



# Cancers liés au HPV : faut-il vacciner les jeunes hommes ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 1087-90

**A. Ben Aissa  
N. Mach**

Drs Assma Ben Aissa et Nicolas Mach  
Service d'oncologie  
Département des spécialités  
de médecine  
HUG, 1211 Genève 14  
assma.benaissa@hcuge.ch  
nicolas.mach@hcuge.ch

## HPV-related cancer: should young men be vaccinated?

HPV infection, a sexually transmissible disease, causes squamous cell carcinoma in a small fraction of infected individuals, years after exposure. Several cancers both in female and male, such as cervical cancer, anal carcinoma and up to 50% of oropharyngeal tumors are related to serotypes 16 and 18 of HPV. Several studies evaluating vaccination of young women before HPV exposure showed very good protection against cervical dysplasia and carcinoma in situ. Health authorities' guidelines now widely recommend vaccination of female between 11 and 14 years old. Results of recent trials also reveal good protective effect in men, raising the question of immunizing both young women and men. Important medical and socio-economic issues will need to be addressed before implementing such program.

L'infection à HPV, sexuellement transmissible, confère un risque faible de développer un carcinome épidermoïde après des années de latence. Les cancers liés aux sérotypes 16 et 18 du virus HPV sont nombreux tant chez la femme que chez l'homme, dont le cancer du col de l'utérus, du canal anal et près de 50% des tumeurs de l'oropharynx. Le cancer du col de l'utérus est la seconde cause de décès par cancer chez la femme. La vaccination des jeunes femmes avant l'exposition au HPV induit une très bonne protection contre les précancéroses cervicales. Les recommandations actuelles sont de vacciner les jeunes femmes entre onze et quatorze ans. Les résultats d'études récentes montrent que le vaccin HPV est également efficace chez l'homme. L'intérêt d'une immunisation des jeunes hommes est discuté. Les enjeux médicaux et socio-économiques d'une vaccination des jeunes des deux sexes seront déterminants pour l'implémentation d'un tel programme.

## INTRODUCTION

Les recommandations internationales sont unanimes pour proposer une vaccination contre le virus HPV (*human papilloma virus*) aux jeunes filles entre onze et quatorze ans pour prévenir des néoplasies liées au virus HPV. Le titre provocateur de cet

article a pour but de montrer le rôle important de ce virus dans plusieurs cancers touchant les femmes, mais également les hommes. Sur la base des résultats d'études récentes, certains groupes d'experts recommandent déjà la vaccination des hommes jeunes. Les données épidémiologiques et cliniques des cancers liés au HPV ainsi que les effets de la vaccination sont décrits dans cet article.

Des maladies génitales bénignes ainsi que le cancer du col de l'utérus (cervix) sont liés à des infections par le virus HPV. La prévalence des infections par HPV est très élevée, près de 50% des femmes âgées de 30 ans ayant été infectées selon une étude danoise récemment publiée.<sup>1</sup> Alors que les symptômes d'infections génitales apparaissent rapidement, le développement de lésions précancéreuses (néoplasie intra-épithéliale cervicale ou CIN), d'adénocarcinome in situ (AIS) puis de carcinome du cervix surviennent avec une latence de plusieurs années. Les évidences démontrant le rôle pathogène, oncogénique de l'infection HPV sont extrêmement bien documentées, notamment pour les sérotypes 16 et 18 comme agent causal du cancer du cervix.<sup>2</sup> La prévalence d'infections génitales dues au HPV et de lésions précancéreuses chez les jeunes femmes est corrélée aux pratiques sexuelles et principalement au nombre de partenaires.<sup>3</sup>

Le cancer du cervix est un problème de santé publique majeur dans les zones où l'accès aux soins est difficile et notamment dans les pays en voie de développement. Dans de nombreux pays tels que l'Inde, la Thaïlande, le Pakistan, le Nigeria, le Ghana, l'Afrique du Sud ou le Brésil, cette tumeur est la première ou la seconde cause de décès par cancer, avec une mortalité variant de 10 à 35/100 000 femmes.

Dans les pays occidentaux, l'incidence du cancer du cervix est moindre, la prévention est meilleure, l'accès aux centres de soins pour la détection et le traitement



de lésions précancéreuses est favorisé et la disponibilité d'un vaccin est généralisée. La mortalité liée au cancer du cervix est inférieure à 2,5/100 000 femmes, représentant la 13-17<sup>e</sup> cause de décès par cancer dans les pays industrialisés. Le nombre de cas estimés de cancers invasifs et de décès aux Etats-Unis en 2010 est respectivement de 12 200 et 4200. Il n'y a pas eu d'amélioration sensible dans la survie des patientes souffrant de cancers avancés dans les pays industrialisés durant les vingt dernières années. A titre d'exemple, aux Etats-Unis, la proportion de patientes en vie à cinq ans est passée de 70 à 72% entre 1977 et 2005.<sup>4</sup>

### VACCINATION DES JEUNES FEMMES

De nombreuses études ont démontré qu'une vaccination préventive contre le HPV chez les jeunes filles permet de diminuer sensiblement les infections dues au HPV et réduit le risque de développer des lésions précancéreuses de type CIN-2 et CIN-3.

Les résultats du suivi prolongé de l'étude PATRICIA (Papilloma TRIal against Cancer In young Adults), publiée en janvier 2012, montrent une protection très efficace de la vaccination.<sup>5</sup> Cette étude randomisée en double aveugle a comparé la survenue de dysplasie de haut grade, CIN-3 ou d'AIS chez plus de 18 000 jeunes femmes sexuellement actives. La moitié des participantes ont reçu un vaccin contre les sérotypes 16 et 18 du HPV avec l'adjuvant ASO4, alors que l'autre moitié a reçu un vaccin contre l'hépatite A.

Les résultats sont éloquentes: 100% de protection après plus de quatre ans de suivi tant pour les CIN-3 que pour les AIS, chez les participantes vaccinées avant d'être en contact avec le HPV. Cette proportion diminue progressivement en fonction de l'âge avec près de 50% de protection chez les femmes vaccinées alors qu'elles avaient déjà été exposées au virus antérieurement (65% de 15 à 17 ans mais seulement 19,5% dans le groupe 21-25 ans). Ces résultats renforcent le concept d'une vaccination précoce. Des effets indésirables ont été observés avec une fréquence similaire avec les deux vaccins, HPV et hépatite A et moins de 0,1% des effets secondaires dans les deux groupes a été attribué à la vaccination.

Un effet protecteur croisé contre quatre autres sérotypes oncogéniques (HPV-31-33-45 et 51) a également été observé dans cette étude.<sup>6</sup>

Au vu de ces résultats, les recommandations pour une vaccination précoce des jeunes filles, si possible avant le début de leur vie sexuelle, sont unanimes.

Le cancer du cervix étant une maladie acquise par voie sexuelle, les arguments pour une vaccination efficace ne devraient-ils pas inclure la population masculine porteuse du virus? Cette problématique doit être analysée sous un angle plus général, les infections et les tumeurs pour lesquelles le virus HPV est impliqué sont multiples et pas exclusivement chez les femmes.

### AUTRES CANCERS INDUITS PAR HPV

Le rôle du virus HPV est bien démontré pour les infections de la sphère anogénitale de l'homme et de la femme, la papillomatose respiratoire ainsi que les tumeurs suivantes:

vulve, vagin chez la femme, pénis chez l'homme ainsi que le canal anal et l'oropharynx tant chez l'homme que la femme.

### Cancer du canal anal

Le cancer du canal anal a de multiples similitudes avec le cancer du cervix. Il est causé par une infection préalable par le HPV de sérotype 16 principalement, il est précédé de lésions précancéreuses de type intra-épithélial et il est également lié aux pratiques sexuelles, dont le nombre de partenaires et de rapports anaux.<sup>7</sup> Bien qu'il s'agisse d'une tumeur rare, son incidence augmente de 2% par an tant dans la population masculine que féminine.<sup>8</sup> Une analyse récente estime à 1700 par an le nombre de cas de cancer du canal anal lié au HPV 16/18 en Europe chez l'homme.<sup>9</sup> La prévalence du cancer du canal anal est la plus élevée chez les homosexuels mâles ayant de multiples partenaires.

### Cancer de l'oropharynx

La grande majorité des tumeurs ORL sont liées à l'exposition aux carcinogènes du tabac et de l'alcool. Alors que l'on a assisté à une baisse des tumeurs du larynx et de l'hypopharynx chez l'homme en relation avec une diminution du tabagisme, les tumeurs de l'oropharynx sont de plus en plus fréquentes. La présence de matériel génétique du virus HPV, sérotype 16, a été bien documentée comme un facteur de risque dans une proportion importante des tumeurs de l'oropharynx.<sup>10</sup> Par analogie avec les tumeurs anogénitales, le risque de développer une tumeur ORL HPV positive est proportionnel au nombre de partenaires et aux pratiques sexuelles. Dans une étude cas-contrôle publiée en 2007, sur 100 carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, l'ADN du HPV sérotype 16 était retrouvé dans près de 70% des lésions. Les tumeurs ont été observées principalement chez les hommes (86%) et se présentaient chez des patients de plus de 50 ans dans deux tiers des cas. La proportion de non-fumeurs était de 45%, bien supérieure à celle observée chez les patients avec des tumeurs ORL d'autres localisations.<sup>11</sup>

De nombreuses études ont depuis lors confirmé ces données et démontré que l'oncogenèse de ces tumeurs est sans doute distincte. En effet, le fait d'avoir une tumeur de l'oropharynx HPV+ confère un facteur pronostique favorable.<sup>12</sup>

### RÔLE DE L'IMMUNOSUPPRESSION

En plus des facteurs de risque évoqués précédemment, l'immunosuppression entraîne un risque important de développer une tumeur liée au virus HPV. L'émergence de tumeurs viro-induites telles que le lymphome (EBV) et le sarcome de Kaposi (HHV-8), est bien décrite dans les populations de patients transplantés.<sup>13</sup> Dans ce groupe hétérogène de patients, il a également été remarqué une augmentation significative des tumeurs du cervix, du canal anal et de l'oropharynx.

La population homosexuelle masculine VIH+ cumule les risques d'exposition et d'immunosuppression. Les études épidémiologiques montrent une majoration importante du risque de tumeur du canal anal de près de 42 fois au sein de ce groupe.<sup>14</sup> De même l'incidence de cancer du cervix



est plus haute et le stade plus avancé chez les femmes VIH+.<sup>15</sup> L'utilisation de trithérapie efficace, diminuant l'immunosuppression, n'a pas permis d'empêcher une augmentation de l'incidence du cancer du canal anal dans la population VIH entre 1990-1995 et 1996-2004. Cet effet est souvent attribué à la survie prolongée des patients VIH sous trithérapie, permettant l'émergence de néoplasies viro-induites telles que celles liées au HPV.<sup>16</sup>

## VACCINATION POUR PRÉVENIR DES CANCERS LIÉS AU HPV, FRÉQUENTS CHEZ LA FEMME MAIS ÉGALEMENT CHEZ L'HOMME

Une étude épidémiologique, publiée en janvier 2012, a estimé le nombre de cas de cancers liés au HPV chez l'homme en Europe. Les auteurs estiment que 15 000 cancers surviennent chez l'homme en relation avec une infection avec les sérotypes HPV 16 et 18.<sup>9</sup> Sur la base de ces analyses, on évalue que près de 30% des cancers liés au HPV en Europe se développent chez des hommes.

Un effet bénéfique de la vaccination sur le cancer du canal anal a déjà été démontré. Dans le cadre d'une grande étude évaluant la prévention d'infections génitales chez les hommes homo et hétérosexuels, une analyse a quantifié l'effet de la vaccination (vaccin quadrivalent) ou du placebo sur le développement du cancer du canal anal dans un groupe de 602 hommes, VIH négatif, ayant des relations sexuelles avec des hommes mais n'ayant pas plus de cinq partenaires. La présence de lésions précancéreuses de grade 2, 3 ou de néoplasies intra-épithéliales liées aux sérotypes 6, 11, 16 ou 18 a diminué de 54 et 75% (*intention to treat* et *per-protocole* respectivement) par rapport au groupe placebo. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté dans cette étude.<sup>17</sup>

Une étude récente sur un petit collectif a montré une diminution du risque de récurrence de néoplasie intra-épithéliale anale après vaccination parmi des patients ayant déjà développé une telle néoplasie.<sup>18</sup>

La survenue de lésions précancéreuses anales est également fortement diminuée chez les femmes vaccinées pour la prévention du cancer du col. Cette protection, évaluée quatre ans après la vaccination, est principalement observée chez les femmes non exposées au virus HPV au moment de l'immunisation.<sup>19</sup>

Une étude de phase III évaluant l'efficacité de la vaccination chez des hommes de 16 à 26 ans, sexuellement actifs, a démontré une diminution significative de 89% des infections anogénitales dans l'ensemble de la population vaccinée et une diminution de 75% des néoplasies anales intra-épithéliales de haut grade dans le sous-groupe des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes.

L'intérêt de la vaccination pour diminuer le risque de tumeur de l'oropharynx a déjà été évoqué dans la littérature médicale<sup>20</sup> mais aucune donnée n'est actuellement disponible.

## DISCUSSION

Les évidences épidémiologiques et cliniques sur le rôle pathogénique du HPV dans plusieurs cancers, tant chez la

### Tableau 1. Arguments en faveur d'une vaccination HPV chez les jeunes gens (homme et femme)

- Lien de causalité entre l'infection par HPV et la survenue d'infection et de cancers divers tels que le cancer du col de l'utérus, du canal anal et de l'oropharynx
- Augmentation de l'incidence de ces tumeurs tant chez l'homme que chez la femme
- Diminution drastique de l'incidence de lésions précancéreuses lors d'une vaccination précoce pour les cancers du col et du canal anal
- Protection croisée contre d'autres sérotypes
- Absence d'effet indésirable grave et un taux d'effets secondaires bas, similaires à d'autres vaccinations telles que l'hépatite A
- Peu de progrès dans les traitements du cancer du col avancé durant les vingt dernières années
- Toxicités importantes liées aux traitements de radiothérapie/chimiothérapie et chirurgie nécessaires pour les tumeurs invasives liées au HPV

femme que chez l'homme, sont très bien démontrées. Les traitements de ces néoplasies sont difficiles et le taux de mortalité reste élevé pour les tumeurs localement avancées.

Alors que la démonstration des effets bénéfiques de la vaccination des jeunes filles est bien établie, la prévention des infections et des néoplasies survenant dans la population masculine devient un sujet d'actualité.

Le tableau 1 énumère les éléments importants qui soulèvent l'intérêt d'une vaccination tant chez la femme que chez l'homme.

En tenant compte des résultats des études récentes décrits précédemment, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ont publié, en décembre 2011, les recommandations du Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) américain. Celui-ci préconise l'utilisation en routine du vaccin HPV quadrivalent chez les jeunes hommes de 12 à 26 ans. ([www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6050.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6050.pdf)).

Bien que la vaccination des hommes ait montré une diminution d'infections à HPV et de dysplasies anales, plusieurs questions importantes n'ont pas encore de réponse formelle.

1. S'agissant d'une maladie sexuellement transmissible, il est possible que la vaccination à large échelle des jeunes filles protège les hommes en diminuant le risque de transmission du HPV. Des analyses épidémiologiques australiennes montrent une diminution sensible des infections génitales chez les hommes depuis l'introduction du programme de vaccination des jeunes filles en 2007.

2. Les tumeurs de l'oropharynx sont les cancers HPV positifs les plus fréquents chez l'homme. Une diminution de l'incidence de ces cancers par la vaccination est probable mais n'a pas encore été démontrée.

3. Un effet bénéfique secondaire de la vaccination des hommes pourrait être une diminution supplémentaire du risque de cancer du col par réduction du risque d'une transmission du HPV.

4. La vaccination d'une fraction importante de la population réduit globalement le risque d'infection par l'agent pathogène pour la population non immunisée.

Des analyses complémentaires dans les domaines sociaux-économiques seront sans doute nécessaires avant de pouvoir déterminer l'intérêt d'une vaccination généralisée à



l'ensemble des jeunes gens. Ces analyses devront intégrer l'acceptabilité de la vaccination chez les jeunes hommes, l'évaluation du gain supplémentaire sur la santé de la population générale ainsi que l'estimation des coûts liés à l'élargissement du programme de vaccination.

Alors qu'un des vaccins HPV est maintenant autorisé dans certains pays pour la population masculine, la pesée des intérêts médicaux et des enjeux socio-économiques fait déjà l'objet de réflexions dans la presse médicale.<sup>21</sup>

Les futures propositions par les groupes d'experts et les recommandations par les organismes de santé publique en Suisse et en Europe seront certainement l'occasion de revenir sur ce sujet de médecine préventive. ■

### Implications pratiques

- > La vaccination HPV est recommandée pour les jeunes filles entre onze et quatorze ans
- > L'intérêt de vacciner les personnes adultes déjà exposées au HPV est modeste et la vaccination n'est pas pratiquée en routine
- > Les groupes à risque (exposition et immunosuppression) nécessitent une surveillance particulière pour la survenue de tumeur HPV induite
- > La vaccination HPV ne remplace pas les mesures de protection habituelles contre les autres maladies sexuellement transmissibles
- > En cas de symptômes/signes évocateurs, pensez à rechercher une tumeur de l'oropharynx, même en l'absence des facteurs de risque habituels (tabac, alcool); près de 50% des cancers de cette localisation se développent chez des non-fumeurs, en relation avec le HPV

### Bibliographie

- 1 Kjaer SK, Brøgelmann G, Munk C, et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 123:1864-70.
- 2 \* Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010;10:550-60.
- 3 Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
- 4 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- 5 \*\* Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:89-99.
- 6 Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.
- 7 Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-8.
- 8 Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-8.
- 9 Hartwig S, Syrjänen 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.
- 10 Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2606-11.
- 11 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- 12 \* Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- 13 Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol* 2007;8:921-32.
- 14 Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148:728-36.
- 15 Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9.
- 16 Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1120-30.
- 17 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.
- 18 Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: A nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54:891-8.
- 19 Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: A nested analysis within the Costa Rica vaccine trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 862-70.
- 20 D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011;53(Suppl.1):S5-11.
- 21 \*\* Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, et al. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis* 2012; epub ahead of print.

\* à lire

\*\* à lire absolument