

Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) chez les garçons et les hommes : actualités et recommandations

HPV vaccination in boys and men : update and recommendations

C. Rossi, C. Vanhomwegen et F. Laurent

Service de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Ambroise Paré, Mons

RESUME

Chez l'homme, l'infection chronique par les HPV à haut risque oncogénique cause des lésions dysplasiques précancéreuses anales, des cancers oropharyngés, anaux et du pénis. Les HPV à bas risque oncogénique provoquent des condylomes ano-génitaux. Ces manifestations sont en augmentation, notamment dans certains groupes, comme les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

Cette revue de la littérature cible, l'épidémiologie des affections associées à l'HPV, la sécurité et l'efficacité des vaccins anti-HPV chez l'homme, ainsi que l'analyse des barrières à la vaccination et des études " coût-efficacité ".

Des trois vaccins contre le HPV disponibles en Belgique, le Nonavalent (" 9HPV " - 6/11/16/18/31/33/45/52/58) offre la plus large protection. Le vaccin 9HPV est sécuritaire et prévient l'apparition de condylomes et de dysplasies anales ; il est efficace dans la prévention secondaire de condylomes et de lésions anales précancéreuses chez les HSH, qu'ils soient ou non infectés par le VIH. En Europe, chez l'homme, le 9HPV pourrait prévenir par an plus de 350.000 condylomes, 5.485 cancers oropharyngés, 2.303 cancers anaux et 852 néoplasies intra-épithéliales de grade 2/3 ainsi que 1.113 cancers du pénis.

En Fédération Wallonie-Bruxelles, la couverture vaccinale est actuellement de 30 % chez les filles et anecdotique chez les garçons et les hommes. En 2017, le Conseil supérieur de la Santé (CSS) a élargi la vaccination aux deux sexes jusqu'à 26 ans et aux patients immunocompromis. L'application de ce programme de vaccination et son acceptation parmi les garçons et les hommes sont discutées sur base des données épidémiologiques récentes et des études coût-efficacité disponibles, afin d'encourager cette implémentation.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 352-8

ABSTRACT

High-risk oncogenic HPVs (HR-HPV) are associated in men with pre-cancerous anal dysplasia, oropharyngeal, anal and penile cancer. Anogenital warts are induced by low-risk HPVs. These manifestations are increasing among men, and especially in some high-risk groups as men who have sex with men (MSM).

This review targets HPV-associated disease epidemiology as well as safety, immunogenicity, and efficacy level of HPV vaccine in men. Obstacle and cost-effectiveness analysis of HPV vaccination are discussed. Three HPV vaccines are currently available in Belgium with the 9-valent (" 9HPV " - 6/11/16/18/31/33/45/52/58) offering protection against most of HPV-associated diseases. The safe 9-valent vaccine is efficient to prevent genital warts, anal dysplasia and it decreases the recurrence of genital warts and high grade anal neoplasia in MSM with or without HIV infection. In Europe, the 9-valent vaccine could prevent in men more than 350,000 genital warts, 5,485 oropharyngeal cancers, 2,303 anal cancers et 852 grade 2/3 intraepithelial neoplasia as well as 1,113 penile cancers per year.

In the Federation Wallonie-Bruxelles, the vaccine coverage reaches currently 30 % in girls and is very low in boys and men. The Superior Health Council of Belgium (CSS) recommends since 2017 the gender-neutral HPV vaccination for people up to 26 years old and to immunocompromised patients.

The implementation of the CSS HPV vaccine program and its acceptability among boys and men are discussed on the basis of the most recent epidemiologic data and available cost-effectiveness analysis. Ways to overcome barriers to gender-neutral HPV vaccination are suggested.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 352-8

Key words : human papillomavirus (HPV), vaccine, boy, men, prevention

INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV) sont des petits virus à double hélice d'ADN non enveloppés. Il en existe plus de 120 types différents, avec environ 40 types susceptibles d'infecter les muqueuses et plus de 80 types la peau. L'organisation génétique est similaire à tous les HPV : elle comprend une région dite précoce E (Early) codant pour des protéines non structurales de E1 à E7, une région dite tardive L (*Late*) codant pour les protéines structurales de la capsidie et une région non codante entre les 2. Les régions E6 et E7 codent pour les protéines transformantes ou oncogéniques.

Suite à un microtraumatisme au niveau muqueux ou cutané, l'HPV est internalisé dans les kératinocytes en 12 à 14 h, s'y reproduit et libère un grand nombre de particules virales. Ce processus d'internalisation est inhibé en présence d'anticorps bloquants, même à des taux très faibles¹.

Le pic d'incidence des infections à HPV est observé au moment des premiers rapports sexuels. L'HPV est l'infection sexuellement transmise la plus fréquente². L'infection est le plus souvent asymptomatique et transitoire, disparaissant spontanément en quelques mois (clairance)³. Si l'HPV n'est pas éliminé, l'infection devient persistante et les manifestations cliniques dépendront du type d'HPV. Les HPV non oncogènes induisent des verrues cutanées (HPV type 1, 2, 5 et 8), les HPV à bas risque oncogène (LR-HPV ; *Low-Risk-HPV*) des condylomes acuminés ou verrues génitales, des dysplasies de bas grade et la papillomatose laryngée (HPV 6 et 11). Les HPV à haut risque oncogène (HR-HPV ; *High-Risk-HPV*), essentiellement les types 16 et 18, mais aussi 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 peuvent provoquer des cancers des sphères ano-génitales et oropharyngées⁴. Dans certaines conditions, l'infection persistante par le

HR-HPV échappe au contrôle immunitaire menant à l'intégration des régions E6 et E7 de son génome à celui de la cellule basale infectée. Cette intégration provoque une dérégulation et une surexpression de E6 et E7 qui interfèrent et inactivent les gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRb, activent la télomérase, accélèrent le cycle cellulaire, en modifient le métabolisme. Ce processus aboutit à l'immortalisation des cellules avec apparition de lésions d'abord précancéreuses localisées puis évoluant vers un cancer invasif (figure).

Le cancer du col de l'utérus chez la femme, toujours associé à une infection persistante à HPV, en est la manifestation la plus fréquente et la plus étudiée³. Depuis plus de 20 ans dans les pays économiquement développés, l'incidence de ce cancer a significativement diminué grâce à la combinaison du dépistage systématique, du traitement précoce des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade et de la vaccination contre l'HPV. En Australie, les programmes de vaccination scolaire des filles de 12-13 ans et de rattrapage des filles de 14 à 26 ans ont été mis en place avec le vaccin quadrivalent (" 4HPV " - HPV6/11/16/18 ou qHPV). Les résultats révèlent après 9 ans une chute des types d'HPV correspondant de 22,7 % (2005-2007) à 1,5 % (2015) ($p < 0,001$) parmi les femmes âgées de 18-24 ans et de 11,8 % (2005-2007) à 1,1 % (2015) ($p = 0,001$) pour celles âgées entre 25-35 ans⁵. La vaccination s'est avérée sécuritaire et très efficace. L'impact de la vaccination sur l'incidence des cancers associés au HR-HPV est plus tardif à démontrer et des premiers résultats positifs viennent d'être rapportés par Luostarinen *et al.*⁶.

En 2007, l'HPV, en particulier l'HPV 16, est reconnu comme cause de multiples autres cancers. Chez l'homme, l'HPV est responsable de lésions dysplasiques précancéreuses anales, de cancers oropharyngés, anaux et du pénis, qui contrairement au

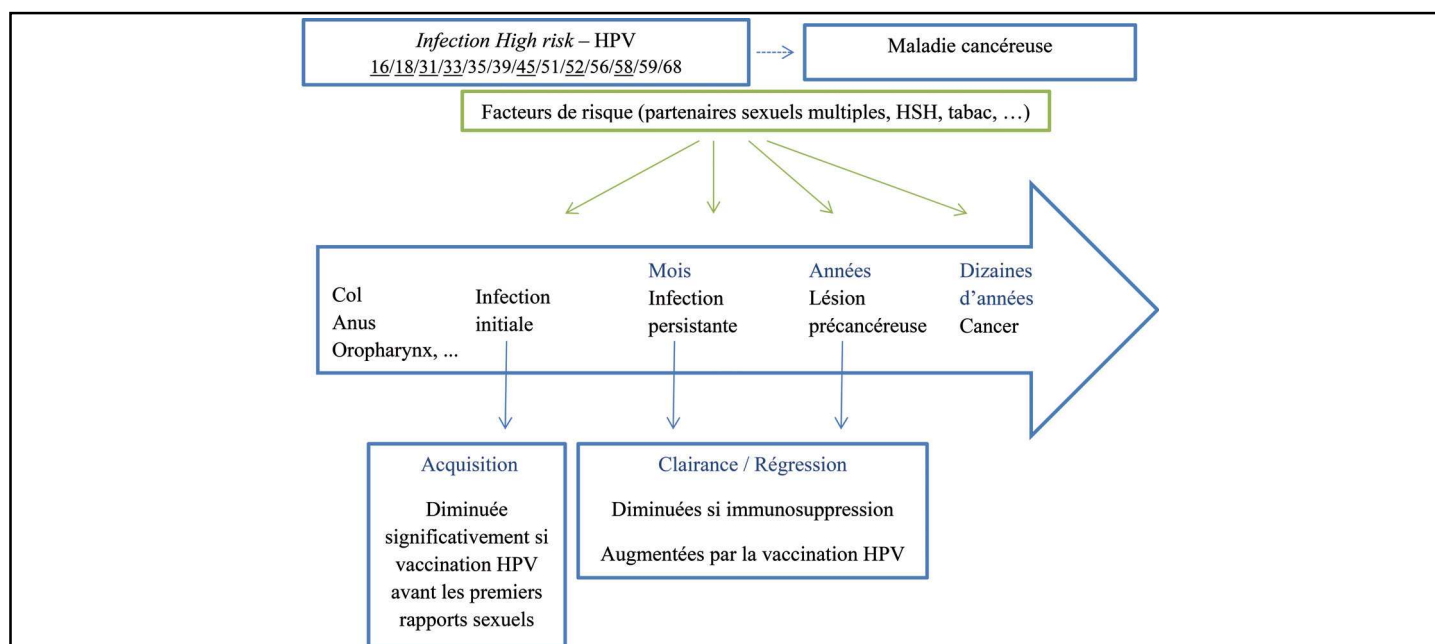


Figure : Ligne du temps de l'histoire naturelle de l'évolution de l'infection par le virus HPV à haut risque oncogénique vers le cancer et les facteurs pouvant influencer cette évolution. Les types de HR-HPV soulignés sont ceux couverts par le vaccin Nonavalent 9HPV.

cancer du col ne peuvent être dépistés facilement à l'heure actuelle.

Dès lors, y-a-t-il un intérêt à étendre le programme de vaccination à tous, sans discrimination homme-femme ? Certains groupes sont-ils plus à risques et plus à même de bénéficier de l'impact d'une telle vaccination ? Parmi les vaccins commercialisés en Belgique, y en a-t-il un plus efficace, plus adapté à certaines situations ?

INFECTION NATURELLE HPV SELON LE GENRE

Comparaison hommes-femmes

- La prévalence de l'infection HPV est plus élevée chez l'homme, avec une incidence constante dans les différents groupes d'âge, contrairement à la femme présentant un pic d'infection entre 15 et 19 ans puis une diminution de l'incidence ;
- Les sites anatomiques préférentiellement infectés par HPV sont différents avec nettement plus d'infections oropharyngées chez l'homme ;
- La réponse immunitaire à l'infection naturelle est nettement plus faible chez l'homme avec un taux d'anticorps bloquants de 7 à 11 % après une infection par HPV-16 alors qu'il est de 58-67 % chez la femme ;
- Quel que soit le taux d'anticorps naturels développés chez l'homme, ces anticorps ne confèrent pas de protection contre l'infection par HPV16, contrairement à ce qui a été observé chez la femme⁷ ;
- Pour les hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH), le taux d'infection HPV au niveau anal atteint près de 100 % ;
- Les hommes souffrent plus de condylomes péri-anaux et anaux que les femmes, et en particulier les HSH ;
- Contrairement au cancer du col chez la femme, le dépistage et la prise en charge des néoplasies intra-épithéliales anales de haut grade ne sont pas standardisés⁸.

VACCINS HPV

Les vaccins contre l'HPV sont synthétisés de manière recombinante avec production de millions d'exemplaires de la protéine tardive structurale L1, qui s'autoassemblent *in vivo* en pseudoparticules virales ou " *viral-like particles* " (VLP), vides de tout matériel génétique, et semblables au virus natif. Ces VLP ne sont donc pas infectieux et ne peuvent en aucun cas produire de cancers ni être réactivés chez les patients immunocompromis. Trois vaccins contre l'HPV sont actuellement disponibles en Belgique (tableau 1), les caractéristiques des 2 premiers ayant été développées précédemment⁹.

Le Gardasil 9[®] contient cinq génotypes d'HR-HPV additionnels par rapport au Gardasil[®] et au Cervarix[®]. Comme pour les 2 autres vaccins, son profil de sécurité est excellent. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une réaction au site d'injection, des céphalées et parfois des syncopes, en particulier chez les adolescents. Les cas d'anaphylaxie sont extrêmement rares (0,1 cas/100.000 doses distribuées).

Toutes les études montrent une efficacité immunologique non inférieure aux 2 autres vaccins. Les taux d'anticorps anti-HPV vaccinaux demeurent constants sur le long terme, près de 10 ans après vaccination. La vaccination anti-HPV des jeunes adolescents avant les premiers rapports sexuels est la plus efficace¹⁰. Chez les patients immunocompromis comme les patients infectés par le VIH ou transplantés, la réponse immunologique au vaccin est bonne, comme démontré chez 112 hommes séropositifs de 27 ans ayant reçu 3 doses de qHPV¹¹.

Le 9HPV permet de prévenir plus de 90 % des cancers du col.

Tableau 1 : Comparaison des vaccins HPV disponibles en Belgique.

	Bivalent (bHPV) Cervarix [®]	Quadrivalent (qHPV) Gardasil [®]	Nonavalent (9HPV) Gardasil9 [®]
Type de vaccin	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP	protéine L1 VLP
Composition	HPV 16/18	HPV 6/11/16/18	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Vecteur eucaryote pour la production de la VLP*	Cellules d'insectes <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5	Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adjuvant	Hydroxyde d'aluminium + dérivé purifié de <i>Salmonella</i> Minnesota	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium
Schéma vaccinal	0 - 6 mois pour les filles 9 - 14 ans révolus	0 - 6 mois pour les jeunes 9 - 14 ans révolus	0 - 6 mois ou 0 - 12 mois pour les jeunes 9 - 14 ans révolus
	0 - 1 - 6 mois à partir de 15 ans	0 - 2 - 6 mois à partir de 15 ans	0 - 2 - 6 mois à partir de 15 ans
Prix du vaccin unitaire	€ 68,93	€ 118,25 .	€ 134,52

*VLP : *virus-like particle*

Recommandations du Conseil supérieur de la Santé (CSS)

Le premier avis sur les indications de la vaccination contre l'HPV a été revu à la lumière des données récentes de la littérature sur le sujet (tableau 2). Le vaccin 9HPV protège des verrues génitales, offre une couverture élargie à plus de types d'HR-HPV et sera préféré, en particulier chez les HSH et les patients immunocompromis. Actuellement, seule la vaccination des filles de 9 à 14 ans révolus fait l'objet d'un remboursement par la Sécurité sociale. Malgré ces recommandations du CSS, le taux de vaccination des garçons et des hommes reste extrêmement bas en Belgique.

INFECTION HPV, CANCERS ASSOCIES ET CONDYLOMES

5 % des cancers sont attribuables au virus HPV dans le monde. Les HR-HPV sont retrouvés presque à 100 % des cas dans le cancer du col de l'utérus, 88 % de cancers de l'anus, 70 % des cancers du vagin, 50 % des cancers du pénis, 40 % des cancers vulvaires et 20-60 % des cancers oropharyngés¹². Selon différentes sources, 25 à 35 % des cancers chez l'homme seraient attribuables au papillomavirus. Les HPV 16 et 18 sont également les plus fréquents et responsables de 63 % des cancers liés à l'HPV¹².

Cancers oropharyngés liés à HPV

L'incidence des cancers oropharyngés, étroitement liée à l'infection HPV, a quasi doublé en 20 ans chez les hommes et devrait devenir le cancer le plus fréquent lié à l'HPV d'ici 2020 dans les pays à haut revenu comme le Nord de l'Europe, l'Australie et les USA. Dans le même temps, les cancers de la cavité buccale liés au tabagisme diminuent dans ces régions. Aux USA, l'HPV est responsable de 70 % des cancers squameux oropharyngés dont 90 % sont induits par l'HPV de type 16. La prévalence de l'infection orale HPV est 3 à 4 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans tous les groupes d'âge¹³.

Une étude a montré que la prévalence de l'HPV oral oncogénique et de l'infection par HPV type 16 est de 3,5 % dans la population générale aux USA avec un risque de développer un cancer oropharyngé de 0,2 % dans les 10 ans et de 0,4 % dans les 20 ans qui suivent. Ces cancers oropharyngés surviennent entre 40 et 60 ans.

Chaturdverdi *et al.*¹⁴ ont évalué l'effet de la vaccination qHPV sur la prévalence de l'infection orale HPV et noté une baisse de 88 %. De même, Hirth *et al.*¹⁴ ont revu les prélèvements HPV oraux de 3.040 participants âgés entre 18 et 30 ans, vaccinés avec qHPV et comparés à un groupe du même âge non vacciné ; ils ont montré que la vaccination protège contre l'infection par les types 6/11/16/18 contenus dans le vaccin alors que la prévalence de l'infection par les types non contenus dans le vaccin était la même dans les 2 groupes.

Vu l'absence de screening de masse et l'absence de prévention secondaire reconnue, la vaccination HPV, surtout chez les hommes, serait à même de prévenir ces cancers oropharyngés HPV induits.

Cancer anal lié à HPV

88 % des cancers anaux sont liés à l'HPV, majoritairement causés par le type 16, mais les types 6, 11 et 31 interviennent dans 1,4 à 4,1 %, et le type 18 dans 3,4 à 7 %. Bien que ces cancers soient rares dans la population générale, l'incidence augmente de 2 % par an, atteignant principalement les femmes de plus de 50 ans et les hommes entre 20 et 49 ans.

Chez les hommes qui ne sont pas exclusivement hétérosexuels, 98 % des cancers anaux sont positifs à l'HPV, dont 73 % causés par le type 16. Les HSH ont une prévalence d'infection HPV anale de 87 à 98 %, avec plusieurs types d'HPV détectés lors des suivis et le risque de cancer anal est 37 fois plus élevé que dans la population générale.

Chez les patients dont l'immunité est altérée,

Population ciblée par le programme de vaccination	CSS 2007	CSS 2017
Filles de 9-14 ans révolus	Favorable, 3 doses	Favorable, 2 doses, dans le cadre scolaire.
Garçons de 9-14 ans révolus		Favorable, 2 doses, analyse coût-efficacité KCE en cours. Littérature mondiale en faveur.
Filles et garçons de 15 à 26 ans (de rattrapage)	Favorable, 3 doses	Favorable, 3 doses, sur base individuelle via le médecin traitant
HSH jusqu'à 26 ans		Favorable, 3 doses, sur base individuelle par le médecin traitant ou médecin clinique spécialisée infections sexuellement transmises, > 9 HPV
HSH de 27 à 40 ans		Sans avis, études coût-efficacité en faveur dans certaines conditions (baisse du coût du vaccin) > 9 HPV
Patients infectés par le VIH et autres immunocompromis		Favorable, 3 doses, études efficacités en faveur > 9HPV

comme les patients infectés par le VIH ou les transplantés, la progression des lésions de bas grade vers celles de haut grade voire des cancers est plus rapide (figure). Depuis l'ère des antirétroviraux très actifs, les cancers associés au stade SIDA (virus d'Epstein-Barr, herpès 8 du sarcome de Kaposi) ont diminué, alors que les cancers anaux chez les patients infectés par le VIH ne cessent d'augmenter en regard de l'augmentation de l'espérance de vie.

L'incidence des cancers anaux chez les patients HSH infectés par le VIH est 80 fois supérieure à celle de la population générale et d'autant plus élevé que l'immunosuppression est sévère⁸. Contrairement au cancer du col, qui peut être dépisté puis traité précocement et facilement dans les pays industrialisés, la technique de dépistage des lésions dysplasiques anales est loin d'être standardisée de même que la prise en charge des lésions.

Des études ont montré que le qHPV réduit les infections HPV, les condylomes associés à HPV 6/11 et les néoplasies anales intra-épithéliales HPV 6/11/16/18 aussi bien chez les hommes hétérosexuels que chez les HSH¹⁵. Chez les HSH non VIH de plus de 27 ans, la vaccination par le qHPV réduit de 50 % le risque de récurrence de lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et de condylomes, et de 63 % le risque de développer un cancer anal par rapport aux HSH non vaccinés : le vaccin anti-HPV est donc efficace en prévention secondaire ou adjuvante¹⁶. Dans les HSIL chez les patients HSH infectés par le VIH, la chirurgie ablative seule est efficace, mais le taux de récurrences est de 60 à 70 % dans l'année. La vaccination adjuvante contre l'HPV associée à la chirurgie diminue le taux de récurrence jusqu'à 50 % et se révèle " coût-efficace "^{17,18}.

Condylomes acuminés

Les HPV 6 et 11 sont responsables de près de 90 % des condylomes ou verrues génitales. Ils sont prévenus par la vaccination qHPV et 9HPV. Aux USA, on estime que 1 % de la population sexuellement active est infectée en permanence et ce taux est 3 à 4 fois plus important chez les HSH et persiste avec l'âge. Les condylomes, bien que non associés à une augmentation de la mortalité, sont source de stress et d'inconfort psychologique important qui affectent la qualité de vie. Le traitement est coûteux et les récurrences endéans les 12 mois varient entre 4 et 50 %, en fonction du traitement et du statut immunitaire du patient. Dans une étude de cohorte de 210 patients avec ou sans condylomes, la vaccination qHPV a réduit l'incidence des condylomes et leur récurrences dans une population HSH de plus de 26 ans¹⁹.

Cancer du pénis

L'incidence du cancer du pénis est faible dans les pays à haut revenus. Les facteurs de risque d'acquisition d'une infection HPV sont un grand nombre de partenaires sexuels, l'absence de circoncision, une

partenaire avec une néoplasie intra-épithéliale du col, un antécédent d'autre infection sexuellement transmise et le tabagisme. Le diagnostic peut se faire par coloration à l'acide acétique, puis biopsie pour confirmation².

NOMBRE DE CANCERS ANNUELS ATTRIBUABLES A UN DES 9 TYPES DE HPV CONTENUS DANS LE VACCIN NONVALENT EN EUROPE

Hartwig *et al.*²⁰ ont estimé que le nombre cancers attribuables à un des 9 types d'HPV est de 47.992 par an en Europe dont 31.130 cas de cancers du col, 6.786 cancers tête et cou, 6.137 cancers anaux, 1.466 cancers vulvaires et 1.113 cancers péniers. 19 % de tous ces cancers atteindront des hommes.

Le 9HPV permettrait de prévenir 19 % de cancers en plus que le bHPV, principalement au niveau des cancers du col selon les données actuellement disponibles. Le nombre de lésions précancéreuses et de condylomes dont l'HPV est inclus dans le vaccin 9-valent est de 232.103 à 442.347 et 680.344 à 844.391 par an, pour les deux sexes respectivement.

ANALYSES COUT-EFFICACITE DISPONIBLES

Dans toute intervention préventive, l'analyse " coût-efficacité " tient compte des économies liées aux coûts des évènements évités, des gains de longévité et de qualité de vie qui y seront associés ainsi que d'autres facteurs tels que les ressources nécessaires à l'application du programme. La QALY est le nombre d'années de vie gagnées pondéré par la qualité de vie (appréciation subjective) résultant d'une intervention. Le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) est le rapport entre la différence de coût entre une nouvelle intervention et l'intervention usuelle (exemple vacciner les garçons ou pas) et l'amélioration attendue en termes d'efficacité. Au plus l'ICER est bas, au plus la mesure sera coût-efficace. S'il est négatif, cela signifie que la nouvelle intervention est plus efficace et moins chère que l'usuelle.

Dans la population générale, une revue systématique de l'impact économique de la vaccination contre l'HPV qui tient compte de toutes les maladies associées à l'HPV a montré que l'ICER est significativement plus faible comparé aux analyses qui incluent le cancer du col uniquement (tableau 3)²¹.

En Angleterre, depuis avril 2018, les HSH jusqu'à 45 ans bénéficient gratuitement de la vaccination contre l'HPV administrée dès la première consultation dans une clinique locale spécialisée dans la prise en charge des infections sexuellement transmises (IST). Ce programme fait suite à la démonstration du " coût-efficacité " chez les HSH infectés par le VIH et aussi du prix de l'administration d'une dose de vaccin qui est de moins de 48 livres (55 euros) chez les HSH. Un effet d'immunité de groupe peut être attendu et permettrait de protéger les partenaires non vaccinés avant leurs premiers rapports homosexuels²².

Tableau 3 : Rapport coût-efficacité en euros selon la stratégie vaccinale adoptée et le résultat attendu : Vaccination des Filles (F) – Vaccination des Filles et des Garçons (F+G) – Pas de vaccination(0).

	Vaccination F versus 0	Vaccination F + G versus 0
ICER/QALY ciblé sur le cancer du col	24.080 €	180.823 €
ICER/QALY prenant en compte toutes les affections associées à l'HPV	15.216 €	95.444 €
Moyenne des ICERs de chaque étude	2,85 fois plus favorable pour F que pour 0	3,89 fois plus favorable pour F+G que pour 0

La vaccination adjuvante contre l'HPV après la chirurgie des HSIL chez les patients HSH infectés par le VIH est également coût-efficace¹⁸.

DISCUSSION

Les éléments plaident pour l'efficacité et l'utilité de la vaccination des garçons et des hommes. La vaccination contre l'HPV est sûre et bien tolérée. Les hommes développent une excellente réponse immunitaire humorale après la vaccination et cela d'autant plus qu'elle a lieu avant les premiers rapports sexuels, dans la préadolescence. Chez les patients immunocompromis, chez lesquels la progression vers un cancer est plus rapide, la réponse immunologique au vaccin reste également bonne.

Depuis plusieurs années, l'incidence des cancers induits par l'HPV chez l'homme augmente, les HR-HPV, principalement le type 16, sont responsables de cancers oropharyngés, anaux et pénien. Le qHPV diminue l'infection des types correspondant au vaccin à ces niveaux, et le 9HPV permettrait d'en prévenir un pourcentage encore plus élevé. Chez les patients HSH, qu'ils soient ou non infectés par le VIH, la vaccination qHPV et 9HPV prévient efficacement l'apparition des condylomes et les dysplasies anales et diminue les récurrences des condylomes et des néoplasies intraépithéliales anales de haut grade traitées chirurgicalement.

Les hommes hétérosexuels bénéficient, par effet d'immunité de groupe, de la vaccination des femmes vaccinées appartenant au même groupe d'âge si la couverture vaccinale de celles-ci est supérieure à 75 %. Les HSH sont exclus de cette protection²³. En Fédération Wallonie-Bruxelles, le CSS rapporte une couverture vaccinale des filles de 30 %.

L'infection HPV augmente le risque acquisition du VIH. La vaccination des hommes diminue la transmission de l'HPV aux femmes, aux autres hommes.

Enfin, la vaccination des hommes permet de respecter le principe d'équité entre les deux sexes.

Un programme de vaccination " genre-neutre " réussi doit inclure plus de 75 % de la population ciblée par le CSS 2017 afin de diminuer drastiquement le pool de virus HPV circulants et assurer une immunité

de groupe pour les non-vaccinés. Ce programme nécessite la mise en place de plusieurs facteurs. Des facteurs psycho-sociaux qui visent à améliorer les connaissances du public et des professionnels de la santé sur l'infection HPV, les maladies associées et les autres IST afin de faciliter les discussions relatives à la santé sexuelle auprès des jeunes et la responsabilisation des plus âgés dans les groupes à risques. Des facteurs logistiques qui intégreront et faciliteront la vaccination des jeunes dans le cadre scolaire ainsi que celle des plus âgés en médecine générale et dans les cliniques locales spécialisées dans la prise en charge des IST. En politique de soins de santé, l'efficience d'une intervention consiste à maximaliser les soins de santé avec les ressources disponibles. Les analyses " coût-efficacité " et l'ICER seuls ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficience d'une intervention. Les vaccins contre l'HPV restent très (trop) coûteux et non remboursés par la sécurité sociale dans les indications retenues par le CSS 2017. Le prix unitaire des vaccins HPV doit diminuer afin d'orienter favorablement les analyses coût-efficacité et de permettre d'élargir la vaccination à tous les groupes à risque, quel que soit leur âge.

CONCLUSION

Au vu des dernières connaissances sur l'infection HPV et l'ensemble des maladies associées chez l'homme, la vaccination contre HPV dite " genre-neutre " est indiquée. Elle a déjà été adoptée avec succès dans plusieurs pays à haut revenu où les analyses coût-efficacité étaient en faveur de la vaccination des pré-adolescents des 2 sexes pour lesquels 2 doses suffisent. La vaccination de rattrapage des filles et garçons jusqu'à 26 ans est également indiquée ainsi que celle des groupes dits à haut risque d'infection HPV. Le 9HPV élargit le nombre d'affections liées aux HR-HPV qui peuvent être prévenues.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Schiller J, Day P, Kines R. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):S12-7.
- Palefsky J. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue. *J Adolesc Health*. 2010;46(4):S12-9.
- Roden R, Stern P. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(4):240-54.

4. Human Papillomaviruses/IARC Working Group on the Evaluation. (Consulté le 29/04/18)/ Human Papillomaviruses [Internet]. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>
5. Machalek D, Garland S, Brotherton J, Bateson D, McNamee K, Stewart M *et al.* Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis.* 2018;217(10):1590-600.
6. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K *et al.* Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2186-7.
7. Giuliano A, Nyitray A, Kreimer A, Pierce Campbell C, Goodman M, Sudenga S *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer.* 2014;136(12):2752-60.
8. Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. HIV/AIDS, HPV and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017 January;26(1):17-31.
9. Konopnicki D. HPV prophylactic vaccine. *Rev Med Brux.* 2014;35:338-42 .
10. McKeage K, Lyseng-Williamson K. 9-Valent human papillomavirus recombinant vaccine (Gardasil® 9): a guide to its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives.* 2016;32(10):414-21.
11. Wilkin T, Lee J, Lensing S, Stier E, Goldstone S, Berry J *et al.* Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV1-Infected Men. *J Infect Dis.* 2010;202(8):1246-53.
12. Forman D, de Martel C, Lacey C, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L *et al.* Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suupl 5):F12-F23.
13. Sonawane K, Suk R, Chiao E, Chhatwal J, Qiu P, Wilkin T *et al.* Oral Human Papillomavirus Infection: Differences in Prevalence Between Sexes and Concordance With Genital Human Papillomavirus Infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017;167(10):714.
14. Chaturvedi A, Graubard B, Broutian T, Pickard R, Tong Z, Xiao W *et al.* Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):262-7.
15. Palefsky J, Giuliano A, Goldstone S, Moreira E, 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.
16. Giuliano A, Palefsky J, Goldstone S, Moreira E, Penny M, 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.
17. Deshmukh A, Chhatwal J, Chiao E, Nyitray A, Das P, Cantor S. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1527-35.
18. Deshmukh A, Chiao E, Cantor S, Stier E, Goldstone S, Nyitray A *et al.* Management of precancerous anal intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men: Clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer.* 2017;123(23):4709-19.
19. Swedish K, Goldstone S. Prevention of Anal Condyloma with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Older Men Who Have Sex with Men. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e93393.
20. Hartwig S, St Guily J, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé 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(1).
21. Suijkerbuijk A, Donken R, Lugné A, de Wit G, Meijer C, de Melker H *et al.* The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2016;16(4):361-75.
22. Lin A, Ong K, Hobbelen P, King E, Mesher D, Edmunds W *et al.* Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2016;ciw845.
23. Machalek D, Chow E, Garland S, Wigan R, Cornall A, Fairley C *et al.* Human papillomavirus prevalence in unvaccinated heterosexual males following a national female vaccination program. *Expert Rev Vaccines.* 2017;215(2):202-8.

Correspondance :

C. ROSSI
 CHU Ambroise Paré
 Service des Maladies infectieuses et tropicales
 Boulevard Kennedy, 2
 7000 Mons
 E-mail : Camelia.rossi@hap.be

Travail reçu le 2 mai 2018 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} juin 2018.