



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



ANNÉE 2022 - N°10

**INTÉRÊT DE LA VACCINATION CONTRE LE
PAPILLOMAVIRUS CHEZ LES JEUNES HOMMES :
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et soutenue publiquement

*Le **mardi 18 janvier 2021***

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

RICQ Damien

08 mai 1990 à POISSY (78)

Sous la direction de :

Madame le Docteur SYLVIE DEPLACE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Études Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Pierre ROLLAND
Secteur Santé :	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'ISTR	Dr Xavier PERROT
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie :	
Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Administrateur Provisoire de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Education (INSPé)	M. Pierre CHAREYRON
Directrice du Département Composante Génie Electrique et Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNO
Directeur du Département Composante Informatique	Pr Behzad SHARIAT-TORBAGHAN
Directeur du Département Composante Mécanique	Pr Marc BUFFAT



Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2020/2021

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie (<i>en retraite à compter du 01/03/2021</i>)
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MIOSSEC	Pierre	Rhumatologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
MOULIN	Philippe	Endocrinologie

NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET <i>01.04.2021)</i>	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire (<i>à la retraite au</i>
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Cardiologie (<i>en disponibilité jusqu'au 31.08.21)</i>
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion

DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FROMENT (TILIKETE)	Caroline	Neurologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERTENS	Patrick	Neurochirurgie
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion

CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD		
DUBOURG	Laurence	Physiologie
	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
HOT	Arnaud	Médecine interne
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie

LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PERETTI	Noël	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Gastroentérologie
ROSSETTI	Yves	Médecine Physique de la Réadaptation
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ;
addictologie LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation
; médecine d'urgence MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique
médicale et		technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie
VENET	Fabienne	Immunologie

Professeur des Universités Classe exceptionnelle

PERRU techniques	Olivier	Epistémologie, histoire des sciences et
---------------------	---------	---

Professeur des Universités - Médecine Générale Première classe

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

Professeur des Universités - Médecine Générale Deuxième classe

ZERBIB	Yves
--------	------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

Professeurs associés autres disciplines

BERARD	Annick	Pharmacie fondamentale ; pharmacie clinique
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LAMBLIN	Géry	Gynécologie ; obstétrique

Professeurs émérites

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et
stomatologie	CHAYVIALLE	Jean-Alain Gastroentérologie ;
hépatologie ; addictologie	CORDIER	Jean-François Pneumologie ;
addictologie		
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine

d'urgence MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SCHEIBER	Christian	Biophysique ; Médecine Nucléaire
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Endocrinologie
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLE M	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BOUTY	Aurore	Chirurgie infantile
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothée	Neurochirurgie

JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACON REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LEMOINE	Sandrine	Néphrologie
LILOT	Marc	Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire
VILLANI	Axel	Dermatologie, vénéréologie

**Maître de Conférences
Classe normale**

DALIBERT	Lucie	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Maitre de Conférence de Médecine Générale

CHANELIERE Marc

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

DE FREMINVILLE Humbert
PERROTIN Sofia

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury :

Madame le professeur Marie Flori, merci de l'honneur que vous me faites de présider ce jury, et merci pour votre pédagogie et votre gentillesse dans tout ce que vous faites pour les internes de médecine générale à Lyon. Soyez assurée de ma reconnaissance et de tout mon respect.

Au docteur Sylvie Deplace, merci d'avoir accepté de diriger ce travail, et merci infiniment pour votre patience légendaire et votre gentillesse à mon égard. Votre soutien m'a permis de trouver la motivation nécessaire pour réaliser ce travail. Soyez assurée de toute ma gratitude.

Aux professeurs Yves Zerbib et Philippe Ceruse, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour l'honneur que vous me faites.

A ma famille :

Ma grand-mère Michèle, pour tout l'amour que tu as donné à ta famille, et tout ce que tu as fait pour nous tous. Je ne pourrai jamais assez te dire tout le respect et l'amour que j'ai pour toi.

Mes parents Alain et Patricia, pour avoir fait de moi qui je suis, pour tout votre soutien, votre affection, et pour tout ce que vous m'avez appris. Je vous aime.

A ma sœur Alice et mon frère Raphaël, qui sont les meilleurs. Je suis extrêmement chanceux de vous avoir dans ma vie, et je vous remercie pour tout ce que nous avons vécu.

A mon oncle Régis et ma tante Françoise, et mes cousins Baptiste Nicolas et Joséphine. Les vacances passées avec vous resteront parmi les meilleurs souvenirs de ma vie.

A Colette, Georges et Didier, que je n'oublie jamais.

A mes amis, mes frères :

Jeremy mon doudou, l'homme de ma vie. J'ai plus d'affection pour toi que ces quelques lignes ne pourraient l'exprimer. Merci d'avoir toujours été là pour moi, et d'être une des personnes les plus extraordinaire que j'ai rencontré.

Mick, la seule personne capable d'être 24h/24 à mes côtés pendant des années sans avoir envie de m'étrangler. Vivre, rire, faire la fête, ~~travailler~~ avec toi dans notre coloc' pendant toutes ces années sont des moments que je chérirai pour toujours. Merci d'être mon meilleur ami.

Nono, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, et de prendre soin de nous. Merci pour tous ces moments que tu as passés avec moi, une bonne bouteille et un bon repas devant nous, et toutes les conversations qui allaient avec.

Florent,

Martin, j'allais dire que tu es le petit frère que je n'ai jamais eu, mais j'en ai un alors ça ne marche pas. En plus tu n'es pas marin pompier, même si tu en as les caractéristiques. Ce n'est pas pour rien que tu es dans toutes les histoires que je raconterai dans quelques années à mes enfants sur ces années d'études.

Théo, rhoya, avec qui j'ai passé tant de bons moments, et qui a toujours tout fait pour que des années plus tard j'ai autant de mal à m'en rappeler. Merci de t'être assuré que je reste bien hydraté.

Mehdi, ma gueule, merci de m'avoir appris à rédiger correctement une anamnèse. Merci aussi pour ta gentillesse, ton humour, et pour tout.

Alex, merci pour ta douceur, ton sourire, et ton soutien, d'être et de continuer à être la pour moi.

Titi, merci de me faire autant rire, pour les huîtres, les repas, et les potins. Merci de prendre soin de mon doudou.

Apo, merci d'avoir rendu l'internat tolérable, pour tous ces moments où discuter avec toi a rendu toutes ces années beaucoup plus faciles, et pour être une des meilleures amies que j'ai rencontrées.

Merci à tous les médecins, professeurs, internes, externes, infirmier(e)s, aides soignant(e)s, sages femmes, kinésithérapeutes, personnels paramédicaux, secrétaires, cadres, dont j'ai croisé la route et qui m'ont tant appris.

Merci aux docteurs Toussaint et De la Salle, qui m'ont appris mon métier et me l'ont fait tant aimer.

Aux prunes.

Et à Joanna, merci pour tout.

Table des matières

Professeurs des Universités	03
Serment d'hipocrate	14
Remerciements	13
Table des matières	17
Introduction	18
Méthodes	20
Resultats	22
Discussion	29
Conclusion	36
Bibliographie	38
Glossaire	40

INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. On estime que 70% des hommes et des femmes adultes sont porteurs d'au moins une souche de papillomavirus. L'âge moyen de contamination se situe entre 16 et 25 ans, au début de l'activité sexuelle.(1) L'infection par le papillomavirus peut rester asymptomatique pendant de nombreuses années, ne jamais provoquer la moindre lésion, ou provoquer des pathologies de sévérité variable. Parmi les 200 génotypes différents d'HPV, certains sont responsables de lésions génitales externes, des condylomes mais d'autres peuvent être responsables de cancers.

Le nombre de cancers dus aux papillomavirus découverts dans la population mondiale est estimé à 630 000 par an. La plupart de ces cancers concernent les femmes. Le cancer du col de l'utérus représente le 4^{ème} cancer de la femme en termes d'incidence avec 570 000 cancers par an dans le monde(2) .

L'incidence des cancers à papillomavirus chez les hommes est de 60 000 cancers par an dans le monde. Ces cancers sont situés au niveau de l'anus, de la sphère ORL et du pénis, avec une incidence croissante dans le monde depuis les années 1990.(1)

La prévention et le dépistage de ces cancers représentent un enjeu majeur en termes de santé publique avec une mortalité élevée (2920 cas et 1117 décès par an en France pour le cancer du col), 3/4 des cancers étant découverts chez des femmes de moins de 65 ans. Les lésions génitales externes représentent une morbidité non négligeable, et nécessitent parfois des traitements longs et douloureux pour les patients (3).

C'est dans l'optique d'une lutte contre ce problème de santé publique que l'entreprise Merck met sur le marché en 2006 aux États-Unis puis en Europe le vaccin Gardasil® contre les papillomavirus oncogènes 6, 11, 16 et 18. En 2018, est commercialisé un vaccin nonavalent, le Gardasil 9® contre les papillomavirus 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Dès sa commercialisation, le vaccin est présenté comme une solution efficace pour la lutte contre les cancers du col de l'utérus (4).

Au Canada, dans les pays scandinaves, en Autriche, en Australie sont lancées des campagnes de vaccination de masse au début des années 2010.

Dans de nombreux pays occidentaux des doutes sont émis concernant les appels à la généralisation de cette vaccination, en raison de certaines zones d'ombres. Aux États-Unis, en 2006, le laboratoire Merck a financé plusieurs sociétés savantes dont les membres ont été engagés à promouvoir le vaccin auprès des professionnels de santé (5).

En France le vaccin est remboursé par l'Assurance maladie un mois après sa mise sur le marché, avant que les instances scientifiques du pays n'aient eu le temps de se prononcer et avant l'avis de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS).

Ce même groupe a rendu son rapport quelques mois plus tard, en concluant que le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus devrait être priorisé par rapport à la mise en place du vaccin, évoquant la diminution depuis le début des années 90 de l'incidence du cancer du col, l'absence de preuve d'efficacité du vaccin, et son coût. (5).

En mars 2019, « l'appel des 50 » en France, rédigé et signé par des sociétés scientifiques, des médecins et des associations de patients appelait les pouvoirs décisionnaires de la santé à œuvrer pour une généralisation de la vaccination et son extension aux jeunes garçons, appelant à prendre pour exemple l'Angleterre, les pays scandinaves ou encore l'Australie. Cet appel insistait sur le retard pris par la France dans la vaccination contre le papillomavirus et la lutte contre les cancers à HPV. Il a reçu une couverture médiatique importante (6).

Quelques mois plus tard, 15 médecins et pharmaciens indépendants de l'industrie pharmaceutique lançaient un contre-appel, dénonçant les conflits d'intérêts majeurs de la plupart des signataires de l'appel des 50 (1 611 066 euros provenant des fabricants de vaccins répartis entre l'ensemble des signataires), rappelant que l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers n'était pour l'instant que théorique, et qu'il existe une incertitude concernant ses risques potentiels, notamment le risque de syndrome de Guillain-Barré.

Ils proposent donc de suspendre toute décision de généralisation de la vaccination, au nom du non-respect des principes de l'évidence based medicine, en attendant d'avoir plus de données sur l'efficacité ou non du vaccin, et ses risques.

La revue Prescrire, indépendante, a établi un rapport rappelant que le bénéfice du vaccin n'était pas prouvé, et que le risque d'effet secondaire grave était deux fois plus important avec le Gardasil 9® qu'avec le Gardasil®.(7)

En décembre 2019, la Haute autorité de santé a émis des recommandations pour étendre la vaccination aux jeunes garçons et le vaccin est remboursé selon les mêmes modalités que pour les jeunes filles depuis le 1er janvier 2021, avec la possibilité d'être vacciné jusqu'à 26 ans pour les hommes ayant des relations avec d'autres hommes. (HSH)

Objectifs du travail

L'objectif de ce travail était de faire la synthèse des données disponibles concernant l'efficacité de la vaccination chez les hommes dans la prévention des cancers à HPV. L'objectif secondaire de ce travail était d'évaluer les risques et les bénéfices de la vaccination masculine pour les femmes par immunité collective dans la prévention des cancers qui leur sont propres.

MÉTHODES

Revue systématique de la littérature

Sources de la synthèse bibliographie :

Les bases de données utilisées pour effectuer cette synthèse ont été le moteur de recherche Pubmed et la bibliothèque en ligne Prescrire.

Les articles retenus devaient être en langue française ou anglaise et avoir été publiés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} novembre 2021.

Les références bibliographiques des articles retenus ont été étudiées pour intégrer les éventuels articles qui auraient été absents de la recherche initiale par mots clés ou qui n'étaient pas répertoriés dans les bases de données choisies.

Mots clés et recherche booléenne

La recherche par mot clé a été effectuée en langues anglaise et française et comprenait les mots clés « papillomavirus vaccine OR gardasil OR HPV vaccine » AND « MEN »

Différents termes MeSH étaient ensuite ajoutés entourés de guillemets pour assurer leur présence : potency OR benefit risk assessment OR effectiveness OR limit OR cost effectiveness analysis

Les types d'études retenus ont été les articles, les essais cliniques, les revues de la littérature systématiques et les méta-analyses.

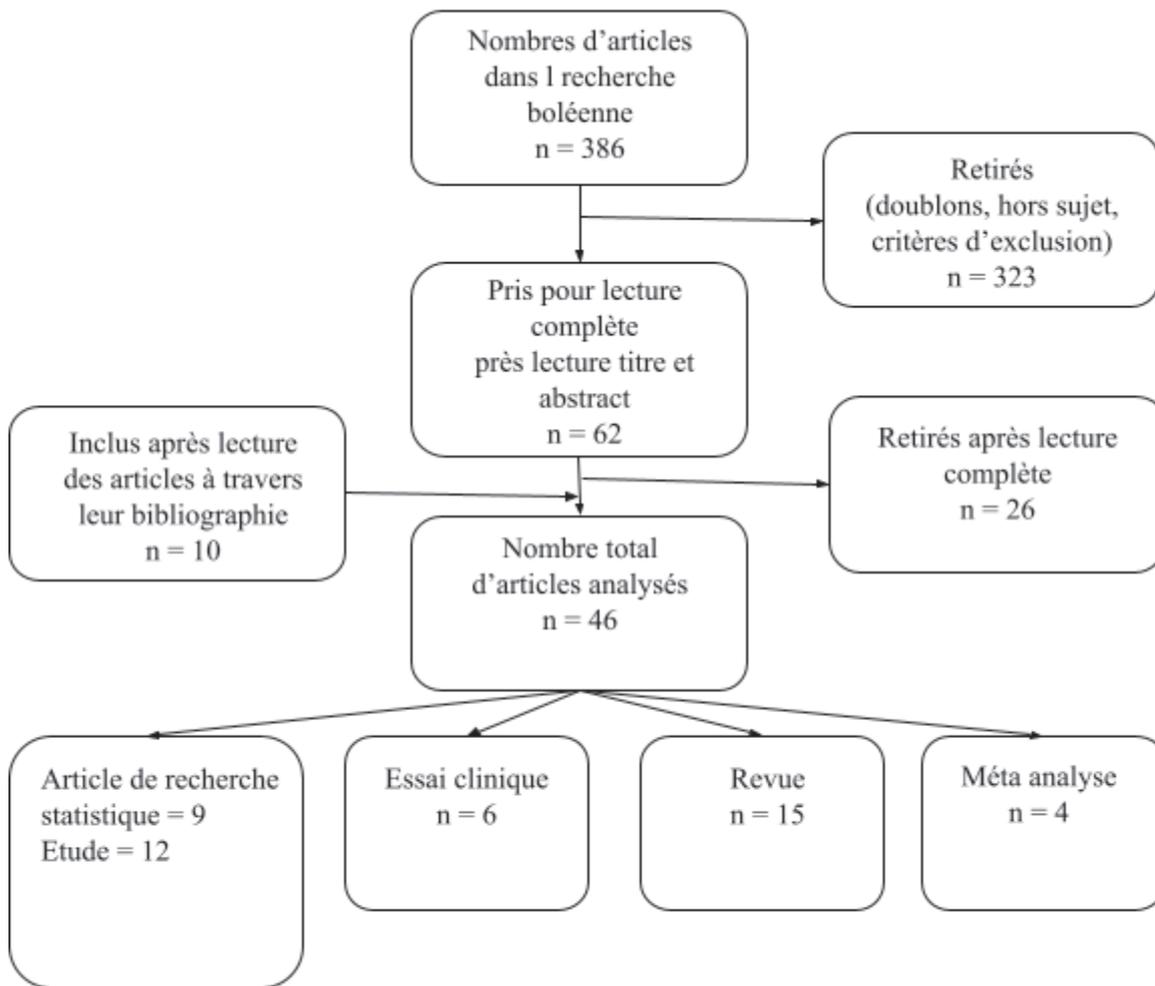
Sélection des articles

Une fois les différentes listes de résultats obtenues, nous avons procédé à la lecture des titres puis des abstracts. Selon les critères d'exclusion une partie a été écartée. Les articles restants ont été lus en entier.

Les critères d'exclusion des articles comprenaient : doublons, absence de pertinence par rapport à la question de recherche : vaccination ou vaccination des hommes non abordée, pas de discussion sur l'efficacité, la tolérance, les effets secondaires, la balance bénéfico-risque de la vaccination.

Étaient également exclus les articles ne citant que les patients séropositifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou la vaccination dans le cadre du traitement d'un cancer déjà établi.

Les articles retenus ont été inventoriés grâce au logiciel ZOTERO



RÉSULTATS

A) Efficacité du vaccin

1° Immunogénicité et prévalence des HPV après vaccination

Dans les études retenues pour ce travail, le vaccin quadrivalent a été celui qui a été le plus étudié, une seule étude concernant le vaccin nonavalent.

Une étude parue en 2017 réalisée en Finlande mesure la prévalence des HPV oncogènes 4 ans après la vaccination chez 395 hommes vaccinés et 149 non vaccinés.(8)

Aucun des 395 hommes vaccinés n'a été testé positif pour les HPV 16/18 contre 3 (2,1%) des 195 hommes non vaccinés (p=0,02).

Une étude parue en 2018 compare aux Etats-Unis la prévalence des HPV 6/11/16/18 chez 2627 patients : 1328 hommes et 1299 femmes vaccinés (102H/394F) ou non.(9)

Elle retrouve une diminution significative de prévalence dans la population vaccinée (0,11% vs 1,61% p=0,008) correspondant à une diminution de prévalence de 88.2% (IC95% = 5,7 - 98,5%).

Chez les hommes la prévalence est de 0% chez les hommes vaccinés contre 2,13% chez les non vaccinés (p=0.007).

Plusieurs études mesurent la séroconversion des patients vaccinés après vaccination par 3 doses de vaccin quadrivalent (4qHPV).

- Un essai clinique randomisé double aveugle de 2011 retrouve 97,4% de séroconversion à 7 mois chez 4065 hommes.(10)
- Un essai clinique de phase II paru en 2015 au Mexique retrouve 100% de séroconversion à 7 mois chez 150 hommes. (11)
- Une autre étude parue en 2015 retrouve 99,5% de séroconversion à 7 mois chez 1419 hommes.(12)
- Une étude de 2016 mesure la présence d'anticorps dans la salive chez 150 hommes vaccinés et retrouve 100% de séroconversion.(13)
- Une étude de 2019 retrouve une séroconversion de 94,9% pour le sérotype 6 et 99% pour les sérotypes 11/16/18 chez 100 jeunes hommes vaccinés au Japon.(14)

Un essai clinique de phase III en Finlande paru en 2016 compare le taux d'anticorps contre les HPV 6/11/16/18 chez 500 hommes randomisés recevant le vaccin nonavalent versus quadrivalent. L'essai ne retrouve pas de différence significative d'efficacité entre les deux vaccins. (15)

2° Efficacité sur les lésions génitales externes

Plusieurs études mesurent l'efficacité du vaccin sur les lésions génitales externes (LGE).

En France, on estime le nombre de nouveaux cas par an à 100 000 environ. Les LGE sont principalement causées par les HPV 6 et 11.(1)

Trois essais cliniques randomisés contre placebo :

- 4055 patients randomisés, répartis entre placebo et vaccin, efficacité de 81.5% (IC95% = 58.0% - 93.0%) ce qui correspond à une prévalence de 7 dans la population vaccinée versus 37 dans la population non vaccinée.(16)
- 4065 jeunes hommes randomisés pour recevoir le 4qHPV ou un placebo avec examen clinique et biopsie tous les 6 mois pendant 36 mois après la vaccination.
L'étude retrouve 36 LGE dans le groupe vacciné versus 89 dans le groupe placebo ce qui correspond à une efficacité de 60.5% (IC95% = 40,8-73,8) et une prévalence de 1,6% chez les patients ayant reçu au moins une dose de vaccin vs 4,3% dans le groupe placebo.(17)
- 1124 participants, méthodologies similaires aux précédentes études avec une efficacité de 83,3% (95 CI 24,9-98,2 p=0,0007).(18)

Une revue de la littérature de 2016 retrouve une efficacité globale de 80% sur les LGE du 4qHPV (19), un travail similaire réalisé en 2019 retrouve une diminution de la prévalence des LGE de 48% chez les jeunes hommes vaccinés (RR 0,52 ; IC95% = 0,37% -0,75%) 9 ans après la vaccination. (20)

Une étude de projection statistique parue en Australie en 2017 estime une diminution par an de 82056 LGE par an dans la population masculine australienne si la couverture vaccinale était supérieure à 70%. (21)

Aux USA, la vaccination des hommes de plus de 11 ans est recommandée depuis 2011, une étude rétrospective utilisant les données de centres de traitement des MST retrouve une baisse de la prévalence des condylomes anogénitaux de 20% tous les ans entre 2012 et 2016.(22)

3° Efficacité sur les lésions cancéreuses

Les cancers de l'anus sont causés en majorité par les HPV 16 et 18 (90%).(23)

L'incidence annuelle est de 46 pour 100 000 pour les hommes séropositifs au VIH, 5 pour 100 000 pour les HSH et 1 pour 100 000 pour les hommes.

Dans un essai clinique comportant 4065 hommes de 16 à 26 ans, 3 ans après la vaccination, ont été retrouvées 18 dysplasies anales de haut grade dans le groupe vacciné versus 39 dans le groupe placebo. (24)

Une étude de la population des 4065 hommes randomisés retrouve une diminution de la prévalence des lésions néoplasiques intraépithéliales anales (AIN2+) chez les jeunes hommes vaccinés de 51% (RR 0.49 ; IC95% = 0,42 - 0,58%) 9 ans après la vaccination. (20)

Quelques études effectuent une projection statistique pour estimer l'efficacité de la vaccination dans la prévention des cancers en fonction du taux de couverture :

- Une étude de 2019 au Pays Bas estime une réduction de 74,8% (96CI 59.8– 93.0%) de la prévalence du cancer anal et de 77.1% (IC95% = 64.9– 95.2%) de la prévalence du cancer pénien en considérant une couverture de 40% de tous les jeunes hommes, dans 70 ans. (25)
- Une étude de de 2018 en Argentine estime qu'au taux de couverture actuel dans le pays de 70% chez les femmes uniquement, les cancers de l'anus pourraient diminuer de 85% en 25 ans et les cancers de la sphère ORL de 87%. Leur analyse statistique conclut que du fait de l'immunité collective, la vaccination des hommes n'aurait pas d'incidence sur la diminution de la prévalence des cancers. (26)
- Une étude de 2020 au Canada estime à 80% la couverture vaccinale nécessaire pour la disparition des HPV oncogènes et les cancers qui en découlent dans la population canadienne dans 70 ans. (27)

Les papillomavirus, surtout le sérotype 16, sont retrouvés dans 30 à 40% des cancers de la sphère ORL. L'incidence de ces cancers est de 12 pour 100 000 hommes par an en France. (28) Aux Etats-Unis, l'incidence des cancers ORL à HPV augmente de 0,8% par an depuis 1973. Entre 1983 et 2004, la proportion de cancers à HPV dans les cancers ORL est passée de 16 à 72%.

Une étude rétrospective américaine parue en 2020 regroupant 1 310 334 patients suivis entre 2011 et 2020, étudie le risque relatif de développement d'un cancer oropharyngé en fonction du statut vaccinal. (29)

Dans cette population de 1 310 334 patients :

- 23 174 patients sont vaccinés, et un tiers de ces patients vaccinés sont des hommes (7732 patients)
- 4380 patients ont été diagnostiqués d'un cancer oropharyngé, dont 3013 hommes
- 4 de ces cancers sont diagnostiqués dans la population vaccinée.

Soit un risque relatif de développer un cancer de la sphère ORL en absence de vaccination de $RR = 19,3657$ ($IC95\% = 7,26 - 51,61\%$ $p=0,0001$)

Trois revues de la littérature de 2015 (30), 2017 (31) et 2020 (32) concluent à un manque de preuves de l'efficacité du vaccin 4vHPV sur la prévention des cancers anaux et péniers, en notant toutefois le manque de recul disponible.

Le cancer du pénis quant à lui est rare avec environ 8 cas par an pour 1 million de patients. (1)
Nous n'avons retrouvé aucune étude pour étudier l'efficacité du vaccin sur ce cancer.

4° Immunité collective

Un argument pour la vaccination non genrée est la protection des femmes non vaccinées par les hommes qui le sont, par le biais de l'immunité collective.

L'inverse a été étudié par une étude de 2019 au Royaume-Uni, où 243 femmes, dont 189 vaccinées et 69 hommes non vaccinés âgés de 12 à 24 ans ont été hospitalisés pour amygdalectomie en 2019. (8)
Des analyses ont été effectuées sur les prélèvements per-opératoires pour analyser la prévalence de l'HPV 16.

La prévalence était plus faible chez les femmes vaccinées que chez les femmes non vaccinées (0,5% versus 5,6% $p=0,04$) et la prévalence chez les jeunes hommes était comparable à celle des femmes vaccinées et plus faible que chez les femmes non vaccinées (0% vs 5,6% $p=0,08$)

Une étude de 2019 aux Etats-Unis analyse et compare la prévalence des HPV oncogènes chez 400 hommes en 2013 et 347 hommes en 2017. (33)

L'étude montre une diminution de 47% ($IC95\% 0,29-0,77$) de la prévalence dans le groupe des hommes non vaccinés entre ces deux périodes, alors qu'il n'y a pas de diminution de la prévalence entre ces deux périodes dans le groupe des hommes vaccinés.

Une étude rétrospective en Australie note une diminution significative de 81,2% des lésions génitales externes entre 2007 et 2011 chez les hommes, avant la mise en place de la vaccination non genrée, et conclut à un effet positif de la vaccination de la population féminine sur les LGE chez les hommes. (34)

Toujours en Australie cette étude effectue une analyse similaire en comparant la présence de HPV 6/11/16/18 dans des prélèvements urétraux faits chez des jeunes hommes non vaccinés en 2004 et 2015 et retrouve une diminution de la prévalence de 22% à 6% ($p=0.0001$) entre les deux périodes.(35)

L'étude argentine de 2018 avait comme objectif secondaire de rechercher un effet éventuel de la vaccination des hommes sur l'incidence du cancer du col chez la femme. (26)

L'étude retrouve un impact positif chez les femmes de la vaccination masculine quand la couverture vaccinale féminine passe en dessous des 50%.

Une étude similaire parue en 2015 arrive aux mêmes conclusions, retrouvant un intérêt à la vaccination des hommes dans la prévention du cancer du col si la couverture vaccinale des femmes est inférieure à 40%. (36)

B) Tolérance et sécurité du vaccin

Dans une première revue de littérature de 2011, les auteurs émettent l'hypothèse que la tolérance du vaccin devrait être la même chez les jeunes hommes que chez les jeunes femmes. (37) Au 31 décembre 2008, 23 millions de doses de vaccin quadrivalent ont été administrées à des jeunes patients aux Etats-Unis. A cette même date, 11 916 effets secondaires sont répertoriés après injection du vaccin par le système d'étude des effets indésirables dus aux vaccins (VAERS), système de pharmacovigilance américain.

Parmi tous ces effets secondaires, 94% sont considérés comme non sérieux : malaise, douleurs, inflammation au site d'injection, maux de tête, nausées, fièvre.

Six pour cent sont considérés comme effets secondaires sérieux : syndrome de Guillain-Barré, thrombose, choc anaphylactique, lésion nerveuse.

Le syndrome de Guillain-Barré secondaire à l'injection du vaccin représente 1 cas pour 100 000 patientes selon cette base de données, en précisant toutefois que cette incidence n'est pas supérieure à celle de la population générale ayant des caractéristiques de sexe et d'âge comparables. (38)

Une commission de pharmacovigilance d'octobre 2008 aux Etats-Unis ne retrouve pas de lien de causalité entre la vaccination et les effets secondaires graves répertoriés.

Dans les articles utilisés dans ce travail mentionnant la tolérance du vaccin, aucun effet secondaire grave n'est retrouvé.

Une étude randomisée phase III parue en 2016 note 82 effets secondaires chez 500 patients vaccinés, tous bénins (inflammation au site d'injection, douleurs locales). L'étude est financée par le laboratoire Merck. (15)

Une autre étude randomisée au Japon parue en 2019 ne note aucun effet secondaire grave chez 1124 garçons ayant reçu une dose du vaccin ou du placebo. Le seul effet secondaire présent de manière significative entre les 2 groupes était l'inflammation au site d'injection. L'étude ne révèle pas de conflit d'intérêt. (18)

Deux études de 2015, suivent 151 hommes au Mexique et 1419 hommes aux Etats-Unis vaccinés, et ne notent aucun effet secondaire grave.(11,12) Ces deux études sont financées par Merck.

C) Analyse coût/efficacité

Une autre approche pour évaluer l'intérêt d'une vaccination de masse chez les jeunes hommes est l'analyse du rapport coût/efficacité.

Au Royaume Uni en 2019, une analyse épidémio-économique conclut que la vaccination des femmes seules est une solution avec un rapport coût/efficacité plus important que la vaccination mixte si la couverture vaccinale des femmes est supérieure à 80%. (39)

Le rapport coût/efficacité devient plus en faveur d'une vaccination mixte dans les pays où la couverture vaccinale des femmes est faible.

La plupart des études utilisent le coût / année de vie pondérée par la qualité (QALY), en utilisant des modèles épidémio-économiques. Les résultats sont variables en fonction du coût d'une dose de vaccin et de la couverture vaccinale théorique.

Les résultats retrouvés par études sont répertoriés ci-dessous :(40–45)

Année/pays	Prix d'une dose	Couverture Hommes	Couverture femmes	Coût/QALY \$
2020 Hollande	55	30%	45%	20 050
2017 Allemagne	150	50%	50%	36 108
2018 USA	520	21%	23%	16 000
2018 Suède	87	80%	80%	40 000
2017 UK	96.5	80%	80%	26 650
2014 Norvège	75	71%	71%	83 000

-
- La première étude conclut que la vaccination de 100 000 jeunes hommes permettrait d'éviter 18 cancers de l'anus, 13 cancers pénien et 25 cancers de la sphère ORL, et qu'un total de 205 QALY sont gagnés par la vaccination de 30% de ces patients.
 - La deuxième étude conclut que la vaccination mixte est une solution avec un rapport coût/efficacité en faveur de la vaccination. Il précise que la vaccination de 100% des jeunes femmes est une solution plus efficace.
 - La troisième étude est en défaveur de la vaccination mixte, argumentant que le développement de la vaccination des femmes seules est une meilleure solution en termes de rapport coût/efficacité.
 - La quatrième étude effectue les statistiques en prenant une couverture vaccinale chez les garçons égale à celle des femmes au moment de l'étude en Suède, et conclut que la vaccination mixte est en faveur de la vaccination.
 - La cinquième étude ne prend en compte que la vaccination des hommes ayant des relations avec d'autres hommes (HSH) et estime que le rapport coût/efficacité nécessite une baisse du coût de la dose de vaccin pour être considéré comme étant une option envisageable dans la prévention des cancers à HPV.
Pour être efficace, le coût de la vaccination devrait passer en dessous de 48\$ par dose selon cette étude. (Prix d'une dose à 150\$ à l'heure actuelle)
 - Cette dernière étude arrive aux mêmes conclusions que la précédente, à savoir qu'au coût actuel de la vaccination, la vaccination mixte n'est pas coût/efficace, et que le coût de la vaccination devrait passer en dessous de 36\$ par dose pour être coût/efficace.

DISCUSSION

Le premier argument pour le développement et la commercialisation des vaccins contre le papillomavirus chez la femme était la lutte contre le cancer du col de l'utérus. L'argument de la prévention des cancers à HPV est utilisé pour la mise en place de la vaccination masculine et son remboursement par l'assurance maladie.

Le vaccin est proposé aux hommes dans plusieurs pays depuis quelques années : depuis 2008 en Autriche et aux États-Unis, 2011 au Canada, 2012 en Australie, depuis 2013 en Israël et en Suisse, 2017 en Allemagne, 2018 en Norvège et au Royaume-Uni et enfin depuis 2019 en France.

A) Les résultats en faveur de la vaccination : ce qui est prouvé

1° Immunogénicité du vaccin

Un des aspects les mieux documentés dans ce travail concerne la capacité du vaccin à entraîner une réponse immunitaire satisfaisante.

Sept études étudient l'immunogénicité du vaccin, les taux de séroconversion et la prévalence des HPV post-vaccination. Elles trouvent toutes une prévalence moindre de manière statistiquement significative pour les HPV vaccinaux dans les populations ayant reçu le vaccin par rapport aux populations ne l'ayant pas reçu. Les taux de séroconversion sont bons, avec les études retrouvant en moyenne que 95% des patients vaccinés possèdent des anticorps anti HPV oncogènes un mois après la fin du schéma vaccinal.

Ces études regroupent une population de 8107 hommes, ce qui reste un échantillon de petite taille si on le compare à toute une population de jeunes hommes qui vont potentiellement recevoir la vaccination en France. Elles démontrent néanmoins une réponse immunitaire fiable et statistiquement significative, malgré le fait que les différences d'incidence soient faibles en valeur brute entre les deux populations, dû en partie au jeune âge des populations étudiées.

Les études concernant la séroconversion mesurent toutes la réponse immunitaire un mois après la fin du schéma vaccinal. Une seule étude étudie l'incidence des HPV oncogènes jusqu'à 36 mois après la vaccination. Ce délai assez court entre la fin des injections et la mesure de la réponse immunitaire pose la question du maintien de la réponse immunitaire dans le temps.

Aucune n'étudie le maintien de la réponse immunitaire dans un délai plus long après la fin du schéma vaccinal.

2° Lésions génitales externes

Sept études étudient l'efficacité du vaccin sur les lésions génitales externes et ont été retenues pour ce travail, elles sont toutes statistiquement significatives.

L'efficacité du vaccin quadrivalent sur les LGE chez l'homme avait déjà été étudiée de manière indirecte en étudiant la diminution de la prévalence des LGE chez l'homme depuis l'introduction de la vaccination chez les femmes. Les LGE diminuent ainsi de 20 % tous les ans de manière stable depuis l'introduction de la vaccination en 2012, avec une population étudiée de 100 000 patients environ par an, et une baisse statistiquement significative en comparant les périodes pré et post vaccination.

Les études prospectives réalisées concluent à des efficacités relativement comparables de 81.5 %, 83.3 %, et 80 %, avec une étude retrouvant toutefois une efficacité moindre de 60.5 %.

Cet écart peut être expliqué par des cohortes de patients peu importantes et surtout une durée courte de suivi, les valeurs numériquement faibles entraînant des variations statistiques importantes à chaque incrément ou décrément.

Ces études partagent toutes des biais communs : population étudiée peu importante, recul temporel faible, et enfin population jeune, en âge d'être vaccinée, donc n'ayant potentiellement pas eu beaucoup de partenaires sexuels (71% des hommes ont un/une partenaire ou moins à l'âge de 19 ans en 2014 selon l'US Health Association) et étant de fait peu exposée au risque de LGE.

Ces résultats sont compatibles avec la méta-analyse de 2019 étudiant les conséquences de la vaccination dans 14 pays et notant une diminution de 88 % de la prévalence des LGE chez les femmes et 86 % chez les hommes dans les pays avec une forte couverture vaccinale.

La vaccination entraîne une bonne réponse immunitaire et empêche les infections par les HPV dans les mois suivants la vaccination, et son efficacité sur les LGE semble donc probable. Ces deux arguments sont utilisés en faveur de la vaccination mixte dans la recommandation de l'HAS parue en décembre 2019 étendant la vaccination aux hommes selon les mêmes modalités que les jeunes femmes.

B) Les hypothèses de réciprocité qui manquent de preuves

1°) Immunité collective, bénéfique de la vaccination masculine pour les femmes

L'objectif secondaire de ce travail était d'évaluer l'effet de la vaccination mixte dans la prévention des cancers chez les femmes non vaccinées.

Le délai court depuis l'introduction de la vaccination masculine dans la plupart des pays rend l'évaluation de ce critère difficile. Les études disponibles étudient plutôt la relation inverse de l'efficacité de la vaccination chez les femmes sur la prévention des LGE et la prévalence des HPV chez les hommes avant la mise en place de la vaccination masculine.

Les deux études australiennes (34, 35) concluent à un effet d'immunité de masse statistiquement très positif ($p=0.0001$) entre 2004 et 2015 avec une prévalence des HPV en forte baisse.

La plupart des études qui concluent à l'intérêt d'une mise en place de la vaccination chez les jeunes hommes émettent l'hypothèse du principe de réciprocité selon lequel l'effet de protection fonctionne dans l'autre sens, et que les hommes vaccinés participeront à la diminution de la prévalence chez leurs partenaires non vaccinés, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes.

2°) Tolérance de la vaccination chez les hommes

Les études cherchant à évaluer la tolérance du vaccin chez les hommes sont peu nombreuses, la plupart des études se servent des chiffres de tolérance chez la femme et émettent l'hypothèse qu'il n'existe pas de raison que la tolérance soit plus mauvaise chez les hommes que chez les femmes.

La vaccination chez les femmes est bien tolérée avec 15 ans de recul. Il n'a pas été rapporté plus d'effets secondaires notamment de réactions anaphylactiques qu'avec d'autres vaccins (64).

Dans les articles retenus dans cette étude concernant les hommes et traitant de la tolérance du vaccin, 4 d'entre elles ne retrouvent aucun effet secondaire grave.

Mais ces 4 études réunies (11-12, 15, 18) n'ont étudié les effets secondaires du vaccin que chez 3194 jeunes hommes au total, ce qui semble trop faible pour avoir une valeur statistiquement significative.

Une des inquiétudes dans les premières années qui ont suivi la commercialisation des vaccins contre le papillomavirus a été le risque potentiel de syndrome de Guillain-Barré. (38)

Fin 2015 deux études, française et finlandaise, avaient en effet démontré une association statistiquement significative entre le vaccin contre le papillomavirus et ce syndrome chez les femmes vaccinées.

Une étude américaine n'avait pas conclu au même résultat et ne relevait pas de risque supplémentaire de développer ce syndrome après la vaccination.

Nous n'avons pas trouvé d'études mentionnant un lien éventuel entre syndrome de Guillain-Barré et vaccination chez l'homme.

La tolérance de la vaccination chez les hommes est un point essentiel dans l'argumentaire en faveur de la vaccination non genrée. L'intérêt de celle-ci dans la protection des jeunes hommes et femmes n'étant pas vaccinés eux-mêmes est également un élément qui nécessite d'être étudié et prouvé. Néanmoins la plupart des études retenues dans ce travail n'investissent que très peu de temps sur le sujet, en émettant l'hypothèse que ces deux variables sont interchangeables pour les hommes comme pour les femmes.

Cette hypothèse, bien que recevable en théorie, mérite d'être prouvée par des études de grande envergure. La vaccination se généralise dans la plupart des pays occidentaux, et le vaccin va potentiellement être administré à toute une population de jeunes hommes. Avoir la certitude selon les critères de l'évidence based medicine de sa parfaite tolérance et de l'absence de risque de développer des effets secondaires sérieux est impérative.

C) Ce qui reste à prouver

1° Efficacité de la vaccination sur les lésions cancéreuses

Le critère principal de jugement de cette étude était l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers liés à HPV chez l'homme.

Le cancer le plus fréquent dû aux papillomavirus chez l'homme est le cancer de l'anus, qui concerne principalement les HSH et les patients séropositifs au VIH.

Cette prévalence majoritaire explique que la vaccination ait dans un premier temps été recommandée chez les HSH en 2019 en France avant d'être recommandée pour tous les jeunes hommes depuis le 1^{er} janvier 2021.

Une méta analyse étudiant des prélèvements anaux chez 4065 hommes sur une durée de 9 ans retrouve une diminution des lésions précancéreuses AIN2+ chez les patients vaccinés, mais manque de puissance en raison de la faible cohorte et de l'incidence faible dans les 2 groupes. (20,46)

Il y a également très peu de données sur les cancers de la sphère ORL. La proportion de ces cancers dus aux HPV est en augmentation constante dans le monde occidental depuis 20 ans. La seule étude traitant de ce sujet est une étude rétrospective regroupant 1 million de patients. Cette étude est la première et la seule que nous ayons trouvée cherchant à prouver l'efficacité du vaccin dans la prévention des cancers ORL.

Dans cette étude le risque relatif de développer un cancer de la sphère ORL est retrouvé comme 15 fois supérieur dans la population non vaccinée par rapport à la population vaccinée.

La taille conséquente de l'échantillon traité dans cette étude et les résultats statistiquement significatifs sont encourageants et apportent un début de réponse à la question de l'efficacité de la vaccination dans la prévention des cancers à HPV.

Le niveau de preuve serait meilleur si l'étude était prospective et il aurait été intéressant d'avoir plus de données sur les caractéristiques des patients notamment concernant les cofacteurs de cancer de la sphère ORL, tels que le tabagisme ou la consommation d'alcool.

Nous n'avons pas trouvé d'étude traitant du cancer du pénis. Ce cancer a une incidence très faible et il paraît difficile de réaliser une étude pour prouver l'efficacité du vaccin sur sa prévention.

L'efficacité de la vaccination dans la prévention des cancers à HPV chez l'homme est donc loin d'être prouvée. Des éléments de réponses encourageants apparaissent, et on peut noter l'avancée importante qui a été faite depuis la fin des années 2010. En dix ans, l'efficacité de la vaccination au niveau immunitaire et sur les lésions génitales externes. On peut imaginer que d'autres éléments de réponse apparaîtront dans 10, 20 ou 30 ans.

Il est nécessaire de poursuivre les travaux de recherches sur l'efficacité dans la prévention des cancers, dans les dizaines d'années à venir. Avec la vaccination se généralisant dans de nombreux

pays, les populations à étudier seront très importantes et des résultats devraient logiquement apparaître, en faveur de la vaccination, ou non.

2°) Coût efficacité

Il y avait plus d'études sur le rapport coût/bénéfice de la vaccination. Toutes ces études tendent vers la même conclusion : la vaccination des hommes présente un rapport coût/efficacité en faveur de la vaccination, surtout dans les pays où la vaccination des femmes est faible. Le bénéfice de la vaccination des hommes représente un bénéfice inversement proportionnel à la couverture vaccinale des femmes selon ces études.

Toutefois, les explorations statistiques sont réalisées en utilisant des taux de couvertures vaccinales hypothétiques souvent bien supérieures à la réalité, ce qui peut fausser les résultats. Elles utilisent également des coûts de dose souvent inférieurs aux prix réels.

On peut enfin mentionner le financement de ces études, qui sont les plus nombreuses, et qui signalent toutes ou presque des conflits d'intérêt de financement par les laboratoires Merck ou le groupe GSK.

Par ailleurs, toutes ces études utilisent le rapport coût/QALY.

En 2013, le projet de recherche de la commission européenne ECHOUTCOME (European Consortium in Healthcare Outcomes and Cost-Benefit research), dirigé depuis l'université Claude Bernard de Lyon, a recommandé de ne plus utiliser cet indice.

Cette étude européenne conclut que les quatre hypothèses théoriques de l'indice QALY n'ont jamais été vérifiées, et qu'en conséquence son niveau de preuve scientifique est trop faible.

A titre informatif, les hypothèses théoriques de cet indice sont :

- la qualité de vie doit pouvoir être mesurée en intervalles constants
- les années de vie et la qualité de vie doivent être des critères indépendants
- les sujets doivent être neutres au risque
- la propension à sacrifier des années de vie doit être constante avec le temps

D) Forces, limites et perspectives

Une grande partie de ces études souffrent des mêmes biais.

- Hypothèses établies non vérifiées : tolérance du vaccin comparable à celle des femmes, rapport entre immunogénicité, efficacité sur les lésions précancéreuses et prévention des cancers
- Échantillons souvent faibles
- Très peu de recul temporel dans la collection des données
- Études souvent rétrospectives, avec peu de niveaux de preuve

Nombre de ces études ont été financées par le laboratoire Merck ou le groupe GSK.

La question du financement est complexe, car il est compréhensible que le laboratoire responsable de la production de ce vaccin soit le premier acteur dans la recherche visant à prouver son efficacité. Cela soulève néanmoins la question de l'objectivité des résultats.

Les études d'immunogénicité et d'efficacité sur les LGE présentaient toutes des résultats statistiquement significatifs avec des méthodologies satisfaisantes, randomisation, double aveugle, versus placebo. Des études similaires étudiant la tolérance, l'immunité collective et l'efficacité dans la prévention des cancers seraient souhaitables.

Ce travail présente des faiblesses : la recherche bibliographique, l'évaluation de la pertinence des articles, et la compilation des résultats n'a été faite que par un seul lecteur, ce qui empêche la triangulation des données. Les articles dans une langue autre que l'anglais ou le français n'ont pas été répertoriés.

Les forces de ce travail sont des résultats qui sont cohérents avec les revues récentes.

La littérature est très peu fournie en ce qui concerne l'efficacité dans la prévention des cancers, et ce travail pourrait être plus concluant dans quelques années avec plus de résultats à étudier.

CONCLUSION

En somme, la réponse immunitaire à la vaccination est bonne chez les hommes, la vaccination a l'air efficace selon les résultats disponibles dans la littérature pour diminuer la prévalence des papillomavirus carcinogènes, et on peut considérer le vaccin comme efficace dans la prévention des LGE.

Néanmoins il manque de preuve scientifique sur l'objectif premier du vaccin : la prévention des cancers dont les papillomavirus sont responsables. Le nombre d'études reste faible, notamment du fait du recul temporel encore insuffisant pour évaluer ce critère.

Tous les hommes ne sont pas également exposés aux risques de cancers à papillomavirus, les HSH et les patients séropositifs sont de loin les plus à risque, en plus de tous les facteurs de risques des cancers de la sphère ORL notamment comme le tabac ou la consommation excessive d'alcool.

Au niveau du critère secondaire, le vaccin semble entraîner une protection dans la population au-delà des personnes vaccinées, en diminuant le risque de contracter des HPV carcinogènes chez les personnes qui n'ont pas reçu le vaccin.

Malgré ce manque de preuves dans la prévention des cancers, proposer la vaccination aux jeunes hommes paraît donc être un pari raisonnable dans la prévention de ces cancers chez l'homme, et en protection supplémentaire pour toutes les femmes non vaccinées.

La vaccination est d'autant plus efficace qu'elle est initiée avant le début de l'activité sexuelle, le fait de la recommander chez tous les jeunes hommes, qui n'ont pas encore déterminé leur orientation sexuelle, peut permettre de couvrir tous les hommes indépendamment de ce critère.

Proposer la vaccination aux jeunes hommes en consultation dès l'âge de 11 ans paraît être la conduite à tenir en médecine générale.

Le besoin d'études amenant des preuves de l'efficacité dans la prévention des cancers est néanmoins primordial, dès que le recul sera suffisant.

Il pourrait être intéressant d'éventuellement étudier les habitudes en médecine générale sur les réalisations de ce vaccin et l'acceptation de cette vaccination chez les jeunes hommes et leurs parents.



Nom, prénom du candidat : RICQ Damien

CONCLUSIONS

Depuis janvier 2021 l'assurance maladie rembourse la vaccination contre les papillomavirus pour les jeunes hommes selon les mêmes modalités que pour les jeunes femmes.

Notre travail est une revue systématique de la littérature traitant de l'efficacité du vaccin contre les papillomavirus à prévenir les cancers dûs aux HPV chez l'homme.

44 articles ont été analysés pour réaliser ce travail.

Les articles traitant de l'efficacité du vaccin montrent une bonne réponse immunitaire après la vaccination avec des taux de séroconversions de 98,2% et une diminution de la prévalence des HPV oncogènes de 88,2%. Le vaccin semble également efficace sur les lésions génitales externes avec une efficacité de 80%. Cependant les études sur la tolérance et la prévention des lésions cancéreuses sont très peu nombreuses, avec toutefois une étude rétrospective à grande échelle retrouvant une diminution du risque de développer un cancer de la sphère ORL dans la population vaccinée (RR=19,36). Une autre étude note une efficacité dans la prévention des lésions néoplasiques anales.

La littérature est très peu fournie sur le sujet, et le recul nécessaire pour affirmer l'efficacité du vaccin sur les lésions cancéreuses n'est pas encore atteint. La plupart des quelques études disponibles souffrent des mêmes défauts : financement par l'industrie, échantillons de patients faibles, hypothèses non vérifiées.

Néanmoins, de nombreuses méta analyses et revues de la littérature estiment que le vaccin provoquant une bonne réponse immunitaire et étant bien toléré, le pari de la vaccination généralisée semble raisonnable. Le vaccin provoque de plus une bonne protection pour la population non vaccinée en limitant la transmission des HPV.

Des études réalisées dans un délai de plusieurs années semblent néanmoins nécessaires pour confirmer la diminution des cancers à HPV chez l'homme après la mise en place de la vaccination.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Cachet et Signature


UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON
Docteur Marie FLORI
Professeur
de Médecine Générale



Vu :

Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Administrateur provisoire



Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 08 DEC. 2021

1. O'Carroll, Vaccin papillomavirus chez les hommes. *Revue Prescrire* Avril 2021 Tome 41 n°450 . :7.
2. Näsman A, Du J, Dalianis T. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *J Intern Med.* févr 2020;287(2):134-52.
3. Elargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons, Haute Autorité de santé. :177.déc 2019
4. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. 2016;18.
5. Rothman et Rothman - 2009 - Marketing HPV Vaccine Implications for Adolescent.pdf.
6. Infections et cancers dus aux papillomavirus en France, appel des 50, communiqué mars 2019
7. La revue Prescrire, Vaccin papillomavirus à 9 valences (Gardasil 9®) et cancer du col de l'utérus. Tome 38 N°13, p 168.
8. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, Louie K, Bryant JL, Spruce RJ, et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 27 sept 2019;69(8):1296-302.
9. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong Z-Y, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2018;36(3):262-7.
10. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol CVI.* févr 2012;19(2):261-7.
11. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)--The MAM Study. *Vaccine.* 13 oct 2015;33(42):5640-6.
12. 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.* 27 nov 2015;33(48):6892-901.
13. 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.* 15 oct 2016;214(8):1276-83.
14. Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, Yokokawa R, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-Label Study. *Jpn J Infect Dis.* 19 sept 2019;72(5):299-305.
15. 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.* 29 juill 2016;34(35):4205-12.
16. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Vardas E, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine.* 20 août 2013;31(37):3849-55.
17. 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.* 3 févr 2011;364(5):401-11.
18. 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.* 14 mars 2019;37(12):1651-8.
19. Ventimiglia E, Horenblas S, Muneer A, Salonia A. Human Papillomavirus Infection and Vaccination in Males. *Eur Urol Focus.* oct 2016;2(4):355-62.
20. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 10 août 2019;394(10197):497-509.
21. 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.* 5 sept 2017;35(37):4923-9.
22. Mann LM, Llata E, Flagg EW, Hong J, Asbel L, Carlos-Henderson J, et al. Trends in the Prevalence of Anogenital Warts Among Patients at Sexually Transmitted Disease Clinics—Sexually Transmitted Disease Surveillance Network, United States, 2010–2016. *J Infect Dis.* 16 avr 2019;219(9):1389-97.
23. Classification and epidemiology of anal cancer - UpToDate [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-epidemiology-of-anal-cancer#>
24. 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.* 27 oct 2011;365(17):1576-85.
25. Bogaards JA, Mooij SH, Xiridou M, Schim van der Loeff MF. Potential effectiveness of prophylactic HPV immunization for men who have sex with men in the Netherlands: A multi-model approach. *PLoS Med.* mars 2019;16(3):e1002756.
26. Borracci RA, Segal SV, Méndez JH. Epidemiological dynamic modeling of human papillomavirus-related diseases to assess vaccination strategies in Argentina. *Medicina (Mex).* 2018;78(5):315-28.

27. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. nov 2016;1(1):e8-17.
28. Fayette J. Les cancers ORL liés aux virus. 2013;3.
29. Katz J. The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. janv 2021;50(1):47-51.
30. Juvet LK, Sæterdal I, Couto E, Harboe I, Klemp M. Effect of HPV-Vaccination of Boys [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2015 [cité 13 juin 2021]. (NIPH Systematic Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390575/>
31. Prue G, Lawler M, Baker P, Warnakulasuriya S. Human papillomavirus (HPV): making the case for « Immunisation for All ». *Oral Dis*. sept 2017;23(6):726-30.
32. da Costa Nunes JF, Pires S, Chade DC. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article. *Curr Opin Urol*. mars 2020;30(2):208-12.
33. Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, Ding L, Brown DR, Ermel AC, et al. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine*. 23 oct 2019;37(45):6832-41.
34. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 18 avr 2013;346:f2032.
35. Chow EPF, 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*. janv 2017;17(1):68-77.
36. Ben Hadj Yahia M-B, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. *Clin Drug Investig*. août 2015;35(8):471-85.
37. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther*. févr 2011;36(1):1-9.
38. [vaccins_papillomavirus_et_syndromes_de_Guillain-Barre___gerer_les_incertitudes.pdf](#).
39. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszezwska S, Underwood M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis*. 24 juin 2019;19(1):552.
40. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine*. 19 juin 2020;38(30):4687-94.
41. 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 CE*. 2017;15:18.
42. Chesson HW, Meites E, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination among males aged 22 through 26 years in the United States. *Vaccine*. 5 juill 2018;36(29):4362-8.
43. Wolff E, Elfström KM, Haugen Cange H, Larsson S, Englund H, Sparén P, et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine*. 16 août 2018;36(34):5160-5.
44. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2017;64(5):580-8.
45. Coskuner ER, Ozkan TA, Karakose A, Dilliogluligil O, Cevik I. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *J Sex Med*. nov 2014;11(11):2785-91.
46. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):2109-11.

GLOSSAIRE

4vHPV : vaccin quadrivalent contre le papillomavirus

9vHPV : vaccin nonavalent contre le papillomavirus

AIN2+ : néoplasie intraépithéliale anale

HPV : human papillomavirus

HSH : hommes ayant des relations avec d'autres hommes

LGE : lésions génitales externes

QALY : année de vie pondérée par la qualité