

La Loterie du Code Postal de la Vaccination Contre le Papillomavirus Humain au Canada



PAR JAIME
MCDONALD,
BSCPHARM,
PHARMD

Contexte

Le papillomavirus humain (PVH) est l'une des plus fréquentes infections sexuellement transmissibles au Canada, avec presque 75 pour cent des hommes et femmes sexuellement actifs ayant été infectés au moins une fois dans leur vie.¹ En plus de causer des verrues génitales, l'infection au PVH a été reliée à différents types de cancers, le plus notoire étant le cancer du col de l'utérus, causé quasi-exclusivement par l'infection au PVH. Le HPV est aussi une cause majeure d'affections malignes chez l'homme et la femme, notamment pour certains types de cancers, anal et l'oropharyngé, ainsi que le cancer au pénis. Les cancers liés au PVH chez l'homme, bien que rares, représentent encore un fardeau considérable. Leur incidence est en augmentation.²

De nombreuses souches du PVH peuvent causer une infection ano-génitale. Il faut noter cependant que sur le long terme, une majorité d'adultes immunocompétents est apte à se débarrasser du virus sans aucune séquelle. À l'opposé, des infections chroniques dues à certaines souches à haut risque oncogénique, notamment les PVH de type 16 et 18, ont été impliquées dans à peu près 70 pour cent des cancers du col de l'utérus, 88 pour cent des cancers anaux, 61 pour cent des cancers oropharyngés et 50 pour cent des cancers pénis.³ Chez les hommes plus précisément, 92 pour cent des formes de cancer anal, 63 pour cent des cancers pénis, et 89 pour

cent des cancers oropharyngés sont imputables aux VPH de types 16 et 18. Pour leur part, les VPH de types 6 et 11 sont responsables de presque 90 pour cent des verrues génitales.⁴

Deux vaccins adjuvants recombinants sont disponibles sur une base commerciale au Canada; un vaccin quadrivalent contre les PVH de types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil) et un vaccin bivalent contre les PVH de types 16 et 18 (Cervarix). Les deux vaccins sont approuvés par Santé Canada chez les femmes entre neuf et 45 ans pour la protection contre le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Une comparaison détaillée des deux vaccins pourra être trouvée dans le Tableau 1.

Il est peu probable que les différences d'indications pour la prévention du cancer soient cliniquement pertinentes, non seulement pour des raisons biologiques, mais aussi parce que des essais cliniques ont démontré que les vaccins bivalent et quadrivalent étaient tous les deux efficaces chez les filles et les femmes.⁵

Analyse Coût-Efficacité

Les analyses coût-efficacité ont été jusqu'à présent peu concluantes puisque certaines ont été plus favorables que d'autres quant au développement d'un programme de vaccination incluant les hommes. De fait, la plupart des études coût-efficacité canadiennes ne peuvent jusqu'à maintenant conduire à la recommandation de la mise en place de programmes de vaccination pour les hommes, à moins que la couverture vaccinale chez les femmes soit inférieure à 50 pour cent. Ces études encouragent plutôt à augmenter la participation des femmes pour rendre la stratégie plus rentable.⁶ Cependant, l'Agence de la Santé Publique du Canada met en garde contre l'importance du poids économique et de l'impact sur la qualité de vie des hommes Canadiens dus aux maladies causées par le PVH qui, de ce fait, devraient être pris en compte lors du réexamen des programmes de vaccination.⁴

Dans ce contexte, la vaccination contre le PVH a été plus faible que souhaitée, avec les données de 2011-2012 selon lesquelles, seulement 70 pour cent des femmes éligibles furent vaccinées en Ontario avec une augmentation rapide

Tableau 1 Comparaison des vaccins contre le PVH disponibles au Canada*

	Vaccin quadrivalent	Vaccin bivalent
Types HPV	6, 11, 16, 18	16, 18
Coûts **	\$149.95	\$94.95
Indications	<p>Femmes de 9 à 45 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verrues génitales • Néoplasies intraépithéliales cervicales grades 1, 2 & 3 • Adénocarcinome cervical in situ • Cancers vulvaire et vaginal • Néoplasies intraépithéliales vulvaire et vaginale (grades 2 & 3) <p>Femmes de 9 à 26 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer anal • Néoplasie intraépithéliale anale (NIA) grades 1 & 2 <p>Hommes de 9 à 26 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer anal • NIA grades 1, 2 & 3 • Verrues génitales 	<p>Femmes de 9 à 45 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Néoplasies intraépithéliales cervicales grades 1, 2 & 3 • Adénocarcinome cervical in situ
Schedule	0, 2 & 6 mois	0, 1 & 6 mois 0 & 6 mois (9 à 14 ans)

* D'après les monographies de Cervarix et Gardasil.

** Coût moyen d'acquisition par dose (McKesson Canada), prix publics inconnus.

du taux de refus vaccinal chez les parents d'enfants en âge scolaire.⁷ Un taux de vaccination de 80 pour cent chez les femmes a été utilisé dans la plupart des analyses coût-efficacité,⁴ limitant l'extrapolation des analyses comparatives coût-efficacité jusqu'à ce qu'un seuil soit définitivement atteint.

Fait intéressant, des données préliminaires démontrent que le vaccin bivalent pourrait avoir une immunogénicité plus importante et une protection croisée pour d'autres types de PVH^{4,5} ce qui pourrait conduire à une rentabilité long terme. En s'appuyant seulement sur son coût à l'achat (Tableau 1), le vaccin bivalent semble être une option attrayante. Cependant lorsque l'on considère les lésions non-cancéreuses (i.e. verrues génitales), la différence de rentabilité est minimisée.⁴ Il n'existe pas d'études cliniques comparant de front le vaccin bivalent au vaccin trivalent pour le moment. Toutefois, les comparaisons de rentabilité dépassent le cadre de cet article étant donné que seul le vaccin quadrivalent est actuellement autorisé par Santé Canada pour une utilisation chez les hommes.

Éléments de preuves

De solides preuves existent en faveur de la vaccination contre le PVH chez les adolescentes. Deux études internationales randomisées, vérifiées par placebo ont été conduites auprès de plus de 17 000 femmes.^{8,9} Lorsque naïves de toute infection au PVH, les femmes ont obtenu une protection presque complète contre les complications liées au PVH étudiées, incluant les cytologies anormales de la vulve et du col de l'utérus, les verrues ano-génitales et les cancers du col de l'utérus. Les études ont été relativement courtes en terme de trois ans de suivi. Certains pourront soutenir que c'est trop court pour en venir à des conclusions sérieuses face au cancer du col de l'utérus mais il n'y a pas tellement eu d'hésitation à adopter un programme de vaccination généralisé pour femmes.

Il n'existe pas d'études qui évaluent les effets de l'immunisation contre le PVH chez les hommes dans la prévention de la transmission hommes-femmes ou de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne recommande pas la vaccination des garçons dans le seul but de la prévention du cancer du col de

l'utérus, supposant que plus de 70 pour cent des femmes sont vaccinées. Cependant, des exemples démontrent qu'étendre les programmes de vaccination contre le PVH aux hommes réduirait d'avantage l'incidence des maladies à PVH et des décès due aux cancers de l'utérus par plus de 30 et 23 pour cent, respectivement.¹¹

Outre la prévention du cancer du col de l'utérus, de nombreuses études mettent en évidence les bénéfices apportés par la vaccination contre le PVH chez les hommes. Une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo avec filles et garçons à parts égales, a permis de conclure que les taux de séroconversion des enfants vaccinés étaient supérieurs à 99 pour cent des taux de séroconversion de la population totale avec un taux chez les garçons semblable celui des filles.¹²

Une autre étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2013, a démontré que l'administration de trois doses de vaccin quadrivalent contre le PVH a été efficace dans 65 pour cent des cas dans la prévention des lésions génitales causées par le PVH 6, 11, 16 ou 18 chez 4 056 hommes âgés de 16 à 26 ans. Chez les patients négatifs initialement pour le PVH, l'efficacité a atteint presque 90 pour cent. Un projet de sous-étude de l'étude susmentionnée incluant 602 hommes séronégatifs pour le VIH qui entretiennent des relations sexuelles avec des hommes (HSH), vise à évaluer l'efficacité du vaccin dans la prévention de la néoplasie intraépithéliale anale, un précurseur du cancer anal. Chez la population en intention de traiter, l'incidence des NIA dues au PVH 6, 11, 16 ou 18 a été diminuée de 50 pour cent; l'incidence dans la population traitée selon le protocole a été diminuée de 78 pour cent.¹⁴

Bien que les preuves chez les hommes soient définitivement moins solides que celles relevées auprès des femmes, cette importante étude fournit suffisamment de raisons scientifiques pour considérer des programmes de vaccination mixtes. Les HSH ont été identifiés comme une population à haut risque d'infections et effets indésirables dus au PVH,⁴ incluant verrues et cancers ano-génitaux.

Cependant, une étude récente menée à l'Université McGill a montré des taux élevés d'infection orale au PVH chez les hommes hétérosexuels.¹⁵ Plus de sept pour cent des hommes de l'étude avaient des infections orales à PVH, avec des taux plus élevés chez les fumeurs, effectuaient plus fréquemment des relations orales avec leur partenaire, ou avaient des partenaires multiples. La prévalence était plus élevée chez les hommes dont le partenaire avait une infection orale au PVH, avec des taux atteignant 28,6%. Non seulement cette étude suggère que l'infection à PVH peut être répandue parmi les hommes hétérosexuels, mais il suggère également que la transmission peut se faire par voie orale-orale et par voie orale-génitale. Comme mentionné ci-dessus, l'infection à PVH est plus étroitement associée aux cancers oro-pharyngés qu'aux cancers du pénis, ce premier étant beaucoup plus fréquent.

Certains comités consultatifs ont recommandé de cibler

les HSH dans les programmes de vaccination financés par le gouvernement^{4,16} pour que ces patients soient susceptibles de bénéficier d'une immunité conférée par une stratégie de vaccination utilisée uniquement chez les femmes. Des modèles ont montré une relation coût-efficacité favorable quand les HSH sont ciblés à l'âge de 12 ans.¹⁷

Toutefois, l'identification des hommes à haut risque qui sont susceptibles de se livrer à des comportements sexuels risqués, ou encore les fumeurs, n'est probablement pas possible avant l'âge de 12. Les jeunes garçons ne sont pas susceptibles de déclarer une préférence sexuelle avant le début de la maturité sexuelle, et quand les vaccins sont susceptibles de conférer le plus d'avantages, une stratégie de vaccination non-sélective pour les garçons peut être davantage soutenue comme cela a déjà été mise en place pour les filles, indépendamment du risque.

En effet, les étudiants de 8^{ème} année au Canada, la population cible de certains programmes de vaccination que l'on verra ci-dessous, ont typiquement entre 13 et 14 ans. Une enquête publiée par l'Agence de la Santé Publique du Canada en 2001 constata que le temps qu'ils atteignent l'âge de 14 ans, 16 pour cent des filles et 18 pour cent des garçons avaient déjà eu des rapports sexuels.¹⁸

Dans la plupart des essais cliniques, la vaccination est extrêmement moins efficace lorsque les participants avec une infection initiale au PVH sont inclus. Dans une étude, l'efficacité a chuté de 98 pour cent à 44 pour cent.⁸ Ainsi, les hommes et femmes à haut-risque, dont ceux avec de multiples partenaires sexuels et avec un antécédent de frottis anormal ont typiquement été exclus des essais cliniques ayant pour but de montrer l'efficacité.

Plus important encore, les implications éthiques de ne pas allouer de financement publique à un vaccin connu pour réduire l'incidence de la maladie, et potentiellement les cancers, chez une population spécifique, doivent être pris en compte. Bien que des preuves directes montrant que la vaccination contre le PVH réduit les cancers chez les hommes soient manquantes, il est difficile d'ignorer les données préliminaires. Santé Canada et la Food and Drug Administration ont déjà pris cette décision en connaissance de cause au moment de l'approbation d'un vaccin quadrivalent pour la prévention du cancer anal chez l'homme et la femme, malgré un manque d'études rendant compte de résultats réels.

Programmes de vaccination

En 2013, l'Île du Prince Edward est devenue la première et unique province canadienne à offrir le vaccin contre le PVH aux garçons dans le cadre de leur campagne de vaccination publique habituelle. Toutefois, à partir de Septembre cette année, le programme de vaccination de l'école d'Alberta inclura des garçons de 5^{ème} année avec un programme de rattrapage de quatre ans pour les garçons de 9^{ème} année. Les programmes de vaccination financés publiquement sont listés par province dans le Tableau 2. La période de vaccination varie selon les provinces, allant de la 4^{ème} année au Québec

Tableau 2 Programmes de vaccination provinciaux contre le PVH, 2014

Province / Territoire	Âges	Genre
NL	6 ^{ème} année	Filles
PE	6 ^{ème} année	Filles et Garçons
NS	7 ^{ème} année	Filles
NB	7 ^{ème} année	Filles
QC **	4 ^{ème} année	Filles
ON	8 ^{ème} année	Filles
MB	6 ^{ème} année	Filles
SK	6 ^{ème} année	Filles
AB	5 ^{ème} année	Filles et Garçons
BC *	6 ^{ème} année	Filles
YT	6 ^{ème} année	Filles
NU	6 ^{ème} année	Filles
NT	4 ^{ème} année	Filles

* 2 doses seulement.

** 2 doses seulement; schémas incluant les femmes immunodéprimées de 18-26 ans.

et Territoires du Nord-Ouest à la 8^{ème} année en Ontario.

Les provinces de Québec et de la Colombie-Britannique sont des exceptions notables car ces provinces n'offrent que deux doses de vaccins, contrairement aux autres provinces qui en offrent trois. Cette décision est basée sur des preuves solides issues d'études randomisées et contrôlées et est soutenue par l'OMS. L'OMS recommande ce schéma d'administration pour les filles âgées de neuf à 14 ans.

Il existe moins de données, notamment sur le long-terme, qui sont en faveur d'une administration de deux doses de vaccin, et un modèle canadien montre une rentabilité seulement si la durée de protection du vaccin est de 10 ans et probablement 20 ans.⁵ Les données concernant la couverture vaccinale sont disponibles pour seulement environ cinq à six ans suivant la vaccination, avec des modèles prédisant une protection de 20 ans ou plus.¹⁹ Québec offre aussi, gratuitement, le vaccin pour les femmes immunodéprimées âgées de 18 à 26 ans, y compris celles infectées par le VIH, même s'il n'y a pas de preuves concernant l'administration de deux doses dans cette population.

A partir de 2014, les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies recommandent l'utilisation du vaccin

quadrivalent lors de la vaccination systématique contre le PVH chez tous les garçons avec l'administration de trois doses de vaccins pour ceux âgés de 11 ou 12 ans ainsi que pour ceux âgés de 13 à 21 ans s'ils n'ont pas été vaccinés précédemment. Les hommes âgés de 22 à 26 ans devraient aussi être vaccinés, particulièrement ceux avec certaines pathologies à haut risque.²⁰

Pour replacer les choses dans leur contexte, la qualité des preuves et la force des recommandations subséquentes de l'ACIP est plus grande pour la vaccination contre le PVH chez les hommes que pour d'autres vaccins contre les maladies évitables telles que les maladies dues au pneumocoque ou méningocoque, pour lesquelles le vaccin est habituellement pris en charge pour tous les Canadiens et généralement sans restriction d'âge.

Ici au Canada, le comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande le vaccin contre le PVH pour les femmes (bivalent ou quadrivalent) et aussi les mâles (quadrivalent) âgés entre neuf et 26 ans. En décembre 2014, le comité a élargi leurs recommandations à inclure les femmes et les hommes âgés de plus de 26 ans.

De plus, le comité a exprimé son accord avec la recommandation de l'OMS qu'une série de deux doses (à 0 et 6 à 12 mois) peut être envisagée pour les hommes et les femmes immunocompétentes entre neuf et 14 ans. Il n'y a pas de preuve directe pour une série de deux doses chez les garçons, mais aucune évidence ne suggère que la réponse chez les hommes serait différente. Les patients atteints du VIH ou autrement immunodéprimés, et les patients âgés de 15 ans et plus, devraient recevoir une série habituelle de trois doses.²¹

En 2007, les provinces ont commencé le lancement des programmes de vaccination contre le PVH pour les filles. Cependant, c'est évident que l'acceptation des recommandations du CCNI concernant la vaccination des garçons est retardée (Tableau 2).

Plusieurs organisations de professionnels dont l'Association Médicale Canadienne, l'Association Canadienne de Dermatologie, la Société Canadienne des Obstétriciens et Gynécologues, la Société Canadienne du Cancer, et l'Association des Infirmières et Infirmiers Autorisés d'Ontario, entre autres, appuyèrent le développement de programmes de vaccination contre le PVH chez les hommes.²² Sur la scène internationale, l'Australie, les États-Unis et l'Autriche ont tous étendus leurs programmes de vaccination contre le PVH aux hommes.

Conclusions et recommandations

Malheureusement, la politique de santé publique concernant les programmes de vaccination contre le PVH n'est pas uniquement le fait de preuves scientifiques. Les fonds publics alloués à la vaccination contre les infections sexuellement transmissibles sont sujets à controverses, tout comme d'autres maladies liées au "mode de vie" telles que le tabagisme ou la toxicomanie.

Cependant, il est clair que les preuves cliniques et les avis

médicaux sont en faveur du développement de programmes de vaccination contre le PVH incluant les hommes et les femmes. Les rapports coûts-efficacité, bien que légitimes, ne sont au mieux que des estimations et cela même si les taux de vaccination des femmes ne remplissent pas les critères rentabilité supposés dans la plupart des modèles. Ainsi, la Coalition Action Cancer du Canada soutient les recommandations suivantes.

- Le vaccin contre le PVH devrait être offert à chaque Canadien et Canadienne, sans égard au province de résidence, date de naissance, sexe ou orientation sexuelle. Spécifiquement le vaccin devrait être offert aux hommes âgés de neuf ans et plus avec les programmes de rattrapage disponibles au besoin.
- Les programmes de vaccination devraient cibler les enfants avant l'âge de la maturité sexuelle, dès l'âge de neuf ans et jusqu'à l'âge de 12 ans, en gardant en tête que la durée de protection n'est pas connue actuellement.
- Comme mesure de réduction des coûts, une série de deux doses peut être offert aux individus immuno-compétentes entre 9 et 14 ans.
- Des études au long-terme évaluant l'efficacité de la vaccination contre le HPV dans la prévention des maladies et cancers causés par celui-ci sont justifiées. Les autres domaines d'intérêt incluent l'estimation de la durée de protection et la nécessité de doses de rappel.

© 2015 Jaime McDonald.

Utilisé avec l'aimable autorisation de l'auteur.

Remerciements

Merci à Tiphaine Gagnaire et Réjeanne Léveillé pour leur aide dans la traduction de ce document.

Jaime McDonald, BSCPharm, PharmD

Références

1. Rowland S. Personal communication. 13 Aug 2014.
2. 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(2), 281-288.
3. Cervical Cancer Screening in Canada: 1998 Surveillance Report [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccsic-dccuac/index-eng.php]
4. Recommendations for Human Papillomavirus Immunization Programs. Public Health Agency of Canada. http://publications.gc.ca/site/eng/464264/publication.html. Accessed 25 May 2014.
5. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules: Background paper for SAGE discussions March 11, 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPVEvidencebasedrecommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf. Accessed 25 May 2014.
6. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: a comparative model-based analysis. *Vaccine*. 2010; 28:5473-84.
7. Mah CL, Guttman A, McGeer A, Krahn M, Deber RB. Compulsory school-entry vaccination laws and exemptions: who is opting out in Ontario and why does it matter? *Healthcare Policy*. May 2010; 5(4):37-46.
8. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;10(19):1928-1943.
9. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papilloma virus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-1927.
10. Crowe E et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014;348:g1458.
11. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*. 2007 12/21;26(0264-410; 1):128-39.
12. Reisinger KS et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):201.
13. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-411 [Erratum, *N Engl J Med* 2011;364:1481.]
14. Palefsky JM et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-85.
15. Dahlstrom KR et al. Sexual transmission of oral human papillomavirus infection among men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 1–6. Published OnlineFirst November 12, 2014; doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0386
16. Recommendations for Human Papillomavirus Vaccination. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee on Immunization. June 2012. Accessed 19 June 2014 from http://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/PIDAC-I_Recommendations_for_HPVEvidencebasedrecommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf.
17. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Dec;10(12):845-52.
18. Freeman JG, King M, Pickett W, Craig W, Elgar F, Janssen I & Klinger D. The Health of Canada's Young People: A Mental Health Focus (2011). Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada.
19. HPV PP: Grading of scientific evidence (Booster). World Health Organization. http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf. Accessed 19 June 2014.
20. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf. Accessed 17 May 2014.
21. National Advisory Committee on Immunization. Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. Public Health Agency of Canada. Dec 2014.
22. Paquette C. Personal communication. 3 June 2014.