Questions-Réponses en Vaccinologie : Le rendez-vous (annuel) InfoVac

Robert Cohen

Coordonnateur InfoVac

Unité Court-Séjour Petit Nourrisson

CHI Créteil

Infovac-France

Ligne directe d'information et de consultation sur les vaccinations

A+ A- A

Accueil | InfoVac | Espace Vaccinations | Les Vaccins | Actualités

12 ANS

InfoVac – ligne directe d'information et de consultation sur les vaccins !

Bienvenue sur ce site, qui, nous l'espérons, vous permettra de trouver les réponses à toutes vos q vaccins et tous les renseignements sur les vaccinations en France

Pour tout abonnement, envoyez un mail à l'adresse suivante : infovac-france-admin@wanadc

ACTIV Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de marne

GPIP Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

Société Française de Pédiatrie

Actualités

Des nouvelles des autorités : Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) vient d'émettre des **recommandations** quand à l'utilisation du **Bexsero®**, premier vaccin couvrant la majorité des souches de méningocoques B et maintenant **disponible en pharmacie** (prix de chaque dose autour de 95€, non remboursé). Le HCSP ne recommande qu'une **vaccination ciblée** :

- **pour les groupes à risques** (asplénie anatomique ou fonctionnelle, greffe de cellules souches hématopoïétiques, déficit en fraction terminale du complément congénital ou acquis, déficit en properdine, personnels des laboratoires de recherche travaillant avec des méningocoques). Chez ces patients, pour lesquels une protection durable est nécessaire, le HCSP souligne, d'une part, que la nécessité de rappels et le délai entre ces rappels n'est pas défini, et d'autre part le maintien de la vaccination par un vaccin tétravalent (ACYW) conjugué.

- **en cas d'épidémie ou de cas groupés** (deux situations bien définies dans l'avis) dus à des souches couvertes par le vaccin (Lien 1).

Le HCSP a **recommandé** il y a quelques semaines la **vaccination contre le zona** (Zostavax®): une seule dose, chez les **adultes âgés de 65 à 74**. Ce **vaccin vivant**, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona (à un dosage beaucoup plus élevé que le vaccin contre la varicelle), est **contre-indiqué** chez les personnes **immunodéprimées** (Lien 3).

Qui a dit ça?

Lorsque tu fais quelque chose, saches que tu as contre toi

- ceux qui veulent faire la même chose
- ceux qui veulent faire le contraire
- et l'immense majorité de ceux qui ne veulent rien faire

Année 2013 & Vaccinations

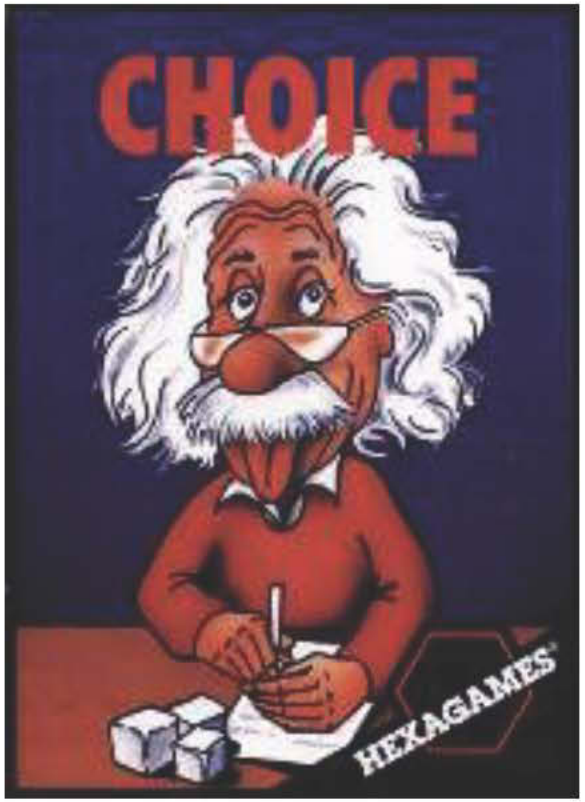
- Nouveau calendrier vaccinal
- Narcolepsie
- Vaccination du prématuré
- Polémiques vaccinales (nombreuses, lourdes)
  - Aluminium
  - HPV
- Des milliers de questions…

- *Une jeune fille de 16 ans veut commencer des études pour devenir auxiliaire de puériculture. Elle a été vaccinée à 5, 6 et 18 mois contre l'hépatite B. J'ai dosé ces anticorps contre HBs il y a quelques semaines et Ils sont à 11 UI/ml*
- *Puis-je la considérer comme protégée contre l'hépatite B, vue la profession qu'elle envisage ?*

2 façons de répondre

La loi

Le pari de l'Intelligence



I - les personnes visées à l'article L.3111-4 sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

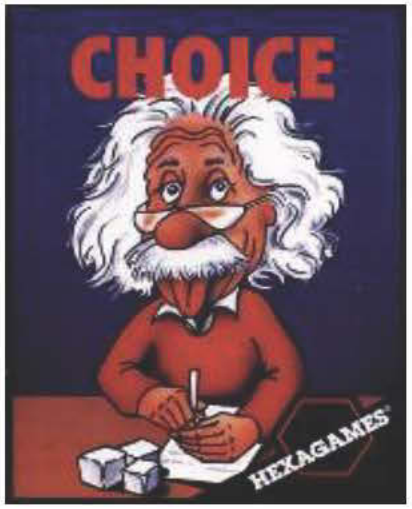
• présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé[27] ;

– vaccination avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses biomédicales ;

– vaccination avant l'âge de 25 ans, pour les aides-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs d'électroradiologie médicale, masseurs kinésithérapeutes, pédicures-podologues ;

• présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et d'un résultat, même ancien, indiquant que les anticorps anti-HBs étaient présents à un titre supérieur à 100 mUI/ml[28] ;

• présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et de résultats prouvant que, si des anticorps anti-HBs[29] sont présents à une concentration comprise entre 10 mUI/ml et 100 mUI/ml, l'antigène HBs est simultanément indétectable par des méthodes de sensibilité actuellement acceptées.



InfoVac

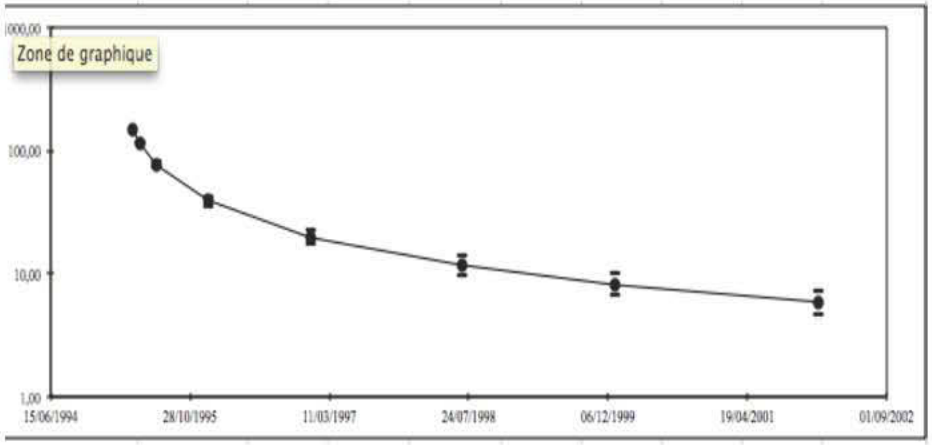
M.C. Honorati, et al; «A Mathematical Model Predicting Anti-HBs Decay after Vaccination Against Hepatitis B»; Clinical and Experimental Immunology; 1999; 116:000-000.
http://www2.stat.unibo.it/palareti/vaccine.htm

Model Hbs-ag

Versione italiana -- English version

Titre extimation

Vaccination (mm/dd/yyyy): 01 / 01 / 1995
Titre measure (mm/dd/yyyy): 04 / 03 / 1995 Model used requires *60 or more days* before Measure
Titre: 150
Confidence: 90%
Extimation (mm/dd/yyyy): 07 / 01 / 1995
Extime Clear
Days from vaccination: -- extimated titre:
Confidence limits: Min= Max=
Status:



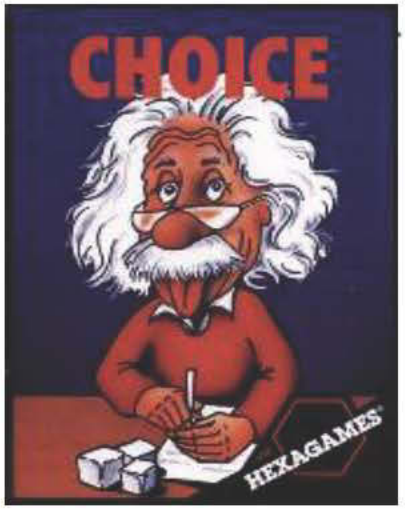
Use only input field (Light Yellow) — To remove protection input password "HBs-Ag"

	date	days	year/month			confidence limit	t
date of vaccination:	01/01/1995	0	0y 0m			90%	1,6547438

	date	days from vaccination	year/month	titre (meas/exp)	log10(titre)	difference of logTimes	confidence interval inf	sup	Status
measured titre	03/04/1995	92	0y 3m	150,00	2,1761	0,0000	150,00	150,00	valid titre
expected titre 1	01/05/1995	120	0y 3m	115,81	2,0637	0,1154	113,71	117,94	valid titre
expected titre 2	01/07/1995	181	0y 5m	77,62	1,8899	0,2939	74,09	81,31	valid titre
expected titre 3	01/01/1996	365	1y 0m	39,21	1,5934	0,5985	35,67	43,10	valid titre
expected titre 4	01/01/1997	731	2y 0m	19,94	1,2997	0,9001	17,29	22,99	valid titre
expected titre 5	01/07/1998	1277	3y 5m	11,58	1,0638	1,1424	9,67	13,88	valid titre
expected titre 6	01/01/2000	1826	5y 0m	8,18	0,9126	1,2977	6,66	10,04	**low titre**
expected titre 7	01/01/2002	2557	7y 0m	5,89	0,7702	1,4439	4,69	7,40	**low titre**
expected titre 8		—	—	5,89	—	—	4,69	7,40	—
expected titre 9		—	—	5,89	—	—	4,69	7,40	—
expected titre 10		—	—	5,89	—	—	4,69	7,40	—

J'ai vu un enfant de 1 mois, né de maman traitée par Imurel® pour une maladie de Crohn. Il est allaité. Est-il nécessaire au vu du passage via le lait maternel de différer les vaccinations ?

- Oui
- Non
- NSP



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT

- La 6-mercaptopurine est excrétée dans le colostrum et le lait de femmes traitées par l'azathioprine.
- Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant être exclus, l'allaitement est contre-indiqué chez la femme traitée par azathioprine.

Le passage dans le lait de mère est modeste et n'empêche pas l'allaitement

InfoVac

- La question essentielle : cette maman était-elle déjà sous Imurel® pendant la grossesse ?
- L'Imurel® étant un immunosuppresseur, sur un fœtus ceci pourrait interférer avec le développement de son système immunitaire.

- **Aspect infectieux**
  - Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.

- **Aspect néonatal**
  - Des effets néonatals ont parfois été rapportés :
    - Atteinte de l'immunité néonatale (absence d'image thymique, dépression de l'immunité cellulaire et humorale).
    - Atteinte réversible des lignées hématologiques du nouveau-né.
    - Prématurité et retard de croissance intra-utérin qu'il est difficile de mettre exclusivement sur le compte du médicament (rôle probable de la pathologie).

- Vaccins Inactivés (Hexa, Prevenar, Méningo…)
  - Pas de souci de tolérance
  - Risque d'immunogénicité moindre

  → Contrôle des sérologies Tétanos et HBS 1 mois après le rappel de 11 mois ?
- Mais pour les vaccins vivants
  - BCG (possiblement dangereux dans ce contexte)
  - Vaccins Rotavirus (non recommandé)
- ROR à 12 mois (après contrôle des sérologies précédentes)

J'ai fait un vaccin BCG a un enfant de 3 mois, n'ayant pas l'habitude, j'ai été maladroite et n'ai pu injecter que 0,03ml : faut-il le refaire?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

- Peut importe la quantité injectée, il n'est pas utile de le refaire si la quantité a été moindre que celle qui est recommandée
  - ni dans la même consultation
  - ni dans une consultation ultérieure.
- Même si on a l'habitude de faire des BCG, il arrive souvent que la quantité soit moindre que celle qui est recommandée

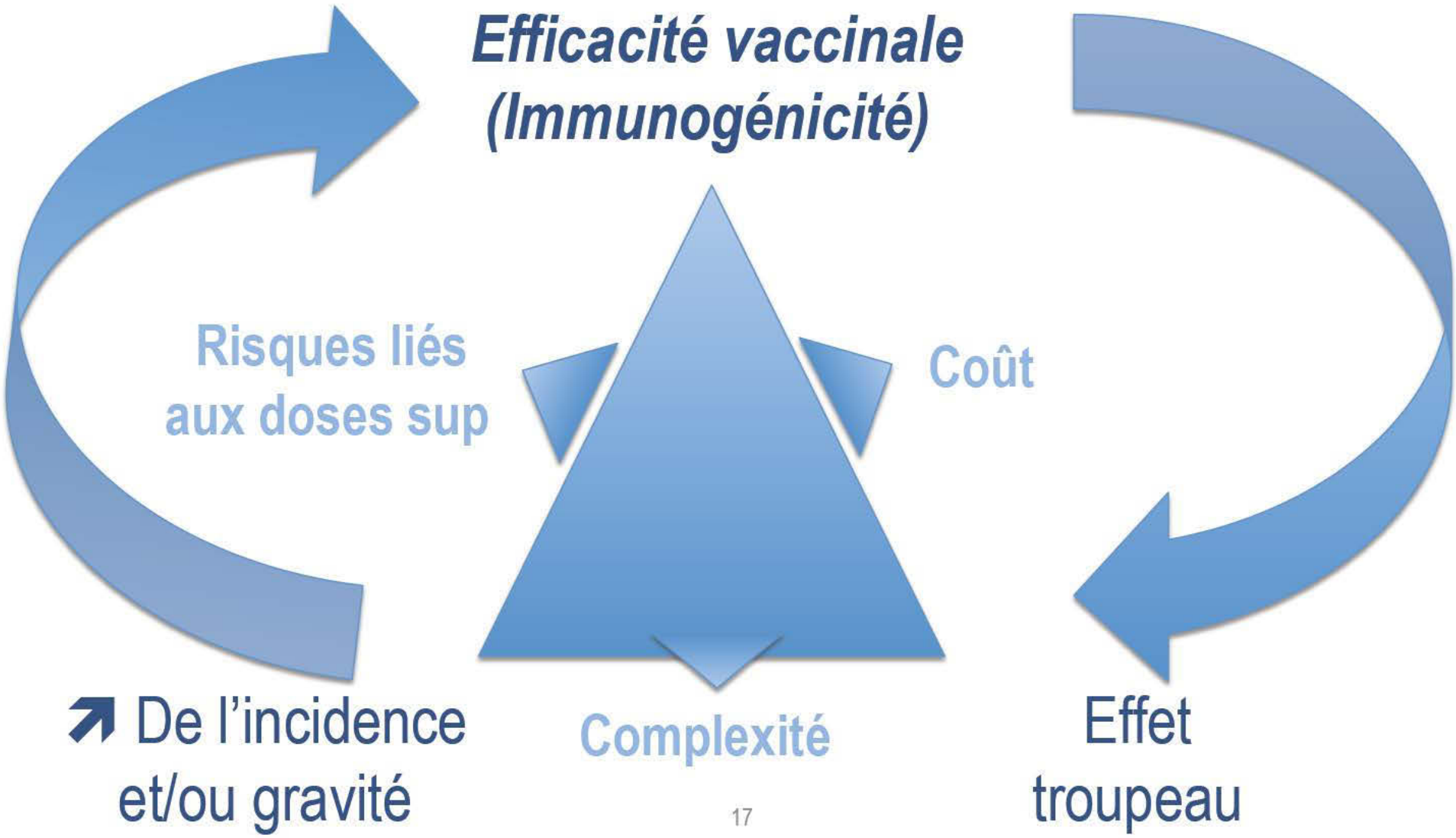
- Je fais plusieurs dizaines de BCG par an en ne laissant que 0,05 ml dans la seringue (pour ne pas avoir de surdosage)
- J'arrête l'injection quand j'ai obtenu une belle papule…des fois c'est 0,05 ml que j'injecte, des fois 0,02 ml…
- Il n'empêche que chez quasiment tous les patients un nodule vaccinal apparaît dans les semaines suivantes

J'aurais voulu avoir une précision concernant la vaccination des prématurés, lors des JPIPA 2013, il a été dit que le GPIP recommandait une dose supplémentaire de vaccin à 3 mois pour les enfants <33 SA. Cela concerne-t-il l'Hexavalent et le VPC13v ?

Quel schéma de primo-vaccination appliquez-vous pour les préma ≤ 33 semaines?

- 2 m HV+PCV13, **3 m PCV13**, 4 m HV+PCV13
- 2 m HV+PCV13, **3 m PV+PCV13**, 4 m HV +PCV13
- 2m HV+PCV13, 3 m HV+PCV13, 4 m HV +PCV13
- Nm HV+PCV13, 3 m Rien, 4 m HV+PCV13

Ce choix dépend



↗ du risque des maladies infectieuses

- > 20 % des grands prématurés (<33 S) seront ré-hospitalisés au cours de la 1 ère année → pathologies infectieuses +++
- Compétences immunitaires ***f°*** de la maturation
  - Prénatale : chaque semaine d'âge gestationnel voit ↗ les réponses aux Ag
  - Postnatale : exposition aux Ag de l'environnement

    vitesse comparable à celle de l'enfant à terme
- Les Ac maternels transmis essentiellement pendant le 3éme trimestre. Coefficient de transfert des anticorps maternels est de
  - 0,1 entre 17 et 22 SA,
  - 0,5 entre 28 et 30 SA
  - >1 à terme

J. Gaudelus

↗ du risque des maladies infectieuses

Maladies pouvant être prévenues par les vaccins

Coqueluche
• Plupart des décès: < six mois (< 3 mois +++) non vaccinés) • Majorité : enfants de faible poids de naissance • Etude française (105 enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique) : -> 1/3 des coqueluches -> 10% des hospitalisations - Langkamp J Pediatr 1996;128,654 - Guillois B Med Mal Infect 1995;25(S3),1272
Pneumocoque
• Grand Prématuré OR : 9.1 ->Shinefield Pediatr Infect Dis j 2002;21,182
HIB
• RR: 1,5 (IC 95% : 0,9 à 2,6) -Heath Arch Dis Child. 2003;88:206 • Dans une étude menée en France de 2001 à 2006, le premier facteur de risques de méningites à Hib est la prématurité -> ***Pop-Jora Arch Pediatr 2008 ;15, (S148)***

Comparer les réponses immunitaires aux Ag vaccinaux

- Le % d'enfants ayant atteint un titre d'anticorps considéré comme protecteur
  - pour certains antigènes → pas de titre protecteur défini
  - ***ce taux est considéré comme un objectif minimal à atteindre***
- La MGT
  - qui ***indexe mieux les différences*** éventuelles entre
    - deux vaccins
    - deux schémas vaccinaux
    - deux populations
  - Une MGT plus élevée suggère
    - une durée de protection plus prolongée
    - une meilleure réponse lors du rappel

Comparer les réponses immunitaires aux Ag vaccinaux

- Le % d'enfants ayant atteint un titre d'anticorps considéré comme protecteur
  - pour certains antigènes il n'y a pas de titre protecteur défini
  - ce taux est considéré comme un objectif minimal à atteindre
- La MGT
  - qui indexe mieux les différences éventuelles entre
    - deux vaccins
    - deux schémas vaccinaux
    - deux populations.
  - Une moyenne plus élevée suggère
    - une durée de protection plus prolongée
    - une meilleure réponse lors du rappel.

Ne pas confondre pas de ≠ significative & non infériorité

Comparaison (Préma vs Terme) de l'immunogénicité des différentes valences vaccinales

	% de sujets considéré comme séroprotégés	GMT
Tétanos	=	≈
Diphtérie	=	≈
Polio	=	≈
Coqueluche	≈ ou ↘	↘
Hib	↘	↘
Pneumo	≈ ou ↘	↘
Hépatite B	≈ ou ↘	↘

Immunogénicité moindre chez les grands prématurés pour certaines valences

- Passage à 2 doses possibles sans risque ?
- Protection insuffisante ?
- Moins bonne réponse immunitaire après le rappel de 11 mois ?
- Que faire pour les vaccinations précoces ?
  - Avant la sortie du service de néonatologie
  - Avant 2 mois (6 semaines)

Compter sur l'effet troupeau…

- HIB/ Sérotypes du Prevenar 7®
- Coqueluche
  - Bonne couverture vaccinale du nourrisson
  - Recommandation du cocooning et des jeunes adultes depuis plusieurs années…
- Nombreux cas de coqueluche chez les jeunes nourrissons
  - Vaccination des femmes enceintes ? Les grands prématurés ne bénéficieraient qu'en partie de l'effet attendu du fait du faible passage d'anticorps maternels
- Certains sérotypes du pneumocoque (7F)
- Perte de confiance vis à vis des vaccins

Imprudent de fonder la protection des prématurés principalement sur l'effet de groupe et la couverture vaccinale

Je suis 2 bébés nés à 35 SA dont un avec un RCIU marqué, faut-il appliquer le même schéma ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

- Pas de notion d'immunité moindre chez les RCIU ?
- La barre est à 33 SA que le N-Né ait une restriction de croissance intra-utérine ou non.

- *Je suis en consultation un enfant de 2 ans qui présente une allergie à l'aluminium (forte réaction locale post-vaccinale), confirmée par un allergologue.*
- *Ses parents souhaitent le vacciner contre la Méningite C. Quel vaccin me conseillez-vous ?*

Quel vaccin me conseillez-vous ?

- Aucun, c'est une CI
- Neisvac®
- Menveo®
- Meningitec®

L'imagination est plus importante que la connaissance

- L'allergie à l'aluminium même si elle est avérée n'est pas une contre-indication aux vaccins...s'ils sont nécessaires.
- Dans ce cas il y a une alternative élégante...mais non remboursée...les vaccins ACYW conjugés (Menvéo® et Nimenrix®) n'en contiennent pas et sont aussi immunogènes...en protégeant aussi contre les 3 autres sérotypes.

J'ai reçu il y a quelques jours une jeune fille de 12 ans pour asthénie importante apparue quelques jours après la 2ème injection de Gardasil® il y a 1 mois.

Cette asthénie gène sa vie sociale (abandon d'activités de loisirs, endormissement dès qu'elle rentre du collège). La mère n'est pas hostile aux vaccins et cette jeune fille ne présente pas de traits dépressifs.

Son examen clinique est normal. Les bilans pratiqués (NFS ,SGOT,MNI test, Rx de thorax, Echo abdo, Tubertest…) sont normaux.

S'agit-il d'un effet secondaire du Gardasil® ?

Oui

Non

NSP

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

InfoVac

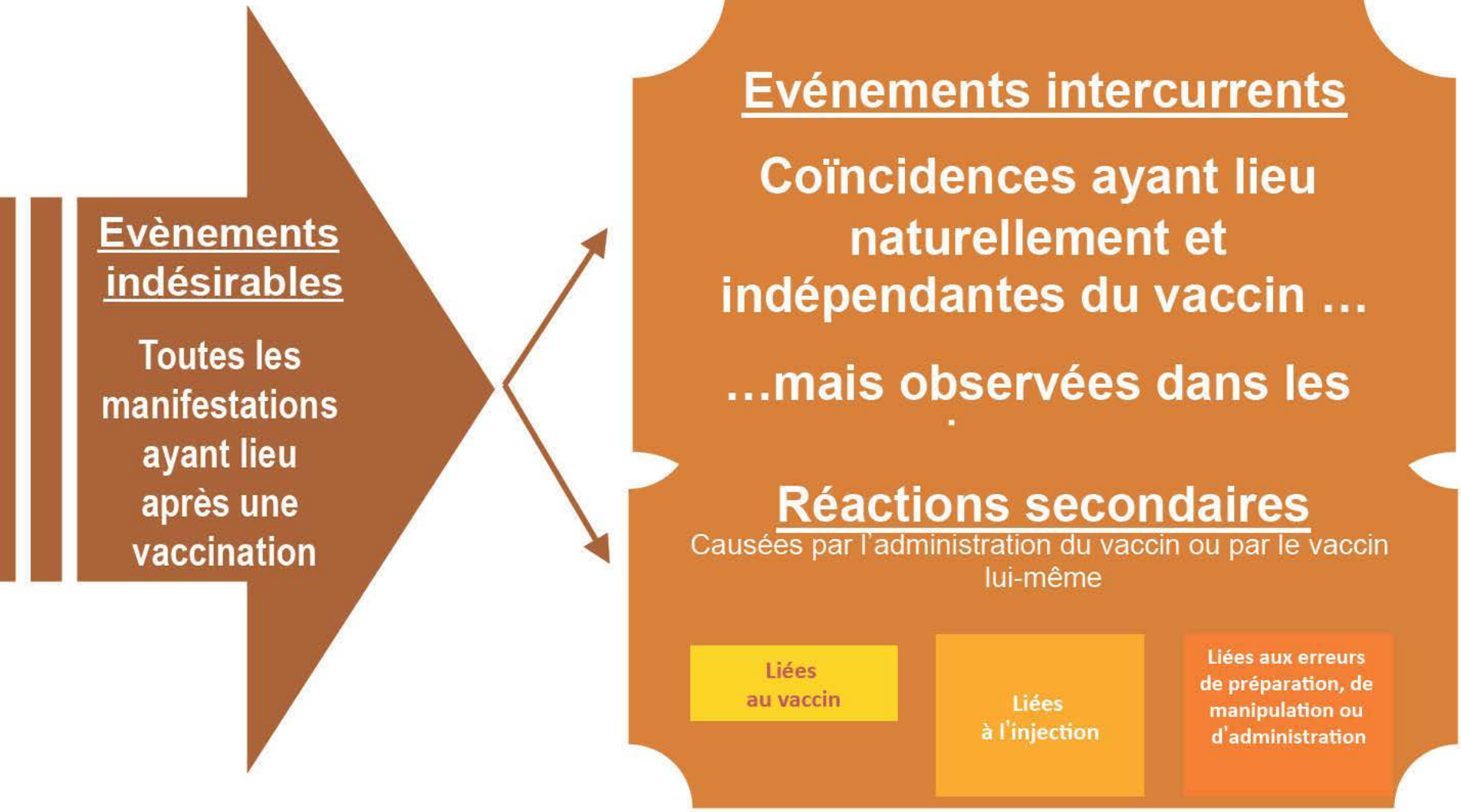
Faut-il signaler cet Effet Indésirable?

Oui

Non

NSP

Un effet indésirable observé après une vaccination peut être - *ou ne pas être* - dû à la vaccination



InfoVac

Concomitance d'effets indésirables

2 évènements qui se suivent…

Quand on vaccine un grand nombre d'individus, il est attendu que des maladies surviennent au décours de la vaccination

- Avant d'incriminer le vaccin (ou tout autre médicament) il faut porter ***le diagnostic de la maladie***, car les vaccins ne donnent généralement pas de pathologie spécifique
- Sur ce que vous décrivez : cela ressemble à un ***syndrome de fatigue chronique*** mais il n'y a pas encore les critères de durée qui permettent de poser ce diagnostic (6 mois)
- Cette pathologie pouvant débuter autour de la puberté, il est attendu que des cas puissent survenir après vaccination par simple relation temporelle.
- Les anglais ont spécifiquement étudié ce point : la vaccination contre HPV n'augmente pas le risque de syndrome de fatigue chronique

Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Donegan K, Vaccine. 2013 Oct 9;31(43):4961-7

- As part of the risk management planning for this new campaign, the MHRA anticipated a range of conditions, including chronic fatigue syndrome, which might be reported as adverse events in temporal association with the vaccine.
- There had been
  - no change in the incidence of fatigue syndromes in girls aged 12-20 years after the introduction of the vaccination despite high uptake (IRR: 0.94, 95% CI: 0.78-1.14)
  - no evidence of an increased risk of fatigue syndromes in the year post first vaccination (IRR: 1.07, 95% CI: 0.57-2.00, p=0.84).

Ceci dit…

- Vous pouvez demander un deuxième avis pour le diagnostic de syndrome de fatigue chronique

- Vous pouvez (devez) le déclarer en pharmacovigilance de principe, même si vous pensez maintenant comme moi que ce n'est pas lié

- Vous devez rassurer les parents et faire la troisième dose dans 5 mois

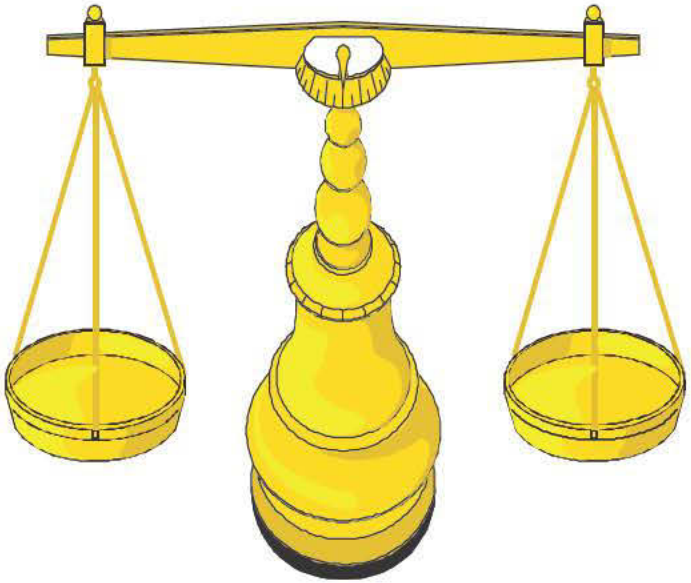
- *Depuis le tsunami médiatique de fin novembre, de plus en plus de parents (et d'adolescents) refusent maintenant la vaccination contre HPV ?*

- *Comment les convaincre de se faire vacciner ?*

Etre clair dans sa tête !!!

Bénéfices

↗↗↗



Risques

≈ 0

Vaccins HPV dans les Médias

- Effets indésirables
  - Maladies auto-immunes
  - Adjuvant
    - Aluminium…c'est dangereux
    - Nouveaux…c'est pire
  - Maladie de Verneuil
- Efficacité ?
  - Démontrée uniquement sur les infections à HPV et des lésions histologiques
  - Pas sur les cancers
  - Remplacement génotypique
- Utilité ?
  - Préservatifs / Partenaires (unique ou peu nombreux)
  - Les frottis ça suffit

→Mauvaise couverture vaccinale
- Pas d'effet troupeau
- Impact modéré en santé publique

Dans la littérature médicale

- Le poids des infections à HPV est plus important que l'on estimait
- Il y a intérêt à vacciner « tôt »
- Deux vaccins qui marchent
- Les données d'efficacité sur le terrain sont en ligne avec les attentes (possiblement meilleures) → Effet de groupe
- La tolérance est bonne

Le poids des infections à HPV

La plus fréquente et la plus transmissible des maladies sexuellement transmissibles ?

HPV Infection: One of the Most Common STDs

- Approximately 20 million Americans are currently infected with HPV
- Another 6 million people become newly infected each year
- At least 50% of sexually active males and females contract HPV infection at some time in their lives

Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm/.

HPV-Associated Cancers Among Women: US, 2004-2008[a]

Anatomic Area	Average Annual Number of Cases*	Estimated[b] HPV Attributable	Estimated[b] HPV 16/18 Attributable
Cervix	11,967	11,500	9100
Vagina	729	500	400
Vulva	3136	1600	1400
Anus	3089	2900	2700
Oropharynx	2370	1500	1400
Total	**21,291**	**18,000**	**15,000**

*Defined by histology and anatomic site[c]

a. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:258-261.
b. Gillison ML, et al. *Cancer.* 2008;113:3036-3046.
c. Saraiya M, et al. *Cancer.* 2008;113:2865-2872.

HPV-Associated Cancers Among Men: US, 2004-2008[a]

Anatomic Area	Average Annual Number of Cases*	Estimated[b] HPV Attributable	Estimated[b] HPV 16/18 Attributable
Penis	1046	400	300
Anus	1678	1600	1500
Oropharynx	9356	5900	5600
Total	12,080	7900	7400

*Defined by histology and anatomic site[c]

a. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:258-261.
b. Gillison ML, et al. *Cancer.* 2008;113:3036-3046.
c. Saraiya M, et al. *Cancer.* 2008;113:2865-2872.

Vacciner tôt

- Co-administration possible avec les vaccins administrés à 11-12 ans (carrefour vaccinal)
- Patients plus « compliants »
- Déconnecter de la sexualité
- Moins de risque de concomitance d'effets indésirables
- Meilleure immunogénicité

Risques d'association temporelle fortuite avec un placebo donné à 0, 1 et 6 mois

InfoVac

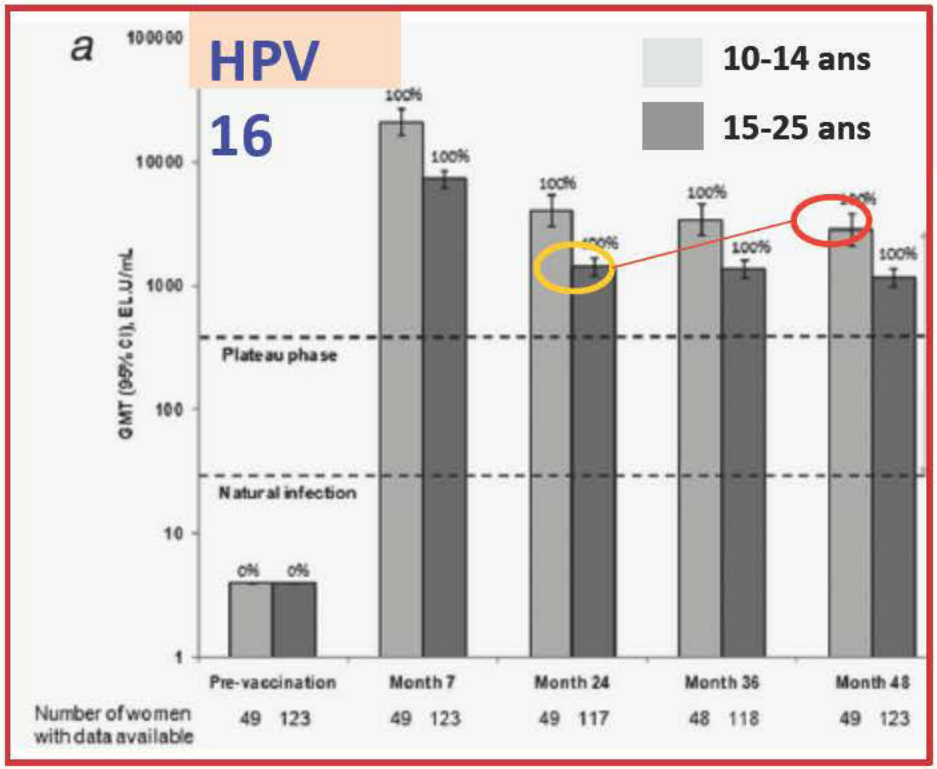
NCKP, Californie	Conditions	Incidence par 100,000 1 jour	1 sem	6 sem
Adolescentes (>220.000)	Consultation urgente / asthme	2.7	18.8	81.3
	Consultation urgente / allergie	1.5	10.6	45.8
	Consultation urgente / diabète	0.4	2.9	12.8
	Hospitalisation / thyroïdite autoimmune	0.1	0.9	4
	Hospitalisation / mal. Inflamm. intestins	0.2	1	4.5
	Hospitalisation / Lupus éryth.disséminé	0.1	0.5	2
	Hospitalisation / sclérose en plaques	0	0.2	1
Jeunes adultes (>220.000)	Consultation urgente / asthme	3	21.2	91.5
	Consultation urgente / allergie	2.5	17.4	75.3
	Consultation urgente / diabète	0.6	3.9	17
	Hospitalisation / thyroïdite autoimmune	2.4	16.6	**71.8**
	Hospitalisation / mal inflammat. intestins	0.3	2	**8.8**
	Hospitalisation / Lupus éryth. disséminé	0.3	1.8	**7.8**
	Hospitalisation / sclérose en plaques	0.1	0.7	**3**

Risques bien plus élevés c/o les adultes!

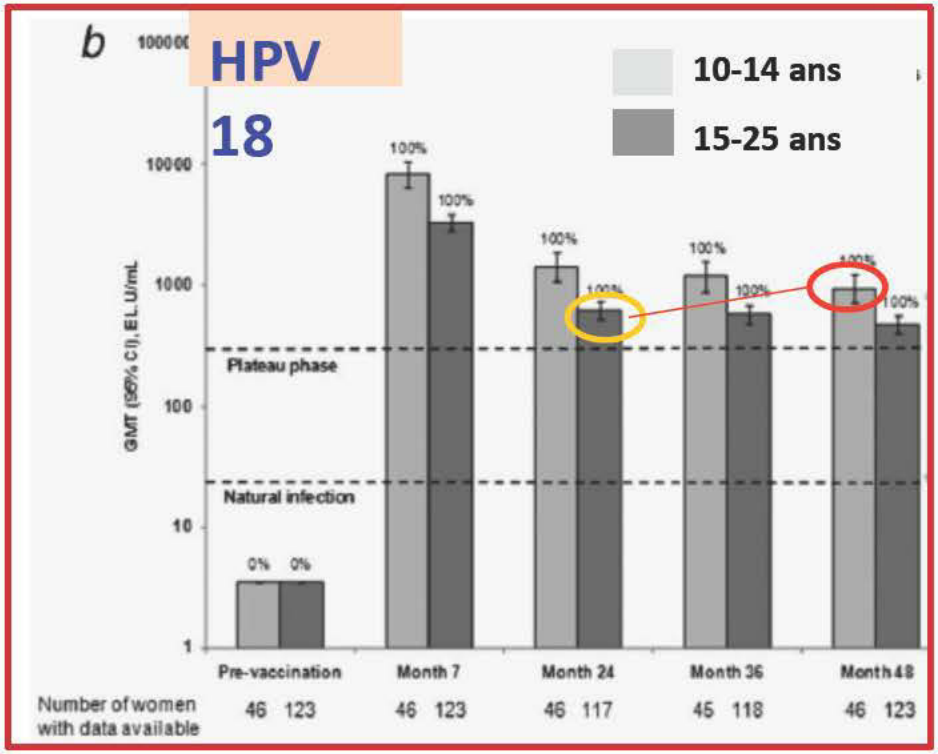
Siegrist CA et al, PIDJ Nov 2007

Meilleure immunogénicité

Réponse en anticorps chez les filles de 10-14 ans au moins 2 fois plus élevée que celle des femmes de 15-25 ans, après 2 ans



Séroconversion obtenue chez tous les sujets vis-à-vis des HPV 16 & 18 après la 3ème dose à M7



CA Siegrist

Human Vaccines 7:12, 1374-1386; December 2011; © 2011 Landes Bioscience

Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule

Results from a randomized study

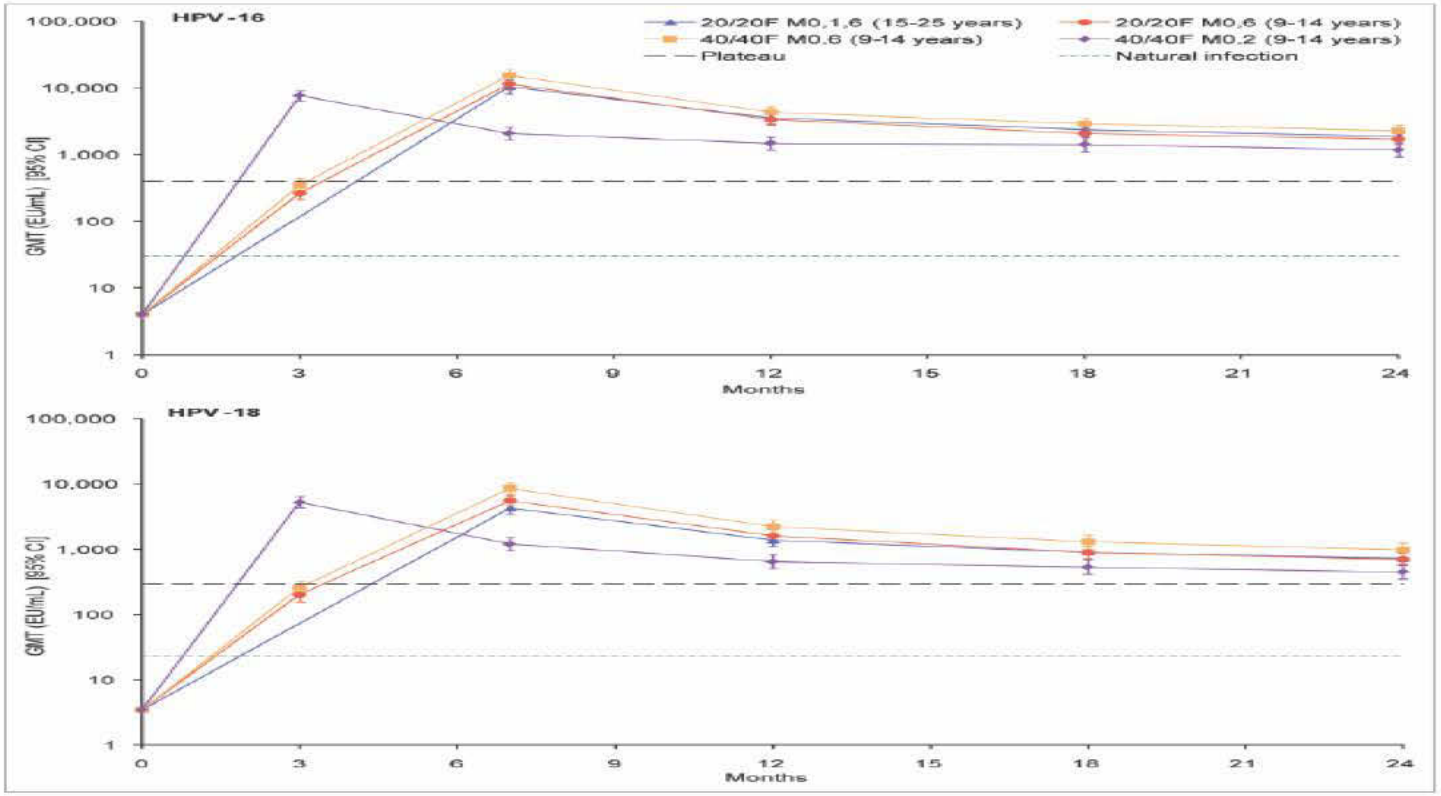


Figure 2. Kinetics of antibody responses against HPV-16 and HPV-18 (according to protocol immunogenicity cohort, initially seronegative subjects). CI, confidence interval; EU, ELISA unit; GMT, geometric mean titer. Natural infection, GMT in subjects who had cleared a natural infection (i.e., 29.8 [28.5 to 31.1] EU/mL for HPV-16 and 22.7 [21.7 to 23.7] EU/mL for HPV-18).[3] Plateau, GMT at the plateau level (Month 45–50) in a study in which sustained protection with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine was shown up to 6.4 y after first vaccination (i.e., 397.8 [344.7 to 459.1] EU/mL for HPV-16 and 297.3 [258.2 to 342.2] EU/mL for HPV-18).[2]

Human Vaccines 7:12, 1374-1386; December 2011; © 2011 Landes Bioscience

Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule

Results from a randomized study

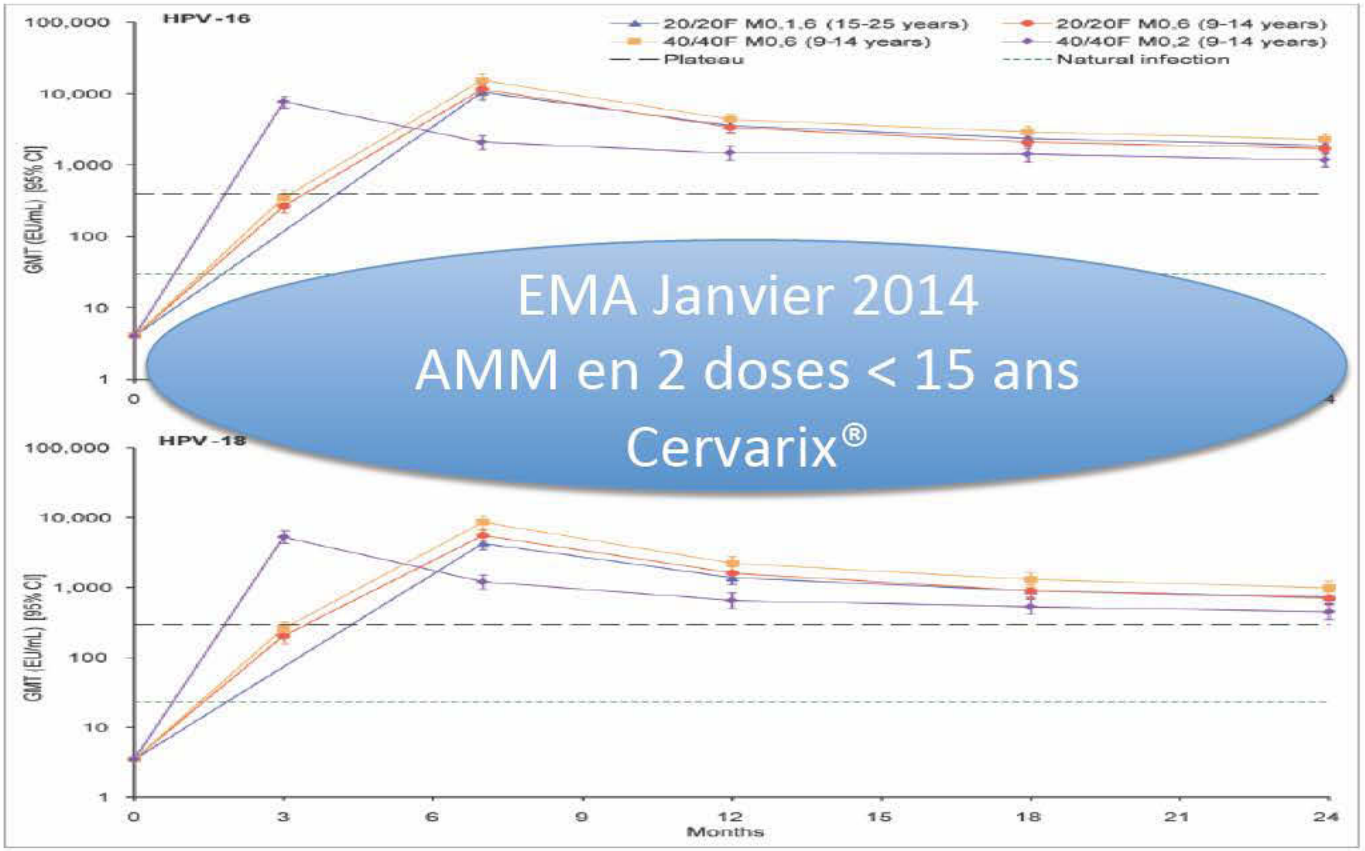


Figure 2. Kinetics of antibody responses against HPV-16 and HPV-18 (according to protocol immunogenicity cohort, initially seronegative subjects). CI, confidence interval; EU, ELISA unit; GMT, geometric mean titer. Natural infection, GMT in subjects who had cleared a natural infection (i.e., 29.8 [28.5 to 31.1] EU/mL for HPV-16 and 22.7 [21.7 to 23.7] EU/mL for HPV-18).[3] Plateau, GMT at the plateau level (Month 45–50) in a study in which sustained protection with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine was shown up to 6.4 y after first vaccination (i.e., 397.8 [344.7 to 459.1] EU/mL for HPV-16 and 297.3 [258.2 to 342.2] EU/mL for HPV-18).[2]

Immunogénicité de 2 doses de vaccin HPV

- Q-HPV (Gardasil®, Merck)
- Calendrier à 2 doses (0-6 mois) adopté par la Suisse et par 3 provinces canadiennes dès 2008
- Étude randomisée comparant la vaccination par Gardasil®
  - 2 doses à 0-6 mois à 9-13 ans (n=194)
  - 3 doses à 0-2-6 mois à 16-26 ans (n=203)

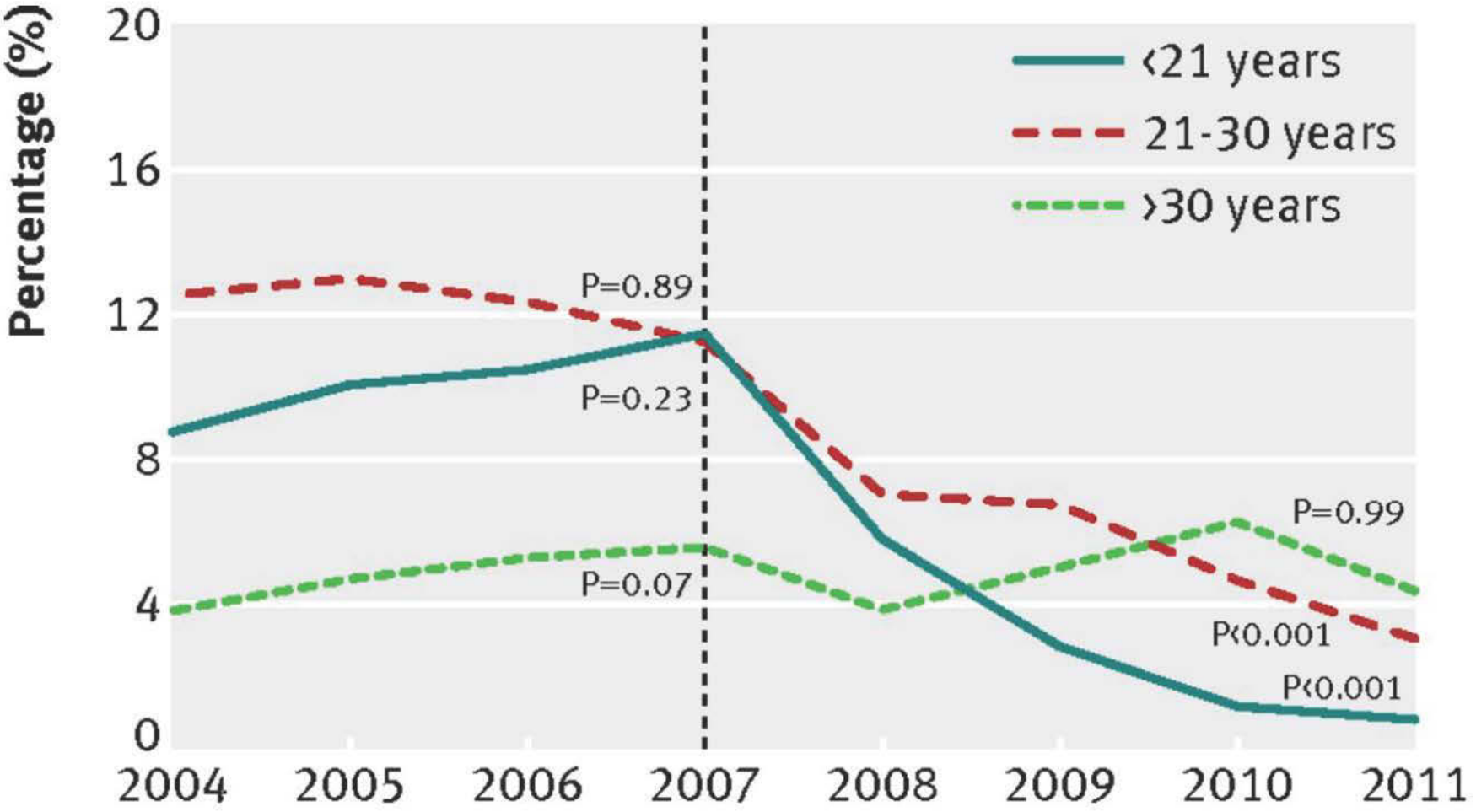
↔ anticorps anti-HPV "non-inférieurs" à 24 mois après 2 doses à l'adolescence comparés à 3 doses chez l'adulte

GMT ratios (24 mo)	2 adol. doses / 3x adult doses
HPV 16	**1.76** (1.4 – 2.22)
HPV 18	**1.46** (1.06 – 2.01)
HPV 6	**1.42** (1.14 – 1.76)
HPV 11	**1.40** (1.13 – 1.74)

(IPC 2010 P-690, Dobson S. et al)

InfoVac

Fig 1 Proportion of Australian born women diagnosed as having genital warts at first visit, by age group, 2004-11.



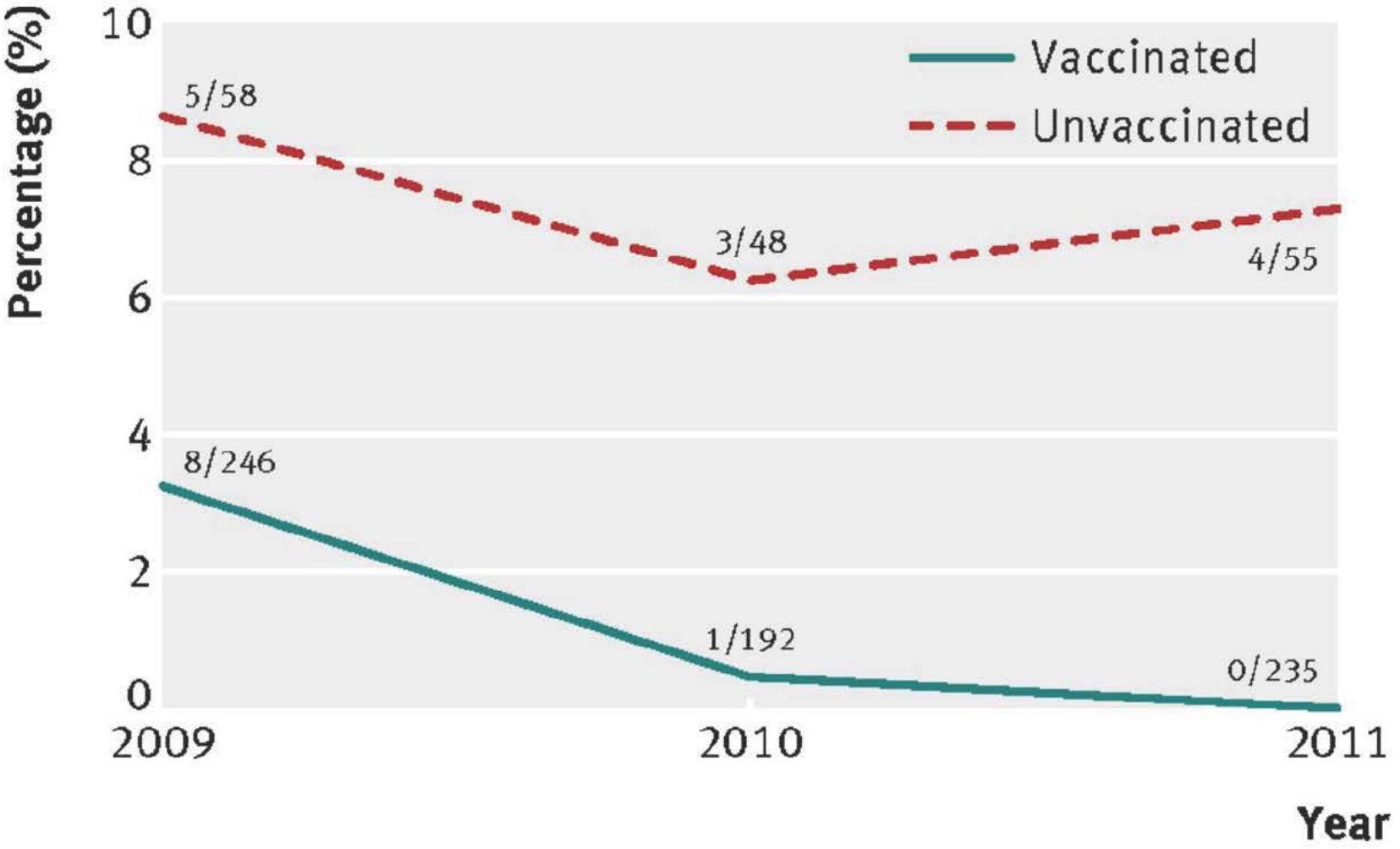
Ali H et al. BMJ 2013;346:bmj.f2032

©2013 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ

InfoVac

Fig 2 Proportion of Australian born women aged under 21 years diagnosed as having genital warts at first visit to Sydney and Melbourne Sexual Health Centres, by vaccination status, 2009-11.



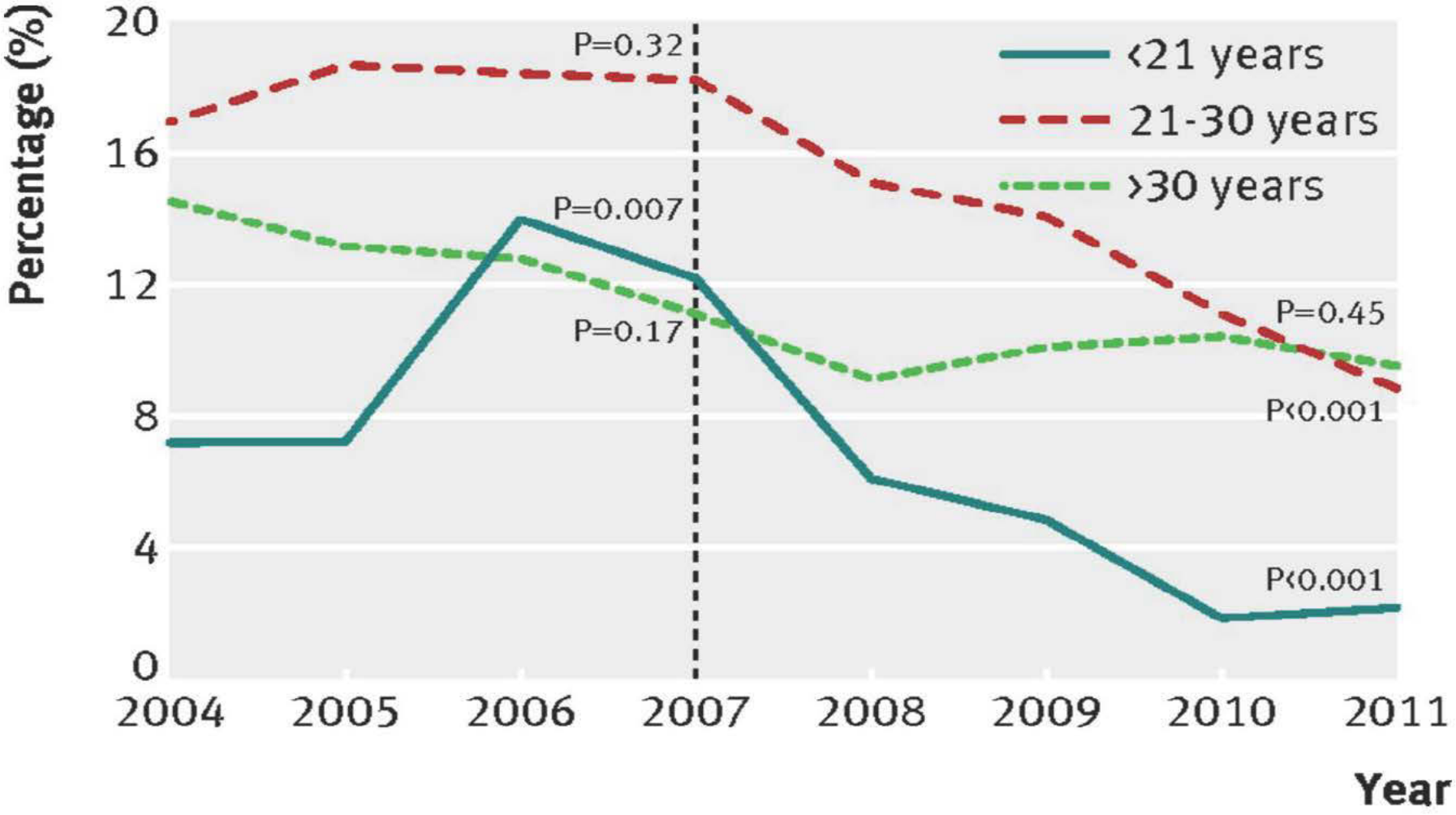
Ali H et al. BMJ 2013;346:bmj.f2032

©2013 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ

InfoVac

Fig 3 Proportion of Australian born heterosexual men diagnosed as having genital warts at first visit, by age group, 2004-11.



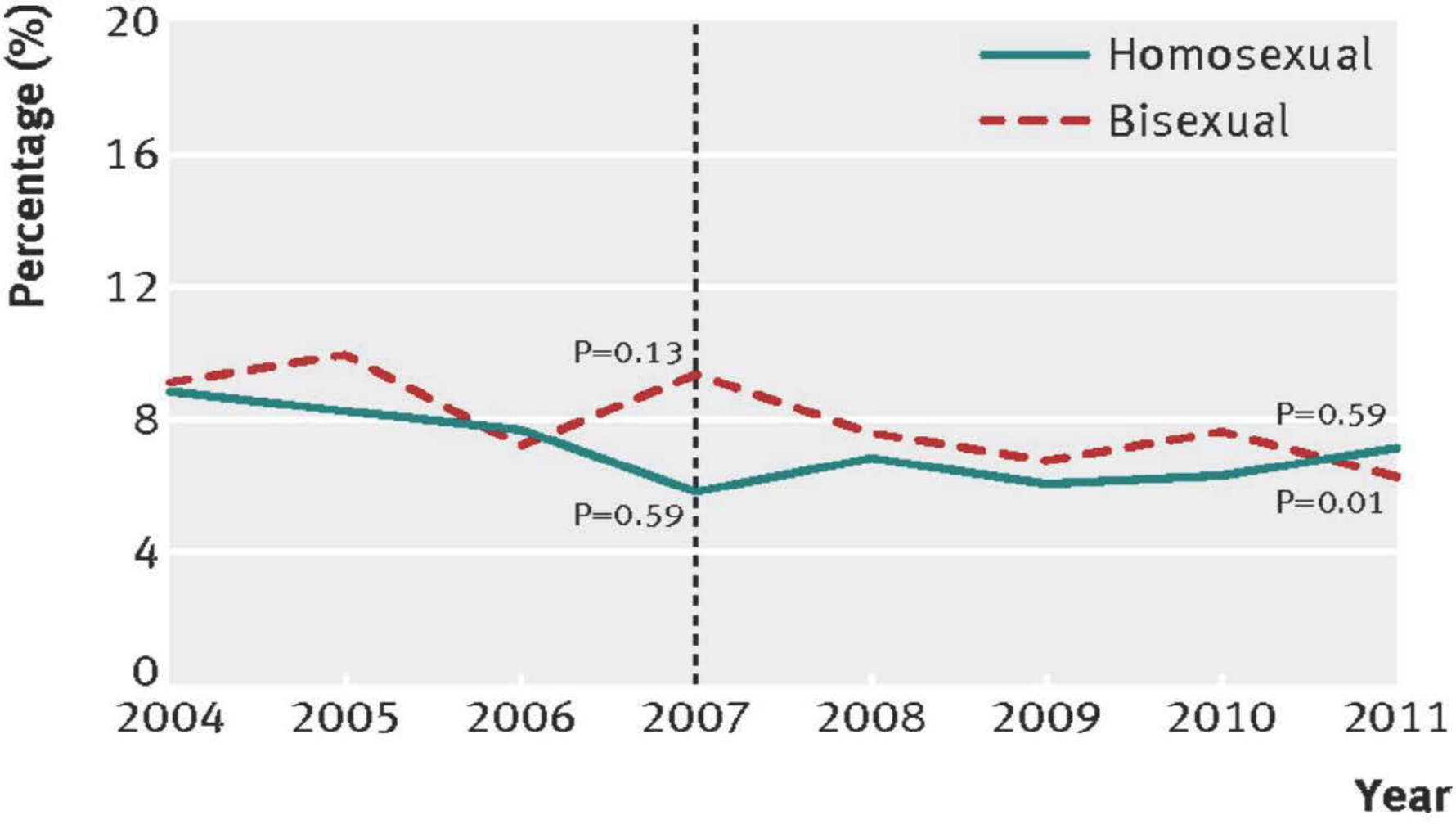
Ali H et al. BMJ 2013;346:bmj.f2032

©2013 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ

InfoVac

Fig 4 Proportion of Australian born homosexual and bisexual men diagnosed as having genital warts at first visit, 2004-11.



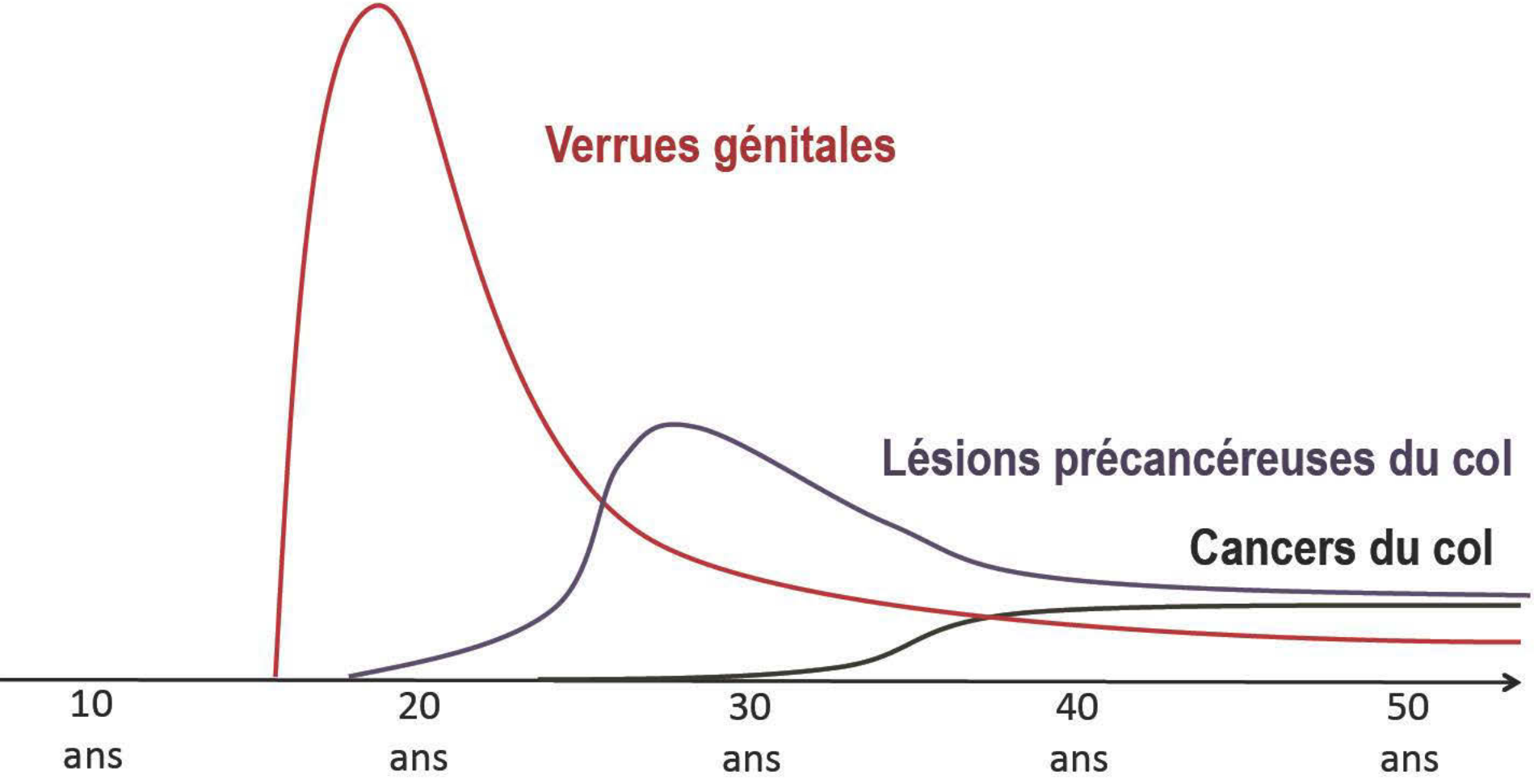
Ali H et al. BMJ 2013;346:bmj.f2032

©2013 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ

InfoVac

Manifestations cliniques de l'infection HPV



Diapo SP-MSD

Tolérance

- Les systèmes de vaccino-vigilance sont-ils capables de détecter des Réactions Secondaires rares mais graves
- Les vaccins HPV ont-ils augmenté l'incidence des maladies auto-immunes ? '

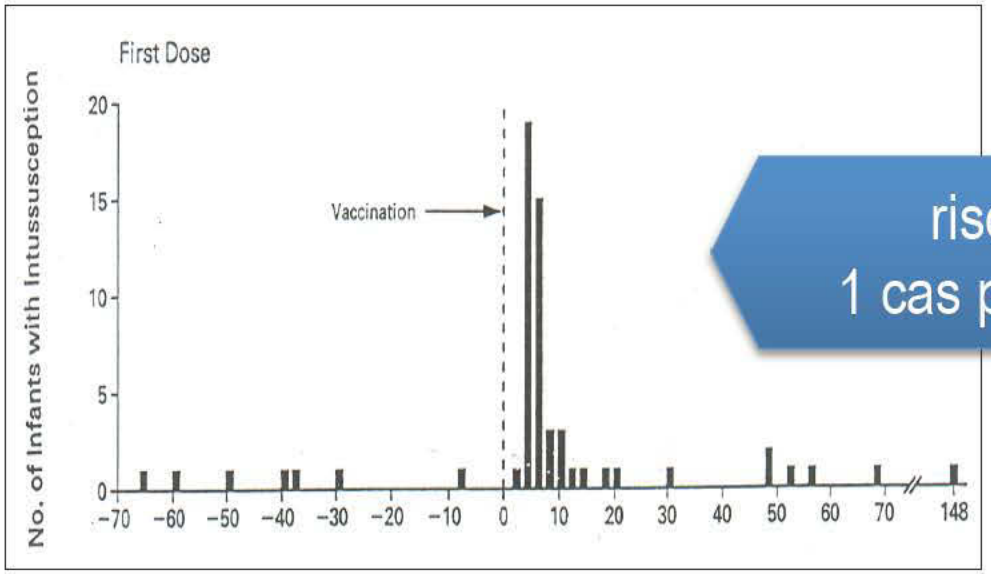
Dépistage d'une maladie exceptionnelle
L'exemple de la narcolepsie …

- **Trouble neurologique rare : 0.5 – 1 / 100'000**
- **Etudes observationnelles (cas-contrôles): ↑ incidence après vaccination par Pandemrix® chez:**
  - **les enfants en Finlande, Suède, Angleterre, France**
    - **Odds ratio variant entre 2 et 16** *(France: 6.5 (2.1-19-9))*
  - **les adultes en France, (et en Finlande ?)**
    - **Odds ratio 4.7 (1.6-13.9)** *(Dauvilliers Brain 2013)*
  - **Retour du risque à la ligne de base après 12 mois.**

Identification formelle d'un effet secondaire rare (5-10 / 100'000), isolé et inattendu !

Dépistage d'un regroupement des cas sans augmentation de l'incidence de la maladie : L'histoire du Rotashield®

- Études pré-AMM du Rotashield ®
  - 4000 patients
  - pas de mise en évidence du risque d'IIA
- En post-AMM mise en évidence du risque (VAERS)



risque attribuable au vaccin
1 cas pour 10 000 enfants vaccinés

SNIIRAM : suivi d'une cohorte de près de 2 millions de jeunes filles françaises

2007
Constitution de la cohorte

1,8 M de JF de 11 à 15 ans

Vaccinées	Non vaccinées
600 000 JF **vaccinées**	1 200 000 M JF ***non* vaccinées**
183 mises en ALD** (affection de longue durée) pour MAI**	920 mises en ALD** (affection de longue durée) pour MAI**
2,01/10 000 patients-année	2,09/10 000 patients-année

Données du **SNIIRAM** (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie)

HR* = 1,08 [0,91 -1,29]

*Hazard Ratio dans le modèle de Cox retenu avec ajustement sur l'âge et sur l'affiliation à la CMU complémentaire

**
ALD = Affection de Longue Durée
MAI = Maladie Auto-Immune

2011
Analyse intermédiare

Les taux d'incidence, toutes MAI confondues, **ne sont pas** significativement **différents entre vaccinées et non vaccinées**

Commission Nationale de Pharmacovigilance – Compte-rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f473a1c7[illegible].pdf

Diapo SP-MSD

Etude cas-témoin à partir du réseau français PGRx

Réseau de 113 centres spécialisés - 8 MAI (maladies auto-immunes) suivies

211 cas de MAI
(Filles âgées de 14 à 26 ans)

Appariement

875 témoins
(Filles âgées de 14 à 26 ans)

25 vaccinées
11,8%

192 vaccinées
21,9%

OR = 0,9 [0, 5 -1,5]*

* Odds ratio après ajustement sur l'âge, les antécédents de MAI, la région de naissance, la prise de contraceptifs oraux dans les deux années précédentes, le statut tabagique, la consommation d'alcool, les autres vaccinations et l'activité professionnelle.

Pas d'association entre la vaccination par Gardasil et la survenue de MAI - tout risque de MAI confondu

Grimaldi-Bensouda & al. Journal of Internal Medicine 2013

Diapo SP-MSD

Conclusions

- Le poids des infections à HPV est plus important que l'on estimait OUI !!!
- Il y a intérêt à vacciner « tôt » OUI !!!
- Les données d'efficacité sur le terrain sont en ligne avec les attentes (possiblement meilleures)

  → Effet de groupe OUI !!!
- La tolérance est bonne OUI !!!

Des questions ?

☞ infovac-france@wanadoo.fr