

10.4.4 VPH : vaccin contre les virus du papillome humain

Composition

Trois vaccins inactivés contre les virus du papillome humain (VPH) sont distribués au Canada : Cervarix (GlaxoSmithKline), vaccin bivalent (VPH-2), Gardasil (Merck), vaccin quadrivalent (VPH-4) et Gardasil 9 (Merck), vaccin nonavalent (VPH-9).

Ces vaccins sont préparés à partir de pseudoparticules virales hautement purifiées des protéines L1 des VPH 16 et 18 pour le Cervarix, des VPH 6, 11, 16 et 18 pour le Gardasil et des VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 pour le Gardasil 9.

Dans le Cervarix, les protéines L1 sont produites par la technique de l'ADN recombinant à l'aide d'un vecteur d'expression baculovirus dans des cultures cellulaires de *Trichoplusia ni*. Dans le Gardasil et le Gardasil-9, les protéines L1 sont produites par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*. Les protéines L1 s'autoassemblent en pseudoparticules virales non infectieuses identiques aux virus naturels quant à la taille et à la morphologie.

Chaque dose du vaccin Cervarix contient :

- 20 µg de la protéine L1 du VPH 16;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 18;
- l'adjuvant AS04 contenant 50 µg de 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A;
- de l'hydroxyde d'aluminium hydraté contenant 0,5 mg d'Al³⁺ au total;
- du chlorure de sodium, du dihydrogénophosphate de sodium dihydraté et de l'eau.

Chaque dose du vaccin Gardasil contient :

- 20 µg de la protéine L1 du VPH 6;
- 40 µg de la protéine L1 du VPH 11;
- 40 µg de la protéine L1 du VPH 16;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 18;
- 225 µg d'aluminium sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe;
- 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium, 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine et de l'eau.

Chaque dose du vaccin Gardasil 9 contient :

- 30 µg de la protéine L1 du VPH 6;
- 40 µg de la protéine L1 du VPH 11;
- 60 µg de la protéine L1 du VPH 16;
- 40 µg de la protéine L1 du VPH 18;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 31;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 33;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 45;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 52;
- 20 µg de la protéine L1 du VPH 58;
- 500 µg d'aluminium sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe;
- 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium, 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine et de l'eau.

Présentation

Cervarix : Fiole ou seringue unidose de 0,5 ml.

Gardasil et Gardasil 9 : Fiole unidose de 0,5 ml.

Seringue unidose de 0,5 ml assemblée avec un dispositif d'administration (voir la section *Administration*).

Les vaccins ont l'aspect d'une solution trouble et blanchâtre.

Indications

Un programme gratuit de vaccination contre les VPH est réalisé annuellement en milieu scolaire pour les jeunes en 4^e année du primaire par le réseau des CISSS ou CIUSSS.

- G** Vacciner les filles âgées de 9 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur 1^{re} dose).
- G** Vacciner les femmes âgées de 18 à 26 ans immunosupprimées ou infectées par le VIH.
- G** Vacciner les garçons âgés de 9 ans et plus en 4^e année du primaire.
- G** Vacciner les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans immunosupprimés ou infectés par le VIH.
- G** Vacciner les hommes âgés de 26 ans et moins ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

R Vacciner les femmes âgées de 18 à 45 ans.

R Vacciner les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans.

Idéalement, la vaccination devrait être offerte avant le début des activités sexuelles. Toutefois, le vaccin peut être administré même si la personne a déjà contracté une infection par un VPH ou eu une lésion liée à une infection par un VPH (ex. : condylomes ou test de dépistage anormal), car l'immunité est spécifique au type de VPH et n'est pas toujours acquise après une infection naturelle.

Contre-indications

Anaphylaxie suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

Précautions

Voir la section 1.2.1.6, *Précautions générales*.

Interchangeabilité

Les 3 vaccins procurent une protection contre les VPH 16 et 18, mais seuls les vaccins Gardasil et Gardasil 9 protègent contre les VPH 6 et 11. Le Gardasil 9 protège aussi contre les VPH 31, 33, 45, 52 et 58.

Manifestations cliniques possibles après la vaccination

Voir les sections 7.6.1, *Risque attribuable au vaccin*, et 7.6.2, *Manifestations cliniques observées*.

Risque attribuable au vaccin (RAV)

Les données du tableau suivant proviennent des études cliniques menées chez des filles et des femmes âgées de 9 à 45 ans pour le vaccin Gardasil et de 10 à 25 ans pour le vaccin Cervarix. Pour le Cervarix, les personnes devaient rapporter les symptômes survenus 7 jours après la vaccination. Pour le Gardasil, les vaccinées devaient rapporter les réactions locales survenues 5 jours après la vaccination ainsi que les réactions systémiques survenues 15 jours après la vaccination.

Manifestations	Cervarix ⁽¹⁾			Gardasil ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾		
	Vaccin %	Témoin %	DR %	Vaccin %	Témoin %	DR %
Locales⁽⁵⁾						
Douleur	91,8	87,2	4,6*	81,5	48,6	32,9*
Érythème	48,0	24,4	23,6*	21,9	12,1	9,8*
Œdème	44,1	21,3	22,8*	23,5	7,3	16,2*
Prurit	—	—	—	2,7	0,6	2,1*
Systémiques						
Céphalée	53,4	61,4	-8,0*	20,5	20,3	0,2
Fièvre	12,8	13,5	-0,7	10,1	8,7	1,5*
Éruption cutanée	9,6	10,0	-0,4	—	—	—
Symptômes gastro-intestinaux	27,8	32,8	-5,0*	—	—	—
Nausées	—	—	—	3,7	3,4	0,3
Étourdissements	—	—	—	2,9	2,7	0,2

* Différence statistiquement significative.

- (1) Le groupe témoin recevait une solution contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium.
- (2) Le groupe témoin recevait une solution contenant 250 µg d'aluminium. Toutefois, les réactions locales ont été comparées à une solution sans sel d'aluminium.
- (3) Les manifestations cliniques rapportées étaient moins fréquentes chez les garçons et les hommes.
- (4) Les manifestations cliniques avec le Gardasil et le Gardasil 9 sont semblables. Cependant, l'œdème et l'érythème au site d'injection sont plus fréquents avec le Gardasil 9. L'administration du Gardasil 9 chez les personnes ayant déjà reçu le Gardasil n'augmente pas la fréquence des manifestations cliniques.
- (5) La fréquence des réactions locales augmente après l'administration de chacune des doses, mais ne dépasse pas les fréquences mentionnées dans ce tableau.

Les études cliniques et les études postcommercialisation menées auprès de millions de femmes n'ont démontré aucune association entre la vaccination contre les VPH et les affections suivantes : la maladie thrombo-embolique, les maladies auto-immunes, y compris la sclérose en plaques, les maladies neurologiques, le syndrome douloureux régional complexe, le syndrome de tachycardie orthostatique posturale, l'insuffisance ou la défaillance ovarienne primaire. L'Organisation mondiale de la santé a affirmé récemment qu'à la lumière des études récentes, aucune association entre le syndrome de Guillain et Barré (SGB) et le vaccin contre les VPH n'avait été démontrée. Au Québec, une étude menée en 2016 ne démontre aucune augmentation du risque de SGB dans les cohortes visées par la vaccination.

Les données montrent qu'il n'y a pas de risque accru pour la mère ou le fœtus lorsque le vaccin a été administré pendant la grossesse.

Manifestations cliniques observées

La plupart des manifestations cliniques observées sont bénignes et transitoires.

Des réactions allergiques anaphylactiques ont exceptionnellement été rapportées (de 1 à 9 sur 1 million).

Administration

Bien agiter la fiole ou la seringue avant d'administrer le vaccin. Le sel d'aluminium tend à former un dépôt blanc au fond de la fiole ou dans la seringue. Un surnageant incolore et limpide est présent dans le Cervarix.

Administrer le vaccin par voie intramusculaire (IM). Pour le Gardasil et le Gardasil 9, lors de l'injection avec la seringue préremplie du fabricant, maintenir une pression sur le piston jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée du bras.

Cervarix, Gardasil et Gardasil 9⁽¹⁾ Calendrier pour les personnes âgées de 9 à 17 ans⁽²⁾

Dose	Intervalle	Posologie
1 ^{re}	—	Le contenu du format unidose
2 ^e	6 mois ou plus après la 1 ^{re} dose ⁽³⁾⁽⁴⁾	Le contenu du format unidose

- (1) Les vaccins Gardasil et Gardasil 9 sont les seuls vaccins contre les VPH indiqués chez les garçons et les hommes.
- (2) Les jeunes qui ont reçu une dose de vaccin VPH avant l'âge de 18 ans devraient recevoir une seule dose additionnelle pour compléter le calendrier même s'ils sont âgés de 18 ans ou plus lors de la 2^e dose.
- (3) Pour les jeunes immunosupprimés ou infectés par le VIH, utiliser le calendrier à 3 doses à 0, 6 et 12 mois pour ceux âgés de 9 à 13 ans et le calendrier à 3 doses à 0, 2 et 6 mois pour les plus âgés.
- (4) L'intervalle minimal est de 5 mois.

Cervarix, Gardasil et Gardasil 9⁽¹⁾ Calendrier pour les personnes âgées de 18 ans et plus

Dose	Intervalle	Posologie
1 ^{re}	—	Le contenu du format unidose
2 ^e	2 mois après la 1 ^{re} dose ⁽²⁾	Le contenu du format unidose
3 ^e	6 mois après la 1 ^{re} dose ⁽³⁾	Le contenu du format unidose

- (1) Les vaccins Gardasil et Gardasil 9 sont les seuls vaccins contre les VPH indiqués chez les garçons et les hommes.
- (2) L'intervalle minimal à respecter entre les 2 premières doses est de 4 semaines.
- (3) L'intervalle minimal à respecter entre la 2^e et la 3^e dose est de 12 semaines.

Réponse au vaccin

Immunogénicité

Les vaccins contre les VPH sont très immunogènes. Plus de 98 % des personnes vaccinées ont des anticorps contre les VPH inclus dans les vaccins après la 3^e dose.

L'immunogénicité est maximale lorsque les vaccins sont administrés chez les jeunes âgés de 9 à 14 ans. Dans ce groupe d'âge, la réponse immunitaire après 2 doses données à 6 mois d'intervalle est équivalente ou supérieure à celle observée avec un calendrier à 3 doses chez les personnes âgées de 15 à 24 ans. Une étude récente menée chez des jeunes femmes âgées de 9 à 18 ans montre que la réponse immunitaire avec un calendrier à 2 doses données à 6 mois d'intervalle est comparable à celle observée avec un calendrier à 3 doses.

Les anticorps persistent plusieurs années après la vaccination.

Chez les personnes vaccinées préalablement avec le Gardasil, l'administration de 1 dose de Gardasil 9 induit un niveau relativement élevé d'anticorps contre les 5 autres types de VPH inclus dans le vaccin. Les niveaux d'anticorps contre ces 5 types sont encore plus élevés après 3 doses qu'après une seule dose de Gardasil 9.

Efficacité

Les vaccins contre les VPH sont efficaces pour prévenir, chez les femmes, les lésions précancéreuses et on s'attend à observer une efficacité contre les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, incluant les adénocarcinomes *in situ* du col de l'utérus, causés par les types de VPH à haut risque (ou carcinogènes) inclus dans les vaccins. Le Gardasil et le Gardasil 9 sont également efficaces pour prévenir, chez les femmes et les hommes, les condylomes causés par les VPH 6 et 11 de même que les lésions précancéreuses et on s'attend à observer une efficacité contre les cancers de l'anus causés par les types à haut risque inclus dans les vaccins.

L'efficacité des vaccins à prévenir ces conditions pour les types inclus dans les vaccins est supérieure à 95 % chez les femmes âgées de 15 à 26 ans, d'environ 90 % chez celles âgées de 24 à 45 ans et de 80 à 90 % chez les hommes âgés de 15 à 26 ans.

Une étude récente menée chez des jeunes filles et des femmes montre que 2 doses administrées à 6 mois d'intervalle sont aussi efficaces qu'un calendrier à 3 doses pour prévenir les condylomes.

La durée de la protection conférée par les vaccins contre les VPH est d'au moins 10 ans. La protection à plus long terme est inconnue, mais on estime qu'elle devrait durer plusieurs décennies. Les études de suivi se poursuivent.

Il n'y a pas de données d'efficacité comparative (groupe vacciné vs groupe non vacciné) lorsque le vaccin est administré chez les 9-14 ans. Cependant, puisque la réponse immunitaire dans ce groupe d'âge est semblable ou même supérieure à celle observée chez les femmes âgées de 15 ans et plus, l'efficacité attendue du vaccin chez les 9-14 ans est au moins aussi élevée que celle observée chez les 15 ans et plus.

Une certaine protection croisée (efficacité pour prévenir des lésions causées par des VPH non inclus dans les vaccins) a été démontrée pour les vaccins Cervarix et Gardasil.

Le vaccin a une certaine efficacité pour prévenir les réinfections dues à un VPH du même type inclus dans le vaccin. Toutefois, il n'a pas d'effet thérapeutique. Les données montrent que la vaccination contre les VPH n'est pas efficace pour traiter une infection ou une lésion associée aux VPH déjà présente au moment de la vaccination.