vaccination des garçons contre les infections HPV (1), le HCSP rappelle que la MGT d'anticorps anti-HPV était plus faible chez les HSH comparativement à celle observée chez les hommes hétérosexuels (Tableau 8). Une des explications envisagées est que les HSH semblent avoir une exposition antérieure aux HPV beaucoup plus importante que celles des hommes hétérosexuels ce qui pourrait influencer leur réponse immunitaire à la vaccination. Toutefois, la signification clinique de ce résultat n'est pas connue et que les taux de séroconversion restaient supérieurs à 99% dans ces deux populations (63).

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

les femmes et les filles âgées de 16 à 26 ans puis extrapolées aux autres populations couvertes à partir des données d'immunogénicité (60).

Tableau 8 : Immunogénicité per-protocole à 7 mois contre les 9 types de papillomavirus ciblés par le Gardasil 9 chez les hommes d'après Castellsagué et al., 2015 (63)

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

3.1.2 Rappels des données d'efficacité chez l'homme

Une revue de littérature publiée en 2019 a recensé 5 essais de phase III portant sur les vaccins anti-HPV (32). A ce jour, l'efficacité chez l'homme a été étudiée pour le vaccin quadrivalent dans un seul essai contrôlé contre placebo, randomisé en double-aveugle (65-67). Compte tenu du fait que la plupart des cancers liés aux infections HPV surviennent environ 20 ans après l'infection et qu'à ce jour les durées de suivi dans les essais sont insuffisantes (10 ans maximum), aucun essai ne fournit de données prouvant l'efficacité des vaccins anti-HPV contre les cancers. Toutefois, les données d'efficacité pour la prévention des lésions précancéreuses (ou néoplasies intra-épithéliales de haut grade) ont permis d'anticiper l'efficacité contre les cancers liés aux HPV, notamment contre le cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus (60).

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

Concernant les lésions cancéreuses et précancéreuses de l'anus, aucune donnée n'est disponible dans les essais cliniques menés chez les femmes, y compris avec le vaccin quadrivalent. Seul l'essai mené chez les hommes a apporté des preuves d'efficacité du vaccin quadrivalent sur les néoplasies intraépithéliales de l'anus, dans des analyses restreintes au sous-groupe d'HSH (32).

Dans cette étude internationale, 4055 hommes âgés de 16 à 26 ans ont été inclus et vaccinés sans que leur statut vis-à-vis des infections à HPV ne soit connu. Après 2,9 ans de suivi en moyenne, chez les patients ayant reçu trois doses de vaccin dans l'année de l'inclusion et ne présentant pas d'infection par HPV au préalable (analyse per protocole, n=2798), le vaccin a montré une efficacité de 89,9% [67,3%-98,0%] pour la prévention des condylomes anogénitaux causés par les 4 types d'HPV ciblés par le vaccin quadrivalent (Tableau 9). Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniales dans les deux groupes était insuffisant (aucun cas dans le groupe vacciné et 3 cas dans le groupe placebo) pour permettre la réalisation de comparaisons statistiques (65, 67).

Tableau 9 : Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV chez l'homme d'après Goldstone *et al.*, 2013 et Giuliano *et al.*, 2011 (65, 67)

Population per-protocole (N=2798)	Vaccin quadrivalent		Placebo		Efficacité vaccinale (EI) EI (IC 95%)
	N	n(cas)	N	n(cas)	
Verrues anogénitales	1275	3	1270	29	89,9 (67,3-98,0)
Néoplasies intraépithéliales (péniales, périnéales, péri-anales)	1275	0	1270	3	100,0 (-138,8-100,0)

Des analyses ont été menées dans un sous-groupe de 598 hommes qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (66). L'efficacité per protocole était de 77,5% [39,6%-93,3%] pour la prévention des néoplasies intraépithéliales de l'anus (AIN) causées par les 4 types d'HPV ciblés par le vaccin, 5 cas dans le groupe vacciné et 24 cas dans le groupe placebo (Tableau 10). En incluant tous les HSH, y compris ceux qui étaient infectés par HPV à l'inclusion ou qui n'ont pas reçu l'ensemble des trois doses (analyse de l'ensemble de la population d'HSH), l'efficacité était de 50,3% [25,7%-67,2%] pour les AIN des grades 1, 2 ou 3 (38 cas dans le groupe vacciné et 77 cas dans le groupe placebo). De la même manière, l'efficacité du vaccin pour la prévention des infections persistantes de l'anus dues aux types 6, 11, 16 et 18 chez les HSH naïfs à l'inclusion était de 94,9% [80,4%-99,4%] et de 59,4% [43,0%-71,4%] lorsque l'ensemble de la population HSH est analysée (66). Ces différences d'efficacité dans les analyses per-protocole et en intention de traiter confirment que l'efficacité du vaccin est maximale avant le début de la vie sexuelle.

En outre, dans une étude observationnelle conduite par Swedish *et al.* chez 313 HSH newyorkais âgés de plus de 26 ans (42 ans en moyenne), une diminution de risque de condylomes anaux a été observée après environ 3 ans de suivi chez les individus ayant reçu le vaccin quadrivalent en comparaison les individus ceux non vaccinés (RR=0,45 [0,22-0,92]) (68).

Tableau 10 : Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) d'après Palefsky *et al.*, 2011 (66)

Sous-groupe HSH (N=598)	Vaccin quadrivalent		Placebo		Efficacité vaccinale (EI) EI (IC 95%)
	N	n(cas)	N	n(cas)	
Infections anales persistantes					
Per-protocole (3 doses, naïfs à l'inclusion)	193	2	208	39	94,9 (80,4-99,4)
Intention de traiter	275	51	276	113	59,4 (43,0-71,4)
Néoplasies intraépithéliales anales					
Per-protocole (3 doses, naïfs à l'inclusion)	194	5	208	24	77,5 (39,6-93,3)
Intention de traiter	275	38	276	77	50,3 (25,7-67,2)

► Données d'efficacité au niveau de la sphère ORL

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

tionnelle n'a suffisamment de recul à ce jour pour étudier l'efficacité d'un vaccin anti-HPV contre les cancers de l'oropharynx (32).

Néanmoins, une revue de littérature récente de Wierzbicka *et al.* présente les premières données cliniques au niveau de l'oropharynx. Sans apporter de preuves d'efficacité contre le cancer de l'oropharynx, ces données suggèrent une efficacité de la vaccination anti-HPV contre les infections HPV au niveau de la sphère ORL (69). Ainsi, une preuve de concept a été observée dans le modèle canin, où des chiens passivement immunisés grâce aux immunoglobulines G sériques purifiées provenant de chiens vaccinés étaient complètement protégés d'un challenge antigénique avec le virus d'un papillomavirus oral canin (70). En outre, des anticorps anti-HPV 16 et 18 ont été détectés dans la muqueuse orale d'individus vaccinés avec un taux de corrélation aux taux sériques d'anticorps supérieur à 80% (71). Par ailleurs, dans une étude interventionnelle conduite au Costa Rica par Herrero *et al.* une efficacité de 93,3% [62,5%-99,7%] contre les infections orales par les HPV 16 et 18 a été observée parmi les sujets vaccinés avec le bivalent par rapport à des sujets non vaccinés (72). Enfin, dans un essai clinique mené chez les hommes au Brésil aux Etats-Unis sur le vaccin quadrivalent, une efficacité de 88% [2%-98%] contre les infections orales persistantes, avec 1 cas dans le groupe des individus vaccinés contre 8 cas dans le groupe des sujets non vaccinés (73). Des études observationnelles ont également évalué l'impact de la vaccination anti-HPV sur la fréquence de l'infection orale et sont décrites dans la partie relative aux données d'impact.

► Durée de protection

La durée de la protection des vaccins anti-HPV a surtout été évaluée pour les lésions du col utérin puisqu'il s'agit de leur première indication. Les données montrent que l'efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent contre les lésions précancéreuses reste stable durant au moins 4 ans (*i.e.* la durée moyenne de suivi de la plupart des études). La plus longue durée de suivi est actuellement de 8-10 ans, tant pour le vaccin bivalent que pour le vaccin quadrivalent, et la protection semble se maintenir. Pour nonavalent, après 5,9 ans de suivi médian, une persistance de la réponse immunitaire (90 à 99% des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV) et de l'efficacité vaccinale (aucun cas de lésion précancéreuse ou de verrues génitales) a été observée chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans au moment de la vaccination avec 3 doses du vaccin nonavalent. De même, chez les femmes âgées de 16 à 26 ans au moment de la vaccination avec le vaccin nonavalent, après 4,4 ans de suivi médian, 78 à 100% des sujets étaient séropositifs en fonction du type d'HPV et aucun cas de lésion précancéreuse liée à HPV n'a été observé (60).

En synthèse

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

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

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

Concernant les données d'efficacité, à ce jour, aucun essai clinique ne fournit de preuves directes de l'efficacité contre les cancers car les données de suivi sont insuffisantes. Ces preuves sont donc obtenues de façon indirecte pour la prévention des lésions précancéreuses et ont permis d'anticiper l'efficacité contre les cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus.

Chez l'homme, une étude internationale a été conduite avec le vaccin quadrivalent chez environ 4000 personnes âgées de 16 à 26 ans. Il s'agit d'un essai contrôlé contre placebo, randomisé en double-aveugle qui a montré une efficacité de 90% [67% ; 98%] pour la prévention des verrues anogénitales et une efficacité de 78% [40% ; 93%] pour la prévention des lésions précancéreuses de l'anus. Le nombre de cas de lésions précancéreuses péniales dans les deux groupes était insuffisant pour permettre la réalisation de comparaisons statistiques. Les analyses de sensibilité incluant les hommes qui étaient déjà infectés par des papillomavirus à l'inclusion montrent que l'efficacité du vaccin est maximale avant le début de la vie sexuelle.

Aucun essai clinique n'a suffisamment de recul pour évaluer l'efficacité du vaccin contre les cancers de la sphère ORL et il n'y a pas de lésions précancéreuses observables au niveau de l'oropharynx. Toutefois, sans apporter de preuves d'efficacité contre les cancers de la sphère ORL, les premières données issues des études interventionnelles en faveur d'un effet positif du vaccin dans la prévention des infections HPV au niveau de la sphère ORL.

Si l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers de la sphère ORL reste à démontrer, les premières données disponibles (efficacité du vaccin observée contre le portage au niveau de la sphère ORL, impact de la vaccination observé sur la prévalence des virus HPV dans les prélèvements oraux), sans constituer des preuves, sont en faveur d'une efficacité probable.

3.2 Données relatives à la sécurité du vaccin

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

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

Dans l'étude clinique de phase 3 d'immunogénicité du vaccin nonavalent (V503-002), le profil de sécurité d'un schéma à 3 doses a été comparé chez les filles et jeunes femmes et les garçons de 9-15 ans (61).

Tableau 11 Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent Etude V503-002 d'après van Damme et al., 2015 (61)

	Garçons âgés de 9-15 ans N= 662	Filles âgées de 9-15 ans N= 1 923	Jeunes femmes âgées de 16-26 ans N=466
Evènements au site d'injection :	72,8 %	81,9 %	85,4 %
Douleur	70,2 %	80,3 %	83,9 %
Induration	26,0 %	34,7 %	32,4 %
Erythème	24,2 %	29,5 %	28,3 %

	Garçons âgés de 9-15 ans N= 662	Filles âgées de 9-15 ans N= 1 923	Jeunes femmes âgées de 16-26 ans N=466
Prurit	0,9 %	3,2 %	3,4 %
Evènements systémiques :	41,8 %	45,0 %	57,1 %
Reliés au vaccin	21,8 %	20,9 %	26,0 %
Maux de tête	9,1 %	9,5 %	9,9 %
Fièvre	8,6 %	6,7 %	6,9 %
Fatigue	0,5 %	1,0 %	2,6 %
Effets indésirables graves	0,2 %*	0,0 %	0,2 %
Reliés au vaccin	0,2 %	0,0 %	0,2 %
Décès	0,0 %	0,1 %**	0,0 %

* il s'agissait d'une exacerbation d'asthme chez un garçon de 10 ans

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

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

Dans l'étude clinique de phase 3 d'immunogénicité du vaccin nonavalent (V503-003), le profil de sécurité d'un schéma à 3 doses a été comparé chez les jeunes femmes et les jeunes hommes de 16 à 26 ans (63).

Tableau 12 : Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent d'après Castellsagué et al., 2015 (63)

	Hommes N= 1 394	Femmes N=1 075
Evènements au site d'injection :	67,6 %	84,1 %
Douleur	63,4 %	82,5 %
Induration	20,2 %	37,5 %
Erythème	20,7 %	32,2 %
Prurit	1,0 %	3,4 %
Evènements systémiques :	37,1 %	48,8 %
Reliés au vaccin	16,0 %	23,4 %
Maux de tête	7,3 %	12,8 %
Fièvre	2,4 %	3,7 %
Nausée	1,0 %	2,9 %
Effets indésirables graves :	1,6 %	2,4 %
Reliés au vaccin	0,0 %	0,0 %
Décès	0,0 %	0,0 %

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

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

La revue systématique de Phillips et al, qui intègre en particulier ces deux études, conclue que le taux d'évènements indésirables est plus élevé chez les jeunes filles que chez les jeunes garçons (12-13 ans) et que les taux sont notablement plus faibles chez les garçons les plus âgés (14-15 ans) (74). Le taux d'évènements au site d'injection est également plus faible chez les garçons que chez les filles.

Moreira et al a décrit le profil de sécurité du vaccin nonavalent selon un schéma à 3 doses chez les jeunes garçons et hommes et les jeunes femmes âgées de 9 à 26 ans en combinant les données de sécurité de 7 études cliniques de phase 3 (75).

Tableau 13 Tolérance générale du vaccin GARDASIL® 9 chez les sujets de 9 à 26 ans (population de tolérance) – Etudes V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009 d'après Moreira et al., 2016 (75)

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

EI : Événement Indésirable

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

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

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

Une étude a par ailleurs comparé le profil de sécurité du vaccin quadrivalent et du nonavalent chez les hommes de 16 à 26 ans (64).

Tableau 14 Tolérance générale des vaccins GARDASIL® 9 et qHPV chez les hommes de 16 à 26 ans entre le jour 1 et le jour 15 (population de tolérance) – Etude V503-020 d’après van Damme *et al.*, 2016 (64)

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

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

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

Dans une étude clinique de phase 3 (V501-122) publiée par Mikamo *et al.*, la sécurité de Gardasil quadrivalent a été évaluée chez 1 124 hommes (dont 1004 hétérosexuels et 120 HSH) ayant reçu un schéma à 3 doses (76).

Tableau 15 Profil de sécurité du vaccin quadrivalent chez les hommes Etude V501-122 d’après Mikamo *et al.*, 2019 (76)

	Gardasil N= 554	Placebo N= 559
EI au site d’injection :	59,7 %	55,3 %
Douleur	54,7 %	48,5 %
Erythème	24,5 %	21,6 %
Induration	21,3 %	14,5 %
Prurit	1,1 %	0,7%

	Gardasil N= 554	Placebo N= 559
El systémiques :	3,4 %	5,0 %
Fièvre	1,4 %	1,6 %
Maux de tête	0,4 %	1,3 %
El graves	0,0 %	0,0 %
Décès	0,0 %	0,0 %

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

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

Outre les données de sécurité issues des essais cliniques, une étude de Arana et al a analysé les évènements indésirables rapportés avec le vaccin Gardasil dans la base de données de pharmacovigilance des vaccins aux Etats-Unis entre 2009 et 2015 (77). Sur cette période, 19 760 cas d'évènements indésirables ont été rapportés (dont 11 894 chez les femmes ; 3 391 chez les hommes et 4 475 sexe non rapporté) pour plus de 60 millions de doses vaccinales distribuées aux Etats-Unis.

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

* Gardasil administré seul

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

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

Ces évènements résultaient d'inquiétudes qui avaient émergés depuis la commercialisation du vaccin quadrivalent aux États-Unis et dans d'autres pays et d'éventuelles associations entre la vaccination contre les HPV et les MAI et des EI inhabituels et rares, y compris les syndrome régional douloureux complexe (CRPS), syndrome de tachycardie posturale orthostatique (POTS), et

POI, malgré un manque de preuves épidémiologiques ou de mécanismes biologiquement plausibles définis.

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

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

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

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

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

Plusieurs études ont également évalué spécifiquement l'association éventuelle de maladies démyélinisantes avec la vaccination par Gardasil. Dans une étude de cohorte rétrospective menée sur une base de données sur la période 2007-2013 (78), 290 900 jeunes filles de 12 à 17 ans ont été suivies. Aucune augmentation du risque de MAI n'a été observée après la vaccination HPV chez les adolescentes (n=681; RR =1.12 [IC 95 % 0.85-1.47].

Une étude française (79) de type cas-référent a porté sur 478 cas d'atteintes démyélinisantes chez des femmes âgées de 11 à 25 ans et recrutés en services hospitaliers de 2008-2014 qui ont été appariés à 1869 femmes du même âge "référents" recrutés en médecine générale. Dans cette étude, l'exposition à la vaccination contre les HPV n'a pas été associée à une augmentation du risque d'atteintes démyélinisantes durant la période d'étude (OR ajusté= 0,58 [IC 95% = 0,41-0,83].

Une méta-analyse portant sur 11 articles retenus sur 2 863, et 14 études de sécurité n'a pas mis en évidence d'association entre la vaccination contre les HPV et une atteinte démyélinisante centrale OR poolé =0,96 [IC 95%: 0,77-1,20] (80).

Des cas de CRPS et de POTS survenus chez des sujets ayant reçu une dose de vaccin HPV, ont été rapportés (81) notamment au Danemark (82) et au Japon (83). Mais d'autres études n'ont pas

rapporté d'élément suggérant un lien de causalité entre le vaccin HPV, le CRPS, le POTS ou les divers symptômes incluant des troubles douloureux ou moteurs (84-86).

Une étude de cohorte nationale de tolérance a été menée chez 568 410 garçons nés au Danemark entre 1988 et 2006 et suivis pendant 4 millions de patients-années entre 2006 et 2016, en utilisant des registres nationaux pour obtenir des informations individuelles sur les doses de vaccin qHPV reçues et les dossiers hospitaliers pour 39 MAI, 12 maladies neurologiques et les maladies thromboemboliques veineuses (87).

Au total, 7 384 garçons ont reçu au moins une dose du vaccin quadrivalent entre l'âge de 10 à 17 ans. Dans l'ensemble, les rapports de taux d'incidence (RR) étaient proches de un pour les groupes combinés de MAI (RR=0,96 ; IC95% [0,71 ; 1,28] ; n=46 cas chez les garçons vaccinés) et les maladies neurologiques (RR=0,67 ; IC95% [0,41 ; 1,10] ; n=16 cas) ainsi que pour les maladies thromboemboliques veineuses (RR = 0,88 ; IC95% [0,33 ; 2,35] ; n=4 cas). Aucun surrisque ne semblait survenir chez les garçons ayant reçu au moins une dose de vaccin quadrivalent par rapport aux garçons non vaccinés pour les 52 pathologies analysées individuellement.

Le profil de sécurité de la vaccination HPV a été évalué à plusieurs reprises par le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS, Global Advisory Committee on Vaccine Safety) et plus récemment en 2017 (88).

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

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

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

L'agence européenne du médicament a confirmé que les faits ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre le vaccin contre le HPV et le CRPS ou le POTS et a confirmé que le rapport bénéfice/risque des vaccins contre le HPV reste favorable (89).

En France

Le dernier bilan national actualisé de pharmacovigilance sur les vaccins contre les HPV a été publié par l'ANSM en 2018 à l'occasion d'une réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018061 (90).

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

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

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

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

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

Tableau 17 : Cas potentiels de MAI et autres maladies d'intérêt (n=49), suivi du 21/09/2015 au 30/06/2018 d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018 (90)

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

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

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

Au cours de la période de suivi, 30 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été rapportés avec Cervarix, dont 12 graves (40 %). Les jeunes filles vaccinées avaient un âge moyen de 14,5 ans et un âge médian de 14 ans (extrêmes : 11 - 25 ans). Les effets les plus fréquents sont

les troubles généraux et anomalies au site d'administration (23,3 %), puis, les affections du système nerveux (16,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (16,7 %).

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

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

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

L'ANSM avait en 2015 publié un rapport d'une étude pharmaco-épidémiologique évaluant le risque de MAI (91, 92).

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

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

Au cours du suivi, un total de 4 099 nouveaux cas de MAI a été identifié (3 079 chez les non vaccinées et 1 020 chez les vaccinées). L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI (pour les 14 MAI étudiées confondues) chez les filles vaccinées comparativement aux non vaccinées (HR ajusté=1,07 ; IC95% [0,99 ; 1,16]), ni d'augmentation du risque de 12 de ces MAI étudiées séparément, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale.

Une association statistiquement significative avec le vaccin HPV a toutefois été mise en évidence pour deux événements d'intérêt : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (293 cas soit 21,04 pour 100 000 jeunes filles vaccinées vs 647 cas soit 16,90 pour 100 000 jeunes filles non vaccinées, HR ajusté =1,18 ; IC95% [1,01 ; 1,38] $p < 0,05$) et le SGB (20 cas soit 1,36 pour 100 000 jeunes filles vaccinées vs 23 cas soit 0,37 pour 100 000 jeunes filles non vaccinées, HR ajusté=3,78 ; IC95% [1,79 ; 7,98] $p < 0,001$).

Cette association était particulièrement marquée dans les 2 premiers mois suivant la vaccination, et elle était retrouvée que les analyses soient menées selon un schéma d'étude exposé/non exposé ou un design alternatif d'étude cas propre-témoin (self-control case series). Selon ce design, l'incidence relative du SGB est de 3,83 [IC 95 % : 1,67–8,75], 2,65 [IC 95 % : 1,12–6,30] et 2,39 [IC 95 % : 1,21–4,72] dans les 42 jours, 2 et 6 mois suivant l'administration d'une dose de vaccin HPV.

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

Plusieurs autres études internationales ont été menées sur le sujet soit avant, soit après la publication des résultats de l'étude française. Ces études ont également évalué l'association éventuelle entre la vaccination HPV et les MAI au Danemark, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Canada (78, 93-96). Toutefois, aucune autre étude n'a mis en évidence un risque augmenté de SGB en lien avec la vaccination HPV.

Plus particulièrement, en réponse à la publication conjointe de l'ANSM et de la CNAMTS suggérant un risque accru de SGB après la vaccination HPV, une étude cas-propre témoin (self-controlled case serie analysis) a été menée par les autorités de santé anglaises (Public Health England) (97). L'étude concernait les cas de SGB survenus entre 2007 et 2016 chez les filles âgées de 11 à 19 ans au diagnostic. L'analyse a porté sur 101 cas de SGB survenus dans une population ayant reçu approximativement 10,4 millions de doses vaccinales. Dans cette étude, le statut vaccinal effectif (date d'administration de la dose) ainsi le diagnostic de SGB ont été vérifiés de manière individuelle, sur la base du dossier médical et en lien avec le médecin généraliste de ces jeunes filles. Cette étude, n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de SGB après une dose de vaccin HPV quel qu'il soit, dans aucune des périodes à risque évaluées : incidence relative du SGB de 1,04 (IC95% [0,47 ; 2,28]), 0,83 (IC95% [0,41 ; 1,69]) et 1,10 (IC95% [0,57 ; 2,14]) dans les 3, 6 et 12 mois suivant l'administration d'une dose de vaccin HPV.

De même, le SGB a été spécifiquement sélectionné en tant que critère de jugement dans des études effectuées par le Center for Disease Control, aux États-Unis, en utilisant le système Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) et le Vaccine Safety Datalink (VSD). De nouvelles données émises par le VAERS suite à l'administration de 60 millions de doses (OR=0,839 ; IC95% [0,601 ; 1,145]) (98) et par le VSD après l'administration de plus de 2,7 millions de doses jusqu'à fin 2012 (avec un taux d'incidence de 0,36 cas de SGB par million de doses de vaccin qHPV administré) (99) n'ont pas identifié d'association entre le vaccin HPV et la survenue d'un SGB.

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

Le GACVS a examiné, en 2017, les résultats contradictoires observées entre l'étude pharmaco-épidémiologique française (suggérant un faible risque accru de développer un SGB chez les patientes vaccinées (91, 92)^{Erreur ! Signet non défini.}) et les autres études internationales publiées à ce jour ne mettant pas en évidence de relation causale entre le SGB et la vaccination HPV (78, 93-97, 99).

Suite à l'évaluation de l'ensemble des données disponibles à date, le GACVS a entériné la conclusion basée sur les études britanniques et américaines, selon laquelle un risque d'association supérieur à 1 cas par million de doses pouvait maintenant être exclu (88).

Plus récemment, une étude finlandaise (100) a évalué l'association éventuelle entre la vaccination HPV (vaccin bivalent) et 38 maladies dont les MAI chez plus de 240 600 jeunes filles de 11 à 15 ans dont 134 600 vaccinées et identifiées rétrospectivement à partir de plusieurs registres nationaux (population, vaccination, hospitalisation). Dans cette récente étude, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre la vaccination et une première apparition des 38 maladies étudiées dont le GBS, le CRPS et le POTS. Toutefois, une augmentation, bien que non significative, du risque de SGB a été identifiée (HR = 5,31 [IC 95 % : 0,62 – 45, 39] sur la période totale et HR= 32,17 [IC 95 % : 1,59 – 652,4] sur la période de plus de 365 jours après vaccination). Le faible nombre de SGB diagnostiqué pendant l'étude rend l'interprétation de ce résultat délicate par manque de puissance de l'étude.

Ces résultats soulignent néanmoins que ce risque potentiel doit continuer à faire l'objet de surveillance et d'investigations et reste donc à confirmer.

En synthèse

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

3.3 Données d'impact dans les pays ayant introduit la vaccination**3.3.1 L'impact de la vaccination contre le HPV chez les garçons et les hommes**

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

► Les verrues génitales

Deux revues systématiques de 2015 et 2019 (101, 102) ont regroupé des études sur l'impact des programmes de vaccination contre le HPV sur une série de résultats liés au HPV chez les garçons et les filles. Les analyses ont été stratifiées selon l'âge et le sexe et les auteurs ont utilisé des modèles à effets randomisés pour estimer les statistiques regroupées des risques relatifs pour chaque maladie liée au HPV.

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

Une deuxième revue publiée en 2019 (103) a énuméré l'impact de la vaccination contre le HPV sur les garçons et les filles pour différentes maladies liées au HPV. Les résultats pour l'impact sur la prévalence des verrues génitales sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Allemagne	Thone <i>et al.</i> 2017 (104)	2005-10	Pourcentage maximum de diminution de la prévalence: Les hommes âgés de 16 à 18 ans: 50%
Angleterre	Checchi <i>et al.</i> 2019 (105)	2014-17	Diminution en pourcentage de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 17 ans: 67,7% Les hommes âgés de 18 à 20 ans: 32,2% Les hommes âgés de 21 à 24 ans: 22,1%

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Australie	Ali <i>et al.</i> 2017 (106)	2004-14	Ratios de taux standardisés: Les hommes australiens âgés de 12 à 20 ans: 0,25 (0,12 ; 0,49) Les hommes australiens âgés de 21 à 30 ans: 0,56 (0,35 ; 0,90) Les hommes australiens âgés >30 ans: 0,67 (0,42 ; 1,08)
Belgique	Dominiak-Felden <i>et al.</i> 2015 (107)	2006-13	Ratios de taux de prévalence: Les hommes âgés de 16 à 22 ans: 0,49 (0,32 ; 0,74) Les hommes âgés de 23 à 30 ans: 1,14 (0,90 ; 1,45) Les hommes âgés de 16 à 59 ans: 1,08 (0,95 ; 1,23)
Canada	Steben <i>et al.</i> 2018 (108)	2004-07, 2009-12	Diminution en pourcentage de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 19 ans: 20,5% Les hommes âgés de 20 à 24 ans: 1%
Danemark	Bollerup <i>et al.</i> 2016 (109)	2006-13	Pourcentage de diminution annuelle de la prévalence: Les hommes âgés de 12 à 15 ans: 24,5% (15,9 ; 32,2) Les hommes âgés de 16 à 17 ans: 36,7% (32,5 ; 40,5) Les hommes âgés de 18 à 19 ans: 34,4% (31,2 ; 37,5) Les hommes âgés de 20 à 21 ans: 21,0% (16,7 ; 25,1) Les hommes âgés de 22 à 25 ans: 8,8% (6,1 ; 11,5) Les hommes âgés de 26 à 29 ans: 3,1% (0,9 ; 5,3) Les hommes âgés de 30 à 35 ans: 0,8% (-1,2 ; 2,8)
États-Unis	Flagg <i>et al.</i> 2018 (110)	2009-14	Pourcentage de diminution annuelle de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 19 ans: 5,4% (0,0 ; 10,5) Les hommes âgés de 20 à 24 ans: 6,5% (3,3 ; 9,7) Les hommes âgés de 25 à 29 ans: 1,7% (-1,2 ; 4,5)
Israël	Lurie <i>et al.</i> 2017 (111)	2006-08, 2013-15	Diminution en pourcentage de la prévalence: Hommes, tous âges: 10,97%
Italie	Cocchio <i>et al.</i> 2017 (112)	2007-15	Pourcentage d'augmentation annuelle: Les hommes âgés ≥12 ans: 3,8% (1,2 ; 6,4)
Nouvelle-Zélande	Oliphant <i>et al.</i> 2017 (113)	2007-13	Risques relatifs: Les hommes âgés de 12 à 20 ans: (Pre-vaccination): 0,93 (0,72 ; 1,19) Les hommes âgés de 12 à 20 ans: (Post vaccination): 0,84 (0,79 ; 0,89) Les hommes âgés >20 ans: (Pre-vaccination): 0,95 (0,88 ; 1,02) Les hommes âgés >20 ans: (Post-vaccination): 0,96 (0,93 ; 0,98)
Suède	Herweijer <i>et al.</i> 2018 (114)	2006-12	Diminution en pourcentage de la prévalence: Les hommes âgés de 15 à 19 ans: 16,6% (11,1 ; 21,7) Les hommes âgés de 20 à 24 ans: 11,0% (7,6 ; 14,3) Les hommes âgés de 25 à 29 ans: 7,0% (0,4 ; 13,2)

Les données indiquent une tendance générale à la réduction de la prévalence des verrues génitales chez les garçons et les hommes hétérosexuels qui n'auraient pas été vaccinés. Une exception a été observée en Italie, où la variation annuelle de la prévalence a été une augmentation de

3,8 % (IC 95 % : 1,2 ; 6,4) et une augmentation de 6,4 diagnostics pour 100 000 à 10,8 pour 100 000 entre 2004 et 2015. Les hommes inclus dans l'étude avaient une médiane d'âge de 35 ans, donc il serait difficile de voir un impact alors que sur la même période les filles étaient vaccinées à 12 ans avec une couverture vaccinale faible-moderée au début du programme chez les filles.

► Prévalence des HPV

Des changements dans les taux de diagnostics d'infections à HPV causée par les 14 génotypes à haut risque ont été signalés chez des hommes hétérosexuels australiens qui n'étaient pas éligibles à la vaccination (115). Cette étude était une étude observationnelle rétrospective d'échantillons prélevés par écouvillonnage dans un centre de santé sexuelle de Melbourne, à partir de spécimens prélevés entre juillet 2004 et juin 2015. Le nombre total de spécimens inclus dans l'analyse finale était de 1466. Le taux de prévalence ajusté a été calculé en utilisant la prévalence des génotypes -6, -11, -16 et -18 du HPV en 2004-07 (avant la vaccination des filles) et 2007-15 (période de vaccination). Le tableau ci-dessous présente les résultats.

Tableau 19. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence du HPV génital chez les garçons et les hommes en Australie d'après Chow *et al.*, 2017 (115)

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

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

clinique de santé sexuelle en Australie, qui pourrait ne pas être représentative de tous les hommes de cet état ou de ce pays.

Une étude menée aux Pays-Bas a évalué les changements dans l'épidémiologie des génotypes -16 et -18 des virus HPV au niveau génital entre 2009 et 2015 (116). Des écouvillons ont été utilisés au cours de la période d'étude dans plusieurs cliniques de santé sexuelle pour diagnostiquer l'infection par le HPV. Les résultats pour les hommes hétérosexuels âgés de 16 à 24 ans (non admissibles à la vaccination) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des virus HPV au niveau génital chez les garçons et les hommes aux Pays-Bas d'après Woestenberg *et al.*, 2019 (116)

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

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

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

- Les hommes et les femmes âgés de 18 à 30 ans ont été échantillonnés entre 2009 et 2014, et 3040 échantillons oraux ont été utilisés pour l'analyse (117). Les résultats ont été rapportés pour les participants vaccinés et non vaccinés, et il y avait une différence statistiquement significative dans la prévalence des génotypes à haut risque du HPV (HPV-16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -66, -68, -73 et -82), la prévalence chez les participants vaccinés était de 1,99 % (IC 95 % : 1,25 ; 3,16) contre 3,52 % (IC 95 % : 2,49 ; 4,96) pour les participants non vaccinés ($p = 0,04$), mais le seul génotype présentant une différence statistiquement significative de prévalence était le HPV-16, 0,09 % (IC 95 % : 0,01 ; 0,69) vs 0,84 % (IC 95 % : 0,45 ; 1,55) respectivement ($p = 0,01$).
- Il y avait une différence statistiquement significative dans la prévalence de l'infection à HPV orale causée par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent chez les hommes non vaccinés âgés de 18 à 59 ans entre 2009-10 et 2015-16, avec un taux de prévalence ajusté de 0,63 (IC 95% : 0,44 ; 0,90), $p = 0,009$ (118). Il n'y avait pas de différence significative pour une réduction de la prévalence des génotypes non vaccinés chez les hommes non vaccinés, ni pour aucun génotype chez les femmes non vaccinées.

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

► Anomalies cervicales

Les programmes de vaccination des filles contre le HPV ont commencé dans certains pays il y a plus d'une décennie et de nombreuses études ont été menées pour évaluer l'impact de ces programmes de vaccination sur différentes maladies liées au HPV. Le principal objectif des programmes de vaccination contre le HPV est de réduire le risque de contracter des cancers liés au HPV à la suite d'une infection au HPV. L'examen systématique effectué par Brotherton en 2019 (103) a énuméré l'impact de la vaccination contre le HPV sur les garçons et les filles pour différentes maladies liées au HPV. Les résultats de l'impact sur l'incidence des anomalies cervicales sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Australie	Brotherton <i>et al.</i> 2016 (119)	2012-14	L'incidence des lésions précancéreuses cervicales histologiquement confirmées chez les femmes de 25 à 29 ans a diminué de 17 % (18,8 pour 1000 à 15,6 pour 1000) entre 2012 et 2014
Canada	Righolt <i>et al.</i> 2019 (120)	2006-13	Incidence brute pour 1000 de dysplasie cervicale: Les femmes âgés de 14 à 17 ans, non vaccinés: 1,6 (1,3 ; 1,9) Les femmes âgés de 14 à 17 ans, vaccinés: 1,3 (0,8 ; 2,0) Les femmes âgés 18+ ans, non vaccinés: 3,1 (2,7 ; 3,6) Les femmes âgés 18+ ans, vaccinés: 3,2 (2,3 ; 4,6)
Danemark et Suède	Dehlendorff <i>et al.</i> 2018 (121)	2006-13	Ratios de taux d'incidence de CIN2+ Les femmes âgés de 13 à 16 vaccinés vs non vaccinés: 0,23 (0,11 ; 0,49) Les femmes âgés de 17 à 19 vaccinés vs non vaccinés: 0,65 (0,41 ; 1,03)
Écosse	Palmer <i>et al.</i> 2019 (122)	2008-16	Incidence des CIN2+ chez les femmes âgées 20 ans : Réduction de 88 % (83 ; 92) de 1,44 % (1,28 ; 1,63) à 0,17 % (0,12 ; 0,24) pour les femmes qui fréquentent les cliniques de dépistage.

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
États-Unis	McClung <i>et al.</i> 2019 (123)	2008-14	Incidence des CIN2+ attribuable aux génotypes bivalents du HPV Femmes vaccinées âgées de 18 à 39 ans: 55,2% à 33,3% Femmes non vaccinées âgées de 18 à 39 ans: 51,0% à 47,3% Femmes âgées de 18 à 20 ans: 48,7% à 18,8% Femmes âgées de 21 à 24 ans: 53,8% à 44,0% Femmes âgées de 25 à 29 ans: 56,9% à 42,4% Femmes âgées de 30 à 34 ans: 49,78% à 45,8%
Japon	Konno <i>et al.</i> 2018 (124)	2015	Risques relatifs de CIN2+ chez les femmes âgées de 20 à 29 ans, vaccinés vs non vaccinés: 0,31 (0,08 ; 0,8)
Nouvelle-Zélande	Innes <i>et al.</i> 2018 (125)	2013-16	Incidence des CIN2+ attribuables aux génotypes quadrivalents du HPV Femmes vaccinées âgées <25 ans: 17% à 9% Femmes non vaccinées âgées <25 ans: 66% à 37%

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

Dans les revues systématiques et les méta-analyses menées par Drolet et ses collègues en 2015 et 2019 (101, 102), une réduction de 31 % (IC 95 % : 27 ; 34) des lésions précancéreuses cervicales de haut grade chez les filles de 15 à 19 ans a été observée dans une étude pour l'analyse de 2015. Ce chiffre a été révisé en 2019 à la baisse de 51% (IC 95 % : 42 ; 58) dans le même groupe d'âge dans la dernière analyse, avec une réduction de 31% (IC 95 % : 16 ; 43) dans le groupe d'âge des 20-24 ans.

► Prévalence du HPV

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

Un examen du programme de vaccination australien dix ans après son lancement a fait état de réductions de plusieurs génotypes de HPV génital, en particulier ceux des vaccins bivalents et quadrivalents (126). Le tableau ci-dessous présente des données provenant de femmes sexuellement actives âgées de 18 à 24 ans et compare l'ère pré-vaccinale (2005-07) à l'ère post-vaccinale (2010-12), en stratifiant également par statut vaccinal.

Tableau 22. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV génital en Australie d'après Patel *et al.*, 2018 (126)

Génotype du HPV	2005-07	2010-12		
	Prévalence générale	Prévalence générale	Prévalence (vaccinée)	Prévalence (non vaccinée)
HPV-6	5,5%	0,9%	0,2%	2,7%
HPV-11	1,5%	0,4%	0,0%	1,3%
HPV-16	21,3%	4,2%	1,5%	12,1%

Génotype du HPV	2005-07		2010-12	
HPV-18	8,4%	1,9%	0,6%	7,4%
HPV-31	5,0%	4,0%	2,7%	8,1%
HPV-33	4,0%	1,5%	1,4%	2,0%
HPV-45	1,0%	2,6%	1,7%	6,0%
HPV-52	7,4%	8,2%	6,9%	9,4%
HPV-58	5,5%	3,4%	3,9%	2,7%
HPV-6/-11	6,9%	1,3%	0,2%	4,0%
HPV-16/-18	26,2%	5,4%	2,1%	16,1%
HPV-31/-33/-45	9,4%	7,8%	5,6%	14,8%
4vHPV génotypes	28,7%	6,5%	2,3%	18,8%
Génotypes de haut risque	47,0%	34,9%	34,4%	44,3%
Tous les génotypes de HPV	59,9%	48,8%	49,4%	55,7%

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

D'autres données ont été recueillies pour la revue Brotherton, publiée en 2019 (103). Ces données sont présentées dans le tableau suivant.

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

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Angleterre	Meshier et al. 2018 (127)	2010-16	Chez les femmes de 16 à 24 ans, Prévalence des génotypes -16 et -18 du HPV génital, 2010-11 : 8,2% (6,6 ; 9,9) 2016 : 1,6% (0,6 ; 2,6) Prévalence des génotypes -31, -33 et -45 du HPV génital, 2010-11 : 6,5% (5,0 ; 7,9) 2016 : 0,6% (0,0 ; 1,3)
Danemark	Dillner et al. 2018 (128)	2012-13	Prévalence des génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes de 18 à 26 ans, 2004-05 : 20,3% 2012-13 : 14,2%
Écosse	Kavanagh et al. 2017 (129)	2009-16	Génotypes du HPV -16 et -18 génital chez les femmes âgées de 20 à 21 ans 2009 : prévalence de 30,0 % (26,9 ; 33,1) 2016 : prévalence de 4,5 % (3,5 ; 5,7)

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
			Génotypes du HPV -31, -33, -45 génital 2009 : prévalence de 14,2 % (12,0 ; 16,7) 2016 : prévalence de 2,6 % (1,9 ; 3,6)
Espagne	Purrinos-Hermida et al. 2018 (130)	2014-17	Pour les génotypes -16 et -18 du HPV génital chez les femmes âgées de 21 à 26 ans Taux de prévalence : 0,09 (0,03 ; 0,3)
États-Unis	Spinner et al. 2019 (131)	2006-17	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 13 à 26 ans Vacciné : 35 % à 6,7 %. Non vacciné : 32,4 % à 19,4 %.
France	Heard et al. 2017 (132)	2014-15	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de moins de 25 ans, Prévalence (femmes vaccinées) : 0,61% (0,20 ; 1,41) Prévalence (femmes non vaccinées) : 15,0% (13,42 ; 16,69)
Italie	Carozzi et al. 2018 (133)	2012-14	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les sujets âgés de 18 à 30 ans Prévalence (femmes vaccinées) : 0,6%. Prévalence (femmes non vaccinées) : 5,5%.
Japon	Kudo et al. 2019 (134)	2014-16	Pour les génotypes du HPV -16 and -18 génital chez les sujets âgés de 20 à 22 ans Prévalence (femmes vaccinées): 0,2% Prévalence (femmes non vaccinées): 2,2%
Norvège	Dillner et al. 2018 (128)	2012-13	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, 2004-2005 : prévalence de 26,7 % 2012-2013 : prévalence de 22,6 %
Pays-Bas	Donken et al. 2018 (135)	2015-16	Pour les génotypes du HPV -16 and -18 génital chez les sujets âgés de 20 à 22 ans HPV-16 Prévalence (femmes vaccinées): 3,7/1000 (2,2 ; 6,4) Prévalence (femmes non vaccinées): 22,7/1000 (18,0 ; 28,6) HPV-18 Prévalence (femmes vaccinées): 4,0/1000 (2,4 ; 6,8) Prévalence (femmes non vaccinées): 11,7/1000 (8,5 ; 16,2)
Pays de Galles	Tanton et al. 2017 (136)	2010-12	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 20 ans, -16 & -18 11,2 % (6,7 ; 18,3) à 5,8 % (3,9 ; 8,6) -6 & -11 9,5 % (5,0 ; 17,5) à 8,9 % (6,1 ; 12,7)
Suède	Dillner et al.	2012-13	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
	2018 (128)		quadrivalent chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, 2004-05 : 19,0 % 2012-13 : 13,4 %
Suisse	Jeannot et al. 2018 (137)	2016-17	Pour les génotypes du HPV génital dans le vaccin quadrivalent, HPV-16 & HPV -18 Vacciné : 1,1% Non vacciné : 7,2% HPV -6 & HPV -11 Vacciné : 2,1% Non vacciné : 8,3%

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

Les revues de Drolet et de ses collègues en 2015 et 2019 (101, 102) font état d'un impact de la vaccination sur les filles, avec une réduction estimée de 64% (IC 95 % : 47 ; 75) de la prévalence du HPV-16 et du HPV-18 rapportée en 2015 chez les filles de 13-19 ans. Cette estimation a été révisée à 83 % (IC 95 % : 75 ; 89) chez le même groupe d'âge en 2019, avec des réductions supplémentaires de 66 % (IC 95 % : 51 ; 77) chez le groupe des 20-24 ans. Une réduction de la prévalence du HPV-21, -33 et -45 chez le groupe des 13 à 19 ans était de 54 % (IC 95 % : 34 ; 67) en 2019.

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

- Une étude en Colombie n'a pas démontré d'impact sur les filles âgées de 14 à 17 ans, le ratio d'incidence des filles non vaccinées par rapport aux filles vaccinées était de 4,04 (IC 95 % : 0,38 ; 25,03) (138).
- Une étude menée en Suède n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les femmes vaccinées et les femmes non vaccinées, avec 200 échantillons oraux prélevés sur des femmes âgées de 15 à 23 ans (139), mais cette étude (menée en 2013-2014) a rapporté une prévalence plus faible de l'infection orale au HPV-16 parmi les femmes que la précédente étude réalisée en 2009-2011 (140), 3,5% contre 0,5%.
- Il n'y avait pas une différence statistiquement significative dans la prévalence de l'infection à HPV orale causée par les quatre génotypes du vaccin quadrivalent chez les femmes vaccinés par rapport les femmes non vaccinés âgés de 18 à 59 ans (118), le taux de prévalence ajusté était de 0,96 (IC 95 % : 0,23 ; 0,23 ; 3,98, p = 0,79) pour les génotypes ne figurant pas dans le vaccin quadrivalent, et de 1,29 (IC 95 % : 0,71 ; 0,71 ; 2,35, p = 0,58) pour les génotypes du vaccin quadrivalent.

► Les verrues génitales

L'impact sur les verrues génitales a été rapporté dans la revue de Brotherton en 2019 pour plusieurs pays (103) et d'autres études que nous avons trouvées dans notre revue de la littérature :

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

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
Allemagne	Thone et al. 2017 (104)	2005-10	Réductions maximales de 60% du nombre de diagnostics chez les femmes âgées de 16 à 20 ans
Angleterre	Checchi et al. 2019 (105)	2012-17	Variation du taux de diagnostics: Femmes de 15 à 17 ans : Diminution de 82,3 % Femmes de 18 à 20 ans : Diminution de 24,6 % Femmes de 21 à 24 ans : Diminution de 19,7 %
Australie	Ali et al. 2017 (106)	2004-14	Ratios de taux standardisés : Femmes australiennes âgées de 12 à 20 ans: 0,12 (0,07 ; 0,21) Femmes australiennes âgées de 21 à 30 ans: 0,41 (0,27 ; 0,61) Femmes australiennes âgées de plus de 30 ans: 0,84 (0,51 ; 1,36)
Belgique	Dominiak-Felden et al. 2015 (107)	2006-13	Incidence pour 100 000 chez les femmes âgées de 16 à 22 ans : Non vacciné : 111,7 (98,5 ; 126,6) 1 dose : 70,5 (39,0 ; 127,3) 2 doses : 33,8 (14,1 ; 81,2) 3 doses : 12,0 (7,1 ; 20,3)
	Merckx et al. 2018 (141)	2009-12	Risque relative chez les femmes âgées de 15 à 19 ans : HPV-16 0,61 (0,39 ; 0,95) HPV-18 0,65 (0,29 ; 1,48) Risque relative chez les femmes âgées de 20 à 24 ans : HPV-16 0,86 (0,72 ; 1,03) HPV-18 1,23 (0,89 ; 1,69)
Canada	Steben et al. 2018 (108)	2004-07, 2009-12	Variation du taux de diagnostics: Femmes de 15 à 19 ans : Diminution de 44,2 % Femmes de 20 à 24 ans : Diminution de 18,2 %
Danemark	Bollerup et al. 2016 (109)	2006-13	Variation du taux annuel de diagnostics : Femmes de 12 à 15 ans : Diminution annuelle de 42,7 % Femmes de 16 à 17 ans : Diminution annuelle de 55,1 % Femmes de 18 à 19 ans : Diminution annuelle de 39 % Femmes de 20 à 21 ans : Diminution annuelle de 20,9 % Femmes de 22 à 25 ans : Diminution annuelle de 11,7 %
Espagne	Navarro-Illana et al. 2017 (142)	2009-14	Ratios de taux pour les femmes âgées de 14 à 19 ans : 3 doses de vaccin quadrivalent : 0.24 (0.15 ; 0.34) 3 doses de vaccin bivalent : 1.14 (0.61 ; 1.95)
États-Unis	Flagg et al. 2018 (110)	2006-14	Variation du taux de diagnostics: Femmes de 15 à 19 ans et plus : Diminution de 61 % Femmes de 20 à 24 ans : Diminution de 44,2 % Femmes de 25 à 29 : Diminution de 0,2 %

Pays	Publication	Période(s) d'étude	Résultats (IC 95 %)
France	Judlin et al. 2016 (143)	2008-09, 2011-12	Variation du taux de diagnostics: Femmes de 15 à 17 ans : 0,34 % à 0,18 % Femmes de 18 à 20 ans : 0,47 % à 0,42 % Femmes de 21 à 23 ans : 0,50 % à 0,71 % Femmes de 24 à 26 ans : 0,44 % à 0,52 %
Israël	Lurie et al. 2017 (111)	2006-08, 2009-12, 2013-15	Variation de l'incidence pour 100 000 de 210,43 à 161,71, puis à 146,8 chez les femmes de tous âges.
Italie	Cocchio et al. 2017 (112)	2007-2015	Variation de l'incidence pour 100 000 habitants : Femmes (tous âges) : 19,1 à 11,3 Femmes de 12 à 20 ans : Réduction de 62,1 % de 2010-2012 à 2013-2015
Nouvelle-Zélande	Oliphant et al. 2017 (113)	2007-13	Ratios de taux chez les femmes : Pré-vaccin : 0,98 (0,84 ; 1,13) (admissible au vaccin) Après le programme de vaccination : 0,77 (0,74 ; 0,81) Pré-vaccin : 0,87 (0,80 ; 0,95) (non admissible) Après le programme de vaccination : 0,95 (0,91 ; 0,98)
Pays-Bas	Woestenberg et al. 2017 (144)	2009-15	Taux de prévalence chez les femmes âgées de 16 à 22 ans : Au moins une vaccination : 0,67 (0,22 ; 2,07) Entièrement vacciné : 0,6 (0,18 ; 2,25)
Suède	Herweijer et al. 2018 (114)	2006-12	Variation du taux de diagnostics: Femmes de 15 à 19 ans : Diminution de 18,6 % (14,1 ; 22,8) Femmes de 20 à 24 ans : Diminution de 11,3 % (9,1 ; 13,5) Femmes de 25 à 29 ans : Diminution de 4,2 % (3,4 ; 5)

Les revues systématiques et les méta-analyses de Drolet et de ses collègues en 2015 et 2019 (101, 102) ont montré que la réduction globale estimée des diagnostics de verrues anogénitales chez les femmes âgées de 15 à 19 ans était de 31% (IC 95 % : 21 ; 40) en 2015, avec une réduction de 67% (IC 95 % : 54 ; 76) en 2019 dans la même tranche d'âge. D'autres réductions ont également été signalées pour les groupes plus âgés en 2019 : 54 % (IC 95 % : 40 ; 64) chez les individus âgés de 20 à 24 ans et 31% (IC 95 % : 11 ; 47) chez les individus âgés de 25 à 29 ans.

En synthèse

Plusieurs études ont été publiées qui démontrent un impact sur la prévalence de l'infection génitale par le HPV, la prévalence des verrues génitales et l'incidence des CIN depuis l'introduction des programmes de vaccination des filles contre le HPV. Les pays où la couverture vaccinale des filles est élevée ont enregistré une forte réduction de la prévalence des génotypes du HPV, en particulier du HPV-16 et du HPV-18. Les réductions sont les plus marquées dans les pays où la couverture vaccinale est la plus élevée. L'impact de l'immunité de groupe a également fait en sorte que les groupes plus âgés bénéficient de la vaccination des jeunes filles.

Il existe également plusieurs études qui montrent une réduction de la prévalence de l'infection génitale par le HPV et de la prévalence des verrues génitales chez les garçons, après la

vaccination des filles. La protection de l'immunité de groupe est plus grande dans les pays où la couverture vaccinale est plus élevée.

3.4 Modélisation de l'impact populationnel de la vaccination

Une revue systématique et une méta-analyse des modèles de transmission dynamique du HPV-6, -11, -16 et -18 dans les pays à revenu élevé ont été publiées en 2016 et résument les résultats de toutes les études de modélisation publiées entre 2009 et 2015 qui estimaient l'impact des programmes de vaccination contre le HPV sur la population en général, filles et garçons à 12 ans (145).

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

Seize modèles ont été inclus dans la méta-analyse des résultats des modèles. Ces modèles étaient modèles déterministes et de modèles stochastiques et utilisaient différentes données sur le mixage des populations et la prévalence du HPV avant la vaccination. Toutefois, les différences entre les modèles n'ont pas donné lieu à des valeurs aberrantes dans les résultats, car les prédictions au niveau de la population étaient d'accord.

Pour les femmes, 70 ans de programmes de vaccination (filles seules) réduiraient la prévalence du HPV-16 de 53 % (intervalle d'incertitude de 8 0% : 0,46 ; 0,68) avec une couverture de 40 %, passant à 93 % (II 80% : 0,9 ; 0,9 ; 1,0) pour une couverture à 80 %. Les réductions pour les trois autres types de HPV seraient de 7 à 28 points de pourcentage plus élevées avec une couverture de 40 %, et à 80 %, le HPV-11 serait éliminé avec les deux autres types presque éliminés.

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

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

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

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

En synthèse

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

3.5 Données des modèles d'efficience

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

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

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

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

En élargissant la liste des résultats de santé à inclure dans les analyses médico-économiques pour y ajouter le cancer du col de l'utérus, le cancer anal, le cancer de la vulve, le cancer vaginal, le cancer du pénis, le cancer oropharyngé, les verrues génitales et la papillomatose récurrente, les résultats étaient variés et un consensus entre ces analyses pas encore établi. Plusieurs études ont fait état d'un RDCR > 100 000 \$ par QALY, tandis que d'autres études ont fait état de résultats plus favorables avec des RDCR aussi faibles 65 269 \$ par QALY (146) ou moins.

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

3.5.2 Nouvelles données disponibles

Depuis la publication des recommandations du HCSP (147), plusieurs nouvelles analyses médico-économiques ont été publiées sur l'extension d'un programme de vaccination contre le HPV aux garçons et aux hommes hétérosexuels, et de nombreuses méta-analyses et revues systématiques ont résumé ces analyses. Afin de réévaluer le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination universelle contre le HPV en France à partir des données publiées depuis le rapport du HCSP, nous avons examiné ces nouvelles méta-analyses et revues systématiques.

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

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de la Belgique (KCE) visait à évaluer le rapport coût-efficacité de l'extension aux garçons d'un programme existant de vaccination des filles seulement contre le HPV (32). Plusieurs questions sur le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV ne peuvent être résolues qu'à l'aide de modèles de transmission dynamique, dont la production, l'étalonnage et le réglage fin peuvent prendre beaucoup de temps. Par conséquent, le KCE a choisi de procéder à un examen systématique approfondi des études coût-efficacité des programmes de vaccination contre le HPV et de se concentrer sur les études les plus liées à la situation en Belgique, afin de déterminer le rapport coût-efficacité potentiel du programme de vaccination.

Le KCE a résumé quinze analyses coût-efficacité de huit revues systématiques dans le cadre d'une tentative de déduire la coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV en Belgique à partir des résultats des études publiées (32). Huit études ont utilisé des modèles dynamiques de transition de l'état moyen de la population, deux ont utilisé des modèles dynamiques individuels, deux ont utilisé des modèles hybrides combinant une transition de l'état dynamique et un modèle individuel statique pour la maladie, et trois études ont utilisé des modèles statiques incluant l'immunité collective au moyen de paramètres supplémentaires pour estimer la protection indirecte de la vaccination en utilisant des données pertinentes d'autres études.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analyses similaires à la situation actuelle en France

Le rapport identifie deux analyses réalisées pour évaluer le rapport coût-efficacité de la vaccination des filles et des garçons par rapport à l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles à partir de faibles niveaux. La première étude, menée aux États-Unis (148), a évalué le rapport coût-efficacité de la vaccination des garçons et des filles avec une couverture vaccinale de 30% par rapport à celle des filles avec une couverture vaccinale de 45% (une augmentation de 15% de la couverture vaccinale des filles). Le RDCR de l'augmentation de la couverture vaccinale des filles de 30% à 45% était de 8 200 \$ par QALY, en supposant que le vaccin protégé contre toutes les maladies liées au HPV et la vaccination coûte 500 \$ par personne (3 doses) avec protection pour la durée de vie entière. La stratégie alternative pour vacciner les garçons et les filles avec une couverture vaccinale de 30% coûte 25 000 \$ par QALY, en utilisant les mêmes hypothèses.

Une deuxième étude de Nouvelle-Zélande (149) a évalué le rapport coût-efficacité de l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles de 47% à 73%, par rapport à la couverture vaccinale des garçons et des filles de 47%. Les pathologies analysées comprenaient les cancers oropharyngés, les cancers du col de l'utérus, de l'anus et de la vulve, et les verrues génitales. La vaccination a coûté l'équivalent de 66 € par dose et la durée de la protection a été de 20 ans. Le RDCR d'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles était de 33 500 NZ\$ par QALY (II 95 % : -10 700 ; 88 600), par rapport au statu quo. La stratégie alternative de vaccination des garçons et des filles avec une couverture vaccinale de 47% coûte 118 000 NZ\$ par QALY (II 95 % : 57 100 ; 215 000), par rapport au statu quo. Ajouter des garçons à un programme de vaccination des filles alors que ce programme avait une couverture vaccinale de 73% coûte 247 000 NZ\$ par QALY (II 95 % : 119 000 ; 474 000).

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

Principales conclusions

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

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

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

Le STIKO a réalisé une analyse coût-efficacité de la vaccination universelle contre le HPV en Allemagne en développant un modèle de transmission dynamique de la maladie et un modèle économique (30). Le modèle était un raffinement d'un modèle existant développé par le même groupe de travail plusieurs années auparavant (150, 151).

Le modèle a estimé le rapport coût-efficacité de la vaccination contre le HPV à l'aide d'un schéma à deux et trois doses et a évalué l'impact de la vaccination sur l'incidence du cancer du col utérin, du carcinome de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus et de l'oropharynx, ainsi que des vers génitaux. On a supposé que l'efficacité du vaccin était plus élevée chez les filles (98-100%) que chez les garçons (79-90%), avec une durée de protection de 20 ans qui diminuait de 10% par an. La couverture vaccinale a été supposée 44,6% chez les filles et 22,3% chez les garçons.

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

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

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

En 2018, le JCVI a recommandé que le programme de vaccination contre le HPV en Angleterre soit modifié pour vacciner les garçons et les filles à l'âge de 12 ans, plutôt que seulement les filles (48), après qu'une analyse économique ait démontré que le programme de vaccination universel pourrait être coût-efficace avec les paramètres appropriés (152). Un programme de vaccination exclusivement réservé aux filles est en place depuis 2008, et il a également été recommandé de faire vacciner HSH.

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

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

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

Si l'actualisation économique était de 3,5 % par an, la vaccination universelle ne serait coût-efficace à aucun prix de vaccin. En abaissant le taux d'actualisation économique à 1,5 %, la vaccination avec le vaccin nonavalent serait coût-efficace à 46,88 £ par dose, selon un calendrier à deux doses, comparativement à la vaccination des filles seulement.

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

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

► **Données supplémentaires**

Suite à la publication du rapport du KCE et à l'examen mené par le STIKO, Ng et ses collègues ont publié une revue systématique complète des études médico-économiques sur la vaccination contre le HPV (153). Cet examen comprenait un résumé des données probantes comparant le rapport coût-efficacité de l'utilisation du vaccin nonavalent par rapport aux vaccins quadrivalent et bivalent, ainsi que le rapport coût-efficacité des cohortes d'âge multiples pour être admissibles au programme de vaccination. De plus, la revue a également résumé les études publiées qui comparent les coûts et les avantages médico-économiques de la vaccination universelle à ceux de la vaccination des filles seules.

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

Auteur, année	Pays	Vaccin, dose	Couverture vaccinale	Coût du vaccin	Efficacité du vaccin	Horizon temporel	Taux d'actualisation	Durée de protection	RDCR /QALY	Source de financement
Pathologies: CC										
Taira et al. 2004 (154)	États-Unis	2V, 3	70%	128 \$	90%	-	-	10 ans	565 809 \$	Publique
Pathologies: CC, CIN										
Kim et al. 2007 (155)	Brésil	4V, 3	25-90%	14,04 \$	-	-	3%	Vie entière	25% VC: 948 \$ 50% VC: 2036 \$ 75% VC: 2551 \$ 90% VC: 21 821 \$ / YLS	Publique
Zechmeister et al. 2009 (156)	Autriche	-	65%	169,40 \$	90%	52 ans	5%	10 ans	478 940 \$ / LYG	Publique
Kim et al. 2009 (157)	États-Unis	4V, 3	75%	142,80 \$	85-100%	100 ans	3%	Vie entière	345 445 \$	Publique
Elbasha et al. 2010 (158)	États-Unis	4V, 3	50-90%	-	76-96%	100 ans	3%	Vie entière	77 280 \$	Industrie
Bresse et al. 2014 (159)	Autriche	4V, 3	65%	171,60 \$	41-100%	100 ans	3%	Vie entière	41 654 \$	Industrie
Chesson et al. 2011 (148)	États-Unis	4V, 3	20-75%	392,40 \$	90-95%	100 ans	-	Vie entière	20% CV: 75 864 \$ 30% CV: 132 653 \$ 75% CV: 808 017 \$	-
Pathologies: CC, CIN, VG										
Elbasha et al. 2007 (160)	États-Unis	4V, 3	50-70%	-	90-100%	100 ans	3%	Vie entière	Dominé	Industrie
Insinga et al. 2007 (161)	Mexique	4V, 3	50-70%	80,80 \$	90-98.9%	100 ans	3%	Vie entière	Dominé	Industrie
Sharma et al. 2016 (162)	Vietnam	4V, 3	25-90%	5,6 \$	85-100%	100 ans	3%	Vie entière	25% VC: 822 \$ 50% VC: 1042 \$ 75% VC: 1528 \$	Publique

Recommandation vaccinale - Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons

Auteur, année	Pays	Vaccin, dose	Couverture vaccinale	Coût du vaccin	Efficacité du vaccin	Horizon temporel	Taux d'actualisation	Durée de protection	RDCR /QALY	Source de financement
									90% VC: 2312 \$	
Bresse et al. 2014 (159)	Autriche	4V, 3	65%	171,60 \$	41-100%	100 ans	3%	Vie entière	24 679 \$	Industrie
Chesson et al. 2011 (148)	États-Unis	4V, 3	20-75%	392,40 \$	90-95%	100 ans	-	Vie entière	20% CV: 56 789 \$ 30% CV: 97 119 \$ 75% CV: 475 240 \$	-
Pathologies: CC, VG, AGC, OC										
Jit et al. 2008 (163)	Royaume-Uni	4V, 3	80%	165,03 \$	100%	100 ans	3,5%	20 ans	354 429 \$	Publique
Pathologies: CC, CIN, VG, AGC, OC										
Haeussler et al. 2015 (164)	Italie	4V, 3	-	49,2 \$ - 127,92 \$	-	55 ans	2%	Vie entière	14 268 \$	Industrie
Laprise et al. 2014 (165)	Canada	4V, 2	80%	88,40 \$	95%	70 ans	3%	20 ans	93 248 \$	Publique
Olsen et al. 2015 (166)	Danemark	4V, 2 & 3	85%	167,28 \$	100%	62 ans	3%	Vie entière	56 625 \$	Industrie
Pathologies: CC, CIN, VG, AGC, OC, PRR										
Bresse et al. 2014 (159)	Autriche	4V, 3	65%	171,60 \$	41-100%	100 ans	3%	Vie entière	16 120 \$	Industrie
Chesson et al. 2011 (148)	États-Unis	4V, 3	20-75%	392,40 \$	90-95%	100 ans	-	Vie entière	20% CV: 25 724 \$ 30% CV: 45 126 \$ 75% CV: 200 887 \$	-
Elbasha et al. 2010 (158)	États-Unis	4V, 3	50-90%	-	76-96%	100 ans	3%	Vie entière	28 784 \$	Industrie
Kim et al. 2009 (157)	États-Unis	4V, 3	75%	142,80 \$	85-100%	100 ans	3%	Vie entière	136 267 \$	Publique

Quatre bases de données (PubMed, EMBASE, Cochrane Library et LILACS) contenaient des études, en particulier des évaluations économiques portant sur les coûts et les bénéfices du programme de vaccination. Quatorze études ont directement comparé la vaccination universelle à la vaccination des filles seules (Tableau 25). La majorité d'entre elles (11 études) ont examiné les coûts et les bénéfices d'une extension aux garçons et aux hommes lorsque le vaccin quadrivalent était utilisé avec un schéma à 3 doses (148, 155, 157-164, 166). Deux études ont examiné un schéma à deux doses utilisant le vaccin quadrivalent (165, 166) (une de ces études a également examiné le schéma à trois doses (166)), une étude a examiné le vaccin bivalent selon un schéma à trois doses (154) et une étude n'a pas fourni de précisions concernant le schéma vaccin qui a été évalué (156). Toutes les études ont utilisé un modèle de transmission dynamique avec une variété d'horizons temporels pour l'évaluation économique (52-100 ans). Onze études ont évalué les avantages médico-économiques des programmes de vaccination dans les pays à revenu élevé (Autriche, États-Unis, Italie, Royaume-Uni, Canada, Danemark), deux dans les pays à revenu intermédiaire supérieur (Mexique, Brésil) et une dans un pays à revenu intermédiaire inférieur (Vietnam).

Les études ont pris en compte différentes pathologies dans l'analyse médico-économique. Quatre études ont utilisé différentes combinaisons d'un certain nombre de pathologies (148, 157-159). Une étude ne portait que sur le cancer du col de l'utérus (154). Six études portaient sur le cancer du col de l'utérus et la néoplasie cervicale interstitielle (148, 155-159). Cinq études comprenaient le cancer du col de l'utérus et la néoplasie cervicale interstitielle avec verrues génitales (148, 159-162). Quatre études comprenaient les trois pathologies mentionnées précédemment ainsi que les papillomatoses respiratoires récurrentes, les verrues génitales, les autres cancers anogénitaux et le cancer oropharyngé (148, 157-159). Une étude ne portait pas sur la néoplasie cervicale interstitielle, mais plutôt sur le cancer anogène, le cancer du col utérin, les verrues génitales et le cancer oropharyngé (163). Trois études comprenaient le cancer anogène, le cancer du col utérin, les verrues génitales, le cancer oropharyngé et les autres cancers anogénitaux (164-166).

Cancer du col de l'utérus

Dans la seule étude qui a utilisé le cancer du col de l'utérus comme seule pathologie de l'évaluation économique (154), le modèle a démontré que la vaccination des filles avec une couverture de 70 % réduirait l'incidence du cancer du col de 95,4 % et serait très coût-efficace (RDCR 14 583 \$ par QALY). L'ajout de garçons au programme offrirait une certaine protection indirecte et une faible réduction de l'incidence du cancer du col utérin, mais avec un RDCR de 442 039 \$ par QALY. Par conséquent, la vaccination universelle contre le HPV n'était pas coût-efficace, le cancer du col de l'utérus étant le seul problème de santé.

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

Lorsque la néoplasie cervicale interstitielle est ajoutée à la liste des pathologies, une étude réalisée en Autriche a montré que la vaccination universelle ne serait pas encore coût-efficace (156). Si un programme de vaccination pour les filles seulement atteignait 65 % de couverture, le RDCR était de 64 000 \$ par année de vie sauvée par rapport au dépistage cervical seul, mais le programme de vaccination universel avait un RDCR de 311 000 \$, ce qui le rend très peu coût-efficace en comparaison. Une deuxième étude menée au Brésil a formulé l'analyse différemment (155), en demandant si des ressources devraient être mises à disposition pour augmenter la couverture vaccinale chez les filles ou pour vacciner les garçons à des niveaux de couverture spécifiques. Dans l'analyse économique, l'utilisation des ressources pour augmenter la couverture vaccinale des filles a dominé l'introduction de la vaccination des garçons, pour tous les niveaux de couverture vaccinale considérés. Le RDCR le plus faible de ce groupe d'analyses provenait de l'étude autrichienne (24 679 \$ par QALY) (159) qui supposait une protection à vie entière après la vaccination.

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

L'ajout d'autres pathologies a généralement donné lieu à des résultats plus favorables d'un point de vue coût-bénéfice. Bien que le modèle utilisé au Royaume-Uni ait montré que l'extension du programme de vaccination contre le HPV aux garçons hétérosexuels ne serait pas coût-efficace si l'on considère l'impact de la vaccination sur le cancer du col utérin, les condylomes génitaux, le cancer anogène et le cancer oropharyngé (163), les autres études qui ont considéré davantage les pathologies ont pu démontrer des coûts favorables par rapport aux bienfaits.

Une étude réalisée en Autriche a fait état d'un RDCR très faible de 10 033 € par QALY pour la vaccination universelle (159), mais en y regardant de plus près, ce résultat a été rapporté pour les coûts et les bénéfices incrémentiels de la vaccination universelle, par rapport au non-vaccination, plutôt que pour la vaccination chez la fille. Une étude aux Etats-Unis a rapporté un RDCR favorable de 69 038 \$ par QALY mais ceci a augmenté à 166 976 \$ par QALY quand l'impact sur l'incidence des verrues génitales était ignoré (158). Une autre étude réalisée aux Etats-Unis a démontré la variabilité des résultats économiques lorsque l'on change le nombre de pathologies prises en compte, indiquant que le RDCR diminue à 114 510 \$ par QALY lorsque toutes les pathologies sont incluses dans l'analyse, mais ce programme de vaccination était encore moins coût-efficace que la vaccination des filles seules, qui était dominante dans l'analyse (157). La réduction du nombre de doses du programme de vaccination a rendu le programme de vaccination universel plus économique dans les études menées au Canada (165) et au Danemark (166). Cependant, dans l'étude canadienne, le programme de vaccination universelle était dominé, à moins que la couverture vaccinale ne soit de 50 %, ce qui est inférieur à l'hypothèse initiale de 80 %.

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

Enfin, une étude réalisée aux Etats-Unis a montré que la vaccination universelle a plus de chances d'être coût-efficace lorsque la couverture vaccinale des filles est faible, mais qu'une couverture accrue chez les filles est plus bénéfique pour la santé que la participation des garçons à ce programme (148). Cette étude a inclus toutes les pathologies liées au HPV dans leur analyse et a démontré que la vaccination des garçons peut être rentable, mais lorsque les auteurs ont limité le nombre de pathologies au cancer du col utérin, aux verrues génitales et à la néoplasie cervicale interstitielle, les résultats étaient encore favorables lorsque la couverture vaccinale des filles était faible (56 789 \$ par QALY, avec une couverture vaccinale de 20%). Cette étude suppose que le vaccin ait une durée de protection pour la vie entière, ce qui n'a pas été démontré dans des essais cliniques, et les auteurs n'ont pas réduit la durée de protection dans une analyse de sensibilité pour contester cette hypothèse. Il est donc difficile de généraliser les résultats à la situation en France.

Résumé des modèles d'efficience

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

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

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

quées dans l'AMM, comme le démontrent certains modèles (148, 159). Il est encourageant de constater que ces modèles ont également estimé le rapport coût-efficacité d'un schéma de vaccination à trois doses, ce qui signifie qu'un schéma à deux doses à moindre coût serait plus coût-efficace. L'impact qu'aurait une durée de protection plus courte sur les résultats de ces modèles n'est toutefois pas encore clair.

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

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

MSD, le fabricant de GARDASIL-9® et GARDASIL®, a soumis un modèle d'efficience à la CEESP, indiquant que la vaccination des garçons et filles en France serait coût-efficace.

En supposant que la couverture vaccinale des filles reste faible et que la couverture vaccinale des garçons serait similaire, le programme de vaccination a été jugé rentable avec un RDCR de 24 763 € par QALY, seules les pathologies incluses chez l'AMM étant examinées dans l'analyse.

Ce modèle n'a pas encore été validé par la CEESP et il est donc difficile de déterminer si les conclusions du modèle sont valides.

► La vaccination des HSH

Une revue systématique publiée en 2018 a trouvé quatre modèles d'efficience de la vaccination contre le HPV chez les HSH, qui ont comparé les coûts et les bénéfices de la vaccination contre aucune vaccination (167) (Tableau 26). Le RDCR pour chaque étude se situait entre 15 000 \$ et 43 000 \$ par QALY, ce qui signifie que la vaccination de cette cohorte avec le vaccin quadrivalent était coût-efficace. Le rapport coût-efficacité de ce programme de vaccination dépend d'une couverture vaccinale élevée (au moins 55 % à 80 %), d'une bonne efficacité vaccinale (50 % à 90 %), d'un faible prix (180 \$ à 360 \$ au total pour les trois doses) et d'un horizon à long terme des coûts et avantages (100 ans à vie entière).

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

Étude	Pays	RDCR par QALY
Kim 2010 (168)	États-Unis	Vaccination de l'âge de 12 ans : 15 207 \$ Vaccination de l'âge de 20 ans : 17 850 \$ - 35 740 \$ Vaccination de l'âge de 26 ans : 19 160 \$ - 37 830 \$
Deshmukh et al. 2014 (169)	États-Unis	27 436 \$ - 30 867 \$
Deshmukh et al. 2015 (170)	États-Unis	Réduction des coûts
Lin et al. 2016 (171)	Royaume-Uni	96,50 £ par dose : 32 800 £ 48 £ par dose : 14 000 £

Une étude a estimé le rapport coût-efficacité de la vaccination des jeunes HSH (garçons et hommes âgés de 15 à 25 ans) avec ou sans vaccination des garçons âgés de moins de 15 ans en Australie (172). Compte tenu de la réduction du fardeau des verrues génitales et du cancer de l'anus, la vaccination de la HSH a toujours été coût-efficace, et l'a été encore plus lorsque les jeunes garçons étaient vaccinés : le RDCR maximal pour la seule vaccination contre la HSH était de 11472 \$ par QALY, et ce rapport coût-efficacité a diminué à 6788 \$ par QALY quand les jeunes garçons âgés de moins de 15 ans ont aussi reçu le vaccin.

► Conclusions des études médico-économiques

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

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

Les modèles d'efficacité de la STIKO (30) et du JCVI (152) ont tous deux utilisé un plus grand nombre de pathologies liées au HPV que celles pour lesquelles le vaccin est indiqué. On peut donc soutenir que l'exclusion de certaines de ces pathologies du modèle rendrait la vaccination des garçons moins coût-efficace, mais qu'il n'est pas possible d'estimer l'impact sur le RDCR. Le modèle d'efficience du JCVI fournit des complications supplémentaires pour la comparaison avec la situation française en raison du scénario de comparaison choisi (vaccination des garçons ou pas de vaccination contre le HPV) et du faible coût du vaccin pour lequel le vaccin serait coût-efficace.

Le modèle d'efficience le plus pertinent pour la situation française, tiré de l'analyse documentaire effectuée par Ng et al. est celui de Chesson *et al.* des États-Unis (148), en raison de la faible couverture vaccinale supposée. Cette analyse a supposé que la durée de la protection était la vie entière, ce qui n'a pas été démontré dans les essais cliniques. Ils n'ont pas contesté cette hypothèse dans une analyse de sensibilité, ce qui rend difficile la généralisation de ces résultats à la situation actuelle en France. Nonobstant les hypothèses formulées par les auteurs de cette étude au sujet de la durée de la protection, une comparaison directe des coût/bénéfices de la vaccination des garçons et des filles par rapport à une couverture vaccinale accrue chez les filles a révélé que le programme universel était moins coût-efficace que la vaccination ciblée de filles en nombre accru. Une étude menée en Nouvelle-Zélande (149) avec une couverture vaccinale de 47 % chez les filles a rapporté le même résultat dans une comparaison directe.

En synthèse

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

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

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

Les comparaisons des coût/bénéfices de l'augmentation de la couverture vaccinale des filles par rapport à celle des garçons et des filles, compte tenu de la faible couver-

ture vaccinale actuelle, ont montré que l'augmentation de la couverture vaccinale chez les filles est plus coût-efficace.

3.6 Données d'acceptabilité et barrières à la vaccination HPV

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

En 2016, concernant l'acceptabilité de la vaccination contre les HPV chez le garçon, le Haut Conseil de la santé publique (1) faisait état de nombreuses études dans les pays qui avaient mis en place cette vaccination, essentiellement menées aux Etats-Unis. L'acceptabilité de la vaccination apparaissait très variable selon les études et plus faible pour la vaccination des garçons que pour celle des filles (173).

Le HCSP précisait que les professionnels de santé étaient convaincus du bien-fondé de la vaccination des garçons (174) mais qu'ils ne la proposaient pas forcément, du fait d'une présomption de non-acceptation de la part des familles (175).

Pour les adolescents et leurs familles, l'insuffisance de connaissance vis-à-vis de la maladie, du risque et d'informations sur le vaccin figuraient parmi les principaux obstacles à la décision de se faire vacciner ou de faire vacciner son fils. Une meilleure information apparaissait donc nécessaire (176-180)

Le risque que le vaccin provoque une désinhibition sexuelle chez les vaccinés ne semblait pas constituer un obstacle à la vaccination (181). La protection du partenaire sexuel apparaît un élément important pour améliorer l'acceptabilité de la vaccination des garçons, du moins chez les parents (182-184) car cette préoccupation ne se retrouve pas chez les intéressés (173, 185).

A partir d'une revue de la littérature menée en 2013; sur les 301 études identifiées, 29 ont fait l'objet d'une méta-analyse (186). Cette méta-analyse indiquait chez les hommes une acceptabilité modérée de la vaccination contre les HPV de l'ordre de 50,4 %

Les facteurs associés à l'acceptabilité ont été analysés à partir de 16 études (5 048 participants) :

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

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

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

A partir d'une revue systématique de la littérature réalisée en 2013 (187), 16 études ont été identifiées majoritairement en Amérique du Nord et incluant 5 185 HSH âgés de plus de 26 ans. Pour les auteurs, les messages clés de ces études sont les suivants :

- la connaissance des HSH sur la responsabilité des virus HPV dans la genèse des cancers anaux et ORL est faible ;

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

Par ailleurs, selon deux études l'une réalisée à Vancouver (188) et l'autre réalisée en Australie (189), le délai entre la révélation de leur homosexualité à un professionnel de santé et le premier rapport sexuel est de plusieurs années et varie considérablement, il était de six ans (2-14 ans) dans la première et de trois ans (1-8 ans) par rapport au début de leur sexualité homosexuelle.

3.6.2 Nouvelles données disponibles

► Chez les garçons

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

Selon une revue systématique menée jusqu'en 2015 (190), à partir des 22 études retenues essentiellement menées aux Etats-Unis (n=5) et en Europe (n=7), les connaissances de l'HPV chez les garçons et ou de la vaccination contre les HPV sont généralement faibles à modestes : 5–65% des jeunes garçons interrogés ont entendu parlé des HPV et 1–45% ont entendu parlé de la vaccination HPV et ce quel que soit le programme de vaccination mis en place dans les pays étudiés. Ces connaissances sont significativement plus faibles que celles rapportées chez les jeunes filles ou équivalentes à celles rapportées chez les jeunes filles non vaccinées.

Au total, 13 de ces études rapportent l'acceptabilité de la vaccination chez les garçons. Aux Etats-Unis où la vaccination est recommandée chez les adolescents masculins, l'acceptabilité de la vaccination variait de 30 (191) à 65% (192) pour un taux de couverture des garçons rapporté à la date de l'étude de 11,5 %. En Europe, cette acceptabilité variait de 40 % à 75 %. Dans cette revue, les auteurs ne retrouvent pas d'association positive entre le niveau de connaissance et l'acceptabilité de la vaccination, un niveau de connaissance plus élevé n'étant pas toujours prédictif d'une acceptabilité de la vaccination. Les auteurs notent toutefois la difficulté d'analyser ces données par manque de définition universelle de l'acceptabilité de la vaccination.

Dans une revue systématique qualitative menée jusqu'en janvier 2017 (193), à partir de 15 études retenues essentiellement menées aux Etats-Unis (n=12), les auteurs identifient plusieurs niveaux de facteurs qui influencent l'acceptabilité de la vaccination contre les HPV et la prise de décision des garçons adolescents et de leur parents : 1) des facteurs individuels tels que les croyances autour de la sexualité de l'enfant, le bénéfice perçu du vaccin chez les garçons, le niveau de connaissance sur HPV ou le vaccin ou encore la crainte des événements indésirables, l'altruisme, le regret anticipé de ne pas avoir fait vacciné son enfant 2) des facteurs interpersonnels tels que les relations clés entre les parents, leur garçon et leur médecin, 3) des facteurs communautaires ou sociétaux tels que les normes culturelles, de genre, le devoir des parents de protéger leur enfant, la stigmatisation, l'équité en santé et 4) des facteurs systémiques comme l'accès au vaccin, la disponibilité d'information sur les vaccins HPV. Les parents acceptent la notion de sexualité chez leurs garçons et le besoin d'être vacciné, motivés par leur souhait de protéger au mieux leur enfant des infections à HPV et des cancers et valorisent les discussions avec leur médecin et la recommandation de la part de ceux-ci. L'acceptabilité est cependant entachée par la faible connaissance sur les vaccins, les bénéfices de la vaccination perçus comme limités chez les garçons, le manque de discussion initiée par leur médecin, les coûts des vaccins à la charge des parents, les doses multiples et des messages différemment perçus sur les vaccins. Dans cette revue, les auteurs considèrent que pour supporter la vaccination des garçons, il est néces-

saire de fournir des informations claires et non ambiguës sur les vaccins à savoir à qui ils sont destinés, dans quel objectif, quand ils sont proposés par le biais d'une proposition plus fréquente de vaccination par les médecins et par des campagnes de santé publique ciblée.

Une étude américaine menée en 2013 a évalué les connaissances et les attitudes relatives aux maladies liées au HPV et à la vaccination, les intentions vaccinales et les raisons du retard de la vaccination ou de la non-vaccination auprès de parents de garçons et de filles 13-17 ans dans 50 États des États-Unis, dans le district de Columbia et dans certaines zones locales (194). Les garçons adolescents étaient significativement plus susceptibles que les filles de ne pas avoir été vaccinés contre le VPH (65,4 % vs 42,7 %) et significativement moins susceptibles d'avoir été entièrement vaccinés (13,9 % vs 37,6 %). Les parents de filles déclaraient plus fréquemment que les parents de garçons avoir été informés de la recommandation vaccinale par un professionnel de santé (65,0 % vs 42,1 %).

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

Parmi ceux qui n'ont pas l'intention de faire vacciner, les principales raisons les plus souvent citées par les parents des garçons étaient l'absence de recommandation par un professionnel (22,8 %) et l'inutilité du vaccin (17,9 %) alors que les raisons les plus souvent citées par les parents des filles étaient le manque de connaissances sur le vaccin contre les HPV (15,6 %) et l'inutilité du vaccin (14,8 %). Les parents de filles étaient plus susceptibles que les parents de garçons de signaler des problèmes liés à la sécurité des vaccins (14,2 % vs 6,9 %, respectivement, $p < 0,005$) ou d'évoquer le manque d'activité sexuelle de l'adolescent comme motifs de non-vaccination (11,3 % vs 7,7 %, $p = 0,01$).

Une étude américaine menée en 2015 a évalué le taux de couverture vaccinale et les facteurs prédictifs de vaccination auprès de 2516 hommes de 18 à 26 ans à l'université dans la zone du centre ouest des États-Unis (195). Le taux de couverture était de 44,2 chez les 18-20 ans et de 33,9 % chez les 21-26 ans. Les facteurs qui influencent le fait d'avoir été vaccinés parmi ces hommes sont l'âge, le fait d'avoir un parent avec un niveau de diplôme élevé, le fait d'avoir débuté une activité sexuelle, et le fait d'avoir été inscrit dans une institution (lycée) privée.

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

Dans une étude suédoise, 37% des hommes de 18 à 30 ans sont prêts à se faire vacciner si la vaccination est gratuite (196).

En Angleterre, 49% sont incertains et 10% refusent catégoriquement la vaccination (197).

► Chez les HSH

Dans une étude évaluant l'acceptabilité du vaccin contre le HPV chez les hommes hétérosexuels, homosexuels et bisexuels, il a été mis en évidence une plus grande perception des maladies liées à HPV chez les hommes homosexuels et bisexuels, avec une acceptabilité du vaccin 73 % vs 37 % chez les hommes hétérosexuels (198).

Dans une étude américaine menée auprès de 336 HSH âgés de 18 à 26 ans recrutés à partir de sites de rencontres, 21 % déclaraient avoir reçu au moins une dose de vaccine (185). Le fait d'avoir une recommandation de vaccination par son médecin est le facteur le plus important associé à la vaccination de telle sorte que les HSH qui ont eu une recommandation par leur médecin ont 40 fois plus de chance d'être vaccinés (OR= 42,23 [IC 95% : 14,9 – 119, 68], $p < 0,001$). Les facteurs conduisant à une recommandation de la part de son médecin sont l'identité sexuelle, les origines ethniques, un sexe anal sans protection dans les 6 derniers mois (OR= 1,93 [IC 95% : 1,00 – 3,73], $p < 0,001$), et le statut HIV + (OR=

3,34 [IC 95% : 1,30 – 8,56], $p < 0,001$). Parmi les HSH non vaccinés et n'ayant pas l'intention de l'être, les principales barrières identifiées sont l'absence de recommandation par son médecin, le manque de connaissances sur les HPV ou le vaccin, le fait que leur médecin ne connaisse pas leur identité sexuelle, le fait de ne pas se sentir à risque d'infection, et le fait d'avoir des questionnements autour de la sécurité du vaccin.

Dans une étude italienne menée auprès d'un échantillon de 1000 lesbiennes, hommes gay et hommes et femmes bisexuelles ayant accepté de participer (taux de participation de 86,8%) (199), 60,6 % des personnes interrogées avaient déjà entendu parler de l'infection par les HPV et 42,1 % du vaccin contre les HPV. La connaissance de l'infection était plus marquée chez les femmes (OR=2,32 [IC 95 % 1,42 - 4,84]), les individus membres d'une association homosexuelle (OR=2,5 [IC 95 % 1,68 - 3,73]), chez les individus ayant débuté plus jeune leur première expérience sexuelle (OR=0,9 [IC 95 % 0,85 – 0,96]), chez ceux ayant reçu une information par leur médecin (OR=12,32 [IC 95 % 5,85 - 25,94]) et chez ceux rapportant l'absence de besoin d'information sur les HPV (OR=0,34 [IC 95 % 0,23 – 0,52]). Seuls 1,7 % des individus étaient immunisés (17/1000 dont seulement 3 hommes) et 73,3 % déclaraient avoir l'intention de se faire vacciner. Les principaux facteurs associés à l'intention vaccinale étaient le fait d'être un homme gay (OR=1,64 [IC 95 % 1,03 – 2,62]), la perception que le vaccin est utile (OR=1,47 [IC 95 % 1,36 – 1,6]), d'être à risque élevé de contracter l'infection (OR=1,12 [IC 95 % 1,01 – 1,24]) et d'être à risque de développer des cancers du col, anal et oro-pharyngés (OR=1,12 [IC 95 % 1,01 – 1,24]). Un peu tous les participants déclaraient avoir déjà débuté leur vie sexuelle et l'âge moyen de leur première expérience rapporté était de 15,7 ans.

En France

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

Dans une étude observationnelle réalisée en Lorraine en 2013 auprès de 328 lycéens masculins âgés de 16 à 18 ans (200), 61% des adolescents pensaient que la vaccination contre les HPV concernaient exclusivement les filles. Une proportion importante des adolescents sont indécis (41 %), 34,4 % acceptent la vaccination et peu refusent catégoriquement (24 %) Dans cette étude, les auteurs précisent qu'aucun lien significatif n'a été retrouvé entre les critères démographiques, la sensibilisation au HPV et son vaccin et l'acceptabilité de la vaccination. Le fait d'avoir une sœur déjà vaccinée contre les HPV ne donnait pas de différence dans l'intention de se faire vacciner. La perception d'être une personne à risque d'infection par le papillomavirus est le motif principal d'acceptation du vaccin dans cette étude. L'absence de confiance dans les nouveaux vaccins et l'absence d'information fournie par le médecin constituent les deux principaux motifs de refus ou d'hésitation à la vaccination contre les HPV.

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

Dans un travail de thèse, Anita Meireles a évalué l'acceptabilité du vaccin contre les papillomavirus auprès de collégiens et lycéens de sexe masculin de Loire-Atlantique (201).

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

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

Près de 61 % des enfants étaient favorables à la vaccination contre les HPV chez les jeunes filles et près de 60% des enfants seraient favorables à la vaccination contre le HPV chez les

garçons, 37,2% étaient indécis. Cinquante-trois enfants (53/145 soit 36,6%) souhaiteraient se faire vacciner contre le HPV. Plus de 50% étaient indécis.

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

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

Dans un travail de thèse, Antoine Grégoire a, quant à lui, évalué l'acceptabilité du vaccin contre les papillomavirus auprès des parents de ces mêmes collégiens et lycéens de Loire-Atlantique (202).

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

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

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

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

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

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

► Chez les médecins généralistes

Plusieurs études ont montré le rôle primordial des médecins dans l'acceptabilité vaccinale, y compris en France (203, 204).

Les mères, qui prennent souvent la décision de vaccination pour leur fille, font souvent confiance en leur médecin et considère qu'il apporte une source fiable d'information sur le vaccin (203). Mais des barrières à la vaccination contre les HPV existent parmi les médecins généralistes (205, 206), incluant notamment un manque de connaissance sur les maladies potentiellement associées aux HPV et un frein à parler de sexualité avec la population ciblée par la vaccination (207-209). Les doutes sur l'utilité du vaccin varient selon les études de 22 % à 37 % parmi les médecins généralistes (210, 211).

Les professionnels de santé sont persuadés de l'intérêt de la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons, d'autant plus s'ils vaccinent déjà les jeunes femmes (174).

Malgré cela, beaucoup restent réticents quant à proposer la vaccination aux garçons, du fait d'une présomption de non acceptation de la part des familles (175).

En France

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

Ainsi, en 2014, Collange et al ont mené une enquête observationnelle transversale auprès de 1712 médecins généralistes issu d'un panel national de médecins généralistes en secteur libéral sélectionnés au hasard en France (taux de réponse : 92,4 %) (212). Au total, 72,4 % des répondants déclaraient recommander fréquemment la vaccination contre les HPV (toujours: 45,6 % et souvent : 26,8 %), 17,1 % la recommandent parfois et 10,5 % des médecins ne la recommandaient jamais. La plupart des médecins (88,6 %) déclaraient ne pas avoir de difficulté à parler sexualité avec les jeunes filles durant les consultations, mais 26,9 % considéraient que la présence des parents était problématique. Bien que le pourcentage de médecins généralistes qui considèrent que le vaccin contre les HPV est probablement relié à la survenue de sclérose en plaques soit faible (4,8 %), 60,5 % considéraient qu'il n'y avait pas suffisamment de recul disponible sur les risques associés et 23,5 % déclaraient des doutes sur son efficacité.

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

Contrairement aux résultats des études menées aux Etats-Unis chez les médecins généralistes (213-215), parler sexualité avec des adolescentes n'a pas été associé dans cette étude avec une recommandation irrégulière de la vaccination contre les HPV. De même, la présence des parents durant la consultation, identifiée comme un problème dans des études qualitatives menées dans divers pays (208, 215), n'a pas été associée avec une recommandation irrégulière de la vaccination par les médecins généralistes. Ces résultats suggèrent ainsi, que les déterminants de l'hésitation vaccinale varient selon le contexte et, en particulier, selon les contextes culturels et religieux.

Dans une thèse de 2014, Gontier C. a évalué l'acceptabilité des médecins généralistes à proposer la vaccination anti-HPV aux hommes (216). Au total, 258 médecins généralistes exerçant en Charente-Maritime ont été recrutés par questionnaire pour étudier l'information reçue, les pratiques chez les filles, l'acceptabilité, les freins et les motivations chez les garçons. Le taux de réponse était de 42,3 %. Parmi les médecins interrogés, 94,9 % se sentaient concernés par cette vaccination, 10,2 % avouaient ne pas être suffisamment informés. L'information était essentiellement reçue par la littérature médicale et les formations médicales continues. Au total, 90,3 % des médecins étaient favorables à une vaccination chez les filles et 19,1 % n'avaient aucune réserve. Seuls 38,4 % avaient été le témoin d'effets secondaires. Dans cette étude, 87,3 % des médecins étaient prêts à vacciner les hommes. La principale réserve émise était l'absence de recul sur cette vaccination récente. Le principal critère associé à l'acceptabilité chez les médecins était la promotion de l'immunité de groupe. Il serait acceptable pour les médecins généralistes interrogés de proposer une vaccination anti-HPV aux hommes, si elle est intégrée au calendrier vaccinal.

► Chez les parents

Plusieurs revues systématiques ont évalué les connaissances, attitudes et croyances des parents concernant la vaccination contre les HPV notamment chez les filles (205, 217-219).

Dans une revue systématique internationale publiée en 2013 et portant sur 28 études qualitatives et 44 enquêtes collectées de 2004 à août 2011 (220), les obstacles à la vaccination HPV étaient pour 55 % des parents, le manque d'information sur la vaccination HPV et les vaccins et leur sécurité, l'incompréhension des parents sur l'indication à vacciner des jeunes filles pré-pubertaires avant le début de l'activité sexuelle pour 9 à 25 % des parents interrogés et donc la crainte que le vaccin ne soit plus efficace au moment de la vie sexuelle des jeunes filles. Les autres points qui participaient à l'hésitation vaccinale des parents étaient une faible perception du risque d'infection par HPV, le fait que la vaccination HPV ne pouvait se substituer au dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (220).

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats sont également partagés en ce qui concerne la question du coût de la vaccination, avec certaines études identifiant le coût comme une barrière et une autre ne l'indiquant pas. Une étude portant chez femmes migrantes, avec de faible revenu, sans assurance

privée ou d'origine ethnique minoritaire montre que la recherche d'une clinique prenant en charge la vaccination crée une barrière supplémentaire.

Une revue s'est particulièrement intéressée à l'acceptabilité des parents pour la vaccination contre les HPV chez les garçons. Selon la revue systématique de la littérature de Radisic et al menée jusqu'en juillet 2015 (221), à partir de 18 études retenues essentiellement menées aux Etats-Unis (n=12) et en Europe (n=4), l'acceptabilité des parents a été principalement influencée par : le risque perçu de contracter l'infection par les HPV chez leurs fils, les bénéfices du vaccin en termes de prévention du cancer ou des autres maladies liées aux HPV de leurs fils mais aussi de leurs futures partenaires. Parmi les actions d'amélioration, l'existence de recommandations à ce sujet des professionnels de santé / autorités de santé est associée à l'acceptabilité des parents. La crainte des effets secondaires et les doutes quant à l'efficacité du vaccin, ainsi que les coûts associés et le manque de rendez-vous médicaux récents, étaient retrouvées comme les principales barrières à la vaccination contre les HPV. D'autres facteurs tels que les connaissances sur les maladies associées aux HPV et l'existence d'un vaccin, les caractéristiques de la famille (âge, origine, antécédents de cancers liés aux HPV dans la famille), la qualité du dialogue parents-enfants et les valeurs égalitaires (vaccination non genrée, partage des responsabilités) et la crainte de modifier l'activité sexuelle des garçons, apparaissaient comme des critères importants pour décider s'il fallait vacciner les garçons.

A ce sujet, une étude américaine a évalué le lien possible entre la vaccination et les comportements sexuels (222). Dans cette cohorte de 241 hommes et femmes de plus de 18 ans recrutés à l'université, le statut vaccinal n'était pas significativement associé à une augmentation de la probabilité de débiter une activité sexuelle (OR = 0,80 [IC 95 % : 0,41 – 1,58], p=0,52), ni à un début plus précoce de l'activité sexuelle (HR = 1,27 [IC 95 % : 0,86 – 1,87], p=0,23). La vaccination n'était pas non plus associée à une augmentation du nombre de partenaires sexuels (par année sexuellement active, IRR =0,81 [IC 95 % : 0,65 – 1,00], p=0,06).

En 2015, une étude pan-européenne financée par l'industrie pharmaceutique rapportait une acceptabilité parentale pour la vaccination papillomavirus chez leur garçon chez environ 3 parents sur 4 selon les pays interrogés (70% pour l'Italie, 72% pour l'Allemagne et 75% pour le Royaume-Uni) à l'exception de la France où l'acceptabilité était moindre (49%) (223). En France, 34% des parents refusaient la vaccination et la proportion d'incertains était de 17%.

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

En Allemagne et en Italie, d'autres facteurs comme l'égalité des droits en matière de vaccination contre les HPV étaient principalement avancés (52 et 65 %, respectivement), ou le partage de responsabilité dans la prévention des IST étaient plus souvent cités comme des facteurs favorables (44/53 %) qu'au Royaume-Uni et en France.

L'étude italienne de Tisi et al (179), réalisée auprès de parents de garçons âgés de 11 à 15 ans, indiquait que la principale source de motivation pour faire vacciner leur enfant (92%) était la prévention de la maladie, cancéreuse ou non, liée à l'infection à HPV (161 questionnaires complétés sur 1072 envoyés, taux de réponse moyen de 15%).

Au Royaume-Uni, une enquête sur la connaissance des parents sur les HPV et le vaccin a été menée avant le changement de recommandation de vaccination chez les garçons auprès de 186 parents de garçons âgés de 11 à 18 ans en école secondaire (224). Seulement la moitié des parents (53,2 %) avaient entendu parler des infections à HPV avant l'enquête (63,6 % chez ceux ayant une fille et un garçon, et 36,4 % chez ceux ayant uniquement un garçon, p=0,008). Pour ceux qui en avaient entendu parler, la connaissance sur les conséquences des infections HPV chez les garçons étaient moins connues que chez les filles. La moitié (54,8 %) avait déjà entendu parler de la vaccination contre les HPV (61,8 % chez

ceux ayant une fille et un garçon, et 46,3 % chez ceux ayant uniquement un garçon, $p=0,008$).

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

En Suède, une enquête qualitative d'acceptabilité a été menée auprès de 42 parents s'étant vu proposer une vaccination pour leur fille dans le cadre du programme national de vaccination en milieu scolaire a retrouvé des positions différentes sur la vaccination des garçons (225). Certains parents considérant que le risque associé aux HPV est plus faible chez les garçons que chez les filles, que le vaccin ne protège que des cancers féminins et ne voient donc pas de raison de les faire vacciner tandis que d'autres préfèrent une vaccination non genrée pour des raisons d'égalité en santé.

Plusieurs études (179, 184, 223-225) soulignent donc que l'insuffisance de connaissances vis-à-vis de la maladie, des risques de l'infection à HPV et du vaccin étaient des obstacles à la décision de se faire vacciner ou de faire vacciner son garçon. D'où l'importance et l'intérêt d'une meilleure information délivrée par les professionnels de santé.

En France

Selon les données du Baromètre Santé 2016 (226) avec un focus particulier sur vaccination réalisé sur un échantillon national représentatif de la population française âgée de 15 à 75 ans, seuls 16,9 % des parents de jeunes filles âgées de 11-15 ans ($n = 959$) avaient vaccinés leur fille. Au total, 61,9 % d'entre eux considéraient que la balance bénéfice-risque de cette vaccination était défavorable ou incertaine.

Dans l'étude de Verrier et al (227), 960 jeunes femmes de 15 à 25 ans et 1 491 parents de filles de 11 à 19 ans ont été interrogés par téléphone entre janvier et août 2016 sur leur perception de la maladie (gravité, fréquence) et son vaccin (efficacité, effets secondaires graves) permettant d'explorer l'association de ces perceptions avec le statut vaccinal déclaré. En 2016, 92,8 % des parents et 95,0 % des jeunes femmes ayant entendu parler du vaccin anti-HPV considéraient l'infection HPV comme grave, 62,3 % et 68,9 % respectivement comme fréquente. Le vaccin était jugé efficace par 69,4 % des parents et 76,2 % des jeunes femmes. Près de la moitié (54,0 % dans les deux populations) pensait qu'il pouvait provoquer des effets secondaires graves.

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

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

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

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

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

Dans un travail de thèse, Alice Huchet, dans une étude qualitative, a étudié les différents motifs de refus de la vaccination contre les HPV et les idées reçues de 16 parents de jeunes filles âgées de 11 à 19 ans en Haute Normandie interrogés par le biais d'entretiens semi-dirigés (228). L'efficacité du vaccin anti-HPV est remise en cause par de nombreux parents (protection partielle des souches d'HPV, durée de protection, risque de développer des résistances,...). Les autres arguments en défaveur de cette vaccination sont la poursuite de la surveillance par le frottis du col utérin malgré la vaccination, l'efficacité et la sécurité du dépistage, la guérison spontanée de la plupart des femmes en contact avec ce virus et la rémission des lésions précancéreuses après conisation. Pour la majorité des parents, la présence d'un adjuvant tel que l'aluminium est un frein à la vaccination contre le cancer du col de l'utérus. Le manque de recul vis-à-vis des effets secondaires est l'un des principaux motifs ayant conduit à la non vaccination des jeunes filles ou encore la connaissance d'effets secondaires graves survenus dans leur entourage ou véhiculés par les médias. L'âge de la vaccination interpelle les parents qui considèrent que leurs filles sont trop jeunes pour avoir une vie sexuelle et craignent une déresponsabilisation des jeunes filles et une augmentation de la prise de risque (multiplication des partenaires sexuels, baisse de l'utilisation des préservatifs, diminution des dépistages par frottis du col utérin). Enfin, l'attitude des professionnels de santé hésitants ou suspicieux envers cette vaccination est également rapportée comme motif de non-vaccination.

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

Une étude observationnelle française réalisée en Basse Normandie auprès de parents d'élèves en classe de 6^{ème} âgés de 10 à 12 ans au cours de l'année scolaire 2015-2016 a permis d'évaluer les connaissances des parents et les intentions de vaccination avant la réalisation d'une campagne de sensibilisation à la vaccination contre les HPV (229). Au total, 1155 questionnaires ont été recueillis, 91,0 % (523 / 575) des collégiennes n'étaient pas vaccinées et leur parent ne savaient pas s'ils avaient l'intention de les faire vacciner dans 48,4% des cas (251/519). Dans cette étude, il existait un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin contre les HPV et les intentions vaccinales ($p < 0,0001$). Les principaux freins à la vaccination chez les parents déclarant ne pas avoir l'intention de faire vacciner leur fille étaient la peur des effets secondaires (93 / 151 soit 61,6 %) et le manque d'information (58 / 151 soit 38,4%). Par ailleurs, un lien significatif a été retrouvé entre le fait d'avoir vacciné sa fille et une intention vaccinale concernant les garçons ($p < 0,001$). Les parents ayant déjà l'intention de faire vacciner leur fille seraient significativement plus enclins à envisager une vaccination de leur fils contre les HPV ($p < 0,001$): 78,6% (92 / 117) des parents ayant l'intention de faire vacciner leur fille, feraient ainsi vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons. Les parents n'ayant pas l'intention de faire vacciner leur fille ou hésitants encore conserveraient la même attitude vis-à-vis de la vaccination de leur fils: 87,0 % (114 / 131) des parents n'ayant pas l'intention de faire vacciner leur fille n'auraient pas non plus l'intention de faire vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons et 80,5 % (198 / 246) des parents hésitants à faire vacciner leur fille hésiteraient également pour la vaccination de leur fils.

Après avoir mené une campagne de sensibilisation auprès des collégiens bas-normand et de leurs parents consistant en la distribution d'une brochure de l'Inpes aux élèves à destination de leurs parents et d'une information orale des collégiens en milieu scolaire les intentions vaccinales des parents étaient interrogées entre mai et juin 2016 (230). Dans cette seconde phase de l'étude, 1428 questionnaires ont été distribués et 864 (60,5%) recueillis. 85,9 % (377 / 439) des collégiennes n'étaient pas vaccinées et leur parent ne savaient pas s'ils avaient l'intention de les faire vacciner dans 42,7% des cas (161/377). A nouveau, un lien significatif entre la connaissance de l'existence du vaccin contre les HPV et les intentions vaccinales ($p < 0,0001$) a été retrouvé. Le principal frein à la vaccination chez les parents déclarant ne pas avoir l'intention de faire vacciner leur fille était toujours la peur des effets secondaires (81 / 137 soit 59,1 %). Par ailleurs, le même lien significatif a été retrouvé

entre le fait d'avoir vacciné sa fille et une intention vaccinale concernant les garçons. Les parents ayant déjà fait vacciner leur fille seraient significativement plus enclins à envisager une vaccination de leur fils contre les HPV ($p < 0,001$): 91,1 % (41 / 45) des parents ayant fait vacciner leur fille, feraient ainsi vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons. Les parents n'ayant pas fait vacciner leur fille ont une attitude plus hésitante vis-à-vis de la vaccination de leur fils: 39,5 % (149 / 377) des parents n'ayant pas fait vacciner leur fille ne savent pas s'il ferait vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons et 33,4 % (126 / 377) adopterait la même attitude pour la vaccination de leur fils. Sur les 341 questionnaires pour lesquels une information était disponible avant et après intervention, le pourcentage de filles vaccinées était significativement plus élevé après intervention: 10,9% (37 / 341) versus 3,2% (11 / 341) ($p < 0,001$). Les intentions vaccinales en faveur de la vaccination des garçons ont également légèrement progressé après intervention: 40,9 % ($n = 118 / 289$) versus 35,0 % (101 / 289).

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

Dans un travail de thèse, Clémentine Moisset présente les principaux résultats (231). Sur les 450 questionnaires envoyés, 177 ont pu être analysés (39,3 %). Au total, 41 % [IC 95 % : 32,6 - 49,5] des parents accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus, 12 % [IC 95 % : 6,4 - 17,5] refuseraient et 47% [IC 95 % : 38,4 - 55,5] étaient indécis.

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

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

Le laboratoire MSD a déposé auprès de la HAS les résultats d'une enquête sur l'acceptabilité de la vaccination réalisée par l'IPSOS en 2012 à la demande du laboratoire auprès des jeunes hommes, leurs mères et les professionnels de santé afin d'évaluer le niveau d'intérêt pour la vaccination HPV chez les garçons. Selon le laboratoire, cette étude avait montré une acceptabilité modérée de l'utilité de la vaccination HPV chez les garçons, et beaucoup moins que dans d'autres pays¹.

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

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

¹ Dossier CTV déposé par le laboratoire MSD. Juillet 2018. Annexe 18 Ifop pour MSD - Acceptabilité de la Vaccination HPV chez les Garçons -Rapport quantitatif - 22 mai 2018.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enfin, dans le cadre de l'élaboration de la présente recommandation, la HAS et l'INCa ont conjointement mené en partenariat avec l'Institut BVA une enquête réalisée par Internet du 20 juin au 12 juillet 2019 (232) auprès de deux échantillons : médecins généralistes et de parents d'une fille de 11 à 19 ans et/ou un garçon de 11 à 14 ans (Données non publiées). Les objectifs de cette enquête étaient les suivants :

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

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

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

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

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

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

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

- Concernant la vaccination contre les HPV en général :

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

Parmi les 300 médecins interrogés, 77% ont déjà entendu parler de débats ou de questionnement autour de la vaccination contre les HPV et 48% des 2002 parents interrogés. Chez ces derniers (soit 958 parents), ces débats portaient principalement sur les effets secondaires ou risques du vaccin (dans 43% des cas) ou sur l'efficacité du vaccin ou l'inutilité du vaccin (dans 14% des cas). Les mêmes motifs de débats autour de la vaccination étaient rapportés chez les 230 médecins en ayant entendu parler à savoir : les interrogations concernant les effets secondaires ou risques du vaccin (malaises, douleurs, fatigue, provoque des maladies...) (dans 63% des cas) et sur les interrogations concernant l'efficacité, utilité du vaccin (ne lutte pas contre tous les HPV, couverture insuffisante) dans 21% des cas.

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

- Concernant la vaccination contre les HPV chez les filles :

Parmi les parents ayant au moins une fille de 11 à 19 ans dans leur foyer, 58 % déclaraient que leur filles n'étaient pas vaccinées (sur un total de 1741 filles), 33% vaccinées et 9% ne connaissaient pas leur statut. Parmi les principaux motifs de non vaccination (sur les 1003 jeunes filles non vaccinées), 44 % des parents rapportaient des craintes concernant les effets secondaires du vaccin, 38% déclaraient ne pas avoir suffisamment d'informations sur ce

vaccin, 34% déclaraient que leur médecin ne me leur avait pas proposé, 24% rapportaient que cette vaccination n'était pas obligatoire et 20% considéraient que leur(s) fille(s) n'étai(en)t pas à risque concernant les infections à papillomavirus.

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

▸ Concernant la vaccination contre les HPV chez les garçons :

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

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

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

Parmi les principaux freins à la vaccination évoqués par les parents refusant la vaccination ou hésitant (soit 547), la crainte des effets secondaires qui pourraient être liés au vaccin est rapportée par la moitié des parents (57%), suivi de la crainte que la vaccination puisse inciter les adolescents à avoir des rapports sexuels plus précoces, à prendre plus de risques (23%) et enfin 18 % considèrent que le risque de contracter une maladie grave liée aux papillomavirus est moins important pour les garçons.

▸ Chez les médecins généralistes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auteur, année	Type d'étude	Population (N)	Principaux résultats
Gellenoncourt A, et al. 2014 (200)	Observationnelle monocentrique	328 lycéens masculins âgés de 16 à 18 ans	- 41% des adolescents indécis - 34,4 % acceptent la vaccination - 24 % refusent catégoriquement
Meireles. 2018 (201)	Observationnelle départementale multicentrique	145 collégiens et lycéens	53/145 (soit 36,6%) souhaiteraient se faire vacciner contre le HPV. Plus de 50% étaient indécis.
Eve S et al 2017 (229)	Observationnelle, monocentrique	1155 parents élèves de 6ème de Basse Normandie	78,6% (92 / 117) des parents ayant l'intention de faire vacciner leur fille, feraient vacciner leur fils si la vaccination était recommandée pour les garçons 87,0 % (114 / 131) des parents n'ayant pas l'intention de faire vacciner leur fille n'auraient pas non plus l'intention de faire vacciner leur fils si la vaccination était recommandé pour les garçons
Grégoire A. 2018 (202)	Observationnelle départementale multicentrique	127 parents de collégiens et lycéens	48/127 (soit 37,8 %) parents accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus. La majorité des parents (50,4%) étaient indécis.
Moisset, 2018 (231)	Observationnelle multicentrique	177 parents de garçons de 11 à 19 ans	41 % [IC 95 % : 32,6 - 49,5] des parents accepteraient de faire vacciner leur fils contre les papillomavirus 12 % [IC 95 % : 6,4 - 17,5] refuseraient 47% [IC 95 % : 38,4 - 55,5] étaient indécis.
Enquête HAS/Inca BVA (232)	Sondage internet	Echantillon représentatif des foyers ayant au moins une fille de 11 à 19 ans et/ou un garçon de 11 à 14 ans	Parmi les parents ayant au moins un garçon âgé de 11 à 14 ans, 42% seraient hésitants à faire vacciner leur(s) fils en cas de recommandation pour les garçons en France, 38% auraient l'intention de le(s) faire vacciner et 20 % refuseraient. Parmi les parents ayant au moins un garçon de 11 à 14 ans et une fille de 11 à 19 ans dans le même foyer, 72% accepterait de vacciner leur garçon, 22% hésiteraient à faire vacciner leur fils et 6% refuseraient dès lors que leur sœur est déjà vaccinée tandis qu'ils seraient 43% à hésiter, 22% à accepter et 35% à refuser si leur sœur n'était pas vaccinée ou avec un statut vaccinal.
Collange et al 2016 (212)	Observationnelle transversale nationale; multicentrique	1712 médecins généralistes	45,6 % des médecins recommandent toujours la vaccination chez les filles ; 26,8 % souvent, 17,1 % la recommandent parfois et 10,5 % des médecins ne la recommandaient jamais
Gontier C 2014 (216)	Observationnelle monocentrique	258 Médecins généralistes	87,3% des médecins étaient prêts à vacciner les hommes.
Enquête HAS/Inca BVA (232)	Sondage internet	Echantillon représentatif de 300 médecins généralistes	84% des médecins recommanderaient la vaccination chez les garçons si elle était intégrée au calendrier vaccinal, 4% ne la recommanderaient pas et 12% sont indécis.

En synthèse

Les études d'acceptabilité identifiées suggèrent que la vaccination contre les HPV des garçons est perçue plutôt favorablement par les parents, les adolescents et les jeunes adultes et très favorablement par les professionnels de santé (médecins généralistes), y compris en France, puisqu'ils la perçoivent comme le principal levier pour augmenter la couverture vaccinale. L'acceptabilité des parents pour la vaccination des garçons ne semble donc pas moins bonne que celle chez les filles toutefois, ce serait, en majorité, les parents des jeunes filles déjà vaccinées qui vaccinerait leurs garçons. De plus, les intentions vaccinales sont marquées par une forte proportion de parents indécis (42% dans l'étude HAS/INCa). Cette hésitation vaccinale apparaît associée au manque d'information à propos des HPV mais aussi à la crainte d'effets secondaires perçus comme associés à cette vaccination.

Cette hésitation vaccinale peut nuire à la mise en œuvre réelle de ces intentions de vaccination. Ainsi, convaincre les parents indécis de l'utilité et de la sécurité des vaccins constitue donc l'enjeu majeur pour la mise en œuvre de la politique vaccinale, et pourrait, à cette condition, se traduire par une augmentation de la couverture vaccinale.

Dans les pays qui ont mis en place la vaccination des garçons, la couverture vaccinale des garçons n'a jamais dépassé celle des jeunes filles (Australie, Italie, Etats-Unis) mais s'en rapproche à distance de la date de son introduction.

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

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

Ainsi par exemple, certaines études identifient et discutent le consentement parental chez les enfants et adolescents (233-236) ou encore l'obligation vaccinale (237).

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

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

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

Le STIKO aborde toutefois ces enjeux et notamment évoque le principe d'équité de genre. Il considère que la vaccination anti-HPV des garçons permet à ces derniers de se protéger au niveau individuel contre les maladies associées aux HPV ciblées par le vaccin indépendamment de la couverture vaccinale des filles. De plus, le STIKO considère que la vaccination des garçons permet de répartir de façon égalitaire la responsabilité des individus des deux sexes pour réduire le fardeau associé aux infections à papillomavirus en Allemagne. De surcroît, il considère que les HSH, population avec un risque accru d'infections par les HPV, ne sont pas protégés par le biais de l'immunité de groupe induite par la vaccination des filles dès lors que les contacts sexuels sont exclusivement ou quasi exclusivement entre hommes. La vaccination des garçons permet aux HSH, de se protéger contre les papillomavirus avant de devenir sexuellement actifs (58).

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

de protéger les populations vulnérables (en particulier les HSH qui ne bénéficient pas de l'immunité de groupe) (43).

Parmi les arguments ayant conduit à la recommandation d'une vaccination généralisée, le CSS s'appuie sur le respect du principe d'équité entre les deux sexes (33). Le KCE, dans son rapport médico-économique, souligne aux décideurs publics que la décision d'étendre le programme de vaccination aux garçons doit également tenir compte d'importantes questions d'éthique (le fardeau des maladies liées à HPV est en augmentation chez les hommes, en particulier chez les HSH et vacciner tous les garçons avant le début de leur vie sexuelle permet de les protéger tous sans discrimination et sans stigmatisation des choix sexuels), de faisabilité (impact sur l'organisation des services de santé et de l'école) et d'acceptabilité (compte-tenu de la faible couverture vaccinale des filles dans certaines régions) (32).

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

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

- Article de Zimet (227) :

En supposant une protection de la vaccination contre les cancers ano-génitaux et ORL, les arguments en faveur d'une vaccination non genrée ont été identifiées dans une revue de Zimet et al (238) : 1) le fait que la vaccination des femmes en permet pas de protéger contre les infections à HPV les hommes qui ont des relations sexuels avec les hommes, 2) le moyen le plus rapide d'atteindre la plus grande protection des femmes contre le cancer du col et ses lésions précancéreuses est de vacciner à la fois les hommes et les femmes, 3) la vaccination des hommes constitue une politique de santé publique plus équitable et qui reconnaît que les deux sexes contribue à la transmission de l'infection par les HPV, 4) la vaccination des hommes est plus acceptable que celle des femmes dans certaines cultures ou communautés, 5) les condylomes et les cancers associés aux HPV chez l'homme représentent des pathologies engendrant des coûts importants pour la collectivité et générant un fardeau émotionnel et une altération de la qualité de vie, et 6) historiquement l'implémentation de politiques vaccinales fondées sur les groupes à risque est moins efficace et conduit à une certaine confusion de la part du public.

Le principal argument en défaveur de la vaccination des hommes repose sur le rapport coût-efficacité de la vaccination des hommes tel que déterminé par les modèles médico-économiques. (238). Si différentes approches ont été utilisées pour le développement des modèles et différents modèles construits sur des hypothèses très différentes et utilisant des estimations de paramètres très larges, ont pu conduire à des résultats parfois divergents, tous concordent à la conclusion que la vaccination des hommes et des femmes est moins coût-efficace que la vaccination des femmes seules. Il a également un consensus à travers les différents modèles sur le fait que la valeur ajoutée de la vaccination des hommes augmente dès lors que la couverture vaccinale des filles diminue. C'est seulement à taux de couverture faible ou modeste des filles et à la condition de considérer l'ensemble des pathologies associées au HPV, que la vaccination des hommes peut être considérée comme coût-efficace. Ainsi, dans les pays qui n'ont pas introduit la vaccination obligatoire pour l'entrée dans l'enseignement, et où les taux de couverture sont faibles, la vaccination des hommes permet d'obtenir des bénéfices en santé à la fois chez les garçons et chez les filles. Dans les pays en voie de développement la vaccination non genrée est toutefois jugée prohibitive d'un point de vue économique et dans les pays à faible ressources, il est préférable de diriger ces ressources pour la vaccination des filles plutôt que des garçons.

Par ailleurs, l'accès au vaccin en dehors des approches de vaccination en milieu scolaire est un enjeu pour la vaccination des garçons. En effet, il apparaît que les garçons qui progressent dans l'adolescence ont un recours aux soins moins fréquent que les adolescentes

qui consultent notamment dans le cadre des besoins liées à la contraception, ce qui diminue d'autant les opportunités de vaccination. La vaccination complète des garçons par un schéma à 3 doses (c'est-à-dire nécessitant 3 visites) est donc un vrai challenge (238) .

- Navarro-Illano (239) :

Navarro-Illano et al (239) ont publié une revue synthétisant les débats éthiques associés à la mise en place d'un programme de vaccination universelle contre les papillomavirus chez les femmes (adolescentes et jeunes adultes) en Espagne en 2014. Parmi les problématiques soulevées, figuraient la question de la vaccination chez les individus abstinentes (que ce soit liée à une éducation religieuse ou simplement par choix personnel) ou encore la question du rôle que jouerait la vaccination sur le début de l'activité sexuelle avec le risque que la vaccination faciliterait le début des relations sexuelles à un âge plus précoce et augmenterait ainsi le risque d'infections sexuellement transmissibles ou encore la question du droit inaliénable des parents de décider de l'éducation sexuelle de leurs enfants et du droit de faire ou non vacciner leurs enfants.

- Lyuten (240) :

La question de l'éthique sexuelle de la vaccination contre les HPV a été traitée par Lyuten et al (240). L'auteur y décrit un cadre éthique pour évaluer les programmes de vaccination ciblés et l'applique au cas particulier de la vaccination contre les HPV. La vaccination ciblée des personnes à risque accru de contracter ou transmettre la maladie peut être une stratégie permettant de protéger l'ensemble de la population. Ainsi des travaux ont montré à la fois les bénéfices économiques et de santé publique de proposer des programmes de vaccination ciblés sur des groupes spécifiques selon leur âge, leur profession, leurs activités sexuelles, leur religion ou leur appartenance ethnique. Les programmes de vaccination ciblés doivent cependant mettre en balance la valeur accordée à l'efficacité et les considérations de justice, de non-discrimination, de vie privée et de non stigmatisation. L'auteur discute ainsi, dans ce cadre éthique, ces différentes considérations qui vont clairement dans des directions différentes.

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

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

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

La non stigmatisation : les groupes qui jouent un rôle clé dans la transmission des virus sont souvent des groupes qui ont déjà une image négative aux yeux du public : les homosexuels, les travailleurs du sexe, les immigrés, les usagers de drogue, les sans domicile fixe, etc... Selon l'auteur, les bénéfices attendus d'une politique doivent alors être pondérés par les effets négatifs y compris de stigmatisation.

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

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

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

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

- Velan et al (241) :

La question de la « déssexualisation » de la vaccination comme un moyen d'augmenter la couverture vaccinale a aussi été discutée par Velan et al (241). Ainsi cet article va plus loin en questionnant l'impact d'une déssexualisation (qui passe par une universalisation mais pas seulement). La déssexualisation vise à détacher la vaccination des âges « sexualisés » de l'adolescence et de l'âge adulte c'est-à-dire à favoriser une communication fondée non sur le mode de contamination sexuelle mais plutôt sur les conséquences de l'infection, comme cela a pu être considéré pour le virus de l'hépatite B par exemple qui d'une vaccination des groupes à risques seulement (usagers de drogues, personnes avec partenaires multiples, etc...) s'est vue généralisée à l'ensemble des nourrissons. Ce choix peut être motivé par les décideurs publics dans le but d'éviter de stigmatiser certains groupes à risque, ou pour dépasser les obstacles des parents ou de certaines communautés culturelles à la vaccination qui pensent que la vaccination contre les HPV favorise la promiscuité, ou encore que la prévention des IST ne concerne pas leurs enfants ou encore de personnes qui ne sont pas à l'aise avec le fait de parler de la sexualité de leur enfant. Eloigner l'âge de la vaccination de l'âge du début de l'activité sexuelle en vaccinant dès 9 ans par exemple peut se percevoir comme un moyen de déssexualisation la vaccination. L'auteur discute l'impact potentiel de la déssexualisation sur la couverture vaccinale selon différentes perspectives religieuses ou socio-culturelles ou encore déontologiques. D'un point de vue théologique, la déssexualisation conduirait à favoriser la vaccination auprès des parents conservateurs ou religieux mais également à défavoriser la vaccination auprès des parents plus libéraux qui utiliseraient la vaccination comme un moyen d'aborder la sexualité avec leur enfant. La balance entre ces

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

- Dans les études d'acceptabilité du vaccin

Dans les études d'acceptabilité du vaccin, l'argument de l'égalité des genres dans la santé est souvent mise en avant (179). Les parents sont en faveur d'une vaccination sans distinction de genre arguant que les deux sexes doivent être équitablement responsables dans la prévention des infections sexuellement transmissibles (224, 225).

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

Point de vue	En faveur de l'universalisation				En défaveur de l'universalisation			
	Bienfaisance	Non malfeasance	Autonomie	Justice	Bienfaisance	Non malfeasance	Autonomie	Justice
Filles/femmes	Améliorer leur protection	Eviter le risque de non discrimination		Equité dans la responsabilisation des transmissions des maladies				
Garçons	Protection individuelle contre les risques associés au HPV Réduction du fardeau de la maladie associée aux condylomes (qualité de vie)			Equité dans la responsabilisation des transmissions des maladies				
HSH	Permet de bénéficier d'une immunité dont ils ne bénéficient pas par l'immunité de groupe si réservé aux filles	Evite le risque de stigmatisation d'un ciblage Respect de la vie privée			Ciblage pour une protection individuelle			
Sociétal	Favorise l'immunité de groupe si	Ciblage : risque de confusion et		Réduction du coût social de la PeC des	Bénéfices dépendant de la couverture :	Arguments valable avec ou sans	Arguments valable avec ou sans	Universalisation non nécessairement

Point de vue	En faveur de l'universalisation			En défaveur de l'universalisation			
<p>vaccin mieux accepté chez les hommes</p> <p>Entre dans une perspective de déssexualisation dont l'impact sur la couverture est incertain</p>	<p>perception négative de la vaccination</p>		<p>condylomes</p>	<p>garçon moins suivi que les filles.</p> <p>Entre dans une perspective de déssexualisation dont l'impact sur la couverture est incertain</p>	<p>universalisation mais perçu avec plus d'acuité si universalisation : impact de la vaccination sur l'avancement de la vie sexuelle et l'effet sur la transmission d'autres maladies sexuellement transmissible.</p>	<p>universalisation mais perçu avec plus d'acuité si universalisation : adéquation avec le choix de l'abstinence sexuelle.</p> <p>Entre dans une perspective de déssexualisation pouvant conduire à un manque de transparence sur les choix et enjeux de la vaccination.</p>	<p>coût efficace ou seulement si taux de couverture des filles très bas.</p> <p>N'améliore pas nécessairement la réduction des inégalités d'accès à la vaccination</p>

3) Analyse des arguments et synthèses

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

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

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

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

En effet, les préférences sexuelles ne sont pas révélées à l'âge où la vaccination est la plus efficace et avant l'exposition au risque. De plus, cette stratégie est confrontée à une difficulté d'accès à la vaccination HPV pour les HSH qui reste limité dans les CeGIDD et les centres de vaccination. Les CeGIDD ne sont pas fréquentés par l'ensemble des HSH, et les recommandations vaccinales vers les HSH sont peu connues par les médecins généralistes² qui ne recommandent ainsi pas la vaccination HPV à leurs patients qui auraient partagé avec eux leur orientation sexuelle et ne les orientent donc pas vers un CeGIDD pour la vaccination.

De plus, une enquête réalisée auprès de 26 CeGIDD en France a montré une inégalité des pratiques entre CeGIDD en termes de vaccination HPV : 11 centres (42,3%) ne proposaient pas la vaccination HPV, 9 centres (34,6%) la proposaient et vaccinaient sur place et 6 centres (23,0%) orientés les HSH vers des cabinets de ville ou des centres de vaccination (242).

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

Le bénéfice du vaccin est clairement plus limité chez les hommes hétérosexuels. Certains arguments avancés tel que l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers de l'opropharynx ne peuvent être clairement étayés à l'heure actuelle. In fine, il semble que la principale question éthique soit de savoir quelle stratégie vaccinale est susceptible d'améliorer la meilleure couverture vaccinale des femmes et des HSH. De ce point de vue, d'autres enjeux éthiques sont associés à la vaccination contre les HPV et en particulier les enjeux liés à l'équité ou la justice sociale (243, 244).

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

Des disparités fortes de prévention en matière du cancer du col sont retrouvées. Les femmes avec niveau de ressources bas sont plus à risque de développer un cancer par manque de suivi gynécologique et d'actions de prévention et de dépistage du cancer du col. La HAS et l'Inca dans leur rapports sur le dépistage avaient tous deux identifier les principaux facteurs de non-participation au dépistage du cancer du col : en particulier pour les femmes éloignées du système

² Enquête réalisée auprès de 391 médecins généralistes des Pays de Loire : 8 médecins sur 10 ne savaient pas qu'il existait des recommandations vaccinales particulières pour les HSH

de santé et/ou vulnérables dans une situation économique et/ou sociale défavorable, bénéficiaires de la CMU-c ; résidant dans des IRIS défavorisés ; migrantes ou d'origine immigrée ; en situation irrégulière ; en situation de prostitution ; détenues (245, 246).

Ainsi, les profils socioéconomiques des filles non vaccinées et des femmes non dépistées se recoupaient (247). Les jeunes femmes appartenant à des milieux défavorisés cumulent ainsi le risque de ne bénéficier d'aucune des deux mesures de prévention du cancer du col de l'utérus au cours de leur vie.

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

Une étude récente menée en Suède indique que dix ans après son introduction, l'équité dans l'utilisation du vaccin contre les HPV n'est toujours pas atteinte, notamment pour les groupes les plus exposés au cancer du col de l'utérus (248). En effet en Suède, trois modes d'administration du vaccin sont en vigueur depuis mai 2007. Dans une étude, Wang et al ont évalué le taux de couverture vaccinale des jeunes filles selon le pays de naissance des parents et les caractéristiques socioéconomiques, stratifié selon le mode d'accès à la vaccination. A partir d'une cohorte nationale comprenant 689 676 filles nées entre 1990 et 2003, le taux de couverture vaccinal à au moins une dose a atteint un maximum de 37 %, 48 % et 79 % selon que la vaccination était respectivement opportuniste et subventionnée, gratuite en dehors de l'école (programme de rattrapage) ou gratuite dans les écoles (en un temps plus court). Dans la vaccination subventionnée (avec une part à la charge du patient), le fait d'avoir une mère née en dehors de la Suède, ayant un faible niveau d'éducation et un faible revenu dans le foyer était fortement associé à une couverture vaccinale plus faible (HR = 0,49 [IC 95% : 0,48-0,50], 0,32 [IC 95% : 0,31-0,33], 0,53 [IC 95% : 0,52-0,54, respectivement). Les associations ont été partiellement réduites dans le rattrapage en dehors de l'école et fortement réduites dans la vaccination en milieu scolaire (HR = 0,82 [IC 95 %: 0,81-0,83], 0,92 [IC 95 %: 0,91-0,94], 0,87 [IC 95 %: 0,85-0,88], respectivement). La vaccination gratuite contre les HPV en milieu scolaire a conduit au taux de couverture le plus élevé et à une réduction des disparités de couverture selon le pays de naissance ou l'origine socioéconomique des parents. Ce mode d'administration semble être le plus efficace et le plus équitable pour atteindre une couverture vaccinale élevée de la population, y compris les groupes à haut risque de cancer du col de l'utérus.

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

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

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

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

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

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

Dans une méta-revue systématique recensant 11 revues systématiques portant sur les interventions ayant pour objectif l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV ou la diminution

de l'hésitation vaccinale (249), 39 types d'interventions ont été identifiées classées en quatre catégories d'actions différentes :

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

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

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

Parmi les revues identifiées, 7 concluent qu'une stratégie globale multi-composantes et multi-cibles obtient les meilleurs résultats sur la couverture vaccinale (250-256).

Si les principaux freins à la vaccination contre les HPV concernent le manque d'informations sur la maladie et le vaccin, la crainte d'effets secondaires et le manque de confiance s'agissant de l'innocuité des vaccins³, les interventions agissant uniquement sur les connaissances incluses dans la revue ne démontrent qu'une efficacité variable (augmentation de la couverture vaccinale pas toujours significative en fonction des interventions) qui, par ailleurs, ne semble pas perdurer au-delà de l'intervention. De plus, si les intentions de se faire vacciner augmentent directement après l'intervention, la couverture vaccinale, elle, évolue peu (257-259). En outre, un changement d'attitude ou d'opinion n'entraîne pas immédiatement une modification significative de la couverture vaccinale (260).

Les interventions mettant en place un système de rappels sont les plus représentées parmi les interventions recensées. Elles montrent des efficacités plus ou moins importantes en fonction des caractéristiques propres à chaque étude (support des rappels, contenu des messages, durée de l'intervention), mais sont en grande majorité efficaces sur toutes les populations, tous les âges et toutes les catégories-socio-professionnelles (251).

Améliorer l'accessibilité et en particulier mettre en place des programmes de vaccination à l'école, augmente le plus souvent la couverture vaccinale et diminue les inégalités sociales en atteignant une plus large population (250, 252, 253, 255, 258, 261).

En Europe, les pays ayant mis en place un programme de vaccination scolaire atteignent les meilleurs niveaux de couverture vaccinale⁴. En revanche, certaines barrières entravent la faisabilité de ces programmes, en particulier des difficultés logistiques et une faible acceptation de certains parents (262).

Les interventions ciblant les professionnels de santé, et surtout les médecins généralistes, sont souvent très efficaces pour agir sur la couverture vaccinale de leur patientèle, en particulier lorsqu'elles sont combinées à des interventions ciblant la population à vacciner (252, 258).

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

4. Recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4) Recommandations de la HAS

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

- l'élargissement de la vaccination anti-HPV par Gardasil 9 pour tous les garçons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses, avec un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses.
- le maintien d'un rattrapage vaccinal par Gardasil 9 pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses.

La HAS estime que cet élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait de freiner la transmission des papillomavirus au sein de la population générale, ce qui permettrait de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, mais aussi de mieux protéger les garçons et hommes quelle que soit leur orientation sexuelle. La vaccination universelle permettrait également

d'atteindre plus facilement les futurs HSH en évitant toute stigmatisation, à un âge où leur préférence sexuelle n'est soit pas connue (par l'individu et son entourage), soit pas affirmée.

Toutefois, la HAS considère qu'en l'absence de mise en œuvre d'une politique vaccinale plus engagée, le seul élargissement de la vaccination aux garçons ne permettra pas d'atteindre l'objectif de protection de la population, estimant que la CV des garçons resterait au mieux similaire à celle des filles. Or, l'augmentation de la CV reste la priorité, d'autant que l'augmentation de la CV des filles reste la stratégie la plus coût-efficace pour réduire le fardeau associé aux HPV. Ainsi, la CV ne pourra s'améliorer qu'en agissant sur les deux principaux leviers que sont une proposition vaccinale plus systématique de la part des professionnels de santé et une restauration de la confiance vis-à-vis de cette vaccination auprès du public et des professionnels de santé.

Des mesures fortes visant à lever les obstacles actuels à la vaccination doivent être mises en œuvre par le déploiement de réels programmes de vaccination, à l'image des programmes organisés de dépistage, permettant une proposition vaccinale systématique des adolescents et une relance des adolescents non vaccinés. Par ailleurs, des campagnes d'information, y compris auprès des professionnels de santé, visant à éclairer aux mieux les parents sur les bénéfices escomptés et la sécurité de la vaccination sont nécessaires pour lever leurs craintes sur les effets secondaires de la vaccination et réduire l'hésitation vaccinale. Des mesures spécifiques pour pallier les inégalités socio-économiques constatées doivent aussi être mise en œuvre par un accès facilité à la vaccination dans des lieux multiples en particulier dans les lieux fréquentés par les populations les plus défavorisées, avec les conditions permettant l'absence d'avance de frais. A ce titre, les expériences étrangères de vaccination en milieu scolaire seraient de nature à augmenter la CV des adolescents et à réduire les inégalités socio-économiques. Les expérimentations en France (en Guyane et en région Grand-Est) sont donc à poursuivre. Enfin, des mesures spécifiques pour renforcer la couverture vaccinale des HSH doivent également être entreprises pour permettre une meilleure information des HSH et un accès facilité à la vaccination.

Références

- Haut conseil de la santé public. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 février 2016 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Paris: HCSP; 2016.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
- Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination, Fischer A. Rapport sur la vaccination. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016.
<https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/164000753.pdf>
- Conseil national du sida et des hépatites virales. Avis suivi de recommandations sur la prévention et la prise en charge des IST chez les adolescents et les jeunes adultes. Paris: CNS; 2017.
https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/02/2017-01-19_avi_fr_prise_en_charge.pdf
- Fonteneau L, Barret AS, Lévy-Bruhl D. Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France – 2008-2018. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. Bull Epidémiol Hebdo 2019;(22-23):424-30.
- Velter A, Duchesne L, Lydié N. Fréquence des recours au dépistage VIH parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : quelles implications pour la prévention ? Bull Epidémiol Hebdo 2019;A paraître.
- Petit B. Faible couverture vaccinale contre les papillomavirus chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : un manque de proposition du vaccin par les médecins [Thèse : médecine]. Grenoble: UFR de médecine; 2019.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171646/document>
- Institut national du cancer. Papillomavirus et cancer. Etat des lieux et des connaissances. Fiches repère Boulogne-Billancourt: INCa; 2018.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Papillomavirus-et-cancer>
- International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. Dans: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100B. Biological agents. Lyon: IARC; 2012.
<https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-20/>
- Santé publique France, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Defosse G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1. Tumeurs solides. Saint-Maurice: SPF; 2019.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
- Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018;33(3):263-74.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-017-0334-z>
- Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, *et al.* Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. BMC Public Health 2015;15:453.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1779-1>
- Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjose S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. Infect Agent Cancer 2017;12:19.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13027-017-0129-6>
- Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjose S, *et al.* Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Res 2015;1:90-100.
- Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, De Vries HJ, Prins JM. Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning of HIV-Positive Men Who Have Sex With Men Who Are Treated for Anal Intraepithelial Neoplasia. Dis Colon Rectum 2016;59(1):42-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000000511>
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Oncology 2012;13(5):487-500.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70080-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70080-3)
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, *et al.* Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2012;30(35):4360-6.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.44.5486>

17. Hamers FF, Woronoff AS, Réseau français des registres de cancers Francim. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. Bull Epidemiol Hebd 2019;(22-23):410-6.
18. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014;78(2):186-97.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.11.036>
19. Meites E, Markowitz LE, Paz-Bailey G, Oster AM. HPV vaccine coverage among men who have sex with men - National HIV Behavioral Surveillance System, United States, 2011. Vaccine 2014;32(48):6356-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.033>
20. Loretan C, Chamberlain AT, Sanchez T, Zlotorzynska M, Jones J. Trends and Characteristics Associated With Human Papillomavirus Vaccination Uptake Among Men Who Have Sex With Men in the United States, 2014-2017. Sex Transm Dis 2019;46(7):465-73.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001008>
21. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR 2011;60(50):1705-8.
22. National Immunisation Program. National Immunisation Program schedule. Canberra: Australian Government Department of Health; 2019.
https://www.health.gov.au/sites/default/files/nip-schedule-card-landscape-april-2019-pdf_0.pdf
23. National HPV Vaccination Program Register. HPV vaccination coverage 2014 - male. Canberra: Australian Government Department of Health; 2018.
<http://www.hpvregister.org.au/site/DefaultSite/filesystem/documents/Coverage-Data/2018/Coverage%20by%20dose%202014%20-%20males.pdf>
24. National Advisory Committee on Immunization. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. Ottawa: NACI; 2017.
<https://www.canada.ca/content/dam/canada/public-health/migration/publications/healthy-living-vie-saine/papillomavirus-immunization-schedule-2015-papillome-immunisation-calendrier/alt/papillomavirus-immunization-schedule-papillome-immunisation-calendrier-eng.pdf>
25. McClure CA, MacSwain MA, Morrison H, Sanford CJ. Human papillomavirus vaccine uptake in boys and girls in a school-based vaccine delivery program in Prince Edward Island, Canada. Vaccine 2015;33(15):1786-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.047>
26. Federal Ministry of Labour Social Affairs Health and Consumer Protection. Extensions to the child vaccination programme [En ligne]. Vienna: Federal Ministry of Labour Social Affairs Health and Consumer Protection.; 2016.
https://www.sozialministerium.at/siteEN/Health/Health_care_services/Free_vaccinations/
27. Paul KT. "Saving lives": Adapting and adopting Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in Austria. Social science & medicine (1982) 2016;153:193-200.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.02.006>
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. Stockholm: ECDC; 2019.
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hpv-public-consultation-3-April.pdf>
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries of the European Union [En ligne] 2019.
<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>
30. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl JJ, Röbl-Mathieu M, Terhardt M, *et al.* Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018;61(9):1170-86.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00103-018-2791-2>
31. Rieck T, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. Epidemiol Bull 2018;(1):1-14.
<http://dx.doi.org/10.17886/EpiBull-2018-001.3>
32. Belgian Health Care Knowledge Centre, Thiry N, Gerkens S, Cornelis J, Jaspers V, Hanquet G. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium. KCE Reports 308. Brussels: KCE; 2019.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308_Vaccination HPV boys Report2.pdf
33. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Bruxelles: CSS; 2017.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_fr_27092017_0.pdf
34. Vaccination-info. Calendrier de vaccination [En ligne]. Bruxelles: Vaccination-info; 2019.
http://www.vaccination-info.be/wp-content/uploads/2019/04/2019_VACCINFO_Calendrier_Vaccination.pdf
35. Ministère de la santé et des services sociaux du Québec. VPH : vaccin contre les virus du papillome humain [En ligne]. Québec: MSSS; 2018.

<http://www.msss.gov.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/vph-vaccin-contre-les-virus-du-papillome-humain/#indications>

36. Public Health Agency of Canada. Canada's provincial and territorial routine (and catch-up) vaccination routine schedule programs for infants and children [En ligne]. Ottawa: PHAC; 2019.

https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/ENG_Childhood_%20Schedule_August2019.pdf

37. Sundheds- og Ældreministeriet. En endnu stærkere vaccinationsindsats: de mange skal beskytte de få. København: Sundheds- og Ældreministeriet; 2018.

http://sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Sundhedspolitik/2018/Oktober~/media/Filer%20-%20Publikationer_i_pdf/2018/Vaccination/vaccinationer-oktober-2018-tilgaengelig-pdf.pdf

38. Vaksineeri. Immunisation schedule [En ligne]. Tallinn: Terviseamet; 2019.

<https://www.vaksineeri.ee/en/laste-vaksineerimine/schedule>

39. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Academic Pediatrics* 2018;18(2):S21-S2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acap.2017.09.014>

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

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix498>

41. Finnish Institute for Health and Welfare. Vaccination programme for children and adolescents. Helsinki: Finnish Institute for Health and Welfare; 2018.

<https://thl.fi/en/web/vaccination/national-vaccination-programme/vaccination-programme-for-children-and-adolescents>

42. Ministry of Health State of Israel. Vaccines for Babies and Children. Jerusalem: Ministry of Health, State of Israel; 2019.

https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/default.aspx

43. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Dublin: HIQA; 2018.

<https://www.higa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf>

44. Ministero della Salute. Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 [En ligne] 2019.

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf

45. Norwegian Institute of Public Health. Vaccine against HPV (human papilloma virus) [En ligne]. Oslo: NIPH; 2018.

<https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/vaccines-in-CIP/vaccine-against-hpv-human-papilloma-virus/>

46. New Zealand Ministry of Health. Human papillomavirus (HPV) [En ligne]. Wellington: MoH; 2014.

<https://www.health.govt.nz/your-health/healthy-living/immunisation/immunisation-older-children/human-papillomavirus-hpv>

47. National Institute for Public Health and the Environment. Vaccination schedule [En ligne]. Bilthoven: RIVM; 2018.

<https://www.rivm.nl/documenten/vaccination-schedule>

48. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on HPV vaccination. London: JCVI; 2018.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726319/JCVI_Statement_on_HPV_vaccination_2018.pdf

49. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Interim statement one Extending HPV vaccination to adolescent boys. London: JCVI; 2017.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/630125/Extending_HP_Vaccination.pdf?_ga=2.73156624.2063524649.1566484253-1129661275.1562320171

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

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

51. Public Health England. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2017/18. Report for England. London: PHE; 2018.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/760902/HPV_2017_2018_annual_report.pdf?_ga=2.137430195.2063524649.1566484253-1129661275.1562320171

52. Public Health Agency of Sweden. The Swedish immunisation programme for children. Solna: PHA; 2017.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/f782f28c867c479f8ea0b2ced3e8265a/vaccinationsprogrammet-barn-engelska-16067.pdf>

53. Public Health Agency of Sweden. Changes in the national vaccination programme [En ligne]. Solna: PHA; 2018.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/vaccinations/changes-in-the-national-vaccination-programme/>

54. Public Health Agency of Sweden. Human papilloma virus vaccination of boys in the Swedish national vaccination programme. Solna: PHA; 2017. www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/
55. InfoVac Suisse, Office fédéral de la santé publique. Plan de vaccination suisse 2019. Genève: InfoVac; 2019. <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/plan-de-vaccination-2019.pdf>
56. Riesen M, Konstantinou G, Lang P, Low N, Hatz C, Maeusezahl M, *et al.* Exploring variation in human papillomavirus vaccination uptake in Switzerland: a multilevel spatial analysis of a national vaccination coverage survey. *BMJ open* 2018;8(5):e021006. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021006>
57. Sauvageau C, Dufour-Turbis C. HPV vaccination for MSM: Synthesis of the evidence and recommendations from the Québec Immunization Committee. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(6):1560-5. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1112474>
58. Robert Koch Institute. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute - 2017/2018. *Epidemiol Bull* 2017;(34):333-76.
59. Haut conseil de la santé public. Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains. Rapport. Paris: HCSP; 2017. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20170210_previnfecthpvplacegardasil9.pdf
60. Agence européenne des médicaments. Gardasil 9, suspension injectable. Gardasil 9, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf
61. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, *et al.* Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics* 2015;136(1):e28-e39. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3745>
62. Iversen O-E, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokeyhaibulkit K, *et al.* Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 2016;316(22):2411-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.17615>
63. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, *et al.* Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33(48):6892-901. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.088>
64. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, *et al.* A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34(35):4205-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.056>
65. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Jr., Vardas E, *et al.* Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine* 2013;31(37):3849-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.057>
66. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365(17):1576-85. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1010971>
67. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364(5):401-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909537>
68. Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS ONE* 2014;9(4):e93393. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093393>
69. Wierzbicka M, Berkhof JH, Dikkers FG. Prophylactic human papilloma virus vaccination in head and neck: indications and future perspectives. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;27(2):85-90. <http://dx.doi.org/10.1097/moo.0000000000000525>
70. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, *et al.* Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(25):11553-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.25.11553>
71. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, *et al.* Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine trial. *J Infect Dis* 2016;214(8):1276-83. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw359>
72. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, *et al.* Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS ONE* 2013;8(7):e68329. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068329>
73. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;67(9):1339-46. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy274>
74. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus

Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf* 2018;41(4):329-46.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z>

75. Moreira ED, Jr., Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, *et al.* Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* 2016;138(2).

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4387>

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.069>

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.034>

78. Liu EY, Smith LM, Ellis AK, Whitaker H, Law B, Kwong JC, *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2018;190(21):E648-E55.

<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170871>

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.01.005>

80. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, *et al.* Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2018;132:108-18.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.007>

81. Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, Noren GN. Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase((R)). *Drug Saf* 2017;40(1):81-90.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40264-016-0456-3>

82. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 2015;33(22):2602-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.098>

83. Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2014;53(19):2185-200.

<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.53.3133>

84. Ward D, Thorsen NM, Frisch M, Valentiner-Branth P, Molbak K, Hviid A. A cluster analysis of serious adverse event reports after human papillomavirus (HPV) vaccination in Danish girls and young women, September 2009 to August 2017. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2019;24(19).

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.19.1800380>

85. Butts BN, Fischer PR, Mack KJ. Human Papillomavirus Vaccine and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of Current Literature. *J Child Neurol* 2017;32(11):956-65.

<http://dx.doi.org/10.1177/0883073817718731>

86. Arana J, Mba-Jonas A, Jankosky C, Lewis P, Moro PL, Shimabukuro TT, *et al.* Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2017;61(5):577-82.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.08.004>

87. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Molbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol* 2018;47(2):634-41.

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyx273>

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

89. European Medicines Agency. Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. Human papillomavirus (HPV) vaccines. Assessment Report. London: EMA; 2015.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf

90. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance. Séance du mardi 11 septembre 2018. Compte rendu de séance. Saint-Denis: ANSM; 2018.

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/14120c1c3ce44a2c4784431ab3bb27a3.pdf

91. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Saint-Denis: ANSM; 2015.

https://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/2/file/Ansm_Gardasil-Hpv_Rapport_Septembre-2015_Version-2.pdf

92. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study

of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;35(36):4761-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.030>

93. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, *et al.* Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011;29(5):886-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.020>

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

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5906>

95. Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014;10(1):232-7.

<http://dx.doi.org/10.4161/hv.26292>

96. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol* 2015;34(7):1225-31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2846-1>

97. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine* 2017;35(13):1729-32.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076>

98. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res* 2017;65(1):46-54.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8815-9>

99. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barre Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2017;35(43):5756-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.009>

100. Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: a nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine* 2018;36(39):5926-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.074>

101. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases* 2015;15(5):565-80.

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4)

102. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the

introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2019.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)

103. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Research* 2019;7:138-40.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.004>

104. Thöne K, Horn J, Mikolajczyk R. Evaluation of vaccination herd immunity effects for anogenital warts in a low coverage setting with human papillomavirus vaccine-an interrupted time series analysis from 2005 to 2010 using health insurance data. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):564.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2663-7>

105. Checchi M, Mesher D, Mohammed H, Soldan K. Declines in anogenital warts diagnoses since the change in 2012 to use the quadrivalent HPV vaccine in England: data to end 2017. *Sex Transm Infect* 2019;95(5):368-73.

<http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2018-053751>

106. Ali H, McManus H, O'Connor CC, Callander D, Kong M, Graham S, *et al.* Human papillomavirus vaccination and genital warts in young Indigenous Australians: national sentinel surveillance data. *Med J Aust* 2017;206(5):204-9.

107. Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the Early Benefit of Quadrivalent HPV Vaccine on Genital Warts in Belgium: A Cohort Study. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0132404.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132404>

108. Steben M, Ouhoumane N, Rodier C, Sinyavskaya L, Brassard P. The early impact of human papillomavirus vaccination on anogenital warts in Québec, Canada. *J Med Virol* 2018;90(3):592-8.

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.24968>

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

<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000418>

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

<http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2017.304119>

111. Lurie S, Mizrahi Y, Chodick G, Katz R, Schejter E. Impact of quadrivalent human papillomavirus vaccine on genital warts in an opportunistic vaccination structure. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):299-304.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.001>

112. Cocchio S, Baldovin T, Bertoncetto C, Buja A, Furlan P, Saia M, *et al.* Decline in hospitalization for genital warts in the Veneto region after an HPV

- vaccination program: an observational study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):249.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2361-5>
113. Oliphant J, Stewart J, Saxton P, Lo M, Perkins N, Ward D. Trends in genital warts diagnoses in New Zealand five years following the quadrivalent human papillomavirus vaccine introduction. *N Z Med J* 2017;130(1452):9-16.
114. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine* 2018;36(15):1917-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.097>
115. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, *et al.* Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(1):68-77.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30116-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30116-5)
116. Woestenberg PJ, Bogaards JA, King AJ, Leussink S, van der Sande MAB, Hoebe CJPA, *et al.* Assessment of herd effects among women and heterosexual men after girls-only HPV16/18 vaccination in the Netherlands: A repeated cross-sectional study. *Int J Cancer* 2019;144(11):2718-27.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31989>
117. Hirth JM, Chang M, Resto VA. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18-30years old). *Vaccine* 2017;35(27):3446-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.025>
118. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Xiao W, Pickard RKL, Kahle L, *et al.* Prevalence of Oral HPV Infection in Unvaccinated Men and Women in the United States, 2009-2016. *JAMA* 2019;322(10):977-9.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10508>
119. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust* 2016;204(5):184-e1.
120. Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *Int J Cancer* 2019;145(3):671-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32135>
121. Dehendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, *et al.* Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine* 2018;36(43):6373-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011>
122. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, *et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:l1161.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1161>
123. McClung NM, Gargano JW, Bennett NM, Nicolai LM, Abdullah N, Griffin MR, *et al.* Trends in human papillomavirus vaccine types 16 and 18 in cervical precancers, 2008-2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(3):602-9.
<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-18-0885>
124. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine* 2018;36(52):7913-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.048>
125. Innes CR, Sykes PH, Harker D, Williman JA, van der Griend RA, Whitehead M, *et al.* Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013-2016). *Papillomavirus Res* 2018;6:77-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2018.10.010>
126. Patel C, Brotherton JML, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: What additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance* 2018;23(41):30-40.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737>
127. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Edmundson C, Choi YH, Beddows S, *et al.* The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: Surveillance of type-specific HPV in young females, 2010-2016. *J Infect Dis* 2018;218(6):911-21.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy249>
128. Dillner J, Nygard M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, *et al.* Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine* 2018;36(26):3820-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.019>
129. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, *et al.* Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17(12):1293-302.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30468-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30468-1)
130. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, *et al.* Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS ONE* 2018;13(8):e0201653.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201653>
131. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, Brown DR, Franco EL, Covert C, *et al.* Human papillomavirus

vaccine effectiveness and herd protection in young women. *Pediatrics* 2019;143(2):e20181902.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-1902>

132. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, Parent du Chatelet I. Effectiveness of human papillomavirus vaccination on prevalence of vaccine genotypes in young sexually active women in France. *J Infect Dis* 2017;215(5):757-63.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw639>

133. Carozzi F, Puliti D, Ocello C, Anastasio PS, Moliterni EA, Perinetti E, *et al.* Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. *BMC Infect Dis* 2018;18:38.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-2945-8>

134. Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, *et al.* Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a Japanese population: high vaccine-type-specific effectiveness and evidence of cross-protection. *J Infect Dis* 2019;219(3):382-90.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy516>

135. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenbergh PJ, Meijer CJ, de Melker HE. High effectiveness of the bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. *J Infect Dis* 2018;217(10):1579-89.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy067>

136. Tanton C, Mesher D, Beddows S, Soldan K, Clifton S, Panwar K, *et al.* Human papillomavirus (HPV) in young women in Britain: Population-based evidence of the effectiveness of the bivalent immunisation programme and burden of quadrivalent and 9-valent vaccine types. *Papillomavirus Research* 2017;3:36-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2017.01.001>

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

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15071447>

138. Castillo A, Osorio JC, Fernández A, Méndez F, Alarcón L, Arturo G, *et al.* Effect of vaccination against oral HPV-16 infection in high school students in the city of Cali, Colombia. *Papillomavirus Res* 2019;7:112-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2019.03.001>

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

<http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2014.964764>

140. Du J, Nordfors C, Ahrlund-Richter A, Sobkowiak M, Romanitan M, Nasman A, *et al.* Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1468-71.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid1809.111731>

141. Merckx M, Vanden Broeck D, Benoy I, Depuydt C, Weyers S, Arbyn M. Early effects of human papillomavirus vaccination in Belgium. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2015;24(4):340-2.

<http://dx.doi.org/10.1097/cej.000000000000067>

142. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine* 2017;35(25):3342-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.080>

143. Judlin P, Jacquard AC, Carcopino X, Aubin F, Dahlab A, Mistretta F, *et al.* Potential impact of the human papillomavirus vaccine on the incidence proportion of genital warts in French women (EFFICAE study): a multicentric prospective observational study. *Sex Health* 2016;13(1):49-54.

<http://dx.doi.org/10.1071/sh14218>

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.01.007>

145. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, *et al.* Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet Public Health* 2016;1(1):e8-e17.

[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9)

146. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS ONE* 2014;9(3):e89974.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089974>

147. Haut conseil de la santé public. Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. Rapport. Paris: HCSP; 2016.

https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20160219_recovaccinfhphommes.pdf

148. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 2011;29(46):8443-50.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.096>

149. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis* 2014;14:351.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-351>

150. Horn J, Damm O, Kretzschmar ME, Deléré Y, Wichmann O, Kaufmann AM, *et al.* Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. *Vaccine* 2013;31(19):2372-80.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.006>
151. Damm O, Horn J, Mikolajczyk RT, Kretzschmar MEE, Kaufmann AM, Deléré Y, *et al.* Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff Resour Alloc* 2017;15:18.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12962-017-0080-9>
152. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis* 2019;19(1).
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4108-y>
153. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine* 2018;36(19):2529-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.024>
154. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):1915-23.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1011.040222>
155. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* 2007;97(9):1322-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604023>
156. Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009;27(37):5133-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.039>
157. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* 2009;339:b3884.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3884>
158. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010;28(42):6858-67.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.030>
159. Bresse X, Goergen C, Prager B, Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14(2):269-81.
<http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2014.881253>
160. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):28-41.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1301.060438>
161. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007;26(1):128-39.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.056>
162. Sharma M, Sy S, Kim JJ. The value of male human papillomavirus vaccination in preventing cervical cancer and genital warts in a low-resource setting. *BJOG* 2016;123(6):917-26.
<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13503>
163. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008;337:a769.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a769>
164. Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G, Picardo M, Garganese G, *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value Health* 2015;18(8):956-68.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.08.010>
165. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, Jit M, Sauvageau C, Franco EL, *et al.* Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine* 2014;32(44):5845-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.099>
166. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:4.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12962-015-0029-9>
167. Soe NN, Ong JJ, Ma X, Fairley CK, Latt PM, Jing J, *et al.* Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2018;14(12):3010-8.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1496878>
168. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *The Lancet. Infectious diseases* 2010;10(12):845-52.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70219-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70219-x)
169. Deshmukh AA, Chiao EY, Das P, Cantor SB. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2014;32(51):6941-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.052>
170. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;61(10):1527-35.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ628>

171. Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, King E, Mesher D, Edmunds WJ, *et al.* Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):580-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw845>
172. Zhang L, Regan DG, Ong JJ, Gambhir M, Chow EPF, Zou H, *et al.* Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective. *Vaccine* 2017;35(37):4923-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.078>
173. Liddon N, Hood J, Wynn BA, Markowitz LE. Acceptability of human papillomavirus vaccine for males: a review of the literature. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2010;46(2):113-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.11.199>
174. Weiss TW, Zimet GD, Rosenthal SL, Brennehan SK, Klein JD. Human papillomavirus vaccination of males: attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2010;47(1):3-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2010.03.003>
175. Perkins RB, Clark JA. Providers' attitudes toward human papillomavirus vaccination in young men: challenges for implementation of 2011 recommendations. *American journal of men's health* 2012;6(4):320-3.
<http://dx.doi.org/10.1177/1557988312438911>
176. Kester LM, Shedd-Steele RB, Dotson-Roberts CA, Smith J, Zimet GD. The effects of a brief educational intervention on human papillomavirus knowledge and intention to initiate HPV vaccination in 18-26 year old young adults. *Gynecol Oncol* 2014;132 Suppl 1:S9-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.033>
177. Fontenot HB, Fantasia HC, Charyk A, Sutherland MA. Human papillomavirus (HPV) risk factors, vaccination patterns, and vaccine perceptions among a sample of male college students. *Journal of American college health : J of ACH* 2014;62(3):186-92.
<http://dx.doi.org/10.1080/07448481.2013.872649>
178. Cates JR, Diehl SJ, Crandell JL, Coyne-Beasley T. Intervention effects from a social marketing campaign to promote HPV vaccination in preteen boys. *Vaccine* 2014;32(33):4171-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.044>
179. Tisi G, Salinaro F, Apostoli P, Bassani R, Bellicini A, Groppi L, *et al.* HPV vaccination acceptability in young boys. *Ann Ist Super Sanita* 2013;49(3):286-91.
http://dx.doi.org/10.4415/ann_13_03_09
180. Mehta P, Sharma M, Lee RC. Designing and evaluating a health belief model-based intervention to increase intent of HPV vaccination among college males. *Int Q Community Health Educ* 2013;34(1):101-17.
<http://dx.doi.org/10.2190/IQ.34.1.h>
181. Mayer MK, Reiter PL, Zucker RA, Brewer NT. Parents' and sons' beliefs in sexual disinhibition after human papillomavirus vaccination. *Sex Transm Dis* 2013;40(10):822-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000021>
182. Katz ML, Kam JA, Krieger JL, Roberto AJ. Predicting human papillomavirus vaccine intentions of college-aged males: an examination of parents' and son's perceptions. *Journal of American college health : J of ACH* 2012;60(6):449-59.
<http://dx.doi.org/10.1080/07448481.2012.673523>
183. DiClemente RJ, Crosby RA, Salazar LF, Nash R, Young S. Is male intent to be vaccinated against HPV a function of the promotion message? *Int J STD AIDS* 2011;22(6):332-4.
<http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2011.010429>
184. Reiter PL, McRee AL, Gottlieb SL, Brewer NT. HPV vaccine for adolescent males: acceptability to parents post-vaccine licensure. *Vaccine* 2010;28(38):6292-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.114>
185. Gerend MA, Madkins K, Phillips G, 2nd, Mustanski B. Predictors of Human Papillomavirus Vaccination Among Young Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis* 2016;43(3):185-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000408>
186. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89(7):568-74.
<http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2012-050980>
187. Nadarzynski T, Smith H, Richardson D, Jones CJ, Lewellyn CD. Human papillomavirus and vaccine-related perceptions among men who have sex with men: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2014;90(7):515-23.
<http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2013-051357>
188. Rank C, Gilbert M, Ogilvie G, Jayaraman GC, Marchand R, Trussler T, *et al.* Acceptability of human papillomavirus vaccination and sexual experience prior to disclosure to health care providers among men who have sex with men in Vancouver, Canada: implications for targeted vaccination programs. *Vaccine* 2012;30(39):5755-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.001>
189. Zou H, Grulich AE, Cornall AM, Tabrizi SN, Garland SM, Prestage G, *et al.* How very young men who have sex with men view vaccination against human papillomavirus. *Vaccine* 2014;32(31):3936-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.043>
190. Prue G, Shapiro G, Maybin R, Santana O, Lawler M. Knowledge and acceptance of Human Papillomavirus (HPV) and HPV vaccination in adolescent boys worldwide: a systematic review. *J Cancer Policy* 2016;10:1-15.

191. Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, Brewer NT. HPV vaccine and adolescent males. *Vaccine* 2011;29(34):5595-602.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.020>
192. Shao SJ, Nurse C, Michel L, Joseph MA, Suss AL. Attitudes and Perceptions of the Human Papillomavirus Vaccine in Caribbean and African American Adolescent boys and Their Parents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(5):373-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2014.11.003>
193. Lacombe-Duncan A, Newman PA, Baiden P. Human papillomavirus vaccine acceptability and decision-making among adolescent boys and parents: A meta-ethnography of qualitative studies. *Vaccine* 2018;36(19):2545-58.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.079>
194. Lindley MC, Jeyarajah J, Yankey D, Curtis CR, Markowitz LE, Stokley S. Comparing human papillomavirus vaccine knowledge and intentions among parents of boys and girls. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(6):1519-27.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1157673>
195. Lee HY, Lust K, Vang S, Desai J. Male Undergraduates' HPV Vaccination Behavior: Implications for Achieving HPV-Associated Cancer Equity. *J Community Health* 2018;43(3):459-66.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10900-018-0482-4>
196. Sundstrom K, Tran TN, Lundholm C, Young C, Sparen P, Dahlstrom LA. Acceptability of HPV vaccination among young adults aged 18-30 years--a population based survey in Sweden. *Vaccine* 2010;28(47):7492-500.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.007>
197. Forster AS, Marlow LA, Wardle J, Stephenson J, Waller J. Interest in having HPV vaccination among adolescent boys in England. *Vaccine* 2012;30(30):4505-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.066>
198. Gilbert P, Brewer NT, Reiter PL, Ng TW, Smith JS. HPV vaccine acceptability in heterosexual, gay, and bisexual men. *American journal of men's health* 2011;5(4):297-305.
<http://dx.doi.org/10.1177/1557988310372802>
199. Pelullo CP, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Human papillomavirus infection: knowledge, attitudes, and behaviors among lesbian, gay men, and bisexual in Italy. *PLoS ONE* 2012;7(8):e42856.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0042856>
200. Gellenoncourt A, di Patrizio P. Évaluation de l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus auprès de lycéens masculins de Lorraine. *Sante Publique (Bucur)* 2014;26(6):753-61.
201. Meireles A. Évaluation de l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus auprès des collégiens et lycéens de sexe masculin de Loire-Atlantique [Thèse d'exercice : médecine générale]. Nantes: Faculté de médecine; 2018.
<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=01a1e64a-de1c-40de-8c6e-22b7fa738328>
202. Grégoire A. Evaluation de l'acceptabilité parentale du vaccin papillomavirus chez le garçon. HPVac parent [Thèse d'exercice : médecine générale]. Nantes: Faculté de médecine; 2018.
203. Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, Jacquard AC, Regnier V, et al. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC Public Health* 2012;12:1034.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-1034>
204. Lions C, Pulcini C, Verger P. Papillomavirus vaccine coverage and its determinants in South-Eastern France. *Medecine et maladies infectieuses* 2013;43(5):195-201.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.03.003>
205. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA pediatrics* 2014;168(1):76-82.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2752>
206. Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine* 2013;31(13):1673-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.028>
207. Daley MF, Crane LA, Markowitz LE, Black SR, Beaty BL, Barrow J, et al. Human papillomavirus vaccination practices: a survey of US physicians 18 months after licensure. *Pediatrics* 2010;126(3):425-33.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3500>
208. Lasset C, Kalecinski J, Regnier V, Barone G, Leocmach Y, Vanhems P, et al. Practices and opinions regarding HPV vaccination among French general practitioners: evaluation through two cross-sectional studies in 2007 and 2010. *Int J Public Health* 2014;59(3):519-28.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00038-014-0555-9>
209. Vadaparampil ST, Malo TL, Kahn JA, Salmon DA, Lee JH, Quinn GP, et al. Physicians' human papillomavirus vaccine recommendations, 2009 and 2011. *Am J Prev Med* 2014;46(1):80-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.07.009>
210. Bruno DM, Wilson TE, Gany F, Aragones A. Identifying human papillomavirus vaccination practices among primary care providers of minority, low-income and immigrant patient populations. *Vaccine* 2014;32(33):4149-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.058>
211. Dube E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(8):1763-73.
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.24657>

212. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Sebbah R, Peretti-Watel P, Verger P. General practitioners' attitudes and behaviors toward HPV vaccination: A French national survey. *Vaccine* 2016;34(6):762-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.054>
213. Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, Bernstein DI, Huang B, Lan D, *et al.* Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18(6):391-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2005.09.004>
214. Bynum SA, Staras SA, Malo TL, Giuliano AR, Shenkman E, Vadaparampil ST. Factors associated With Medicaid providers' recommendation of the HPV vaccine to low-income adolescent girls. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2014;54(2):190-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.006>
215. Vadaparampil ST, Kahn JA, Salmon D, Lee JH, Quinn GP, Roetzheim R, *et al.* Missed clinical opportunities: provider recommendations for HPV vaccination for 11-12 year old girls are limited. *Vaccine* 2011;29(47):8634-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.006>
216. Gontier C. De la vaccination des femmes à celle des hommes : acceptabilité de la vaccination anti-HPV chez l'homme par des médecins généralistes exerçant en Charente-Maritime [Thèse d'exercice : médecine générale]. Poitiers: UFR de médecine et de pharmacie; 2014.
217. Allen JD, Coronado GD, Williams RS, Glenn B, Escoffery C, Fernandez M, *et al.* A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine* 2010;28(24):4027-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.063>
218. Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine* 2012;30(24):3546-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.063>
219. Trim K, Nagji N, Elit L, Roy K. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. *Obstetrics and gynecology international* 2012;2012:921236. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/921236>
220. Clark SJ, Cowan AE, Filipp SL, Fisher AM, Stokley S. Parent Perception of Provider Interactions Influences HPV Vaccination Status of Adolescent Females. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(8):701-6. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922815610629>
221. Radisic G, Chapman J, Flight I, Wilson C. Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons: a systematic review. *Prev Med* 2017;95:26-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.019>
222. Brouwer AF, Delinger RL, Eisenberg MC, Campredon LP, Walline HM, Carey TE, *et al.* HPV vaccination has not increased sexual activity or accelerated sexual debut in a college-aged cohort of men and women. *BMC Public Health* 2019;19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-019-7134-1>
223. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2015;15:624. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1863-6>
224. Sherman SM, Nailor E. Attitudes towards and knowledge about Human Papillomavirus (HPV) and the HPV vaccination in parents of teenage boys in the UK. *PLoS ONE* 2018;13(4):e0195801. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0195801>
225. Gottvall M, Stenhammar C, Grandahl M. Parents' views of including young boys in the Swedish national school-based HPV vaccination programme: a qualitative study. *BMJ open* 2017;7(2):e014255. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014255>
226. Rey D, Fressard L, Cortaredona S, Bocquier A, Gautier A, Peretti-Watel P, *et al.* Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2018;23(17). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.17.17-00816>
227. Verrier F, Gautier A, Quelet S, Bonmarin I. Infections à papillomavirus humain : influence des perceptions de la maladie et du vaccin sur le statut vaccinal. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. *Bull Epidémiol Hebdo* 2019;(22-23):450-6.
228. Huchet A. Motifs de refus de la vaccination anti-papillomavirus : étude qualitative réalisée auprès des parents de jeunes filles entre 11 et 19 ans en Haute-Normandie [Thèse d'exercice : médecine générale]. Rouen: Faculté mixte de médecine et de pharmacie; 2017. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01547255/document>
229. Eve S, Pham AD, Blaiot X, Turck M, Raginel T. Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales et connaissances de parents d'élèves bas-normands avant intervention au cours de l'année scolaire 2015-2016. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(4):255-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.01.119>
230. Jeanne M. Vaccination contre les papillomavirus humains : intentions vaccinales des parents d'élèves bas-normands après intervention d'information au cours de l'année scolaire 2015-2016 [Thèse d'exercice : médecine]. Caen: UFR de santé; 2017.
231. Moisset C. Étude PapiLoga : acceptabilité de la vaccination anti-papillomavirus par les parents de jeunes garçons âgés entre 11 et 19 ans [Thèse :

- doctorat en médecine]. Clermont-Ferrand: UFR de médecine et des professions paramédicales; 2018.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02004092/document>
232. Gall B, Venot C, Rousseau S. Évaluation de l'acceptation et des perceptions concernant la vaccination HPV. Étude réalisée par BVA pour l'INCa et la HAS. Montrouge: BVA; 2019.
233. Agrawal S, Morain SR. Who calls the shots? The ethics of adolescent self-consent for HPV vaccination. *J Med Ethics* 2018;44(8):531-5.
<http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2017-104694>
234. Chen DT, Shepherd L, Becker DM. The HPV vaccine and parental consent. *Virtual Mentor* 2012;14(1):5-12.
<http://dx.doi.org/10.1001/virtualmentor.2012.14.1.ccas1-1201>
235. Bird S. Children and adolescents - who can give consent? *Aust Fam Physician* 2007;36(3):165-6.
236. Gottvall M, Tydén T, Larsson M, Stenhammar C, Höglund AT. Informed consent for HPV vaccination: a relational approach. *Health Care Anal* 2015;23(1):50-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10728-012-0237-9>
237. Bayefsky MJ. The Ethical Case for Mandating HPV Vaccination. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics* 2018;46(2):501-10.
<http://dx.doi.org/10.1177/1073110518782957>
238. Zimet GD, Rosenthal SL. HPV vaccine and males: issues and challenges. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 Suppl):S26-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.028>
239. Navarro-Illana P, Aznar J, Diez-Domingo J. Ethical considerations of universal vaccination against human papilloma virus. *BMC Med Ethics* 2014;15:29.
<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6939-15-29>
240. Luyten J, Engelen B, Beutels P. The sexual ethics of HPV vaccination for boys. *HEC forum : an interdisciplinary journal on hospitals' ethical and legal issues* 2014;26(1):27-42.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10730-013-9219-z>
241. Velan B, Yadgar Y. On the implications of desexualizing vaccines against sexually transmitted diseases: Health policy challenges in a multicultural society. *Israel Journal of Health Policy Research* 2017;6(1).
<http://dx.doi.org/10.1186/s13584-017-0153-4>
242. Florence S, Direction de l'action sociale de l'enfance et de la santé. Où en est-on de la vaccination anti-HPV des HSH en CeGIDD ? Journées thématiques PeEP-IST-Santé sexuelle, Paris, 29-30 mars 2018 [En ligne]. Paris 2018.
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/reunion/2018-prep-ist/2018-prep-ist-florence.pdf>
243. Musto R, Siever JE, Johnston JC, Seidel J, Rose MS, McNeil DA. Social equity in Human Papillomavirus vaccination: a natural experiment in Calgary Canada. *BMC Public Health* 2013;13:640.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-640>
244. Thompson A. Human papilloma virus, vaccination and social justice: an analysis of a canadian school-based vaccine program. *Public Health Ethics* 2013;6(1):11-20.
<http://dx.doi.org/10.1093/phe/pht010>
245. Institut national du cancer. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. Etude médico-économique. Phase 1. Boulogne-Billancourt: INCa; 2015.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Generalisation-du-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-etude-medico-economique-Phase-1>
246. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Recommandations en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france
247. Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, Rochereau T, *et al.* Inégalités socioéconomiques d'accès à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains en France : résultats de l'Enquête santé et protection sociale (ESPS), 2012. *Bull Epidemiol Hebdo* 2016;(16-17):288-97.
248. Wang J, Ploner A, Sparen P, Lepp T, Roth A, Arnheim-Dahlstrom L, *et al.* Mode of HPV vaccination delivery and equity in vaccine uptake: A nationwide cohort study. *Prev Med* 2019;120:26-33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.014>
249. Campana V, Cousin L, Terroba C, Alberti C. Interventions permettant d'augmenter la couverture vaccinale du vaccin contre les papillomavirus humains. Numéro thématique - Prévention du cancer du col de l'utérus. *Bull Epidemiol Hebdo* 2019;(22-23):431-40.
250. Rodriguez AM, Do TQ, Goodman M, Schmeler KM, Kaul S, Kuo YF. Human papillomavirus vaccine interventions in the U.S.: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2019;56(4):591-602.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.10.033>
251. Crocker-Buque T, Edelstein M, Mounier-Jack S. Interventions to reduce inequalities in vaccine uptake in children and adolescents aged <19 years: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2017;71(1):87-97.
<http://dx.doi.org/10.1136/jech-2016-207572>
252. Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(6):1566-88.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1125055>

253. Nicolai LM, Hansen CE. Practice- and community-based interventions to increase human papillomavirus vaccine coverage: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):686-92.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0310>

254. Vollrath K, Thul S, Holcombe J. Meaningful methods for increasing human papillomavirus vaccination rates: an integrative literature review. *J Pediatr Health Care* 2018;32(2):119-32.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.07.005>

255. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic review and meta-analysis of interventions to improve access and coverage of adolescent immunizations. *J Adolesc Health* 2016;59(4 Suppl):S40-S8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.07.005>

256. Oliver K, Frawley A, Garland E. HPV vaccination: population approaches for improving rates. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(6):1589-93.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1139253>

257. Larson HJ. The state of vaccine confidence [commentary]. *Lancet* 2018;392(10161):2244-6.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32608-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32608-4)

258. Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, *et al.* Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. *Pediatrics* 2016;138(1):e20153863.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3863>

259. Fu LY, Bonhomme LA, Cooper SC, Joseph JG, Zimet GD. Educational interventions to increase HPV vaccination acceptance: a systematic review. *Vaccine* 2014;32(17):1901-20.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.091>

260. Moulin AM. Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006;54(Spec No 1):1S81-1S7.

261. Elfström KM, Dillner J, Arnheim-Dahlström L. Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. *Vaccine* 2015;33(14):1673-81.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.028>

262. Cooper Robbins SC, Ward K, Skinner SR. School-based vaccination: a systematic review of process evaluations. *Vaccine* 2011;29(52):9588-99.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.033>

Annexe 1. Saisine ministérielle


MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

PRÉSIDENCE
Courrier reçu le,
14/02/2018
Enreg n° 044

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Sous-direction santé des populations
et prévention des maladies chroniques
Bureau santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier : Magid Herida
Tél : 01 40 56 48 40
Mél : magid.herida@sante.gouv.fr

Pégase / : D-18-02448

Paris, le 02 FEV. 2018

Le Directeur général de la santé
A
Madame la Présidente de la Haute autorité de santé
5 avenue du Stade de France
95 210 SAINT-DENIS

→ EB
→ CRP

Objet : Saisine de la Commission technique des vaccinations en vue de l'élargissement de la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) aux garçons.

Au terme d'une analyse détaillée portant sur les données épidémiologiques des infections à HPV, les études d'acceptabilité et les analyses médico-économiques de cette vaccination, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a publié un rapport sur la vaccination des garçons contre les infections à HPV le 19 février 2016. Le HCSP a considéré que la vaccination universelle des garçons n'était pas pertinente d'un point de vue de santé publique et a préconisé en priorité d'augmenter la couverture vaccinale de cette vaccination chez les jeunes filles (afin de procurer une protection indirecte chez les hommes) et a recommandé la vaccination des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans.

Le nouveau contexte de l'extension des obligations vaccinales, une des recommandations issues de la concertation citoyenne visant à reconsidérer les indications de la vaccination contre les infections à HPV chez les garçons, la faible couverture vaccinale observée chez les jeunes filles selon les dernières données publiées par Santé publique France, les expériences réussies de cette vaccination chez les garçons dans certains pays et les questions éthiques que soulève cette vaccination ciblée uniquement chez les jeunes filles me conduisent à solliciter, à nouveau, l'avis de la Commission technique des vaccinations sur cette question.

Mes services restent à votre disposition pour tout complément.

Je vous saurais gré de bien vouloir me communiquer ces éléments pour le 1er décembre 2018.

Jérôme Salomon
Directeur général de la santé





Madame la Présidente,

De nombreux pays ont intégré dans leur calendrier vaccinal la vaccination contre les infections aux papillomavirus humains (HPV) des pré-adolescents quel que soit leur sexe. Des résultats très positifs d'une vaccination généralisée aux jeunes filles et aux jeunes garçons ont été publiés. En Australie, par exemple, où la vaccination est réalisée chez toutes les filles âgées de 12-13 ans depuis 2007, et chez les garçons au même âge depuis 2013, on observe une chute significative des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes filles vaccinées mais aussi une nette diminution des condylomes génitaux chez les filles comme chez les garçons vaccinés.

Au vu de ces constats, je souhaite introduire cette vaccination chez les garçons. L'avis de la Haute Autorité de santé sur l'élargissement de la vaccination contre les HPV aux garçons étant un préalable à toute modification du calendrier vaccinal, mes services vous ont saisie par courrier en date du 2 février 2018 sur ce sujet.

Au vu de l'importance d'améliorer la couverture vaccinale de ce vaccin en France et de prévenir les cancers liés aux HPV, je vous prie de bien vouloir me transmettre votre avis, au plus tard, le 31 juillet 2019.

Je vous prie d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de ma considération distinguée.

Bien cordialement


Agnès BUZYN

Madame La Professeure Dominique LE GULUDEC
Présidente du collège de la Haute Autorité de Santé
5 avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Annexe 2. Méthode de travail

La méthode de travail a été déterminée par le service évaluation économique et santé publique (SEESP) de la HAS et le bureau de la Commission technique des vaccinations.

Suite à la première saisine de la DGS de février 2018, le bureau a considéré début 2018 que peu de nouvelles données étaient disponibles et susceptibles de modifier l'avis du HCSP du 19/02/2016. Le SEESP et le bureau de la CTV ont choisi de ne pas traiter cette saisine en priorité dans le programme de travail. Il a par ailleurs été considéré que la disponibilité de données sur l'acceptabilité des parents et des garçons en France était un prérequis indispensable.

Suite à la nouvelle saisine reçue par la Ministre chargé de la santé en avril 2019, le service, la CTV et son bureau ont reconsidéré les nouveaux éléments (nouvelles recommandations européennes récentes du JCVI et du STIKO, nouvelles données d'impact disponibles) et revu leur priorisation.

Un cadrage a été donc défini en CTV le 04/06/2019. Compte-tenu des délais de réponse souhaités par la ministre, il a été décidé i) de procéder à une actualisation de la littérature à partir de 2016, ii) de s'appuyer sur des revues systématiques récentes menées par des organismes publics européens, iii) de se fonder sur les modélisations médico-économiques publiées dans la littérature internationale et de ne pas développer un modèle spécifique à la situation française iv) de réaliser en partenariat avec l'INCa une enquête d'acceptabilité de la vaccination anti-HPV chez les garçons v) et enfin de soumettre cette recommandation à consultation publique.

Afin d'évaluer le bienfondé de l'extension de la vaccination contre les HPV aux garçons, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées :

1. Quel est l'état des lieux des recommandations internationales ?
2. Quel est le fardeau lié aux papillomavirus chez l'homme en France en particulier pour les cancers anaux et de l'oropharynx ?
3. Quelles sont les données d'immunogénicité et d'efficacité des vaccins chez les hommes ?
4. Quelle est la durée de protection et quelles sont les données de sécurité des vaccins chez l'homme ?
5. Quelles sont les nouvelles données d'impact observé de la vaccination à l'international ?
6. Quel est l'impact à long terme de la vaccination chez l'homme estimé à partir des modélisations ?
7. Quelle est l'efficacité de la vaccination universelle chez les garçons et les filles vs la vaccination des filles seules ? Quelle est l'efficacité de la vaccination des populations à risque (HSH, immunodéprimés) ? Selon les infections liées au HPV considérés (AMM, ou au-delà) et selon les taux de CV similaires à la France ?
8. Quelle est l'acceptabilité de la vaccination contre les HPV chez les garçons ? Et quelles sont les barrières à la vaccination actuelles chez les garçons et les filles ?
9. Quels sont les enjeux éthiques associés à la vaccination contre les HPV (notamment en termes d'équité et de stigmatisation) ?

La méthode de travail a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique sur la période 2016-2019 (période élargie à 2010-2019 pour les enjeux éthiques) avec l'appui d'un groupe préparatoire de la Commission qui s'est réuni les 6 et 18 septembre 2019.

Les délais de réponse envisagés dans la saisine étant incompatibles avec l'organisation d'un appel à candidature, le groupe a été majoritairement composé des membres de la CTV spécialisés sur le sujet, des membres de l'ANSM, de Santé publique France, du centre National de référence des papillomavirus et de l'INCa ainsi que d'experts extérieurs dont la discipline n'est pas représentée au sein de la Commission (chirurgien ORL, gynécologue).

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les experts sollicités pour la constitution du groupe préparatoire ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Les liens d'intérêts déclarés par les experts pour participer au groupe préparatoire ont fait l'objet d'une analyse conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en mars 2017 et d'un examen par le Comité de validation des déclarations publiques d'intérêts.

Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Conformément à la charte de l'expertise, en l'absence d'experts de compétence équivalente en proctologie exempt de tout conflit d'intérêts, il a été décidé de procéder à titre exceptionnel à l'audition du Dr Abramowitz en raison de l'intérêt scientifique indispensable de cette discipline (cf Annexe 5 Compte-rendu d'audition).

Les partenaires belges (Président du Conseil supérieur de la santé et un médecin du KCE) ont également été entendus et ont fait part de leur retour d'expérience sur les recommandations aux garçons en Belgique.

Par ailleurs, une consultation publique sur l'avant-projet de recommandation est prévue en novembre 2019. L'avant-projet de recommandation sera téléchargeable sur le site de la HAS durant cette période.

Cette consultation a pour but de :

- Recueillir l'expression des avis, y compris divergents, sur le projet de recommandation ;
- Confronter les réflexions des experts de la HAS aux opinions et aux pratiques des patients, usagers ou professionnels ;
- Apprécier la lisibilité de la recommandation.

Afin de diffuser le plus largement possible l'information sur la tenue de cette consultation, les principales associations de patients et d'usagers du système de santé, collèges nationaux professionnels et sociétés savantes, institutions publiques, syndicats, industriels, identifiées au cours du projet seront informés par courriel du début de la consultation.

► Recherche documentaire :

1) Méthode :

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise ou française.

Elle a porté sur la période de 01/2015 à 07/2019, une veille a été réalisée jusqu'en 09/2019.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Pour la littérature internationale : les bases de données Medline, Embase, Psychinfo et Central.
- Pour la littérature francophone : la base de données Lissa et la Banque de Données en Santé Publique.
- La Cochrane Library.
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique.
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

2) Résultats :

Nombre références identifiées : 1154

Nombres de références analysées : 491

Nombre de références retenues : 262

3) Bases de données bibliographiques :

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 29 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Psychothérapie		
Medline, Embase – Recommendations	01/2015 – 07/2019	107
Etape 1 (MESH.EXACT("Papillomavirus Vaccines") OR TI(hpv) OR TI(Human papillomavirus) OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 6") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 16") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 11") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus 18") OR MESH.EXACT("Human papillomavirus31") OR MJEMB.EXACT("Wart virus") OR (ti(gardasil) OR ti(cervarix) OR ti(nonavalent human papillomavirus) OR ti(9-Valent Human Papillomavirus) OR ti(nonavalent HPV) OR ti(9-valent HPV) OR ti(9vHPV) OR ti(nine-valent HPV) OR ti(Bivalent human papillomavirus) OR ti(bivalent HPV) OR ti(2vHPV) OR ti(quadrivalent human papillomavirus) OR ti(4-Valent Human Papillomavirus) OR ti(quadrivalent HPV) OR ti(4-valent HPV) OR ti(4vHPV) OR ti(quadri-valent HPV) OR ab(gardasil) OR ab(cervarix) OR ab(nonavalent human papillomavirus) OR ab(9-Valent Human Papillomavirus) OR ab(nonavalent HPV) OR ab(9-valent HPV) OR ab(9vHPV) OR ab(nine-valent HPV) OR ab(Bivalent human papillomavirus) OR ab(bivalent HPV) OR ab(2vHPV) OR ab(quadrivalent human papillomavirus) OR ab(4-Valent Human Papillomavirus) OR ab(quadrivalent HPV) OR ab(4-valent HPV) OR ab(4vHPV) OR ab(quadri-valent HPV) OR (MESH.EXACT("Papillomavirus Infections") OR MESH.EXACT("Papillomaviridae") OR MJEMB.EXACT("Papillomaviridae") OR MJEMB.EXACT("papillomavirus infection"))		
ET		

Etape 2	(MESH.EXACT("Vaccination") OR MESH.EXACT("Immunization Programs") OR MESH.EXACT("Immunization") OR MJEMB.EXACT("immunization") OR MJEMB.EXACT("vaccination") OR MESH.EXACT("Vaccines") OR TI(Vaccine?) OR TI(Immunization) OR TI(immunisation) OR TI(vaccination)))		
ET			
Etape 3	MESH.EXACT("Male") OR MESH.EXACT("Men") OR EMB.EXACT("boy") OR EMB.EXACT("male") OR TI(Boy) OR TI(boys) OR ti(male) OR ti(Men) OR ti(males) OR ti(universal) OR Ti("gender")		
ET			
Etape 4	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
Medline, Embase – immunogénicité - revues systematiques		01/2013 – 07/2019	7
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 5	(MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR ti(immunogenicity))		
ET			
Etape 6	(TI,AB(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI,AB(metaanalys[*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI,AB(systematic* PRE/0 review[*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev))		
Medline, Embase – immunogénicité – essais contrôlés		01/2013 – 07/2019	79
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 7	TI,AB(random*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)		
Medline, Embase – immunogenicite – etudes observationelles		01/2013 – 07/2019	9
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 8	TI(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR TI(cohort*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(Epidemiologic Studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(Cross-Sectional Study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT(EXPLODE(case-control study) OR MESH.EXACT("Observational Study") OR EMB.EXACT("observational study"))		
Medline, Embase – immunogenicite – essais cliniques		01/2013 – 07/2019	8
Etape 1			
ET			

Etape 2 ET			
Etape 9	(TI(clinical PRE/0 trial*) OR TI(comparative PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR MESH.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR DTYPE(comparative study))		
Medline, Embase – économie - revues systematiques		01/2015 – 07/2019	42
Etape 1 ET			
Etape 2 ET			
Etape10	MESH.EXACT("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Cost Allocation") OR EMB.EXACT("cost") OR MESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR EMB.EXACT("cost benefit analysis") OR MESH.EXACT("Cost Sharing") OR MESH.EXACT("Economics") OR EMB.EXACT("economics") OR EMB.EXACT("cost control") OR MESH.EXACT("Cost Control") OR MESH.EXACT("Cost Savings") OR EMB.EXACT("cost of illness") OR MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT("Health Care Costs") OR EMB.EXACT("health care cost") OR MESH.EXACT("Health Expenditures") OR MESH.EXACT("Economics, Medical") OR EMB.EXACT("health economics") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR EMB.EXACT("pharmacoeconomics") OR EMB.EXACT("fee") OR MESH.EXACT("Fees and Charges") OR MESH.EXACT("Budgets") OR EMB.EXACT("budget") OR EMB.EXACT("resource allocation") OR MESH.EXACT("Resource Allocation") OR MESH.EXACT("Social Security") OR EMB.EXACT("social security") OR MESH.EXACT("Insurance, Health") OR MESH.EXACT("Health Care Rationing") OR Ti(Cost) OR Ti(costs) OR ti(budget) OR ti(Economics) OR ti(Economic) OR Ti(Money) OR ti(ressource allocation) OR ti(burden) OR ti(resource use) OR (value) OR ti(pharmacoeconomic*) OR ti(pharmaco-economic*)		
ET			
Etape 6			
Medline, Embase – économie - essais contrôlés		01/2015 – 07/2019	41
Etape 1 ET			
Etape 2 ET			
Etape10 ET			
Etape 7			
Medline, Embase – économie - etudes observationnelles		01/2015 – 07/2019	71
Etape 1 ET			
Etape 2 ET			
Etape10 ET			
Etape 8			
Medline, Embase – Barrieres à la vaccination – revues systematiques		01/2015 – 07/2019	12
Etape 1 ET			
Etape 2 ET			
Etape11	Ti(Facilitators) OR ti(Barriers) OR ti(motivators) OR MESH.EXACT("Vaccination Refusal -- psychology") OR ti(acceptability) OR ti(acceptance) OR TI(hesitancy)		
ET			
Etape 6			
Medline, Embase – Barrieres à la vaccination - essais contrôlés		01/2015 – 07/2019	28
Etape 1 ET			

Etape 2 ET Etape11 ET Etape 7			
Medline, Embase – Barrières à la vaccination - etudes observationnelles	01/2015 – 07/2019	70	
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape11 ET Etape 8			
Medline, Embase – fardeau de la maladie – revues systematiques	01/2015 – 07/2019	5	
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape12 EMB.EXACT("oropharynx tumor") OR MESH.EXACT("Oropharyngeal Neoplasms") OR Ti(oropharynx* tumor) OR Ti(oropharynx* cancer) OR Ti(oropharynx* neoplasms) OR MESH.EXACT("Penile Neoplasms") OR EMB.EXACT("penis cancer") OR ti(peni* Cancer) OR ti(Peni* Neoplasm*) OR MESH.EXACT("Anus Neoplasms") OR EMB.EXACT("anus cancer") OR TI(anal NEAR/2 cancer) OR TI(anal NEAR/2 neoplams) OR TI(anus NEAR/2 cancer) OR TI(anus NEAR/2 neoplams)			
ET Etape 6			
Medline, Embase – fardeau de la maladie - essais contrôlés	01/2015 – 07/2019	8	
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape12 ET Etape 7			
Medline, Embase – fardeau de la maladie - etudes observationnelles	01/2015 – 07/2019	17	
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape12 ET Etape 8			
Medline, Embase – fardeau de la maladie - HSH	01/2015 – 07/2019	41	
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape13 EMB.EXACT("oropharynx tumor") OR MESH.EXACT("Oropharyngeal Neoplasms") OR Ti(oropharynx* tumor) OR Ti(oropharynx* cancer) OR Ti(oropharynx* neoplasms) OR MESH.EXACT("Penile Neoplasms") OR EMB.EXACT("penis cancer") OR ti(peni* Cancer) OR ti(Peni* Neoplasm*) OR MESH.EXACT("Anus Neoplasms") OR EMB.EXACT("anus cancer") OR TI(anal NEAR/2 cancer) OR TI(anal NEAR/2 neoplams) OR TI(anus NEAR/2 cancer) OR TI(anus NEAR/2 neoplams)			
ET Etape 14 MESH.EXACT("Sexual and Gender Minorities") OR EMB.EXACT("men who have sex with men") OR ti(gays) OR ti(gay) OR ti(MSM) OR ab(MSM) or Ti(bisexual) OR ti(bisexuals)			
Medline, Embase – Immunité de groupe	01/2015	85	

		-	
		07/2019	
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 15	MESH.EXACT("Immunity, Herd") OR EMB.EXACT("herd immunity") OR ti(herd immunity) OR ti(herd protection) OR ti(herd effects) OR ti(herd effect)		
Medline, Embase – impact de la vaccination		01/2015	90
		-	
		07/2019	
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 14			
ET			
Etape 16	MESH.EXACT("Social Change") OR MJMESH.EXACT("Social Change") OR ti(Impact) OR ti(Changement) OR ti(assessment) OR ab(population NEAR/3 impact) OR ab(social NEAR/3 impact)		
Medline, Embase – Ethique		01/2015	17
		-	
		07/2019	
Etape 1			
ET			
Etape 2			
ET			
Etape 14			
ET			
Etape 17	(EMB.EXACT("ethics") OR MESH.EXACT("Ethics") OR TI(ethical) OR Ti(ethics))		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

4) Sites consultés

Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
 Bibliothèque médicale Lemanissier
 Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
 Comité technique des vaccinations - CTV
 Conseil supérieur des maladies infectieuses - CSMI
 Expertise collective INSERM
 Haut conseil de la santé public
 Institut National du Cancer – INCA
 Santé Publique France
 Société Française de Médecine Générale – SFMG
 Advisory committee on immunization policy - ACIP
 Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
 Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
 Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
 Alberta Medical Association
 American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG
 American College of Physicians - ACP
 Australian Technical Advisory Group on Immunization - ATAGI
 BMJ Clinical Evidence
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
 Centre for Clinical Effectiveness – CCE
 Centre for Reviews and Dissemination databases
 Clinical Knowledge Summaries
 CMA Infobase
 Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Committee on the National Vaccination Program (Commissie Rijksvaccinatieprogramma) - RVP
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Medicines Agency,
Euroscan
Food and Drug Administration - FDA
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines Finder (National Library for Health)
Guidelines International Network - GIN
Health Information and Quality Authority - HIQA
Horizon Scanning
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Advisory Committee on Immunization,
National Board of Health and Welfare Expert Committees
National Center for Epidemiology Committee - OEK
National Committee on immunisations
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre – NHSC
National immunisation Board - NIKO
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National vaccination Expert working group (National Institute for Health and welfare) - THL
National Vaccines Commission - CNV
New Zealand Guidelines Group – NZGG
OMS SAGE
Public Health Agency of Sweden
Public Health England,
Robert Koch Institute - RKI
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Standing Working Group on Vaccination
The Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP
The Federal Vaccination Commission - CFV
The German Standing Vaccination Committee - STIKO
The Joint Committee on Vaccination and Immunization - JCVI
The National Advisory Committee on Immunization - NACI
The National vaccine committee
The state Immunisation advisory council
Tripdatabase
Working Group on Vaccines

Annexe 3. Liste des tableaux et des figures

Tableau 1: Caractéristiques des différents vaccins contre les HPV disponibles en France	8
Tableau 2 : Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet d'après Fonteneau <i>et al.</i> , 2019 (4)	10
Tableau 3 : Nombre de participants et proportion d'hommes vaccinés contre les HPV, Enquête Rapport au Sexe 2019 (Source : Santé publique France)	12
Tableau 4 : Classification des papillomavirus selon leur potentiel oncogène d'après l' <i>International Agency for Research on Cancer</i> , 2012 (8)	13
Tableau 5 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers pour lesquels l'infection par les HPV est un facteur de risque en France en 2018 et pourcentage annuel d'évolution sur la période 1990-2018 estimés à partir des registres des cancers du réseau Francim d'après Santé publique France, 2019 (9).....	14
Tableau 6 : Estimations du nombre et de la proportion de cas incidents de cancers induits par les infections HPV en France en 2015 d'après Shield <i>et al.</i> , 2018 (10).....	15
Tableau 7. Actualisation des programmes de vaccination anti-HPV concernant le choix de la population ciblée, 2019	21
Tableau 8 : Immunogénicité per-protocole à 7 mois contre les 9 types de papillomavirus ciblés par le Gardasil 9 chez les hommes d'après Castellsagué <i>et al.</i> , 2015 (63)	29
Tableau 9 : Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV chez l'homme d'après Goldstone <i>et al.</i> , 2013 et Giuliano <i>et al.</i> , 2011 (65, 67)	30
Tableau 10 : Efficacité du vaccin quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) pour la prévention des affections liées aux infections HPV chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) d'après Palefsky <i>et al.</i> , 2011 (66)	30
Tableau 11 Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent Etude V503-002 d'après van Damme <i>et al.</i> , 2015 (61)	32
Tableau 12 : Comparaison du profil de sécurité du vaccin nonavalent d'après Castellsagué <i>et al.</i> , 2015 (63).....	33
Tableau 13 Tolérance générale du vaccin GARDASIL® 9 chez les sujets de 9 à 26 ans (population de tolérance) – Etudes V503-001, -002, -003, -005, -006, -007 et -009 d'après Moreira <i>et al.</i> , 2016 (75).....	34
Tableau 14 Tolérance générale des vaccins GARDASIL® 9 et qHPV chez les hommes de 16 à 26 ans entre le jour 1 et le jour 15 (population de tolérance) – Etude V503-020 d'après van Damme <i>et al.</i> , 2016 (64).....	35
Tableau 15 Profil de sécurité du vaccin quadrivalent chez les hommes Etude V501-122 d'après Mikamo <i>et al.</i> , 2019 (76)	35
Tableau 16 : Déclaration des événements d'intérêt particuliers et taux de déclaration après vaccination par le vaccin quadrivalent, Vaccine Adverse event reporting system (VAERS), 2009-2015.	37
Tableau 17 : Cas potentiels de MAI et autres maladies d'intérêt (n=49), suivi du 21/09/2015 au 30/06/2018 d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018 (90).....	39
Tableau 18. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des verrues génitales chez les garçons et les hommes	42
Tableau 19. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence du HPV génital chez les garçons et les hommes en Australie d'après Chow <i>et al.</i> , 2017 (115).....	44
Tableau 20. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles sur la prévalence des virus HPV au niveau génital chez les garçons et les hommes aux Pays-Bas d'après Woestenberg <i>et al.</i> , 2019 (116).....	45
Tableau 21. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur l'incidence des anomalies cervicales	46
Tableau 22. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV génital en Australie d'après Patel <i>et al.</i> , 2018 (126)	47
Tableau 23. L'impact de la vaccination contre le HPV génital chez les filles et les femmes sur la prévalence du HPV.....	48

Tableau 24. L'impact de la vaccination contre le HPV chez les filles et les femmes sur le prévalence des verrues génitales.....	51
Tableau 25. Résultats des analyses coût-efficacité de la vaccination des garçons et des filles versus la vaccination des filles.....	59
Tableau 26. Modèles d'efficience pour la vaccination des HSH par rapport à aucune vaccination.....	63
Tableau 27: Synthèse des études d'acceptabilité menées en France	80
Tableau 28 : Synthèse des arguments éthiques selon les perspectives (filles, garçons, HSH, sociétale)	86
Tableau 29 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase	115
Figure 1 : Couverture vaccinale par département du vaccin HPV selon le " schéma complet " à 16 ans, 2018 (Source : SNDS-DCIR. Traitement : Santé publique France, mise à jour au 31 décembre 2018)	10
Figure 2. Données de ventes annuelles GERS officine de 2010 à 2018	11
Figure 3 : Représentation graphique du fardeau des infections papillomavirus en France chez les hommes et les femmes (d'après Shield <i>et al.</i> , 2018, Hartwig <i>et al.</i> , 2017, Hartwig <i>et al.</i> , 2018)	16
Figure 4 : Recommandations générales de la vaccination anti-HPV en Europe	24
Figure 5 : Estimation de la couverture vaccinale contre les papillomavirus chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans aux États-Unis, 2006 à 2016 (Source : Markowitz <i>et al.</i> , 2018)	25

Annexe 4. Participants

► L'Equipe Projet

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et de santé publique par Mr Clément PIEL, Mr THORRINGTON Dominic et Mme Laura ZANETTI, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON et Mme Michèle MORRIN-SUROCCA.

La synthèse de la littérature et l'analyse critique ont été réalisées par Mr Clément PIEL, Mr THORRINGTON Dominic et Mme Laura ZANETTI.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mme Gaëlle FANELLI, documentaliste, et Mme Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Sabrina MISSOUR.

► Groupe préparatoire

- BARRET Anne-Sophie, Santé publique France
- BILLETTE DE VILLEMEUR Agathe, Epidémiologiste
- BONMARIN Isabelle, Santé publique France
- BOUVET Elisabeth, Infectiologue, CHU de Bichat, Assistance publique des hôpitaux de Paris, Membre du Collège de la HAS
- CARCOPINO Xavier, Gynécologue-obstétricien, Assistance publique des hôpitaux de Marseille
- DE MONES DE PUJOL Erwan, Chirurgien ORL, CHRU de Bordeaux
- DU BREUILLAC Jean, Médecin généraliste
- FLORET Daniel, Pédiatre
- GAILLOT DE SAINTIGNON Julie, Institut national du cancer
- GAUTHERET-DEJEAN Agnès, virologue
- JACQUET Alexis, pharmacovigilant, Agence de sécurité du médicament et des produits de santé
- LELIEVRE Jean-Daniel, immunologiste, Centre hospitalier de Créteil
- MUELLER Judith, Epidémiologiste, Ecole des hautes études en santé publique
- NICAND Elisabeth, Microbiologiste, Robert Picqué
- OPINEL Annick, sociologue, Institut Pasteur Paris
- PRETET Jean-Luc, Centre National de référence des papillomavirus, CHU de Besançon
- ROUSSEAU-GALLAIS Sophie, Institut national du cancer
- SAOUT Christian, Juriste, Membre du Collège de la HAS

► Consultation publique

Les contributions reçues dans le cadre de la consultation publique sont présentées ci-après:

Annexe 5. Compte-rendu d'audition

La présentation du Dr Laurent Abramowitz, Responsable de la proctologie, Hôpital Bichat Claude Bernard a porté sur les réponses aux questions posées préalablement à l'audition par la HAS et listées ci-après.

Le Dr Abramowitz a par ailleurs insisté sur :

- Les coûts de prises en charge des cancers de l'an us.
- L'importance des condylomes anogénitaux, qui constituent un problème important de santé publique et dont la prise en charge est particulièrement longue et douloureuse.

1) Evolution de l'incidence des cancers de l'an us en France au cours des dernières décennies

Le Dr Abramowitz indique le cancer de l'an us est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation en France, qui touche en premier lieu les femmes de 60 ans et les jeunes hommes séropositifs au VIH et dont la morbidité au long court est particulièrement lourde et difficilement traitable (incontinence anale, rétrécissement anal, douleurs chroniques, saignements...).

2) Facteurs de risque du cancer de l'an us

Les principaux facteurs de risque connus du cancer de l'an us ont été décrits, en particulier les infections HPV, l'immunodépression et la coïnfection par le VIH ou encore la multiplicité des partenaires et les rapports anaux. Les études françaises et internationales récentes ayant évalué la proportion de cas de cancer de l'an us attribuable aux infections HPV ont été introduites. Le Dr Abramowitz présente plus globalement les estimations du nombre de cas attribuables aux infections HPV pour l'ensemble des maladies HPV-induites.

3) Histoire naturelle des cancers de l'an us

Le Dr Abramowitz décrit l'histoire naturelle de l'infection HPV et du cancer de l'an us et présente les estimations des taux de progression des lésions précancéreuses de l'an us vers le cancer pour différentes cohortes d'individus.

4) Données non encore publiées concernant l'impact de la vaccination HPV sur les pathologies HPV de l'an us

Le Dr Abramowitz a d'abord présenté les données récentes australiennes d'impact de la vaccination sur les verrues anogénitales. Au niveau européen, trois études scandinaves indiquent un impact de la vaccination anti-HPV sur les lésions au niveau du col de l'utérus. En ce qui concerne le cancer anal, les résultats d'une étude conduite dans une population d'HSH séropositifs au VIH et traités pour des lésions précancéreuses de l'an us de grade 3 (AIN 3) et modélisant l'impact à long terme de la vaccination sur l'efficacité du vaccin quadrivalent contre le cancer de l'an us ont indiqué que la vaccination permet de diminuer le risque de cancer de l'an us de 63% dans cette population.

5) Point de vue sur les recommandations actuelles ciblant les HSH

Le Dr Laurent Abramowitz a exprimé son point de vue sur les recommandations vaccinales anti-HPV actuelles ciblant les HSH, en insistant sur les risques de stigmatisation des HSH, les risques liés à la vaccination des filles uniquement en termes d'éthique et d'acceptabilité et la protection insuffisante des garçons et des filles hétérosexuels lorsque la couverture vaccinale des filles est faible. Il préconise d'étendre la vaccination à tous les garçons et de maintenir un rattrapage chez

les HSH. Il rappelle que les papillomavirus infectent les deux sexes et sont à l'origine de cancers et de lésions multiples chez les femmes et les hommes et que l'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons permettrait d'augmenter globalement la couverture vaccinale. Il rappelle que cet élargissement fait désormais consensus au niveau international ainsi qu'auprès des sociétés savantes françaises (Appel des 50 de mars 2019). Le Dr Abramowitz souligne que la mise en œuvre de la vaccination universelle pour les deux sexes devra s'accompagner par une campagne d'information permettant de lever les mauvaises informations sur le vaccin, que l'accès au vaccin devra être facilité, en particulier dans les CeGIDD, et qu'un programme de vaccination en milieu scolaire serait très utile pour augmenter la couverture vaccinale.

Document provisoire

Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des experts ayant accepté de participer au groupe préparatoire et en particulier la collaboration de Santé Publique France et de l'INCa.

Elle remercie également le Pr Yves VANLAETHEM et Dr Germaine HANQUET d'avoir accepté l'invitation de la HAS à présenter les travaux du Conseil supérieur de la Santé et du KCE en matière d'évaluation des vaccins contre les HPV et d'avoir partagé leur expérience sur le changement de recommandations vaccinales contre les HPV en Belgique.

~

Document provisoire



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr