

Actualités vaccinales

Joël Gaudelus,
Emmanuel Grimprel

Samedi 13 octobre 2018

Obligations vaccinales

- 1 an déjà
- Des signes plus qu'encourageants
- 2 enquêtes médecins depuis l'obligation
 - AFPA: Survey Monkey: pédiatres, fevr 2018
 - InfoVac: pédiatres et généralistes, mai 2018
- Premiers résultats de couvertures vaccinales

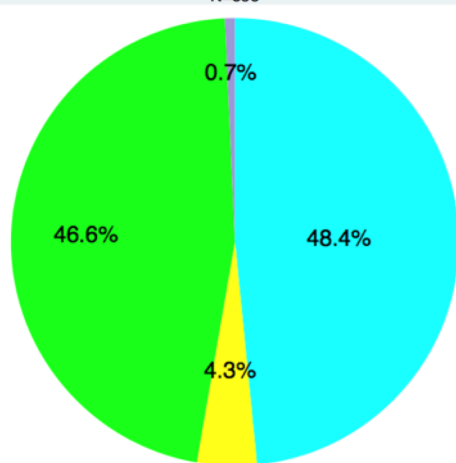
	AFPA	InfoVac
Type	Pédiatres libéraux	½ Pédiatres + ½ MG
Période	Février 2018	Mai 2018
Nombre de réponses	663 (27% des pediatres L)	691
Sexe Ratio	74,6% de femmes	74% de femmes
Age	40-60 ans: 52% > 50 ans: 63%	
Méthodologie	Survey Monkey Envoyés à 1460 ped de l'AFPA	Questionnaire en ligne à partir bulletin mensuel
Divers	62% sans sous spécialités 1,57% homéopathes	50% lib., 25% PMI, 19% Hosp. ou mixtes

Enquête INFOVAC (Avril-Mai 2018)

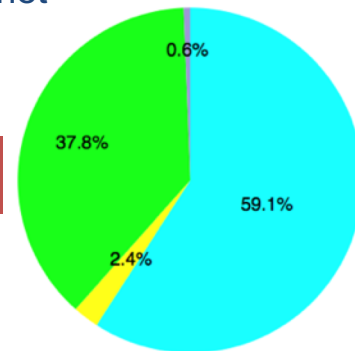
Remerciements : S. Bechet

Pensez-vous que l'obligation a ...

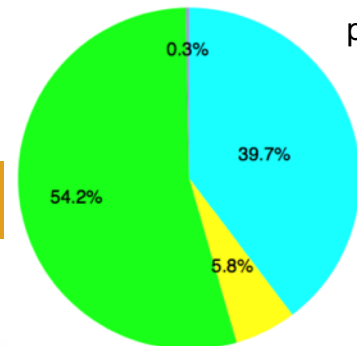
N=696



Pédiatres



Généralistes



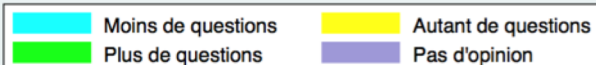
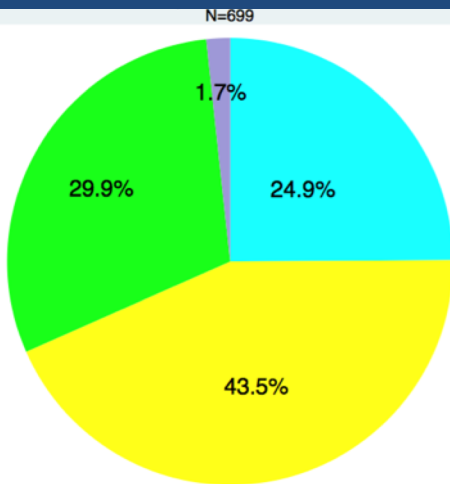
$p < 0.001$

Samea 13 octobre 2018

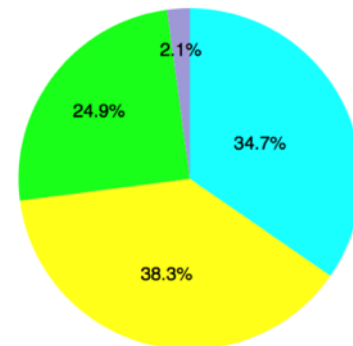
Enquête INFOVAC (Avril-Mai 2018)

Remerciements : S. Bechet

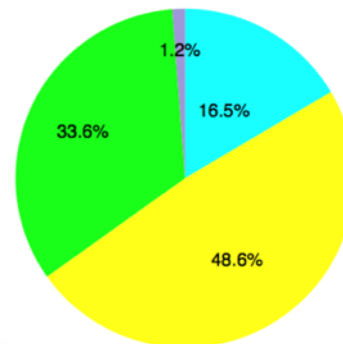
Les parents posent-ils ...



Pédiatres



Généralistes



$p < 0.001$

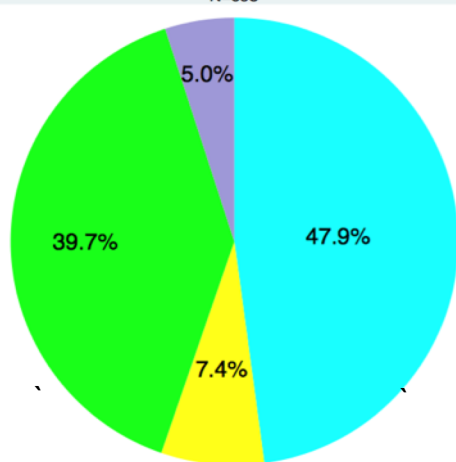
samedi 13 octobre 2018

Enquête INFOVAC (Avril-Mai 2018)

Remerciements : S. Bechet

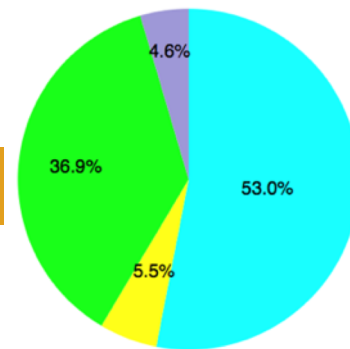
Les parents hésitants sont ...

N=698

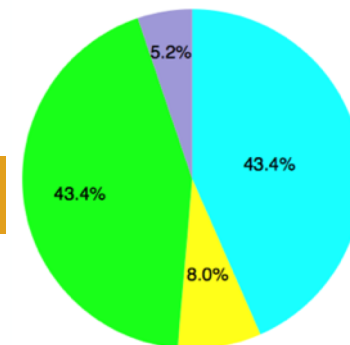


Plus facile à convaincre	Moins facile à convaincre
Pas de changement	Pas d'opinion

Pédiatres



Généralistes



p=0.09

Samedi 13 octobre 2018

Premières estimations des couvertures vaccinales 2018

- **Impact des vaccins en santé publique** → prendre en compte
 - Effets directs (protection individuelle)
 - Effets indirects
 - Protection collective
 - Effets collatéraux positifs inattendus
- **Se méfier d'évènements intercurrents**
 - Tendance séculaire
 - Autres interventions
- **Il en va de même pour l'obligation vaccinale**
 - Effets directs (obligation)
 - Effets indirects (effets d'entraînement, ↗ confiance dans la vaccination...)
 - Evènements intercurrents (médiatisation de l'épidémie rougeole, prises de position...)



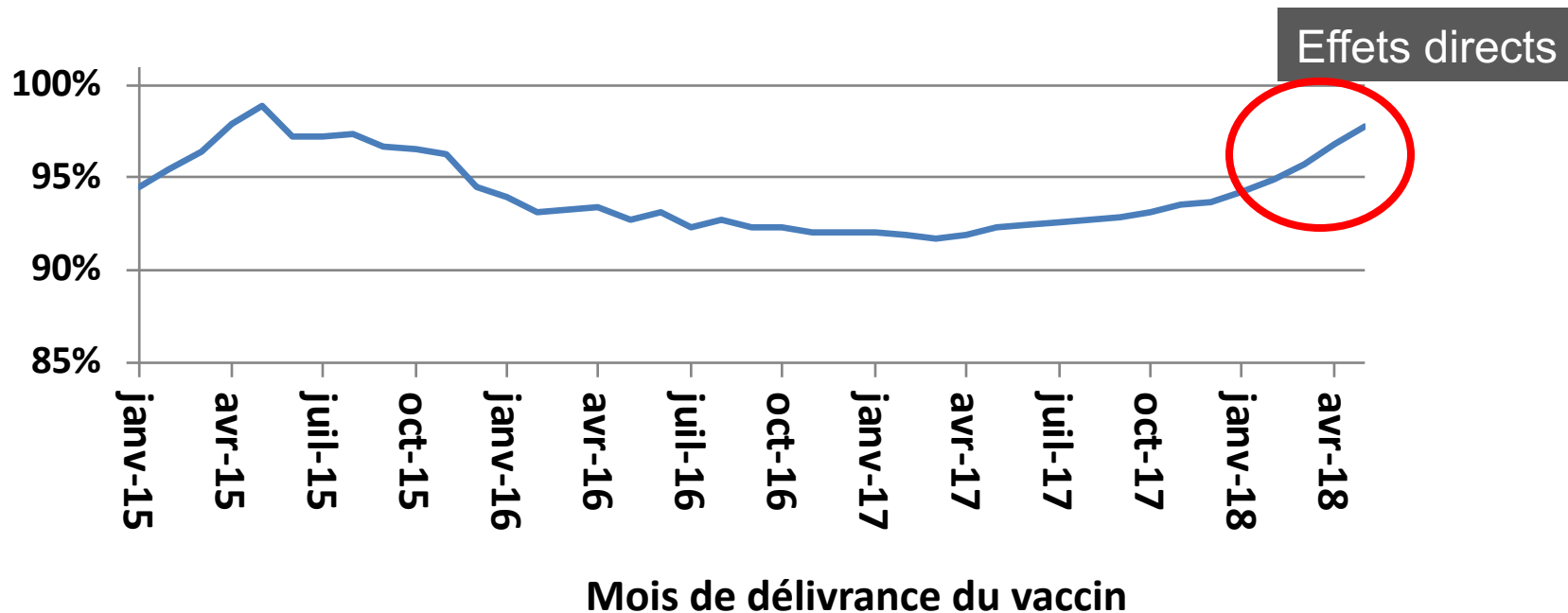
Samedi 13 octobre 2018

Premières estimations des couvertures vaccinales 2018

Rappel de la chronologie

- Impliqués dans l'obligation : Enfants nés à partir du **1^{er} Janvier** 2018
- 1^{er} hexavalent et de VPC : **> 1^{er} Mars**
- 2^{ème} hexavalent et de VPC : **> 1^{er} Mai**
- 1^{er} Vaccin MeningoC : **> 1^{er} juin**
- Date de l'évaluation: **Juin**

Proportion de vaccins hexavalents parmi ceux contenant les valences diphtérie, tétanos, polio et coqueluche 2015-2018 France entière



Courtoisie de Daniel Lévy-Bruhl

Samedi 13 octobre 2018



Premières estimations des couvertures vaccinales 2018

Effets indirects + autres facteurs (ex. épidémie de rougeole)

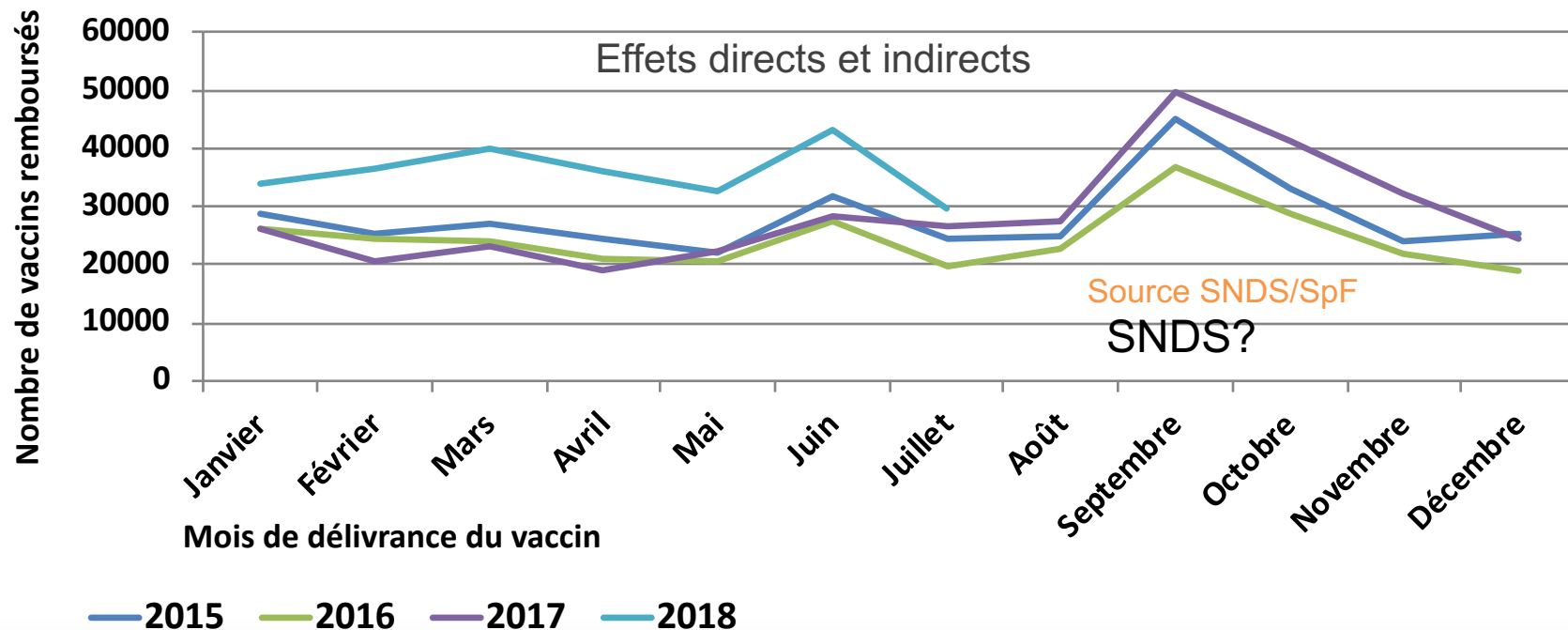
	Janvier-mai 2017	Janvier-mai 2018	Gain couverture
ROR 1 à 14 mois	72,4 %	75,0 %	+ 2,6 %
Men C à 14 mois	56,8 %	62,4 %	+ 5,6 %
	Au 31/12/2017	Au 31/05/2018	Gain couverture
Men C 2-5 ans	70,8 %	72,2 %	+ 1,4 %
HPV 11-14 ans 1d	16,1 %	19,6 %	+ 3,5 %
2d	8,9 %	11,6 %	+ 2,7 %

Courtoisie de *Daniel Lévy-Bruhl*

Samedi 13 octobre 2018



Nombre de vaccins contre le méningocoque C remboursés entre 2 et 24 ans, par mois, France entière, 2015-18

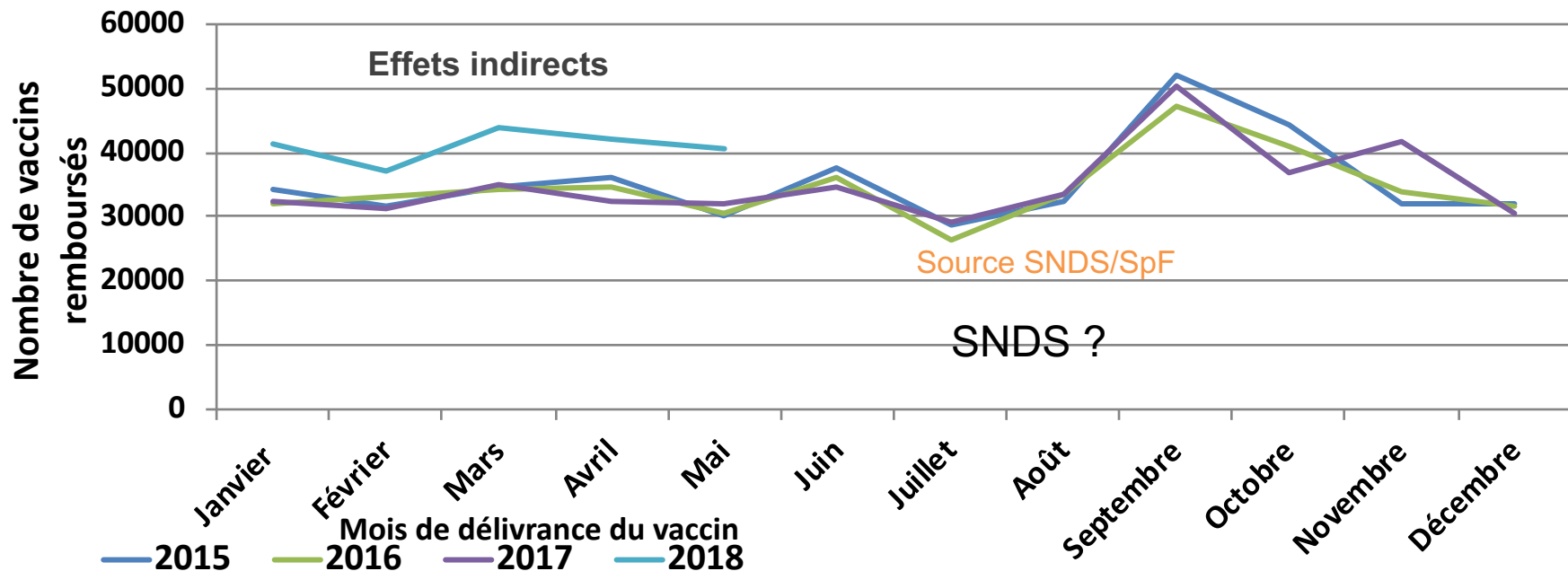


Courtoisie de Daniel Lévy-Bruhl

Samedi 13 octobre 2018



Nombre de vaccins HPV remboursés par mois, France, 2015-18



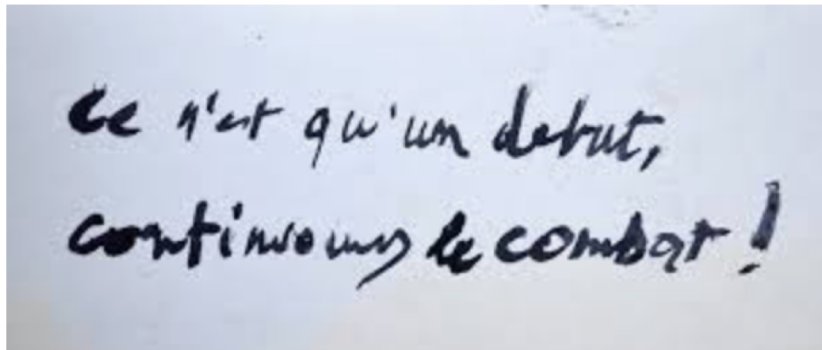
Courtoisie de Daniel Lévy-Bruhl

Samedi 13 octobre 2018

Résultats plus qu'encourageants

- Tous les voyants sont au vert (clair)
- Effets directs et indirects : ce qui était souhaité par les autorités de santé...

Rétablir la confiance

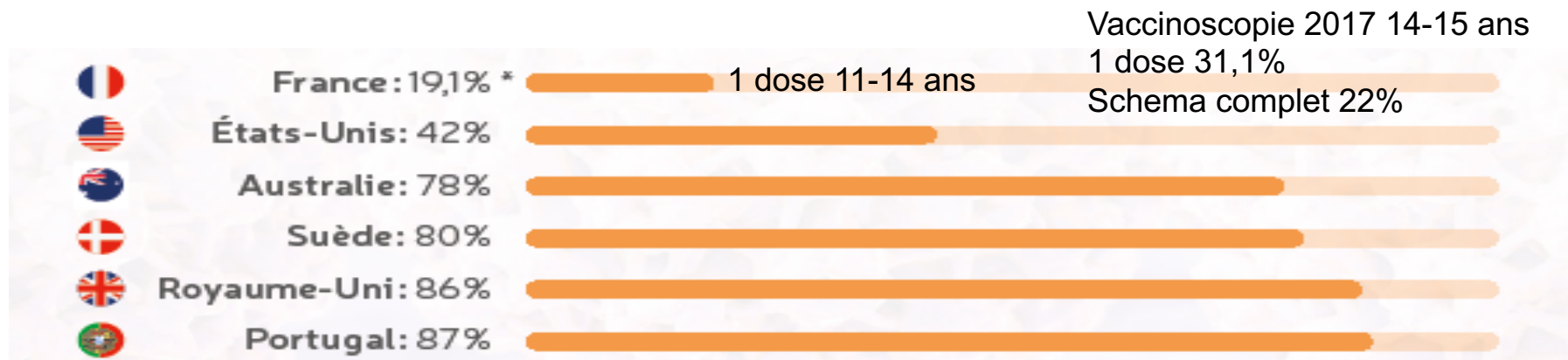


Samedi 13 octobre 2018

Remboursement du Gardasil 9[®]

- **Enfin !!!**
 - > 3 ans l'AMM
 - > 2 ans dans certains pays
 - 20 pays...40.000.000 de doses
- **Véritable espoir de relance de cette vaccination**

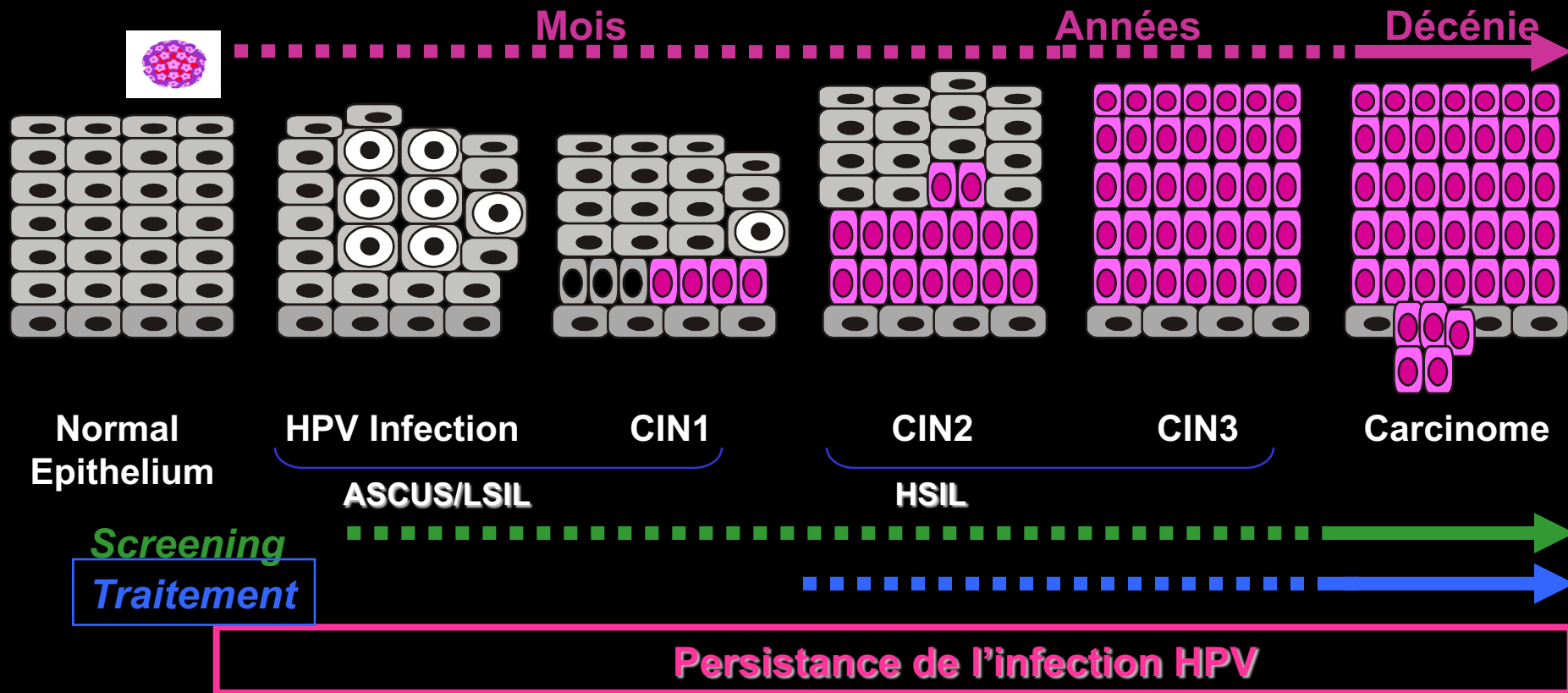
Couvertures vaccinales en Janvier 2018



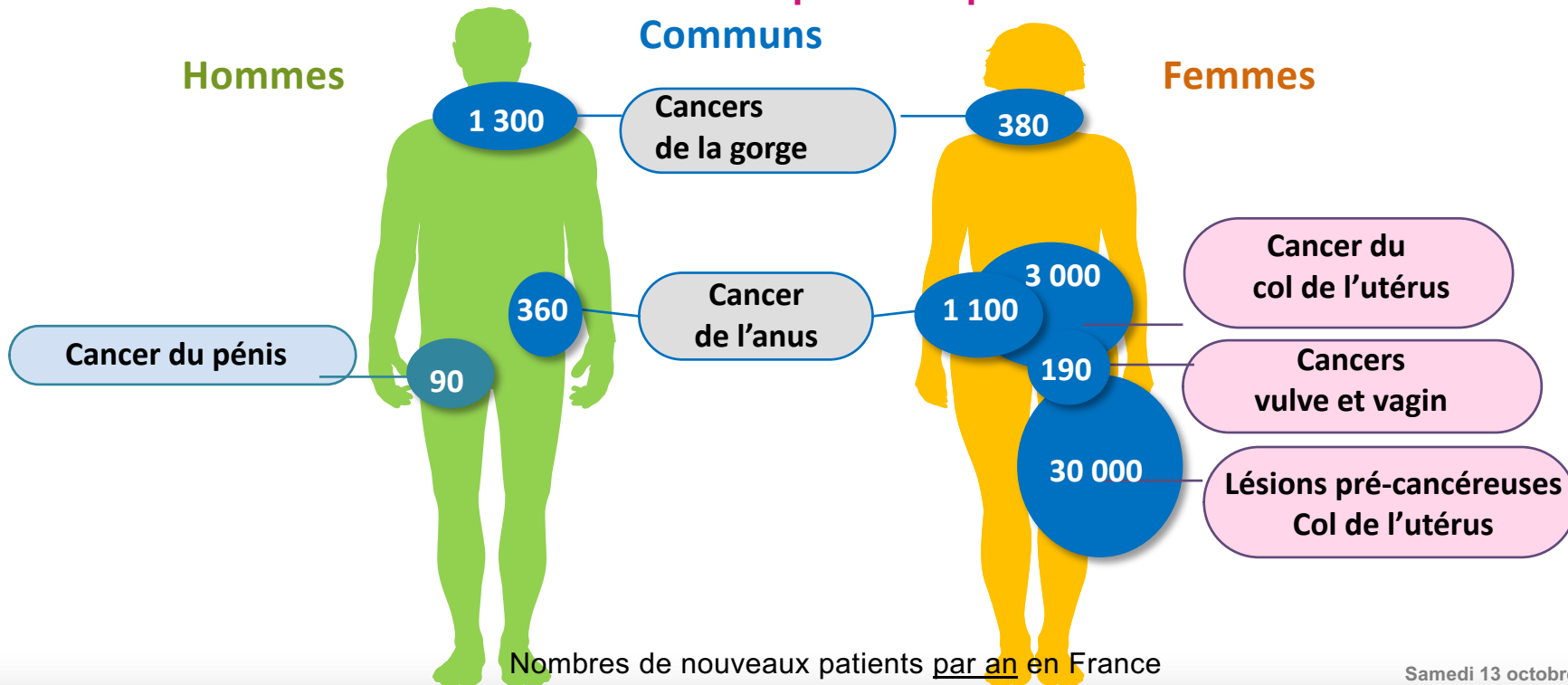
* Au 31 décembre 2016 (1)

Samedi 13 octobre 2018

Progression vers le cancer du col



Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers liés à HPV en France ~ 6000
Prévention hautement probable par HPV 9 ~ 5000



Samedi 13 octobre 2018



Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

- **Revue systématique et méta-analyse** : essais cliniques des vaccins HPV (bivalent et quadrivalent) – efficacité et tolérance
- **Niveau de preuve** des études évaluées : méthodologies **Cochrane** et **GRADE**

Etudes cliniques

- **26 essais** contrôlés randomisés inclus, portant sur **73 428 femmes**
⇒ La vaccination HPV **réduit significativement et de façon certaine les lésions pré-cancéreuses du col**, particulièrement lorsqu'elle est administrée chez des femmes jeunes

Réduction du risque de *CIN2+* lié aux types vaccinaux :
164 pour 10 000 vs 2 pour 10 000 (groupe contrôle vs vacciné)

⇒ La **vaccination HPV est sûre** : Risque d'EI sévères similaire entre groupes vaccinés et contrôles

Samedi 13 octobre 2018

Efficacité en vie réelle du vaccin HPV 6/11/16/18 sur la prévalence des types HPV 6/11/16/18¹

Janvier 2018

Après 6 ans de disponibilité du vaccin



86%^{1,2}
(95% CI; 71-93)



Réduction de la prévalence chez les femmes avec un schéma vaccinal complet vs les non-vaccinées de 18 à 24 ans (3 doses de vaccin HPV 6/11/16/18)



89%^{1,3}
(95% CI; 76-95)



Réduction de la prévalence chez les femmes parmi les vaccinées vs les non vaccinées de 14 à 24 ans (1 dose ou plus du vaccin HPV 6/11/16/18)

1. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz M, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–527.
2. Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study, *Lancet*, 2014.
3. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(3):1–9.

Samedi 13 octobre 2018

Efficacité en vie réelle du vaccin HPV 6/11/16/18 contre les anomalies cervicales de hauts grades¹⁻³

Janvier 2018

**46%**

(95% CI; 33%-57%)



Réduction des CIN2/3+ chez les femmes avec un schéma vaccinal complet vs les femmes non vaccinées de 11 à 27 ans.¹
(3 doses de vaccin HPV 6/11/16/18)

**73%**

(95% CI; 33%-90%)



Réduction des CIN2/3+ parmi les femmes vaccinées vs. les non vaccinées dans la cohorte de naissance 1993 to 1994 (18-19 ans en 2006-2012 pour ≥ 1 dose de vaccin HPV 6/11/16/18)²

**75%**

(95% CI; 65%-82%)



Réduction des CIN2+ parmi les femmes vaccinées (avant 17 ans avec 3 doses du vaccin HPV 6/11/16/18) vs. les non vaccinées avec une initiation de la vaccination faite avant 17 ans.³

^aVaccinated compared to unvaccinated women; calculated as $(1 - \text{incidence rate ratios, odds ratio, or hazard ratio}) \times 100$.

CIN2/3+=cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 or worse.

1. Crowe E et al. *BMJ*. 2014;348:g1458. 2. Baldur-Felskov B et al. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:djt460. 3. Herweijer E et al. *Int J Cancer*. 2016;138:2867–2874.

1^{ers} résultats d'efficacité des vaccins sur les cancers HPV-induits

- **Fin 2017, conclusion d'une étude longitudinale**
 - Suivi à long terme d'études cliniques des vaccins bivalents & quadrivalents à partir des données du registre finlandais
 - 9 529 jeunes filles vaccinées entre 14 et 19 ans et 17 838 jeunes filles non vaccinées contre les HPV
- **Résultats**
 - 10 cancers liés à HPV dans le groupe non-vacciné versus 0 dans le groupe vacciné
 - Efficacité clinique des vaccins HPV en prévention de cancers liés à HPV : 100% [95% CI:16-100]
 - Pas de différence d'incidence entre vaccinées et non-vaccinées pour les cancers « non HPV-induits »



- Avec plus **de 10 ans recul** d'utilisation & plus **de 270 millions de doses distribuées** dans le monde
 - La vaccination anti-HPV est considérée comme « extrêmement » sûre par le GACVS, qui a examiné l'ensemble des données de tolérance
 - Aucune association entre la vaccination HPV et des maladies auto-immunes n'a été démontrée
 - *SGB : résultats de la littérature discordants. Les nouveaux résultats disponibles (UK, US) permettent d'exclure un risque de plus de 1 cas par million de doses*
 - Le comité n'a relevé aucun élément en faveur d'une possible association causale entre vaccination HPV et Syndrome douloureux régional complexe, Syndrome de Tachycardie posturale orthostatique (STPO), insuffisance ovarienne ou risque thrombo-embolique

Composition des vaccins HPV

VACCIN QUADRIVALENT¹

AAHS
0,225
mg*

6

20 µg

11

40 µg

16

40 µg

18

20 µg

VACCIN BIVALENT²

AS04
0,5mg*

16

20 µg

18

20 µg

VACCIN NONAVALENT³

AAHS
0,5mg*

6

30 µg

11

40 µg

16

60 µg

18

40 µg

31

20 µg

33

20 µg

45

20 µg

52

20 µg

58

20 µg

Non inférieure (équivalente)
sur les 4 valences communes
Efficacité sur 5 types de HPV
additionnels

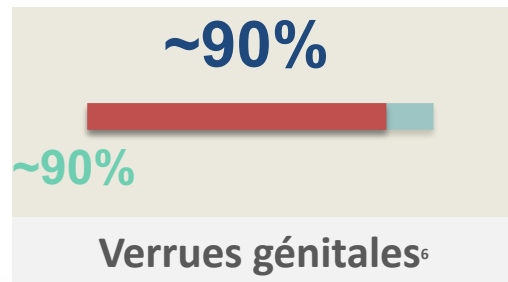
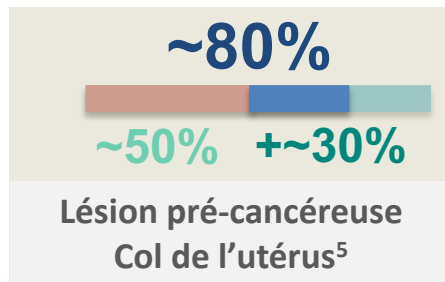
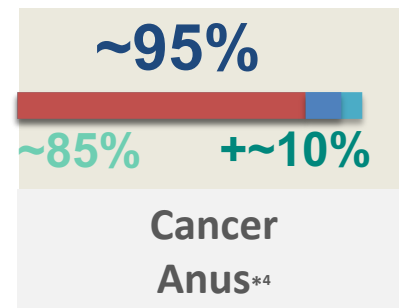
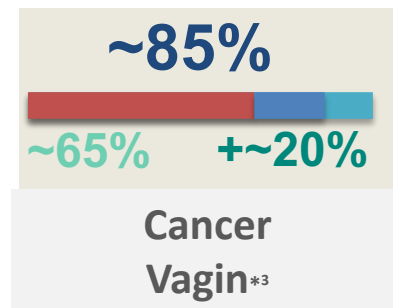
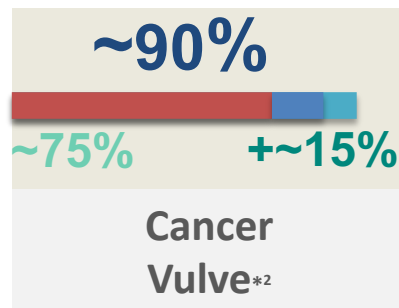
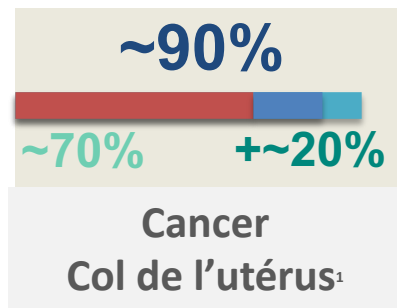
Efficacité du vaccin nonavalent

	Vaccin 9valent	Vaccin 4valent	Efficacité (IC 95%)
	Cas/n	Cas/n	
Lésions pré-cancéreuses col de l'utérus, vulve, vagin	1 / 6 016	38 / 6 017	97.4% (85.0, 99.9)
Lésions pré-cancéreuses col de l'utérus	0 / 5 949	7 / 5 943	100% (39.4, 100)

A ce jour, ***un recul*** sur l'efficacité clinique
maintenue jusqu'à ~8 ans

- Population *per protocole* - Suivi médian : **43 mois** après la 3^{ème} dose
- RCP Gardasil 9
- JF 16-26 ans

La majorité des lésions et cancers anaux-génitaux causés par les HPV sont dus à 9 types



-  Dus aux HPV 6, 11, 16, et 18
-  Cas additionnels dus aux types HPV 31, 33, 45, 52, et 58

Samedi 13 octobre 2018

Que fait-on pour ?

- **Les garçons**
- **Les patientes ayant reçu un schéma complet avec un g2 ou un g4**
- **Les patientes ayant reçu une dose de g4**

- Immunogénicité
- Efficacité sur AIN2/3
- Chez les homosexuels M

1 & 2 ... pas de recommandation de vaccination en France
L'analyse medico- économique prime
Mais 3....

Les patientes ayant reçu une dose de g4

Recommandations officielles
un schéma commencé avec HPV4 ou HPV2
doit être poursuivi avec le même vaccin

- **Arguments pour:**

- Pas d'étude spécifique HPV4-HPV9 ou HPV2-HPV9
- Coût : 20 € de plus...

- **Arguments contre**

- Même « composition » du vaccin
- Immunogénicité équivalente (<11, >18)
- Tolérance comparable
- 1 dose protectrice ? ...de toute façon si la reco est élargie, elles auront reçu la première «bonne» dose

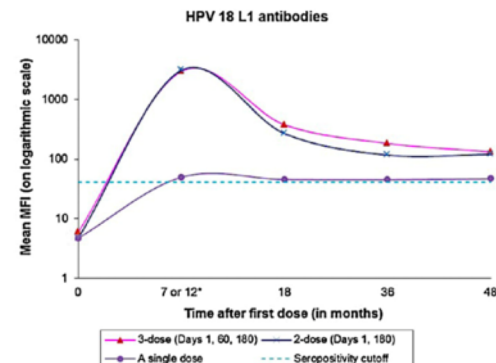
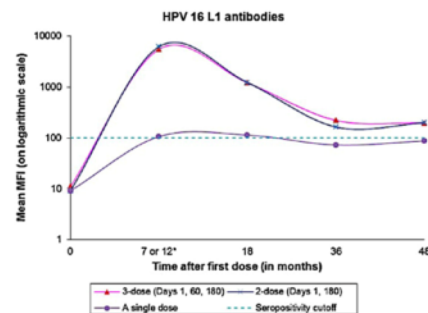
Une seule dose est-elle protectrice ?



Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study

Rengaswamy Sankaranarayanan ^{a,*}, Smita Joshi ^b, Richard Muwonge ^a, Pulikottil Okkuru Esmy ^c

Nb de doses	Nb cas / nb ptes	Incidence et IC 95%
0	92/1180	6.2 (5-7.7)
3	11/1180	0.9 (0.5-1.7)
2	11/1179	0.9 (0.5-1.7)
1	30/1823	1.6 (1.1-2.3)



Samedi 13 octobre 2018

The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study

2016: CV 3 doses filles 78,6%;garçons 72,9%

Michaela T Hall, Kate T Simms, Jie-Bin Lew, Megan A Smith, Julia ML Brotherton, Marion Saville, Ian H Frazer, Karen Canfell

Findings We estimate that in Australia, the age-standardised annual incidence of cervical cancer will decrease to fewer than six new cases per 100 000 women by 2020 (range 2018–22), and to fewer than four new cases per 100 000 women by 2028 (2021–35). The precise year of attaining these rates is dependent on the population used for age-standardisation, HPV screening behaviour and test characteristics, the incremental effects of vaccination of men on herd immunity in women, and assumptions about the future frequency of benign hysterectomies. By 2066 (2054–77), the annual incidence of cervical cancer will decrease and remain at fewer than one case per 100 000 women if screening for HPV every 5 years continues for cohorts who have been offered the nonavalent vaccine, or fewer than three cases per 100 000 women if these cohorts are not screened. Cervical cancer mortality is estimated to decrease to less than an age-standardised annual rate of one death per 100 000 women by 2034 (2025–47), even if future screening is only offered to older cohorts that were not offered the nonavalent vaccine.

Interpretation If high-coverage vaccination and screening is maintained, at an elimination threshold of four new cases per 100 000 women annually, cervical cancer could be considered to be eliminated as a public health problem in Australia within the next 20 years. However, screening and vaccination initiatives would need to be maintained thereafter to maintain very low cervical cancer incidence and mortality rates.

Lancet public health 2 octobre 2018

Samedi 13 octobre 2018