

Vaccination contre les HPV : recommandation de vaccination complémentaire pour les garçons et jeunes hommes âgés de 11 à 26 ans

Depuis 2007, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée en Suisse pour toutes les filles et les jeunes femmes à titre de vaccination de base afin de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus et d'autres maladies provoquées par les HPV. Sur la base des dernières connaissances scientifiques, l'OFSP et la CFV recommandent aujourd'hui d'étendre la vaccination aux garçons et aux jeunes hommes âgés de 11 à 26 ans, de préférence entre 11 et 14 ans, avant le début de l'activité sexuelle. Cette vaccination est recommandée à titre de vaccination complémentaire pour la prévention des cancers et des verrues génitales associés aux HPV.

INTRODUCTION

Depuis 2007, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) est recommandée en Suisse pour les filles à titre de vaccination de base afin de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus et d'autres maladies provoquées par les HPV [1;2].

Les HPV sont toutefois également la cause d'autres cancers et de verrues génitales qui affectent les deux sexes. Sur la base de ce constat, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) ont examiné en détail l'état actuel des connaissances scientifiques en utilisant le cadre analytique de la CFV [3]. Au terme de leur évaluation, ils recommandent la vaccination contre les HPV également pour les garçons et les jeunes hommes, à titre de vaccination complémentaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Généralités

Les infections à HPV font partie des infections sexuellement transmissibles les plus courantes et affectent particulièrement les jeunes des deux sexes : environ la moitié des nouvelles infections touche des jeunes âgés de 15 à 24 ans [4]. Dans la plupart des cas, le système immunitaire élimine le virus dans les six à douze mois. Les verrues génitales en sont des manifestations particulièrement fréquentes. Dans de rares cas, une infection

persistante à HPV peut conduire à un cancer [5–8].

Les tumeurs pour lesquelles un lien causal avec les HPV a pu être identifié sont, outre le cancer du col de l'utérus (associé dans 100 % des cas aux HPV), le cancer de l'anus (induit par des HPV dans 88 % des cas), les cancers oropharyngés (entre 13 et 56 % des cas) et les cancers de la vulve, du vagin et du pénis (de 43 à 70 % des cas) [9]. Pour toutes ces tumeurs, c'est le HPV 16 qui semble être plus particulièrement impliqué dans le développe-

ment de la néoplasie [5;9–12]. Plus de 80 % des cancers de l'anus sont causés spécifiquement par les HPV de types 16 et 18, dont les antigènes sont contenus dans les vaccins [9;12;13]. Le tableau 1 ci-dessous montre quels pourcentages de ces cancers sont associés aux HPV16/18.

Le poids total des tumeurs associées aux HPV chez les hommes et les femmes est estimé à environ 5 % de l'ensemble des cancers dans le monde, celui qui pèse sur les femmes étant toutefois le plus important [12]. Certaines données font état d'une augmentation de l'incidence des tumeurs induites par les HPV chez les deux sexes [14–16]. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge des cancers associés aux HPV s'élèvent en Europe à <15/100 000 pour le cancer du col utérin, 1–1,5/100 000 pour le cancer de la vulve, <1/100 000 pour le cancer du vagin, 0,5–1,5/100 000 pour le cancer de l'anus et <1/100 000 pour le cancer du pénis [12]. Les cancers de la sphère ORL sont principalement des cancers de l'oropharynx, des amygdales et de la base de la langue, associés à des degrés variables aux HPV.

Contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe actuellement

Tableau 1

Nombre moyen de cas et taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années, standardisé sur l'âge) de nouveaux diagnostics de cancer en Suisse (période : 2007–2011, NICER [17]) et proportion des cas de cancer induits par les HPV16/18 (estimation sur la base de données recueillies à l'échelle internationale [9;12]). En raison du faible nombre de cas, le NICER ne publie pas de données sur les cancers du pénis, de la vulve et du vagin.

	Hommes	Femmes
Oropharynx, amygdales, base de la langue (ICD-10 C01, C09-10)	274 cas/année ^a Incidence : 6,2/100 000 ^a HPV16/18 : 12–50 % ^c	92 cas/année ^a Incidence : 1,9/100 000 ^a HPV16/18 : 12–50 % ^c
Anus et canal anal (ICD-10 C21)	57 cas/année ^b Incidence : 1,2/100 000 ^b HPV16/18 : 81 % ^c	121 cas/année ^b Incidence : 2,3/100 000 ^b HPV16/18 : 81 % ^c
Cervix (ICD-10 C53)		252 cas/année ^b Incidence : 5,3/100 000 ^b HPV16/18 : >70 % ^c
Total	331 cas/année	465 cas/année
Total des cas associés aux HPV16/18 et donc théoriquement évitables par la vaccination	79–183 cas/année	285–320 cas/année

^a Données du NICER [18]

^b Données du NICER, accessibles en ligne [17]

^c Données de De Martel et al [9], estimation de la proportion associée aux HPV16/18 sur la base des quantifications du rôle des HPV publiées par Parkin et al [12]. Données originales de [13;19].

pas de dépistage systématique des autres cancers induits par les HPV.

Poids des cancers associés aux HPV en Suisse

Le tableau 1 montre le nombre absolu de cas et le taux d'incidence des cancers associés aux HPV en Suisse. Ces données sont publiées par l'Institut national pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer (NICER) [17]. Il apparaît clairement que les HPV jouent un rôle important dans le développement des néoplasies chez les hommes en Suisse également, même si les cancers associés aux HPV restent, dans l'ensemble, plus fréquents chez les femmes.

Verrues génitales

Les verrues génitales (*Condylomata acuminata*) sont aussi fréquentes chez l'homme que chez la femme et sont causées dans plus de 90 % des cas par des HPV de type 6 ou 11. Elles font partie des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes, avec un risque cumulatif au cours de la vie estimé à 10 % [20]. Les verrues génitales ne présentent pas un risque vital, mais entraînent souvent des difficultés sur le plan psychosocial et une réduction de la qualité de vie [21]. Environ un tiers des verrues génitales disparaissent sans traitement après un ou deux ans chez les personnes immuno-compétentes, mais comme il n'existe aucun moyen pour prédire une évolution spontanément favorable, un traitement s'avère généralement nécessaire [22; 23]. Ce traitement, qui requiert des applications topiques ou des interventions chirurgicales locales, est souvent long et douloureux. Le virus n'étant pas éliminé par le traitement, le taux de récurrence est élevé. Un traitement complet suppose en général de deux à six consultations médicales [24; 25] pour un coût total compris entre 180 et 500 francs selon les pays [25–27].

Plusieurs études font état d'une forte augmentation de l'incidence des verrues génitales dans les pays industrialisés au cours des dernières décennies, surtout chez les jeunes [28–30]. Il n'existe malheureusement pas de données fiables pour la Suisse. Sur la base des données de

pays similaires, le nombre de cas par année en Suisse peut être estimé à environ 25 000 [26].

Poids du HPV dans les groupes à risque

Le risque d'infections persistantes à HPV et de maladies associées est sensiblement plus élevé chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) que chez les hommes ayant des rapports sexuels exclusivement avec des femmes (HSF). Les HSH séropositifs pour le VIH sont encore plus touchés. Ainsi, la prévalence des infections anales à HPV est quatre fois plus élevée chez les HSH que chez les HSF [31], le taux pouvant être doublé chez les HSH séropositifs pour le VIH par rapport aux HSH séronégatifs [32; 33]. Selon la littérature, la prévalence des lésions anales précancéreuses de haut grade (NIA 2–3), qui est de 5 à 10 % chez les HSH séronégatifs, peut atteindre 50 % chez les HSH séropositifs pour le VIH [34; 35]. L'incidence du cancer de l'anus est sensiblement plus élevée chez les HSH, allant de 5,1/100 000 (séronégatifs) à 45,9/100 000 (séropositifs) [36]. Les HSH présentent également un taux de verrues génitales quatre fois supérieur à celui de la population masculine dans son ensemble [37; 38]. Les HSH profiteraient ainsi particulièrement de la protection offerte par la vaccination, surtout si celle-ci intervient avant le début de l'activité sexuelle.

VACCINATION HPV DES GARÇONS ET DES JEUNES HOMMES

Vaccin

Deux vaccins contre les HPV sont actuellement disponibles. Le vaccin tétravalent (Gardasil®) protège contre l'infection par les papillomavirus de types 6, 11, 16 et 18 et est autorisé par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) aussi pour les garçons et hommes de 9 à 26 ans pour la prévention des verrues génitales [39]. En 2010, la Food and Drug Administration, organisme chargé d'autoriser la commercialisation des médicaments aux États-Unis, a étendu l'indication de ce vaccin à la prévention du cancer de

l'anus et des lésions précancéreuses associées pour les hommes et les femmes de 9 à 26 ans [40].

Le vaccin bivalent (Cervarix®) n'inclut pas les HPV de type 6 et 11 qui sont responsables de plus de 90 % des verrues génitales. Il n'a pas encore non plus fait l'objet d'une étude d'efficacité chez les garçons ou hommes. Son innocuité et son immunogénicité pour les hommes ont toutefois été démontrées [41]. Le vaccin n'est cependant actuellement pas autorisé au niveau international pour les hommes [42].

Immunogénicité, efficacité et innocuité chez les garçons et hommes

La vaccination contre les HPV provoque chez garçons et jeunes hommes une réponse en anticorps au moins aussi bonne que chez les personnes de sexe féminin du même âge.

Un essai randomisé contrôlé multicentrique (ERC) et une étude d'intervention non contrôlée ont montré que l'immunogénicité après trois doses du vaccin tétravalent est aussi bonne chez les garçons que chez les filles du même âge (de 9 ou 10 à 15 ans, sans expérience sexuelle). Le niveau des titres moyens d'anticorps est meilleur chez les garçons et les filles de 10 à 15 ans que chez ceux de 16 à 23 ans [43; 44].

Le taux de séroconversion un mois après la fin d'une vaccination complète est aussi élevé (presque 100 %) dans tous les cas [43–45].

Les études d'un schéma vaccinal à deux doses ont jusqu'à présent inclus seulement des jeunes filles. Partant de l'observation que la réponse immunitaire des jeunes garçons est aussi bonne que celle des jeunes filles, un schéma de vaccination en deux doses peut cependant également être envisagé – par analogie – pour les garçons de moins de 15 ans. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a déjà autorisé un schéma vaccinal à deux doses pour les enfants en bonne santé de 9 à 13 ans; l'Allemagne, l'Autriche, la Grande-Bretagne et le Canada l'utilisent également [46]. Ce schéma est recommandé en Suisse depuis 2012 pour les filles de 11 à 14 ans, même si Swissmedic ne l'a, à ce jour, pas encore officiellement autorisé.

Tableau 2
Efficacité du vaccin tétravalent chez les hommes [51;52]

	PPP	ITT
Efficacité contre les lésions génitales externes	90.4% [95% CI 69.2–98.1]	65.5% [95% CI 45.8–78.6]
Efficacité contre les infections persistantes aux HPV-6/11/16/18 dans la région ano-génitale	Tous hommes	85.6% [97.5% CI 73.4–92.9%]
	HSH	94.9% [95% CI 80.4–99.4%]
Efficacité contre les NIA de grade 2 ou 3 (HSH)	74.9% [95% CI 8.8–95.4%]	54.2% [95% CI 18–75.3%]

Le vaccin tétravalent montre une bonne efficacité contre les verrues génitales chez les hommes jeunes. Chez les filles et jeunes femmes, plusieurs ERC multicentriques avec le vaccin tétravalent ont démontré une efficacité de 99 % contre les verrues génitales (vaccination entre 16 et 26 ans de 17622 participantes, durée d'observation de 4 ans) [47;48]. Des études de population en Australie ont confirmé cette efficacité chez les jeunes femmes [49;50].

Un ERC multicentrique de phase III mené par Giuliano et al. (4065 hommes séronégatifs pour le VIH dans 18 pays, âgés de 16 à 26 ans, 85 % hétérosexuels, durée d'observation de 2,9 ans) a analysé l'efficacité de la vaccination chez les hommes jeunes [51]. La population en intention de traiter (ITT) a reçu au moins une dose de vaccin ou un placebo et a fait l'objet d'au moins un examen de suivi. La population par protocole (PPP) était en plus séronégative et PCR-négative pour les types de HPV vaccinaux au début de l'étude, et PCR-négative jusqu'à sept mois après, afin d'exclure de l'analyse les participants avec des infections contractées avant la fin de la vaccination.

Pour analyser l'efficacité chez les HSH, une étude partielle a été réalisée auprès de la population correspondante de l'ERC [52]. Elle a porté sur 602 HSH séronégatifs pour le VIH, âgés de 16 à 26 ans, qui ont été observés sur une période de 2,9 ans.

Cette étude a montré que l'efficacité du vaccin chez les hommes est comprise, selon la population étudiée, entre 90,4 % (PPP) et 65,5 % (ITT) pour les lésions génitales externes. 75 % de ces lésions étaient des verrues génitales, le 25% restant correspondant à des néoplasies intra-épithéliales pénienues, péri-

néales ou périanales. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Le vaccin tétravalent montre une bonne efficacité contre les infections persistantes chez les hommes jeunes.

Les infections persistantes à HPV sur une durée de six mois ou plus sont considérées comme un bon indicateur d'un développement ultérieur de la maladie.

L'étude de Giuliano et al. a également montré que le vaccin tétravalent présentait une bonne efficacité contre les infections persistantes à HPV de la région ano-génitale. L'efficacité dépend de la population étudiée et du comportement sexuel ; elle est comprise entre 85,6 % (PPP) et 47,8 % (ITT) pour l'ensemble des hommes [51] et entre 94,9 % (PPP) et 59,4 % (ITT) pour les HSH [52] (tableau 2).

Le vaccin tétravalent présente une bonne efficacité contre les néoplasies intra-épithéliales anales (NIA) chez les HSH.

L'étude partielle sur les HSH menée dans le cadre de l'ERC mentionné précédemment a permis d'observer, selon la population étudiée, une efficacité significative de 74,9 % (PPP) et 54,2 % (ITT) contre les NIA de grade 2 ou 3 causées par les HPV de type 6, 11, 16 ou 18 ; voir aussi le tableau 2. En raison du faible nombre de cas, les intervalles de confiance sont toutefois particulièrement élevés. Aucun cancer de l'anus n'a été observé.

Il n'existe jusqu'à présent pas de données cliniques d'efficacité en ce qui concerne les cancers et les lésions précancéreuses du pénis et de la région oropharyngée chez les hommes.

Une sous-analyse d'un ERC (5840 femmes) a néanmoins mis en évi-

dence un effet du vaccin bivalent sur les infections orales dues aux HPV16/18: 15 cas d'infections orales causées par HPV16/18 ont été recensés dans le groupe de contrôle contre un seul cas dans le groupe vacciné, ce qui correspond à une efficacité de la vaccination de 93,3 % [95 % CI 63–100 %] [53].

Durée de l'efficacité

L'étude de phase III menée par Giuliano et al. permet actuellement de disposer de données concernant l'efficacité de la vaccination HPV sur une durée de 2,9 années [51]. D'autres données seront publiées ultérieurement, puisque les hommes ayant participé à l'étude seront observés sur une période d'au moins dix ans après la vaccination.

Des garçons et des filles ayant reçu le vaccin tétravalent entre 9 et 15 ans ont des titres élevés d'anticorps contre les HPV6, 11, 16 et 18 pendant au moins huit ans [54]. La persistance de titres élevés d'anticorps au-delà des huit ans laisse supposer que la protection durera plus longtemps. D'autres données sont attendues 9 ans et 14 ans après la vaccination.

Les données existantes concernant l'efficacité des vaccins chez la femme couvrent pour l'instant une période allant jusqu'à 9 ans (immunogénicité, infections persistantes, lésions cervicales) [55–59]. Sur la base de la persistance des anticorps, une durée de protection d'au moins 20 ans est actuellement envisagée.

L'immunité de groupe induite par la vaccination des filles dépend du taux de couverture vaccinale et n'inclut pas les HSH.

Depuis 2007, l'Australie subventionne dans les écoles un pro-

gramme national de vaccination pour les filles âgées de 12 à 13 ans. La couverture vaccinale (= proportion des individus vaccinés dans la population cible) des filles est actuellement d'environ 70 % dans ce pays et a permis d'enregistrer une réduction de 85 % de l'incidence des verrues génitales chez les jeunes hommes hétérosexuels non vaccinés [49;50;60]. Les études australiennes ne montrent toutefois aucun effet sur les personnes hétérosexuelles des deux sexes au-delà de l'âge de vaccination (≥ 30 ans), sur les groupes non couverts par le programme de vaccination (« non-résidents ») et sur les HSH.

Diverses modélisations indiquent que la protection indirecte de la population non vaccinée reste faible lorsque les taux de couverture vaccinale sont bas [61;62]. Or, la couverture vaccinale pour les filles de 16 ans est actuellement de 51 % en Suisse (moyenne 2011–2013), avec de fortes disparités régionales [63]. Sans augmentation significative de ce taux, la protection indirecte des jeunes hommes resterait modeste [62].

De plus, les HSH ne bénéficient pas d'un effet d'immunité de groupe liée à la vaccination des femmes, car ils ont, parfois exclusivement, des rapports sexuels avec des hommes non vaccinés. Or, comme cela a été mentionné, les HSH sont particulièrement touchés par les cancers associés aux HPV.

Une vaccination des hommes permettrait probablement aux femmes de profiter également d'un effet d'immunité de groupe, particulièrement dans les régions avec une couverture vaccinale modeste. Pour l'étudier, un modèle statistique a été développé comparant l'utilité additionnelle d'une vaccination des garçons et des filles de 12 ans avec le vaccin tétravalent par rapport à une vaccination réservée aux seules filles du même âge. Ce modèle se base sur les taux d'incidence européens et sur l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 70 % [64]. La conclusion de l'étude est qu'une vaccination des deux sexes présente des avantages considérables en matière de recul des maladies associées aux HPV pour les filles comme pour les garçons, ces résultats dépendant fortement du niveau

de la couverture vaccinale atteinte chez les filles.

Le vaccin tétravalent contre les HPV présente un profil de sécurité favorable, tant pendant les essais cliniques que lors de la surveillance post-commercialisation.

Les essais cliniques réalisés avant autorisation de mise sur le marché incluent des données de sécurité portant sur plus de 18 000 personnes (hommes et femmes de 9 à 26 ans) ayant reçu soit le vaccin tétravalent, soit une substance de contrôle contenant de l'aluminium, soit un placebo (solution saline) [40]. Les trois groupes ont le plus souvent fait état de douleurs passagères au point d'injection. Les effets secondaires systémiques étaient aussi fréquents dans le groupe vacciné que dans le groupe de contrôle ou le groupe placebo. Les effets les plus souvent signalés étaient des maux de tête : 12,3 % des hommes vaccinés ont fait état de céphalées contre 11,2 % dans le groupe de contrôle et le groupe placebo. La vaccination peut provoquer des étourdissements, des nausées ou une syncope de courte durée, qui peut être évitée en respectant une position allongée ou assise pendant environ quinze minutes après la vaccination. Les effets secondaires graves susceptibles d'être mis en relation avec la vaccination étaient rares et pas plus nombreux chez les personnes vaccinées que dans le groupe de contrôle et le groupe placebo.

L'étude de phase III menée par Giuliano et al. comprend elle aussi des données de sécurité pour les hommes sur une période de 2,9 ans, ainsi qu'une étude à long terme s'étendant sur au moins huit années après la vaccination [51;54]. Les seuls effets secondaires rapportés qui soient statistiquement significatifs sont une douleur passagère au point d'injection. Un autre essai multicentrique concernant l'innocuité et l'immunogénicité de la vaccination sur 112 hommes séropositifs au VIH n'a pas davantage identifié d'effets indésirables graves (de grade 3, 4, ou 5) liés à la vaccination [65].

D'autres études de population réalisées après l'autorisation du vaccin tétravalent ont montré un profil de sécurité favorable, la plupart des données disponibles concernant

toutefois les femmes. Une étude n'a constaté aucune augmentation de l'incidence des seize maladies auto-immunes recherchées chez les femmes vaccinées par rapport au groupe des femmes non vaccinées [66]. Au Danemark et en Suède, une étude réalisée après l'administration de près de 700 000 doses de vaccin n'a mis en évidence aucun risque accru de maladie auto-immune ou neurologique à la suite de l'utilisation du vaccin tétravalent contre les HPV [67].

Pour la surveillance post-commercialisation, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'Organisation mondiale de la santé (GACVS) a publié en juin 2013 un rapport détaillé sur la sécurité de la vaccination contre les HPV. Ce rapport tient également compte des données australiennes, pays qui a étendu son programme national de vaccination aux garçons depuis février 2013. Avec 175 millions de doses de vaccin distribuées dans le monde, la vaccination contre les HPV compte parmi les plus sûres. Aucune augmentation du risque d'apparition de thromboembolies veineuses, d'AVC ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été mise en évidence [68]. En février 2014, le GACVS a réagi à plusieurs allégations relayées par les médias mettant en doute l'innocuité de la vaccination. Des craintes avaient notamment été exprimées en France au sujet d'un lien possible avec la sclérose en plaques. Aucune corrélation entre la vaccination et la sclérose en plaques n'a été mise en évidence [69;70].

Le vaccin contre les HPV ne provoque aucune interférence avec d'autres vaccins.

Le vaccin peut être administré en même temps que d'autres vaccins, pour autant que des seringues et des points d'injection distincts soient utilisés [71].

Un test HPV avant la vaccination est inutile.

Faire un test HPV (test ADN ou test d'anticorps) pour juger de la pertinence d'une vaccination n'est pas recommandé [72]. En effet : 1) les tests ADN pour les HPV ne sont reconnus que sur des prélèvements de muqueuses du col de l'utérus ; 2) les personnes infectées ne déve-

loppent pas toutes des anticorps décelables. Il n'existe ni titre d'anticorps permettant de tirer de conclusion définitive concernant une infection antérieure, ni valeur acceptée en utilisation clinique comme étant corrélée avec une protection durable.

Stratégie de vaccination

Objectifs de la prévention

L'objectif de la recommandation est de donner aux garçons et jeunes hommes la possibilité de se protéger contre les cancers et les verrues génitales associés aux HPV.

Stratégie

La vaccination contre les HPV est recommandée pour les garçons et les jeunes hommes de 11 à 26 ans au moyen d'un vaccin incluant les types 6, 11, 16 et 18, responsables de la majorité des cancers et verrues génitales, à titre de vaccination complémentaire. Une recommandation de vaccination complémentaire est établie pour les vaccinations qui assurent une protection individuelle optimale et sont destinées à des personnes souhaitant se protéger contre des risques clairement définis. La vaccination des garçons et jeunes hommes contre les HPV 6, 11, 16 et 18 peut permettre d'éviter chaque année en Suisse un petit nombre de cancers graves ainsi qu'un nombre important de verrues génitales.

La vaccination étant plus efficace lorsqu'elle intervient avant le début de l'activité sexuelle, comme pour les filles, la vaccination est recommandée de 11 à 14 ans. La vaccination peut toutefois aussi s'avérer pertinente pour de jeunes hommes de 15 ans et plus sur la base d'une évaluation individuelle. Les garçons et les jeunes hommes devraient être activement informés des risques que représente une infection à HPV et des avantages de la vaccination. Par équité, l'accès à la vaccination devrait être garanti à tous les garçons.

Les catégories auxquelles s'adresse la recommandation de vaccination englobent les groupes à risque. La vaccination étant recommandée pour tous les garçons et jeunes hommes de 11 à 26 ans, il est inutile d'émettre une recommandation spécifique pour le groupe à

risque des HSH. Une telle recommandation ne serait d'ailleurs pas pertinente étant donné l'impossibilité d'identifier les HSH avant le début de l'activité sexuelle. La même réflexion concerne les personnes présentant des défenses immunitaires réduites, par exemple du fait d'un traitement immunosuppresseur, dont le risque de complications après infection HPV est considérablement augmenté.

Objectifs spécifiques

S'agissant d'une vaccination complémentaire, aucun objectif de couverture vaccinale n'est fixé.

La vaccination des filles et des femmes demeure essentielle. La fréquence relative du cancer du col de l'utérus fait que les femmes sont nettement plus susceptibles que les hommes de développer un cancer associé aux HPV. La vaccination contre les HPV est donc recommandée à titre de vaccination de base pour toutes les filles de 11 à 14 ans, avec rattrapage pour toutes les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans. Les vaccinations de base sont celles qui sont indispensables pour la santé individuelle et la santé publique, c'est-à-dire celles qui permettent d'éviter chaque année en Suisse de nombreuses maladies graves susceptibles de causer des dommages permanents ou des décès. L'objectif de couverture vaccinale pour les filles est de 80 %. Une couverture vaccinale de 80 % chez les filles offre probablement aux filles une meilleure protection qu'une couverture vaccinale de 50 % chez les deux sexes [62]. Une couverture vaccinale faible à modérée chez les deux sexes ne suffisant pas à assurer une protection efficace de la population contre les maladies associées aux HPV, l'objectif principal reste de parvenir à une couverture vaccinale élevée chez les filles.

La vaccination est également recommandée comme vaccination complémentaire pour les femmes de 20 à 26 ans, sur la base d'une évaluation individuelle.

Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons

Aucune analyse coût-efficacité indépendante et publiquement accessible de la vaccination des garçons

en complément de la vaccination des jeunes filles n'est actuellement disponible pour la Suisse.

Le rapport coût-efficacité dépend des conditions générales, notamment du coût du vaccin, du nombre de doses administrées et des hypothèses des modèles statistiques (durée d'efficacité, couverture vaccinale, prise en compte du dépistage, nombre de maladies associées aux HPV considérées, valeur limite du rapport coût-efficacité par « quality-adjusted life-year » [QALY]). Puisque les études existantes dans d'autres pays (principalement aux Etats-Unis) ont pour la plupart été réalisées dans des conditions très différentes de celles de la Suisse, impliquant notamment l'utilisation d'un schéma à trois doses au lieu de deux, elles sont difficilement transposables à la situation suisse.

Les estimations de coûts varient de 20 000 à 40 000 dollars américains par QALY dans les calculs qui tendent plutôt à valider la vaccination des deux sexes, mais peuvent aussi atteindre une fourchette comprise entre 75 000 et 250 000 dollars par QALY dans les scénarios plus critiques à l'égard de la vaccination [72].

En résumé, on peut dire que la vaccination des deux sexes semble plus profitable que la vaccination des seules filles pour prévenir les infections à HPV et la charge de morbidité qui en résulte, mais qu'elle implique aussi des coûts plus élevés.

Une étude a analysé le rapport coût-efficacité de la vaccination contre les HPV chez les HSH aux Etats-Unis (en tenant compte des verrues génitales et des cancers de l'anus en tant que maladies associées aux HPV). Elle a conclu que ce rapport est favorable non seulement chez les jeunes, mais aussi chez les HSH plus âgés (c'est-à-dire de 20 à 26 ans) qui ont déjà été exposés à certains types de HPV; les coûts seraient alors inférieurs à 50 000 dollars par QALY [73].

Acceptabilité de la recommandation

Selon des études menées aux Etats-Unis et au Canada, les parents et les adolescents ne sont pas conscients que la vaccination contre les HPV est aussi autorisée pour les garçons. Les

études ont par ailleurs montré que la moitié des personnes non vaccinées sont disposées à l'être dès lors qu'elles sont informées [74]. La recommandation par le médecin, et l'avis d'autres jeunes du même âge, sont des éléments importants pour l'acceptation de la vaccination [75]. La vaccination contre les HPV est mieux acceptée lorsque la recommandation s'adresse aux deux sexes [76].

Enfin la perception du risque d'infection à HPV ou de maladie associée est considéré comme très faible [74; 75]. Cela montre qu'un important travail d'information est nécessaire auprès des jeunes sur cette question [77; 78].

Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur l'acceptation de la recommandation de la vaccination chez les hommes ont confirmé l'existence d'une attitude modérément favorable à l'égard de la vaccination chez les hommes. Elles ont également montré que les avantages connus et la recommandation par un médecin sont les facteurs qui ont le plus d'influence sur cette acceptation, mais aussi que le coût de la vaccination et les difficultés logistiques constituent des obstacles importants [79].

Faisabilité de la recommandation

La vaccination contre les HPV étant déjà proposée aux filles, il est facile de l'étendre aux garçons. La vaccination peut se faire en même temps que les autres vaccinations prévues au même âge, à savoir la dose de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche et les vaccinations contre l'hépatite B et le méningocoque C (visite chez le médecin ou le médecin scolaire) [2]. De même, l'information au sujet des HPV devrait être couplée avec celle sur la vaccination contre l'hépatite B et combinée avec des messages de prévention sur la santé sexuelle et reproductive.

Les structures existantes des services cantonaux de santé scolaire ou les programmes de vaccination dans les écoles pourraient ainsi être utilisés pour informer à propos des infections HPV et faciliter la vaccination des garçons. En ce qui concerne l'information aux médecins, aux garçons et à leurs parents, les sources d'information existantes de l'OFSP et des cantons (dépliants, sites In-

ternet, factsheets, plan de vaccination) ont déjà été ou seront adaptées en conséquence. Les pédiatres et médecins généralistes restent les mieux placés pour conseiller leurs patients.

Capacité d'évaluation de la recommandation

Le taux de couverture vaccinale chez les enfants (de 2, 8 et 16 ans) est régulièrement évalué en Suisse [63]. Aucun objectif de couverture vaccinale n'est toutefois fixé dans le cas des vaccinations complémentaires.

Des études sur les raisons motivant les décisions individuelles de vaccination et sur l'efficacité de l'accès à la vaccination pourraient également fournir des données utiles.

Les conditions générales nécessaires à une surveillance des effets de la vaccination des hommes sur le poids des maladies dues aux HPV ne sont actuellement pas réunies en Suisse. Pour opérer une telle surveillance, il faudrait tester la présence de HPV en cas de cancer potentiellement associé aux HPV et connaître le statut de vaccination du patient. Ces données pourraient être collectées par les registres cantonaux des tumeurs et le NICER, conformément au système en train d'être établi pour les femmes.

Questions ouvertes

Il n'existe toujours pas de données permettant de connaître l'efficacité de la vaccination pour la prévention des cancers et des lésions précancéreuses du pénis et de la région oropharyngée en lien avec les HPV. Etant donné le faible nombre de cas, les études correspondantes devraient être réalisées à l'échelle internationale.

La durée de l'efficacité de la vaccination contre les HPV est d'au moins neuf ans chez la femme et probablement beaucoup plus, mais on ne peut exclure qu'une dose de rappel soit éventuellement nécessaire, tant pour les femmes que pour les hommes.

L'efficacité du schéma vaccinal à deux doses est actuellement prédite sur la base de l'immunogénicité et reste donc une question en suspens.

Les études existantes n'indiquent aucun changement de répartition des types des HPV ou du profil des

maladies suite à la vaccination contre les HPV de types 16 et 18. Ce point doit toutefois être surveillé à long terme, par exemple au moyen d'un monitoring des types de HPV dans les cancers associés aux HPV déclarés aux registres des tumeurs.

Alors qu'une couverture vaccinale élevée chez les filles permet aux garçons de profiter d'un effet d'immunité de groupe [49; 50], il n'est pas encore connu si la vaccination des garçons et hommes peut améliorer la protection des femmes contre le cancer du col utérin. Pour le déterminer, il faudrait au moins disposer de données relatives à la vaccination des deux sexes et à l'incidence des cancers associés aux HPV.

Le rapport coût-efficacité de la vaccination contre les HPV chez les hommes en Suisse ne peut pas être déterminé précisément sur la base des données actuelles. Aucune donnée indépendante n'existe à ce sujet pour la Suisse. Les données provenant de pays pour lesquels des enquêtes de ce type ont été menées sont difficilement transposables à la situation suisse en raison des différences de contexte (taux de couverture vaccinale, coût du vaccin, charge de morbidité).

Équité de la recommandation

L'extension de la recommandation de vaccination aux garçons et hommes fait que ceux-ci ne seront plus exclus des bénéfices de la vaccination. Les garçons et les hommes auront la possibilité de se protéger à titre personnel contre les risques clairement définis d'une infection à HPV. La charge de la protection contre les infections associées aux HPV reposait jusqu'à présent exclusivement sur les femmes. L'extension de la recommandation de vaccination corrige cette inégalité et permet aux deux sexes d'assumer leurs responsabilités sur les questions liées à la santé sexuelle et reproductive.

Cette recommandation de vaccination complémentaire doit faire l'objet d'une information par les médecins à leurs patients. Les adolescents et les adultes auront ainsi la possibilité de prendre une décision éclairée au sujet de la vaccination contre les HPV sur la base d'un matériel d'information complet et faci-

lement accessible. L'OFSP et la CFV mettent à disposition un tel matériel sur Internet.

Tous les hommes âgés de 11 à 26 ans devraient être informés de la possibilité de la vaccination. En particulier : a) les garçons autant que possible avant le début de l'activité sexuelle ; b) les HSH, car ils ne bénéficient pas d'un effet d'immunité de groupe lié à la vaccination des filles et supportent une part disproportionnée de la charge de morbidité ; c) les personnes immunosupprimées, qui sont elles aussi plus vulnérables aux formes graves des maladies associées aux HPV.

Étant donné la difficulté d'atteindre certains jeunes dans le cadre de la médecine individuelle, une collaboration avec les services publics de santé, par exemple avec les services de santé scolaire, doit être encouragée afin d'instaurer et de maintenir une égalité d'accès à la vaccination pour cette classe d'âge.

Situation internationale

Sur la base des arguments avancés précédemment, des pays comme l'Autriche, l'Australie, les États-Unis et le Canada ont déjà décidé au cours des dernières années d'étendre aux garçons et jeunes hommes leurs recommandations de vaccination contre les HPV.

États-Unis : le *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* recommande depuis 2011 la vaccination contre les HPV pour les personnes de sexe masculin à titre de vaccination de routine. Cette recommandation porte sur un schéma à trois doses de vaccin tétravalent pour les garçons de 11 à 12 ans et sur une vaccination de rattrapage pour les adolescents ou les jeunes hommes de 13 à 21 ans. Pour les HSH et les hommes immunosupprimés, une vaccination conforme à la recommandation générale est prévue et complétée par une vaccination de rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans [72].

Canada : le *Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)* recommande depuis 2012 une vaccination HPV avec le vaccin tétravalent chez les garçons/hommes âgés de 9 à 26 ans pour la prévention du cancer de l'anus, des néoplasies intra-épi-

théliales anales et des verrues ano-génitales. Une vaccination entre 9 et 13 ans, avant le début de l'activité sexuelle, est recommandée afin de maximiser l'efficacité du vaccin. Le comité souligne que les jeunes hommes peuvent également bénéficier du vaccin même s'ils sont déjà sexuellement actifs [80].

Australie : le *Australian Technical Advisory Group on Immunisation* recommande depuis 2013 le vaccin tétravalent pour les garçons/hommes entre 9 et 18 ans pour la prévention des infections persistantes et des maladies ano-génitales, y compris les verrues génitales, causées par les HPV des types 6, 11, 16 et 18. La vaccination doit si possible intervenir entre 11 et 13 ans. La vaccination peut aussi s'avérer bénéfique pour certains hommes de plus de 18 ans, la décision devant être prise au cas par cas. La vaccination est recommandée pour les HSH sans qu'une classe d'âge spécifique ne soit précisée, ainsi qu'aux personnes immunodéprimées de sexe féminin ou masculin, à nouveau sans précision de l'âge [81]. Depuis février 2013, les garçons âgés de 12 à 13 ans sont vaccinés en même temps que les filles dans le cadre du programme national de vaccination dans les écoles. Jusqu'à la fin 2014, une vaccination de rattrapage est aussi proposée aux garçons entre 14 et 15 ans [82].

Autriche : l'Autriche a lancé en février 2014, un programme de vaccination gratuite contre les HPV pour les filles et les garçons. La vaccination avec un schéma à deux doses est recommandée pour les enfants de 9 à 12 ans. L'objectif est d'atteindre une immunité de groupe élevée, mais les bénéfices personnels de la vaccination sont aussi mis en avant [83].

Royaume-Uni : selon les recommandations émises par le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*, les garçons et hommes ne sont actuellement pas inclus dans le programme national de vaccination contre les HPV [84].

Allemagne : les recommandations formulées par la *Ständige Impfkommission* en 2014 ne prévoient actuellement pas de recommandation de vaccination pour les garçons/hommes [85].

PRISE EN CHARGE DES COÛTS

Les modalités de prise en charge des coûts de la vaccination complémentaire contre les HPV pour les garçons et les hommes sont en élaboration. Une décision est attendue au cours des prochains mois. Dès que les modalités seront clarifiées, l'OFSP informera.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE VACCINATION

Sur la base du constat

- que les hommes sont eux aussi touchés par des maladies associées aux HPV, notamment des cancers, graves mais peu fréquents, et des verrues génitales, fréquentes mais moins graves ;
- que le vaccin tétravalent contre les HPV est aussi sûr pour les jeunes hommes ;
- que l'efficacité du vaccin tétravalent contre les infections persistantes aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 dans la région ano-génitale a été démontrée ;
- que l'action préventive du vaccin tétravalent sur les verrues génitales et les néoplasies intra-épi-théliales anales causées par les types de HPV contenus dans le vaccin a été démontrée ;
- que pour les cancers associés aux HPV autres que le cancer du col de l'utérus, il n'existe actuellement aucune mesure préventive alternative, comme par exemple un dépistage ;
- qu'une recommandation de vaccination limitée aux femmes exclut des bénéficiaires de la vaccination les HSH qui sont pourtant les plus exposés aux infections persistantes à HPV et aux maladies associées, et qu'une recommandation spécifique pour groupes à risque ne les atteindrait pas avant le début de l'activité sexuelle,

l'OFSP et la CFV recommandent la vaccination contre les HPV pour les garçons et les jeunes hommes à titre de vaccination complémentaire pour une protection individuelle contre les lésions causées par les HPV de types 6, 11, 16 et 18. Une recommandation de vaccination complémentaire implique pour les médecins un devoir d'information et offre ainsi à chacun la possi-

bilité de prendre une décision éclairée.

Schéma de vaccination

La vaccination est recommandée pour les garçons et les hommes âgés de 11 à 26 ans (jusqu'au 27^e anniversaire), de préférence entre 11 et 14 ans, soit avant le début de l'activité sexuelle. Par analogie avec les recommandations pour les filles, les garçons en bonne santé entre 11 et 14 ans devraient être vaccinés selon un schéma en deux doses administrées à six mois d'intervalle (utilisation hors étiquette). A partir de 15 ans, et pour toutes les personnes présentant un déficit immunitaire, trois doses de vaccin à 0, 1–2 et 6 mois sont recommandées.

Les modalités de prise en charge des coûts pour la vaccination complémentaire contre les HPV pour les garçons et les hommes sont en élaboration. Une décision est attendue au cours des prochains mois. ■

Contact

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Téléphone 058 463 87 06

Pour de plus amples d'informations

Office fédéral de la santé publique (OFSP):
www.bag.admin.ch

Auteurs

Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations

Références

- Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail vaccination HPV. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique 2008.
- Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2014. Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique 2014.
- Commission fédérale pour les vaccinations. Cadre analytique. www.bag.admin.ch/ekif/04423/04425/index.html?lang=fr. Berne 2004.
- Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; 40:187–93.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Human Papillomaviruses. Lyon. France 2007.
- Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:21–31.
- Moreira ED, Jr., Giuliano AR, Palefsky J, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis* 2014; 210:192–9.
- Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377:932–40.
- Martel de C., Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607–15.
- Borget I, Abramowitz L, Mathevet P. Economic burden of HPV-related cancers in France. *Vaccine* 2011; 29:5245–9.
- Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsague X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012; 12:30.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S11–S25.
- Vuyst de H., Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:1626–36.
- Joseph DA, Miller JW, Wu X, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008; 113:2892–900.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29:4294–301.
- Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978–2008. *Int J Cancer* 2012; 130:1168–73.
- NICER Cancer Incidence Switzerland. www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/. accessed 01 08 2014.
- Communication pers.A.Feller. www.nicer.org. NICER 2014.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:467–75.
- Hsueh PR. Human papillomavirus, genital warts, and vaccines. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42:101–6.
- Woodhall S, Ramsey T, Cai C, et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008; 84:161–6.
- Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:S3–14.
- Streit M. Warzen – klinische Bilder und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2014; 14:634–9.
- Langley PC, White DJ, Drake SM. The costs of treating external genital warts in England and Wales: a treatment pattern analysis. *Int J STD AIDS* 2004; 15:501–8.
- Gianino MM, Delmonte S, Lovato E, et al. A retrospective analysis of the costs and management of genital warts in Italy. *BMC Infect Dis* 2013; 13:470.
- Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012; 23:189–94.
- Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, et al. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013; 13:75.
- Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999–2004. *Sex Transm Dis* 2008; 35:357–60.
- Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196:1447–54.
- Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S35–S41.
- Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011; 203:49–57.
- Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2011; 11:150.
- Gilbert M, Kwag M, Mei W, et al. Feasibility of incorporating self-collected rectal swabs into a community venue-based survey to measure the prevalence of HPV infection in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011; 38:964–9.
- Palefsky JM, Holly EA, Efiridc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19:1407–14.
- Dindo D WM. Humanes Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2012; 12:282–5.

36. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487–500.
37. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011; 204:1886–92.
38. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, et al. Risk factors for genital and anal warts in a prospective cohort of HIV-negative homosexual men: the HIM study. *Sex Transm Dis* 2007; 34:488–93.
39. Swissmedic. Fachinformation/ information professionnelle Gardasil. www.swissmedicinfo.ch. accessed on 29 09 2014.
40. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information (package insert). Gardasil (human papillomavirus quadrivalent types 6 11 16 18) vaccine recombinant, available at. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf. Merck & Co, Inc Silver Spring, MD Accessed 29 09 2014.
41. Petaja T, Keranen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44:33–40.
42. Communication pers. GlaxoSmithKline. GSK 2014.
43. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118:2135–45.
44. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:201–9.
45. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:261–7.
46. European Medicines Agency (EMA). Gardasil authorisation. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp. accessed 02 09 2014.
47. The FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.
48. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:325–39.
49. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87:544–7.
50. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013; 346:f2032.
51. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364:401–11.
52. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365:1576–85.
53. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, 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:e68329.
54. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* 2014; 134:657–65.
55. Roteli-Martins C, Naud P, De BP, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8.
56. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009; 27:5612–9.
57. Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *J Clin Virol* 2012; 53:239–43.
58. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10.
59. Kjaer SK. An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil® in previously vaccinated women. Lisbon, Portugal 2011; Abstract:PS 2–6.
60. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:39–44.
61. Smith MA, Lew JB, Walker RJ, Brotherton JM, Nickson C, Canfell K. The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia. *Vaccine* 2011; 29:9112–22.
62. Smith MA, Canfell K, Brotherton JM, Lew JB, Barnabas RV. The predicted impact of vaccination on human papillomavirus infections in Australia. *Int J Cancer* 2008; 123:1854–63.
63. Office fédéral de la santé publique. Couverture vaccinale. www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=fr. accessed 29 09 2014.
64. Marty R, Roze S, Bresse X, LARGERON N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013; 13:10.
65. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010; 202:1246–53.
66. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271:193–203.
67. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hvid 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.
68. World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Weekly epidemiological record No 9 2013; 88:309–12.
69. World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Weekly epidemiological record No 7 2014 2013; 89:53.
70. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015; 313:54–61.
71. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014; 32:2670–4.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2014; 63:1–30.
73. Kim J. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:845–52.

74. Blumenthal J, Frey MK, Worley MJ, Jr., Tchabo NE, Soren K, Slomovitz BM. Adolescent Understanding and Acceptance of the HPV Vaccination in an Underserved Population in New York City. *J Oncol* 2012;2012:904034.
75. Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, Brewer NT. HPV vaccine and adolescent males. *Vaccine* 2011;29:5595–602.
76. Oteng B, Marra F, Lynd LD, Ogilvie G, Patrick D, Marra CA. Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. *Sex Transm Infect* 2011;87:52–7.
77. Stupiansky NW, Alexander AB, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine and men: what are the obstacles and challenges? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:86–91.
78. Zimet GD, Rosenthal SL. HPV vaccine and males: issues and challenges. *Gynecol Oncol* 2010;117:S26–S31.
79. Newman PA, Logie CH, Doukas N, Asakura K. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2013;89:568–74.
80. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. An Advisory Committee Statement (ACS). *Canada Communicable Disease Report* 2014;38.
81. Australian Government, Department of Health. Human Papillomavirus. The Australian Immunisation Handbook, 10th Edition 2014;231–42.
82. Australian Government, Department of Health. www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv. accessed 29 09 2014.
83. Bundesministerium für Gesundheit. www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf. Impfplan Österreich 2014.
84. Department of Health. Human Papillomavirus (HPV). Green book chapter 18a v2_1. United Kingdom 2014.
85. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2014;34.