

# Peut-on prescrire les vaccins anti-HPV hors autorisation de mise sur le marché ?

P. LOPÈS \*  
(Nantes)

## Résumé

*À la question de savoir si l'on peut prescrire un médicament hors AMM, la réponse est oui car les indications thérapeutiques mentionnées dans l'AMM ne sont pas obligatoirement exhaustives des indications d'un produit. Cependant, les prescriptions hors AMM exposent le médecin à des sanctions en cas d'incident thérapeutique. La prescription hors AMM doit donc être conforme aux données actualisées de la science. Le médecin prescripteur doit démontrer que sa prescription est adaptée et repose sur des justifications médicales reconnues. Les vaccins anti-HPV ont des indications précises et le remboursement est autorisé selon le respect des recommandations du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France. En 2011, la prescription hors AMM de la vaccination anti-HPV se discute pour les garçons, pour les femmes de plus de 45 ans, et également en prévention des cancers de l'anus et de certains cancers ORL. Les résultats des études épidémiologiques devraient permettre d'officialiser plus ou moins rapidement ces indications.*

\* CHU de Nantes - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -  
38 boulevard Jean Monnet - 44093 Nantes cedex

Correspondance : patrice.lopes@chu-nantes.fr

*Mots clés : AMM, vaccins anti-HPV, papillomavirus, cancers, col utérin, vulve, vagin, pénis, anus, ORL*

### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur, Patrice Lopès, déclare avoir des intérêts avec l'industrie, en relation avec le sujet présenté, sous forme de conférences rémunérées pour Sanofi-Pasteur et GSK, et d'invitations à participer à des congrès nationaux et internationaux, par Sanofi-Pasteur et GSK.

## INTRODUCTION

Peut-on prescrire un médicament hors recommandation ? Le médecin n'est-il pas hors-la-loi ? Pourquoi devrait-il transgresser les règles de la bonne pratique ? L'avis personnel du médecin peut-il aller contre la règle générale ? Ces questions peuvent paraître saugrenues mais elles se posent réellement pour la vaccination anti-HPV. Certes, toutes les décisions doivent être fondées sur les évidences. Cependant les évidences qui s'établissent à partir d'études épidémiologiques ne s'appliquent pas toujours au cas particulier, à la personne que rencontre le médecin au cours de la consultation. Le médecin en toute conscience peut donc, pour l'intérêt personnel de son patient, s'écarter des conditions générales d'utilisation.

Nous rappellerons les conditions des AMM des 2 vaccins anti-HPV : Gardasil® et Cervarix®. Puis nous détaillerons les principes et les risques de la prescription hors AMM pour terminer par ce qui nous paraît applicable aux vaccins anti HPV.

## I. LES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) (cf. AFSSAPS [1])

L'AMM est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.

Le laboratoire qui désire mettre en vente un produit de santé doit présenter un dossier auprès de l'autorité compétente. Les dossiers sont validés par la Haute Autorité de santé (HAS) et encore très récemment, avant l'affaire du Médiateur<sup>®</sup>, par le directeur de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé) ou en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Aux États-Unis, c'est la FDA (Food and Drug Administration) qui donne l'autorisation.

Ces autorisations résultent d'une demande émanant d'un laboratoire. Les étapes précédant cette demande sont nombreuses, complexes et coûteuses. Elles doivent faire état des différentes phases de l'étude : pharmacologique, expérimentale, et les études en application à l'homme avec des études prospectives randomisées. La demande est souvent faite pour une pathologie bien ciblée et en règle générale, les études cliniques sont développées pour cet objectif. Le dossier peut être allégé lorsqu'il s'agit de médicaments génériques.

Des dérogations peuvent exister :

- AMM conditionnelle : valide un an au lieu de 5, si le rapport bénéfice-risque est positif et le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits pour un médicament dont l'évaluation est incomplète ;
- AMM pour circonstances exceptionnelles si le dossier d'évaluation n'est pas complet, avec réévaluation annuelle ;
- AMM accélérée si le médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique ;
- ATU : l'autorisation temporaire d'utilisation permet d'utiliser en France un médicament qui ne dispose pas d'une AMM afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat.

L'AMM est accompagnée d'annexes.

- Le RCP (Résumé des caractéristiques des produits) qui synthétise toutes les informations, avec en particulier les indications et contre-indications du médicament. Les RCP sont consultables dans le dictionnaire Vidal [2].
- La notice destinée au patient qui présente l'essentiel des données du RCP.

L'AMM peut être suspendue et retirée à tout moment.

Après l'AMM, le médicament reste sous surveillance après sa commercialisation. Pour les vaccins, un PGR (plan de gestion des risques) a imposé en plus de la pharmacovigilance :

- une étude observationnelle de sécurité conduite aux États-Unis, qui suivra 44 000 sujets pendant 6 mois ;
- une étude observationnelle en Europe pour le suivi à long terme, avec le registre nordique du cancer (5 500 patientes suivies de 10 à 14 ans) ;
- une étude observationnelle réalisée en Norvège pour mesurer l'impact de la vaccination en cas d'exposition pendant la grossesse ;
- il a été par ailleurs mis en place des registres de grossesses (aux États-Unis, au Canada, en France). De plus, en France a été mise en place une surveillance de l'ensemble des événements post-vaccinaux.

On constate donc que l'AMM n'est qu'un élément de la sécurité sanitaire des médicaments et des vaccins.

Les indications thérapeutiques mentionnées dans l'AMM ne sont pas obligatoirement exhaustives des indications d'un produit... « La comparaison des AMM de produit ayant les mêmes principes actifs ou de classe thérapeutique identique montre qu'il existe incontestablement des paradoxes réglementaires, s'expliquant par les conditions d'obtention d'une AMM », soulignait le CNOM (Conseil national de l'Ordre des médecins) dans un rapport de juin 2000.

Lors de ces études, il peut arriver que les chercheurs découvrent une autre application pour ce même médicament mais cela ne signifie pas pour autant une 2<sup>e</sup> demande d'AMM. Cette 2<sup>e</sup> indication peut en revanche être documentée dans la littérature scientifique.

Selon la HAS, « le SMR, service médical rendu, par un médicament correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La commission de transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique. L'amélioration du SMR (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La commission de transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I majeure à IV mineure ». Ainsi, « le SMR de Gardasil® est important mais l'ASMR est de type III, modérée dans la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes. La HAS, en 2007, rappelle que le vaccin « ne résout pas tout et le recommande chez les jeunes filles de 14 ans, et en « rattrapage » chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport » [2].

La confusion introduite dans ce texte résulte de la couverture incomplète du vaccin (30 % environ des cancers du col sont liés à des types d'HPV oncogènes autres que ceux du vaccin), des connaissances encore limitées en matière de protection vaccinale. La HAS [2] a donc insisté sur la nécessité de promouvoir le dépistage des lésions dysplasiques du col de l'utérus.

### **I.1. AMM du Gardasil®**

La date de l'AMM de Gardasil® est le 29 septembre 2006.

En lisant les RCP sur le Gardasil® [3], l'AMM n'est pas clairement transcrite et découle des études cliniques qui sont bien détaillées. Ainsi, l'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil® chez les femmes adultes de 16 à 26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité chez les enfants de 9 à 15 ans. Les arguments pour le vaccin Gardasil® sont décrits par la commission de transparence de la HAS dans son avis donné le 18/4/2007. Y sont détaillées : les caractéristiques du médicament (principe actif, originalité, indication, posologie), et l'analyse des données disponibles détaillent l'efficacité, l'immunogénicité, la tolérance. Le vaccin est également replacé dans la stratégie thérapeutique de prévention et il est rappelé l'importance d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses sur l'ensemble du territoire. Le Gardasil® pouvait être prescrit de 9 à 26 ans en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV) ; des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques.

L'extension d'AMM a été obtenue pour Gardasil® chez les femmes de 24 à 45 ans, après l'étude clinique de phase III, randomisée en double aveugle contre placebo et incluant 3 817 patientes. L'efficacité chez les femmes avec ou sans infection ou maladie préexistantes liées aux HPV6, 11, 16 et 18, en intention de traiter était de 47,2 % (IC à 95 % : 33,5-58,2).

### **I.2. AMM pour le Cervarix® [3]**

Cervarix® est un vaccin bivalent pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV16, 18 mais également 31, 45). L'indication est basée sur la démonstration de

l'efficacité chez les femmes âgées de 15 à 25 ans vaccinées avec Cervarix® et sur l'immunogénicité du vaccin chez les jeunes filles et les femmes âgées de 10 à 25 ans (Vidal mis à jour le 7/4/2011).

Une protection croisée a été démontrée vis-à-vis de tous les critères (infection persistante à 6 et 12 mois, CIN2/3 ou AIS) et dans toutes les cohortes de l'étude pour seulement HPV31. Une efficacité vaccinale a aussi été démontrée pour HPV33 et HPV45 vis-à-vis de l'infection persistante à 6 mois dans toutes les cohortes de l'étude.

### I.3. L'AMM est différente des conditions de remboursement

Le remboursement a été accordé, conformément aux recommandations du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (avis du 9 mars 2007) [4], pour les 2 vaccins, aux jeunes filles de 14 ans, et aux jeunes filles et femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport.

Le gynécologue pourra discuter de l'intérêt de vacciner avant l'âge de 14 ans si la maturité sexuelle de l'adolescente paraît avancée. Rappelons qu'en France, 2,4 % des premiers rapports sexuels ont lieu chez la fille avant l'âge de 15 ans.

Par ailleurs, il apparaît évident que le risque d'avoir été en contact avec un HPV apparaît plus important pour une adolescente qui aurait eu plus de 4 partenaires sexuels dans sa première année de vie sexuelle qu'une jeune fille ayant eu un seul partenaire pendant plusieurs années. On voit par ces 2 exemples que la notion de remboursement peut faire l'objet de discussion d'experts.

Il en est de même pour la prescription hors AMM.

## II. LA PRESCRIPTION HORS AMM (2011 [5], 2010 [6])

La prescription hors AMM place le médecin face à ses responsabilités : « La prescription hors AMM expose le médecin à des sanctions en cas d'incident thérapeutique ».

La loi permet la possibilité d'une prescription hors AMM mais sans que cela soit reconnu officiellement. Selon le **code de la sécurité sociale article L 162-2** : « Les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit

au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie sont tenus de la spécifier sur l'ordonnance ».

L'article 8 du **code de déontologie médicale** rappelle la liberté de prescription comme principe fondamental : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions, qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance [...]. Il doit tenir compte des avantages et des inconvénients, et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ». Il faut cependant, selon l'article 39, que le médicament soit reconnu utile. Le médecin, selon l'article 70, ne peut prescrire que dans le champ de sa compétence. On reconnaît le principe de la balance bénéfice-risque appliquée à la personne. Ce principe peut s'opposer au principe de précaution qui privilégie l'absence de risque.

Le hors AMM peut aussi être appliqué à toute posologie ou durée de traitement qui serait différente de cette spécificité dans l'AMM. La prescription hors AMM est en pédiatrie une pratique notoire.

Le projet de loi sur la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, présenté en août 2011, stipule un encadrement des prescriptions hors AMM en créant des recommandations temporaires d'utilisation élaborées par l'Afssaps (Joliet 2010). Comme rappelé plus haut, le médecin doit porter la mention hors AMM sur l'ordonnance et en informer le patient.

### III. QUELLES SONT LES CONDITIONS D'UNE PRESCRIPTION HORS AMM ?

La prescription doit être conforme aux données de la science. Il faut démontrer que la prescription hors AMM est adaptée et repose sur des justifications médicales reconnues.

Avant toute prescription hors AMM, le médecin doit dresser l'inventaire bénéfices-risques d'une telle prescription au regard des autres thérapeutiques possibles. Il doit ici plus qu'ailleurs donner une information éclairée au patient et le transcrire dans son dossier.

Si en théorie, le médecin est tenu de spécifier « hors AMM » sur l'ordonnance, dans la réalité, de nombreuses prescriptions sont faites sans la mention « hors AMM » ni la mention « NR » (non remboursé), et sont remboursés quand même. Le médecin doit expliquer pourquoi il fait la prescription hors AMM et laisser une trace de cette information dans son dossier.

### **III.1. La responsabilité du médecin**

Le médecin se trouve hors du champ réglementaire, sa situation est donc fragile en cas d'incident thérapeutique.

Si le médecin fait courir des risques injustifiés, il s'expose à des sanctions de 3 ordres : ordinales, civiles et pénales.

#### ***III.1.a. Sur le plan ordinal***

- Il peut être amené à comparaître devant la section disciplinaire du Conseil régional de l'Ordre des médecins. Pour la région des Pays de la Loire, aucune plainte n'a été déposée pour ce motif depuis plus de 10 ans. La section disciplinaire du Conseil national de l'Ordre des médecins peut également être saisie. Il peut y avoir appel et les parties peuvent saisir le Conseil d'État en cas de pourvoi.
- Les sanctions peuvent aller de la peine d'avertissement à la radiation, en passant par les peines d'interdiction d'exercice temporaire.

#### ***III.1.b. Devant les tribunaux civils***

Le médecin peut être condamné à payer des dommages et intérêts au patient s'il est démontré par un médecin expert que la prescription hors AMM est une faute.

Le médecin peut être poursuivi devant la justice pénale si la conséquence pour le patient est une incapacité temporaire de travail de plus de 3 mois, au motif de manquement délibéré à « une obligation de sécurité et de prudence imposée par la loi et les règlements ». Dans ces circonstances, l'AMM peut être assimilée à un règlement.

Il faut donc que le médecin garde dans son dossier les éléments qui lui ont fait prendre la décision de prescrire hors AMM. Ce sera au praticien de prouver qu'il n'a pas manqué aux bonnes pratiques professionnelles : il devra tenir compte de l'avis des experts, des données de la littérature médicale sur la bonne indication de la prescription et la légitimité de la prescription.

### **III.2. La vaccination hors AMM des vaccins anti-HPV**

#### ***III.2.a. Prévention des cancers de l'anüs***

La prévalence de l'HPV [7] est de 12,2 % chez les hommes qui ont des rapports hétérosexuels (n = 1 305) et de 47,2 % chez les hommes qui ont des rapports avec des hommes (n = 176). On retrouve des HPV présents dans 90 % des cancers de l'anüs (18/20) [8].

L'HPV16 est le plus prévalent. Les résultats de l'étude EDITH V [9] concernent 16 centres français qui ont évalué les génotypes d'HPV (INNO-LiPA assay : 28 génotypes pour 366 cancers de l'anus). Cette pathologie concernait 62 % de femmes, d'âge moyen de 54,8 ans et de 38 % d'hommes, d'âge moyen de 66,4 ans. Il a été retrouvé un HPV+ dans 96,7 % dont 72 % par un seul type d'HPV. Cette présence d'au moins 1 HPV HR a concerné 91 % des cas :

- 96 % des femmes,
- 83 % des hommes ( $p < 0,001$ ).

Comme l'HPV16 est le plus prévalent (75 %) suivi de HPV18, HPV52, HPV33, et HPV51 (4-6 %), on peut en déduire qu'il est très probable que la vaccination contre l'HPV16 et 18 puisse prévenir contre la survenue du cancer de l'anus. Comme la preuve sera difficile à affirmer avant de nombreuses années, cette prescription ne peut se faire qu'hors AMM. Reconnaissons cependant qu'il est peu probable que la prescription des vaccins anti-HPV ne se justifie que pour la prévention des cancers de l'anus.

### **III.2.b. Prévention de certains cancers ORL**

Les études comparant le comportement sexuel de patients ayant un cancer squameux oro-pharyngé (CSOP *versus* CSnOP) évoque une possibilité d'agent sexuellement transmissible [10]. Le risque relatif est chez les personnes ayant eu plus de 9 partenaires sexuels (PS) de 39,2 (8,2-187,3). Les rapports oro-génitaux augmentent le risque relatif de 3,5 (1,1-11,1). De plus, ce risque relatif est de 8,6 (2,2-33,4) pour les personnes ayant eu plus de 4 PS avec rapports oro-génitaux. Il faut certes souligner le rôle majeur de l'alcool, du tabac, mais l'instabilité génomique induite par l'HPV [11] entre en ligne de compte.

L'étude cas-témoins de Ribeiro *et al.* [12] montre que la prévalence de l'HPV16 E7 DNA était globalement de 3,1 % (6/196), avec 4,4 % pour le cancer de l'oropharynx (3/68), et 3,8 % pour l'hypopharynx/larynx (3/78).

La positivité immunologique pour HPV16 E6 et E7 était associée avec un très haut risque de cancer oro-pharyngé : OR = 179 (35,8-899) et de cancer hypopharyngé et laryngé : OR = 14,9 (2,92-76,1).

De 1978 à 2007, au Danemark [13], les cancers oro-pharyngés liés à l'HPV ont augmenté en incidence chez les moins de 60 ans, de + 2,2 %/an pour les cancers de la cavité orale : de + 4,8 %/an pour les cancers des amygdales, de + 3,5 %/an pour les cancers de l'oropharynx, et enfin de + 4,4 %/an pour les cancers de l'hypopharynx. Le rôle de l'HPV16 est retenu avec une imputabilité [14] de 35 % des cancers oro-pharyngés et de 25 % des cancers de la sphère ORL.

L'étude rétrospective française publiée en 2011 (Tableau 1) permet d'établir la répartition des génotypes HPV dans 185 cancers de l'amygdale [15]. Sur les 188 blocs histologiques de cancer de l'amygdale, la prévalence de l'HPV est de 57 % (106 cas de cancers de l'amygdale HPV+). L'âge médian est de 60 ans  $\pm$  11,2 en cas d'HPV+ et de 59 ans  $\pm$  9,6 si HPV négatif. Les auteurs notent plus de cancers HPV+ chez les femmes : 28/35 : 80 % que chez les hommes : 78/150 : 52 %.

La répartition des génotypes HPV dans les cancers de l'oropharynx et de la bouche [16] est, pour les 616 histologies dont 523 analysables, de 60 % pour les 314 cancers de l'oropharynx, de 40 % pour les 209 cancers de la cavité orale.

Au total, le médecin peut intégrer la vaccination contre les HPV16 et 18 pour la prévention des cancers de l'anus et de certains cancers ORL. Certes les bénéfices de la prescription peuvent être considérés comme collatéraux, et l'indication de la vaccination a d'autres objectifs.

*Tableau 1 - Répartition de la présence des HPV pour les cancers oro-pharyngés [16]*

| Type de cancers                | HPV    | Sexe  |
|--------------------------------|--------|---|
| Carcinomes oro-pharyngés       | 46,5 % | Femmes : HPV positif pour 63,5 %<br>Hommes : HPV+ pour 42,2 % |
| Amygdales                      | 58,9 % |   |
| Base de la langue              | 13,7 % |   |
| Carcinome de la cavité buccale | 10,5 % | Femmes : HPV positif pour 17,2 %<br>Hommes pour 8,0 %         |
| Plancher de la bouche          | 41,1 % |   |
| Langue                         | 38,3 % |   |

### ***III.2.c. La vaccination hors AMM des garçons***

La vaccination par le Gardasil® est de nature à protéger les hommes contre les condylomes accuminés.

Les papillomavirus oncogènes peuvent par ailleurs être responsables chez l'homme de cancers :

- cancers de l'anus (95 % secondaires aux HPV),
- cancers du pénis (40 % secondaires aux HPV),
- cancers oro-pharyngés (cf. ci-dessus).

La FDA a autorisé en décembre 2010 la prescription des vaccins anti-HPV pour les garçons. Il a été récemment démontré que la vaccination chez le garçon entraînait une réponse immunitaire de nature à le protéger contre l'HPV, et par voie de conséquences contre

les effets carcinogènes de ces HPV. Aux États-Unis, la plupart des médecins (pédiatres et MG) recommandent la vaccination anti-HPV pour les garçons [17].

Souignons par ailleurs que la vaccination des garçons permet la prévention de la pathologie féminine secondaire aux HPV.

Trois études cliniques [17-19] ont évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin quadrivalent chez plus de 1 100 garçons âgés de 9-26 ans. Les auteurs notent 99,5 % de séroconversion contre HPV6, 11, 16, et 18 à 1 mois. La réponse immunitaire persiste chez 92,5 % des garçons 1 an après la vaccination. La vaccination par le Gardasil® est d'une grande efficacité contre les lésions anogénitales 29 mois après la vaccination.

### ***III.2.d. La vaccination après l'âge de 45 ans***

L'AMM a été étendue pour le Gardasil® aux femmes de plus de 26 ans et jusqu'à 45 ans.

Nous estimons que le risque pour une femme de plus de 45 ans d'être infectée par les virus oncogènes 16 et/ou 18 n'est pas négligeable pour celles qui ont un frottis cervico-vaginal normal, qui ne sont pas porteuses des HPV16 et/ou 18, et chez qui un changement de partenaire(s) sexuel(s) est envisagé ou possible.

Il peut donc être légitime que le médecin ou le gynécologue propose à ces patientes une prophylaxie par un vaccin qui sera hors AMM et non remboursé.

## **CONCLUSION**

L'évolution rapide des données de la science, et en particulier la connaissance des effets préventifs des vaccins anti-HPV, incite les médecins à étendre les indications de la vaccination hors du champ de l'autorisation de mise sur le marché. Ces médecins ne doutent pas que des données scientifiques incontestables feront à court terme évoluer les autorités de santé pour étendre ces indications.

## Bibliographie

- [1] [www.afssaps.fr/Activités/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Definition-et-modalités-des-AMM/offset](http://www.afssaps.fr/Activités/Autorisations-de-mise-sur-le-marche/Definition-et-modalités-des-AMM/offset).
- [2] [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche-bum\\_gardasil.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche-bum_gardasil.pdf).
- [3] [www.vidal.fr/fiches-medicaments](http://www.vidal.fr/fiches-medicaments) Cervarix®, Gardasil®.
- [4] Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séances du 9 mars 2007), [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr).
- [5] Cousin S. Prescrire hors AMM dans les règles. *Génésis* 2011;158:23.
- [6] Jolliet P. À propos des prescriptions hors AMM. *Éditorial. Thérapie* 2010;65:6-7.
- [7] Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Smith D, Abrahamsen M, Papenfuss M, Lin HY, Quiterio M, Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Giuliano AR. 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 Sep 30. [Epub ahead of print].
- [8] Ramamoorthy S, Liu YT, Luo L, Miyai K, Lu Q, Carethers JM. Detection of multiple human papillomavirus genotypes in anal carcinoma. *Infect Agent Cancer* 2010;12:5-17.
- [9] Abramowitz L, Jacquart AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaud O, Leocmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Riethmuller D, Mougín C, Prêtet JL, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDITH V study. *Int J Cancer* 2011;129:433-9.
- [10] Dahlstrom KR, Li G, Tortolero-Luna G, Wei Q, Sturgis EM. Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck* 2011;33(6):847-55.
- [11] Ihlof AS, Petersen C, Hoffmann M, Knecht R, Tribius S. Human papillomavirus in locally advanced stage III/IV squamous cell cancer of the oropharynx and impact on choice of therapy. *Oral Oncol* 2010;46:705-711.
- [12] Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M *et coll.* Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high incidence regions. *Int J Epidemiol* 2011;40(2):489-502.
- [13] Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011;129:733-41.
- [14] Gurlich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010;7(3):244-52.
- [15] St Guily JL, Clavel C, Okaïs C, Prêtet JL, Beby-Defaux A, Agius G, Birembaut P, Jacquard AC, Léocmach Y, Soubeyrand B, Riethmuller D, Denis F, Mougín C. *Head Neck Oncol* 2011 Feb 7;3(1):6.
- [16] St Guily JL, Jacquard AC, Prêtet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, Agius G, Birembaut P, Okaïs C, Léocmach Y, Soubeyrand B, Pradat P, Riethmuller D, Mougín C, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France - The EDITH VI study. *J Clin Virol* 2011 Apr 26. [Epub ahead of print].
- [17] Weiss TW, Zimet GD, Rosenthal SL, Brenneman SK, Klein JD. Human papillomavirus vaccination of males: attitudes and perceptions of physicians who vaccinate females. *J Adolesc Health* 2010;47(1):3-11.
- [18] Yancey AM. The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. *Ann Pharmacol Ther* 2010;44(7-8):1314-8.
- [19] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S *and coll.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *NEJM* 2011;364:401-11.