

# Actualités vaccinales



**Rougeole**  
**Coqueluche**  
**Papillomavirus**

**J.Gaudelus**

**Hopitaux Universitaires Paris Seine Saint Denis**

**service de Pediatrie**

**hopital Jean Verdier**

**93140 Bondy**

**Université Paris XIII**

Tours 27 septembre 2019

# Liens d'intérêt

# J.Gaudelus

**Consultant** et /ou **EPU** et / ou participation à des **réunions**  
ou des **études** pouvant être rémunéré(es)

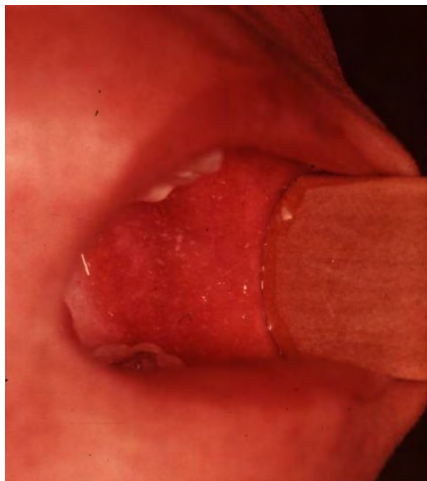
**Invitation à des congrès** : ESPID, ICAAC, IDSA, SFP



**Astrazeneca**

# L'épidémie de Rougeole en France

## Comment en est-on arrivé là ?



# Transmission de la rougeole

- Maladie **hautement contagieuse** se transmet de personne à personne(  **$R_0 = 15$  à  $20$**  )

**Un seul virus, réservoir humain (primates)**

- **Contagiosité = malades**

Les porteurs sains ne sont pas connus

Les malades sont contagieux **par voie aerienn**  
**contamination directe:**

**gouttelettes** infectées au moment de la toux (**de 1 à 10  $\mu\text{g}$** )

plusieurs heures avant de toucher le sol)

contagiosité sur une plus grande distance,VAI

**contamination Indirecte** possible

**Taux d'attaque : 90%** ( varicelle : 60%, oreillons : 31%)

**Plus une maladie est contagieuse plus la CV nécessaire à son élimination est élevée : ROUGEOLE 95% et 2 doses**

# ROUGEOLE

## Epidémiologie

### **Avant vaccination**

Epidémie tous les 2 ou 3 ans

Fin de l'hiver, début du printemps

Enfants 5 à 9 ans +++

Plus de 95 % des cas avant 15 ans

Risque décès avant 1 an

chez l'adulte

La maladie est immunisante ... à vie

# ROUGEOLE

**Le vaccin (virus vivant) est bien toléré**

**Efficacité vaccinale 90 à 95 %**

**Il Faut 2 doses**

**La deuxième dose est un rattrapage**

**Niveau d'immunité de groupe requis  
pour interrompre la circulation du virus  $\approx 95\%$**

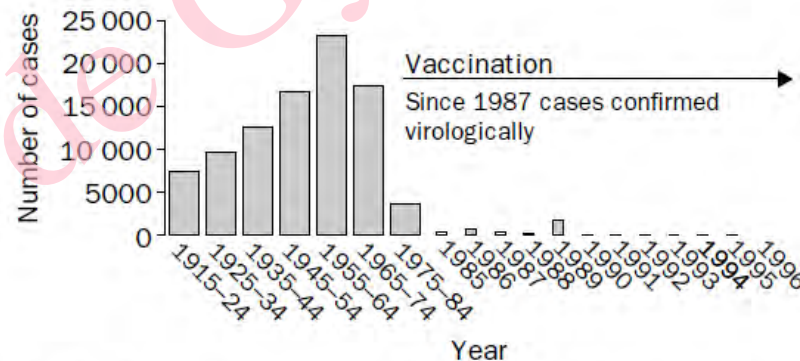


# No measles in Finland

Heikki Peltola, Irja Davidkin, Martti Valle, Mikko Paunio,  
Tapani Hovi, Olli P Heinonen, Pauli Leinikki

Lancet 1997;350,1364-65

In 1994 we reported the elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland.<sup>1</sup> Only one live-virus vaccine (MMR<sub>11</sub> by Merck, Sharp, and Dohme, USA), administered voluntarily and free of charge by public-health nurses at age 14–18 months and 6 years, was used. **Vaccination coverage exceeds 95%.** All cases have been confirmed serologically since 1987.<sup>1</sup> Earlier, when measles was widespread, notification was based on clinical diagnosis, and the role of diseases mimicking measles was minor. About 2000 suspected cases are tested annually. A case is confirmed by IgM antibody test, fourfold or greater rise in IgG antibodies, or enzyme immunoassay. Because of the small number of cases recently, detailed clinical and laboratory data have been obtained from all cases.



## Confined cases of measles in Finland 1915–96

A two-dose vaccination programme was launched in 1982. Apart from an outbreak soon after the start of vaccination, the numbers have declined until 1996, when no cases were detected. The cases reported in 1915–74 represent the average of the decade.

# **ROUGEOLE EN FRANCE**

**1983 Introduction du vaccin**

**Niveau de CV entre 80 et 85 % après 1987**

**Stratégie à 2 doses : 1996**

**Baisse de la circulation du virus**

**Proportion importante de cas non protégés car**

**Non vaccinés**

**Et ne rencontrant pas le virus**

**L'accumulation de ces cas  
est une bombe à retardement**

**Déplacement de l'âge de la Rougeole**

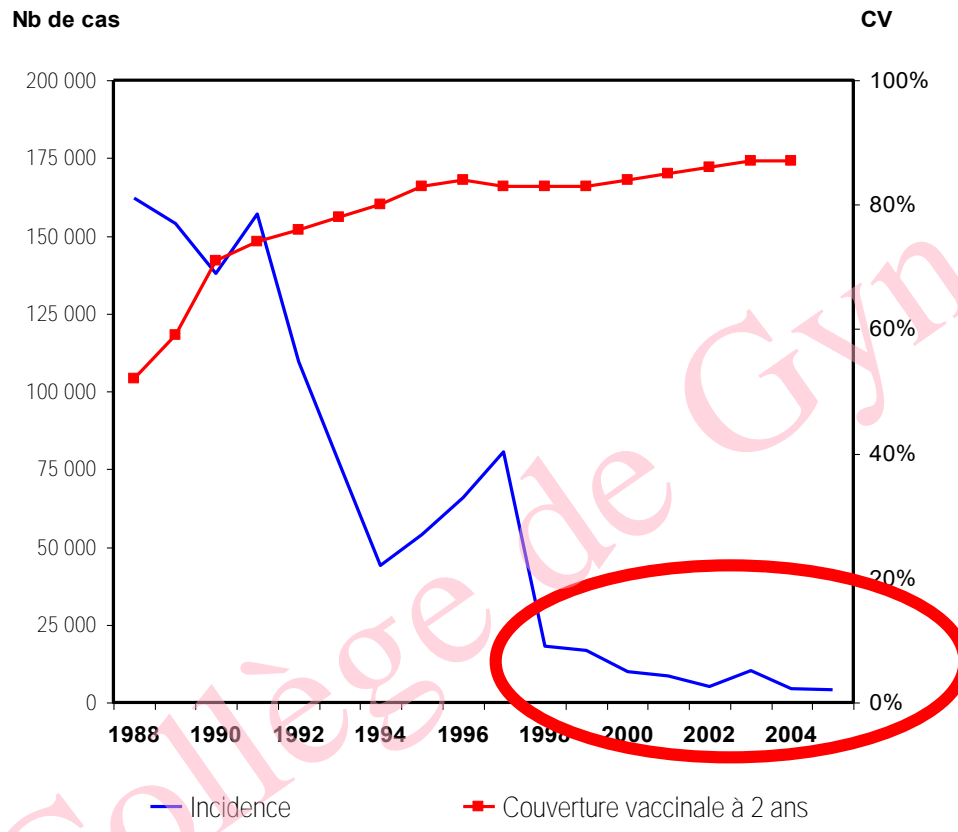


# Vaccination Rougeole En France

- **Cohorte: 750000**
- **Vaccinés: 615000 (82%)**
- **Non vaccinés :135000**
- **Vaccinés non protégés : 30000 (5%)**

**Nourrissons non protégés:165000 /an**

# Evolution de l'incidence de la rougeole et de la couverture vaccinale à 24 mois, 1988-2005



**CV à 24 mois pour 1 dose : 87 % en 2005 (CS, Drees), estimée autour de 90 % en 2008 (InVS)**

Source : Réseau Sentinelles, DREES, InVS

# Déclaration obligatoire de la rougeole et mesures préventives autour d'un cas (Circulaire DGS juillet 2005)

Déclarants (cliniciens, biologistes)

Critères cliniques

- Fièvre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
- Eruption maculo-papuleuse
- Conjonctivite, coryza, toux et/ou Koplik

Confirmation biologique

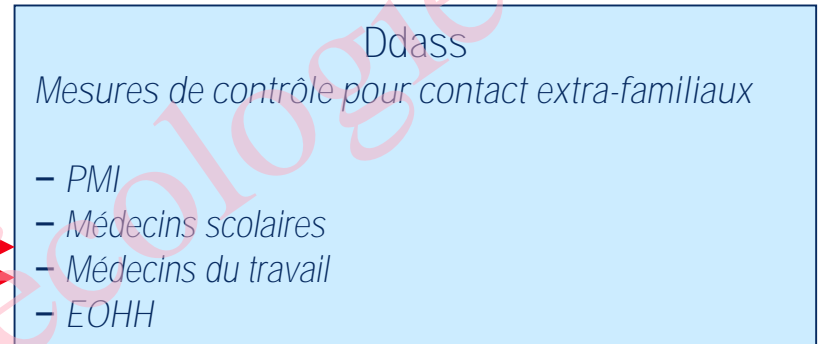
- IgM spécifiques dans sérum ou salive
- Séroconversion ou  $\uparrow$  des IgG sériques
- Détection du virus par PCR ou culture+



CNR

IgM salivaires, PCR  
Génotypage

Signalement  
Fiche de DO



Fiche de DO

Ddass-Cire  
Investigation des cas groupés

InVS

OMS-Europe

Euvac.net

# Les premières données de la DO

Tableau 1 Notification des cas de rougeole confirmés biologiquement par groupes d'âges, France, juillet 2005-juin 2007

*Table 1 Notification of laboratory-confirmed measles cases by age group, France, July 2005-June 2007*

	Cas signalés	Cas testés* n (%)	Cas confirmés n (%)
< 1 an	20	12 (60)	1 (8)
1-4 ans	60	43 (73)	9 (21)
5-9 ans	16	8 (50)	1 (12)
10-19 ans	11	9 (82)	7 (78)
20-29 ans	15	13 (87)	10 (77)
30 ans et plus	12	12 (100)	11 (92)
Total	134	97 (73)	39 (40)

\* 1 cas avec recherche d'IgM en post-vaccination a été exclu

Nombre de cas déclarés à l'InVS:

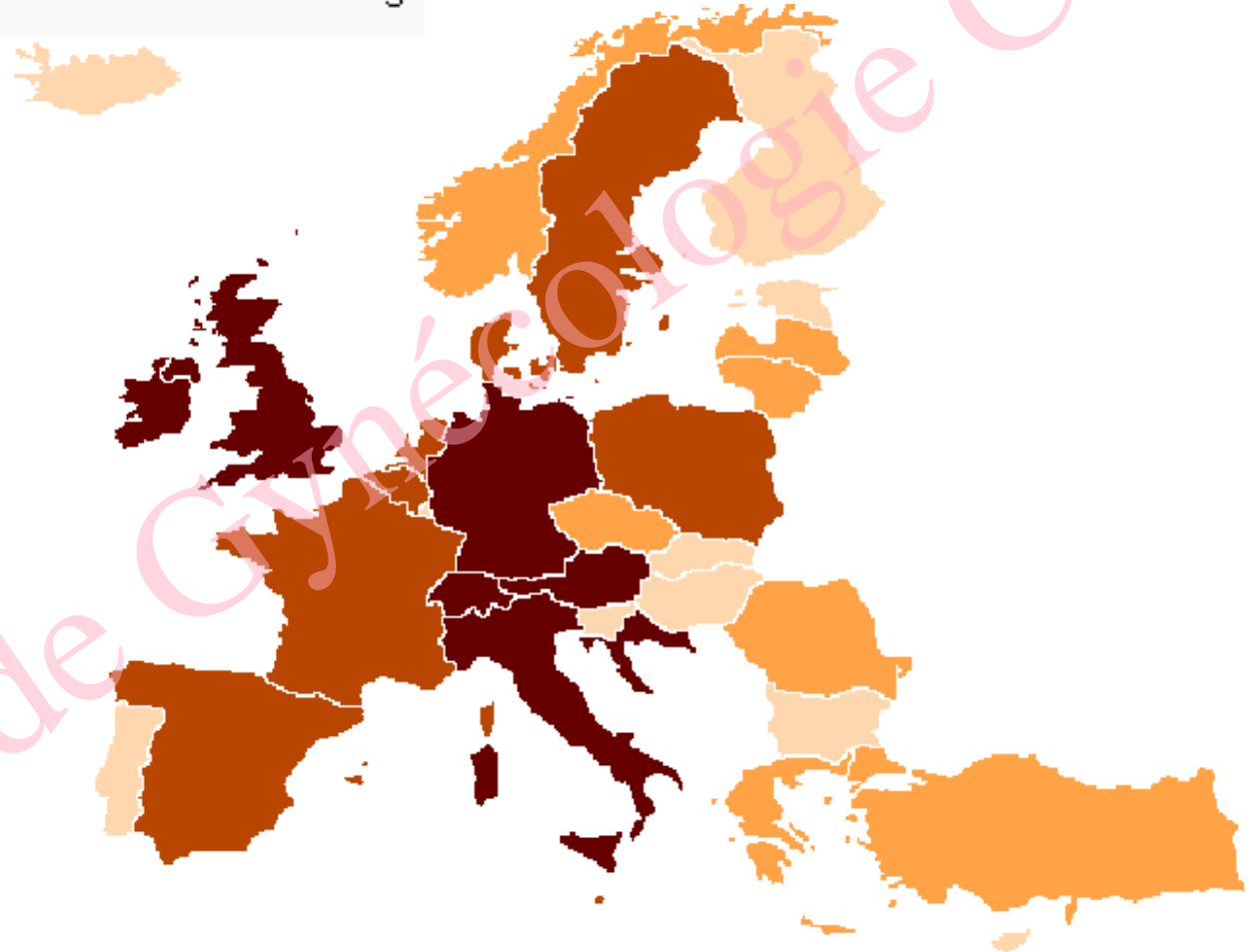
- 2006: 40 cas
- 2007: 44 cas

*I.Parent du Chatelet BEH 51-52, décembre 2007*

En dépit d'une sous déclaration certaine, le sentiment était que la rougeole était devenue une maladie très rare.

# Incidence de la rougeole en Europe 2008 (Euvac.net)

0 < 0.1 low 0.1-1 moderate >1 high



## Couverture vaccinale rougeole « 1 dose », Certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois

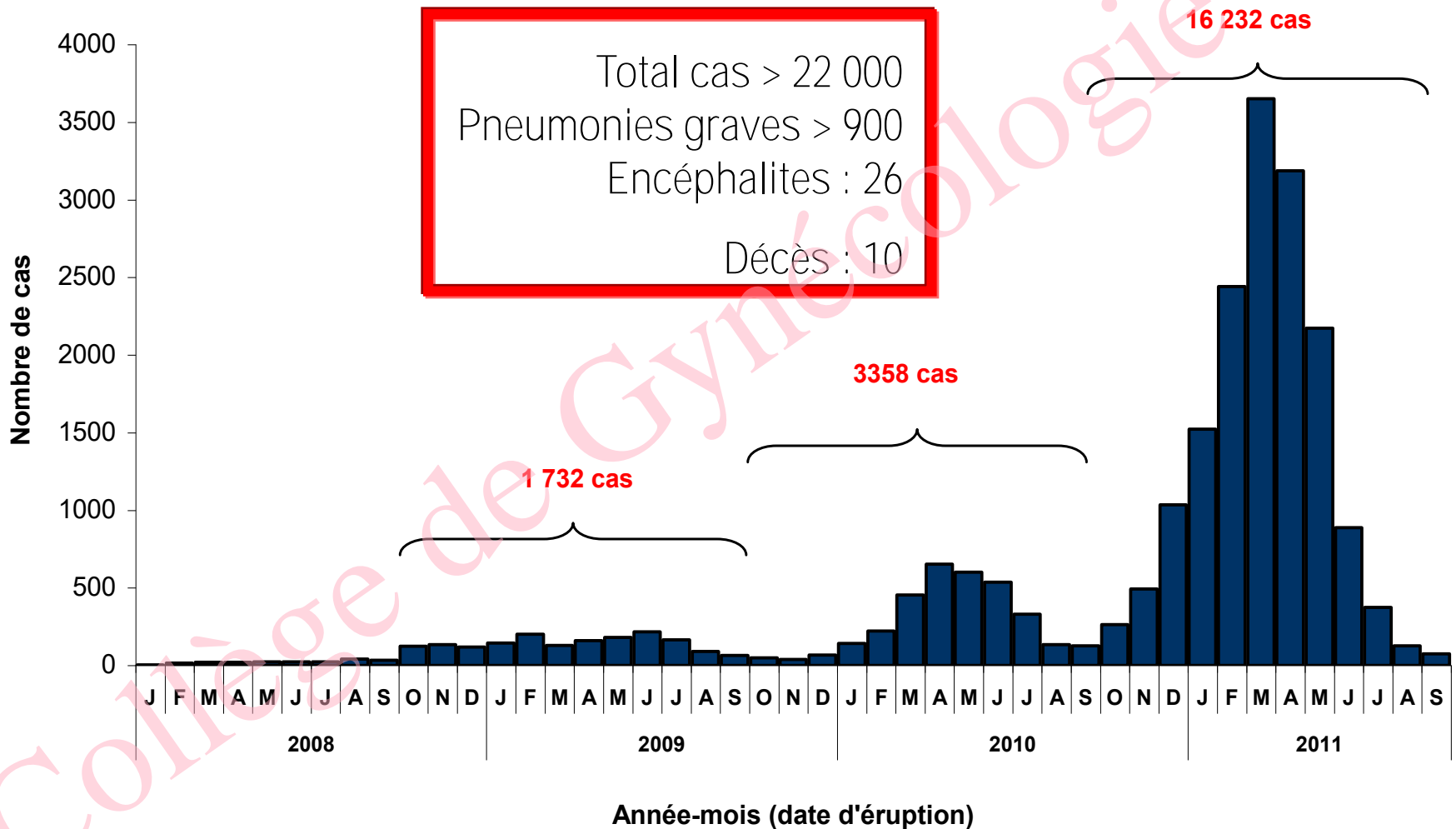
<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>
<b>87,5%</b>	<b>87,2%</b>	<b>89,4%</b>	<b>90,1%</b>	<b>89,1%</b>

## Couverture vaccinale rougeole « 1 dose » et « 2 doses » entre 6 et 15 ans, enquêtes scolaires

<b>Année d'enquête</b>	<b>Niveau d'étude</b>	<b>Cohortes de naissances</b>	<b>CV « 1 dose »</b>	<b>CV « 2 doses »</b>
<b>2003-2004</b>	<b>3<sup>ème</sup> (15 ans)</b>	<b>1988-1989</b>	<b>94%</b>	<b>66%</b>
<b>2004-2005</b>	<b>CM2 (11 ans)</b>	<b>1993-1994</b>	<b>96%</b>	<b>74%</b>
<b>2005-2006</b>	<b>GSM (6 ans)</b>	<b>1999-2000</b>	<b>93%</b>	<b>44%</b>
<b>2007-2008</b>	<b>CM2 (11 ans)</b>	<b>1996-1997</b>	<b>97%</b>	<b>85%</b>

# Cas de rougeole par mois - Déclaration obligatoire, France

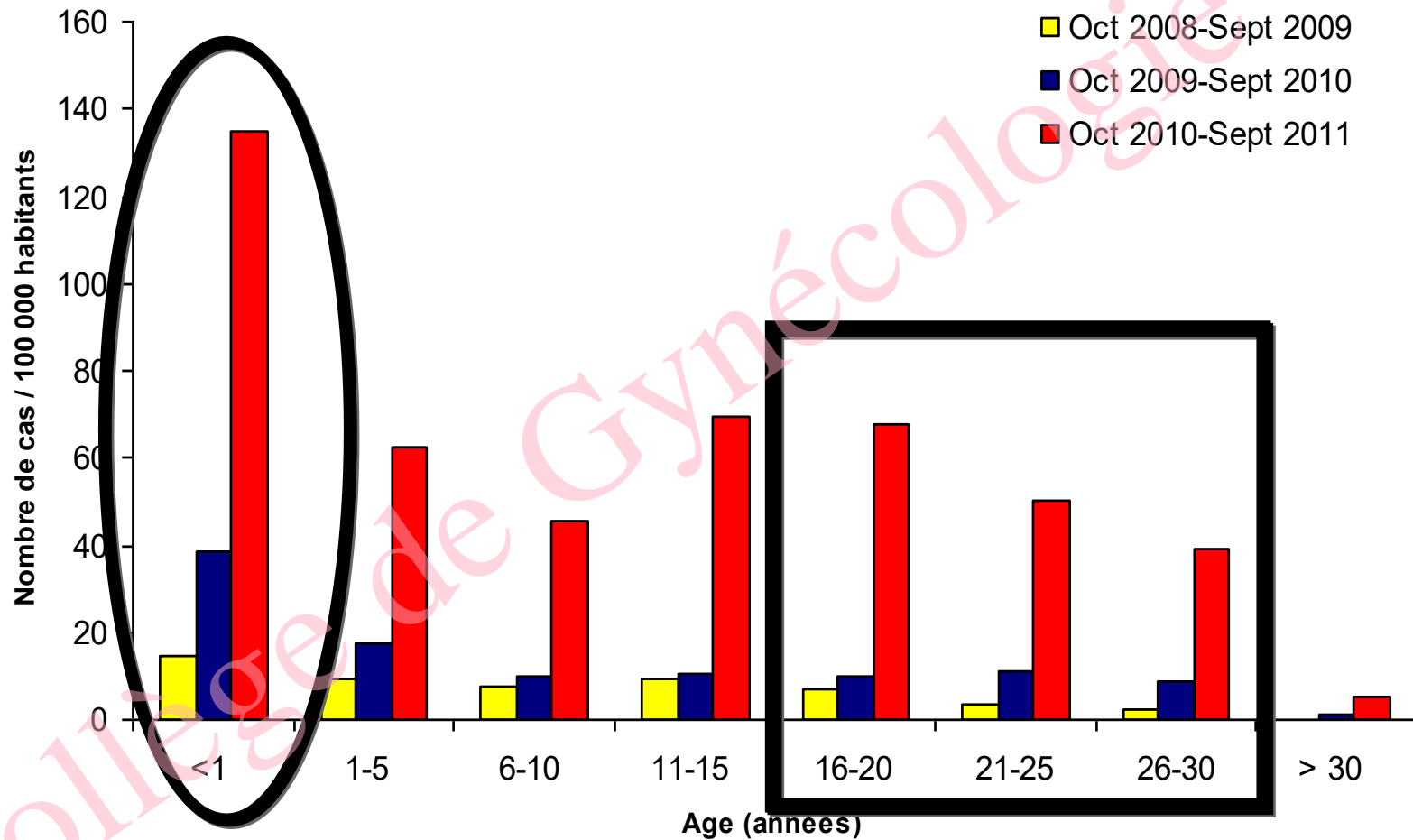
## Janvier 2008 – Septembre 2011





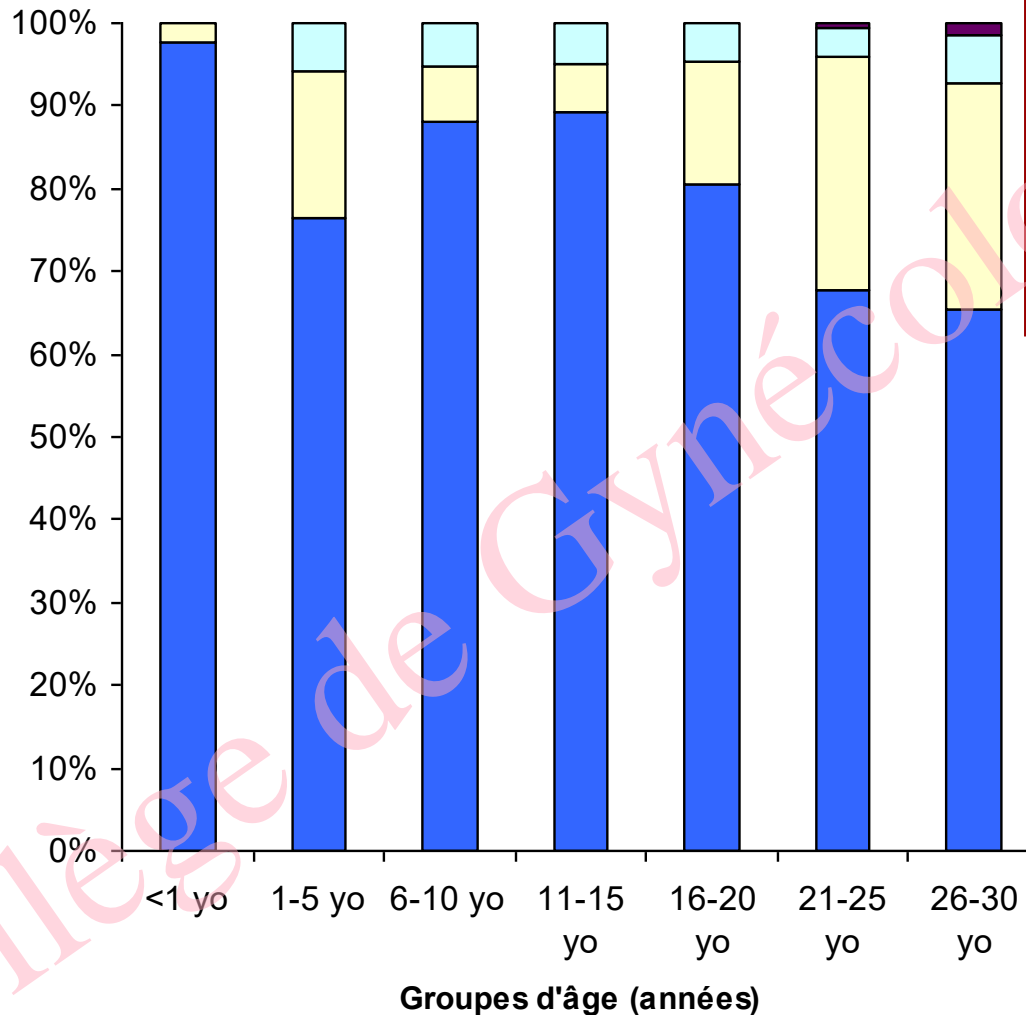
# Incidence annuelle de la rougeole selon l'âge

## Evolution au cours des 3 vagues épidémiques (2008-2011)



# Statut vaccinal des cas de rougeole selon les groupes d'âge

France, Janvier 2008 - Septembre 2011

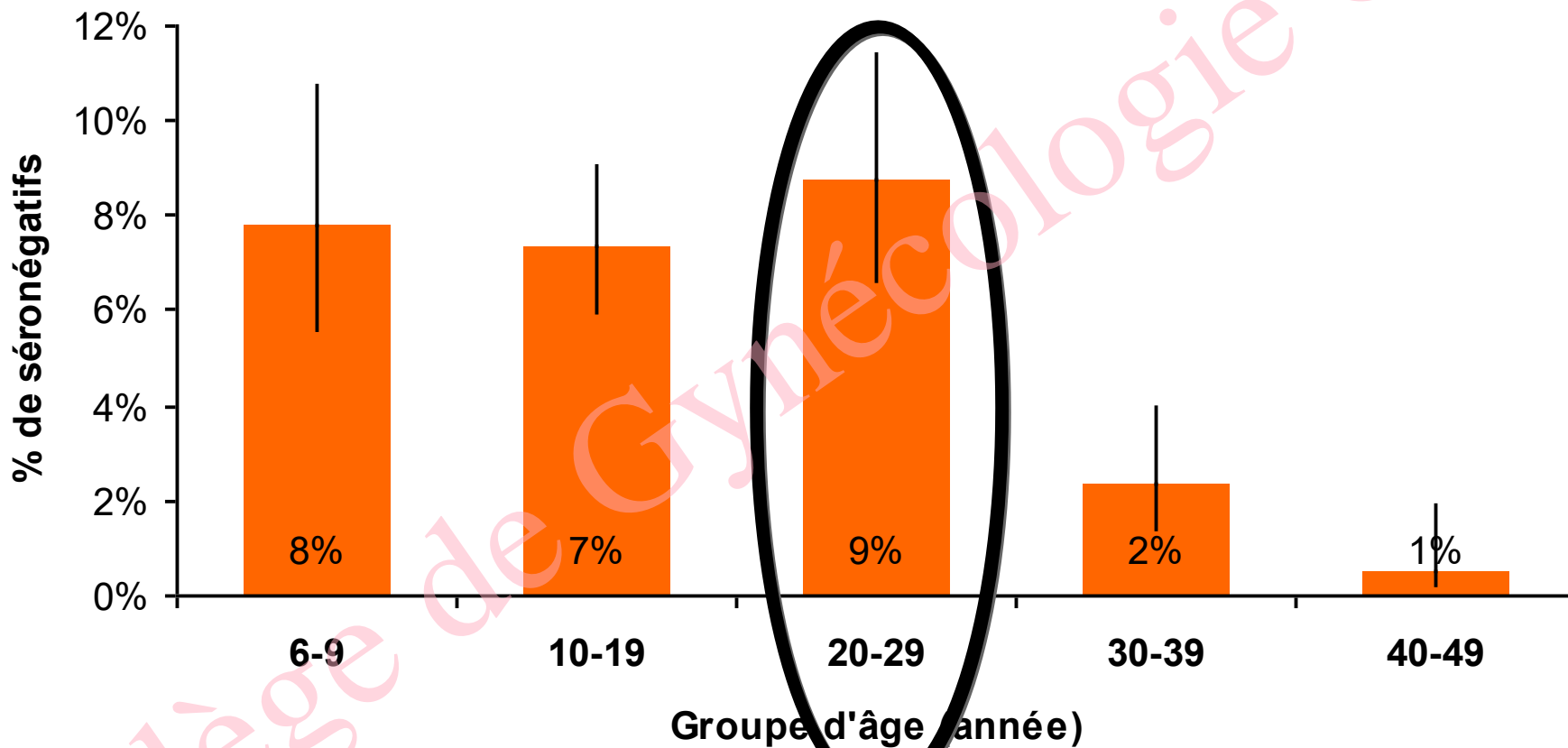


Cas âgés de 1 à 30 ans :  
- Non vaccinés : 80,2%  
- Vaccinés 1 dose : 14,5%,  
2 doses : 5,1%  
(nb doses inconnu: 0,2%)

- Vaccinés (Nb doses inconnu)
- Vaccinés 2 doses
- Vaccinés 1 dose
- Non vaccinés

\* Cas avec statut vaccinal vérifié sur document

Proportion de séronégatifs vis-à-vis de la rougeole chez les 6-49 ans,  
France métropolitaine 2009-2010 (InVS, enquête Séro-Inf)



N= 5300

Test Elisa, seuil de négativité : 150 UI / L

## Séronégativité vis-à-vis de la rougeole, de la rubéole et des oreillons chez les enfants et adultes, France

Âge (ans)	Rougeole		Rubéole		Oreillons	
	% négatifs	IC95%	% négatifs	IC95%	% négatifs	IC95%
<b>Enquête Saturn-Inf (N=1 617)</b>						
1	24,6	20,1-29,7	24,6	20,5-29,3	30,2	25,1-36,0
2-6	7,1	4,9-10,1	8,3	6,0-11,4	11,6	9,1-14,7
Tous les 1-6 ans	10,4	8,3-13,0	11,4	9,2-14,1	15,2	12,9-17,7
<b>Enquête Séro-Inf (N=5 300)</b>						
6-9	7,8	5,5-10,8	7,0	4,9-9,9	12,1	9,8-14,9
10-19	7,4	5,9-9,2	8,7	7,3-10,3	14,0	12,4-15,7
20-29	8,7	6,6-11,5	8,5	6,9-10,4	13,5	11,2-16,3
30-39	2,3	1,3-4,1	6,3	4,4-9,0	7,4	5,3-10,2
40-49	0,5	0,1-2,0	3,4	1,9-6,0	4,9	3,4-7,0
Tous les 6-49 ans	4,8	4,1-5,7	6,7	5,9-7,5	9,9	9,0-11,0

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

**Nouveau !**

## **Recommandation générale (pour toute la population)**

- le Haut Conseil de la santé publique recommande que toutes les personnes nées depuis 1980 aient reçu au total deux doses de vaccin trivalent afin d'être correctement protégées contre la rougeole.

**Avis du HCSP du 11/02/2011**

## Recommandation pour les professionnels de santé

- Le Haut Conseil de la santé publique recommande une dose de vaccin trivalent pour les personnes nées avant 1980 non vaccinées et sans antécédent de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) exerçant les professions :
  - **de santé** en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave ;
  - **en charge de la petite enfance**

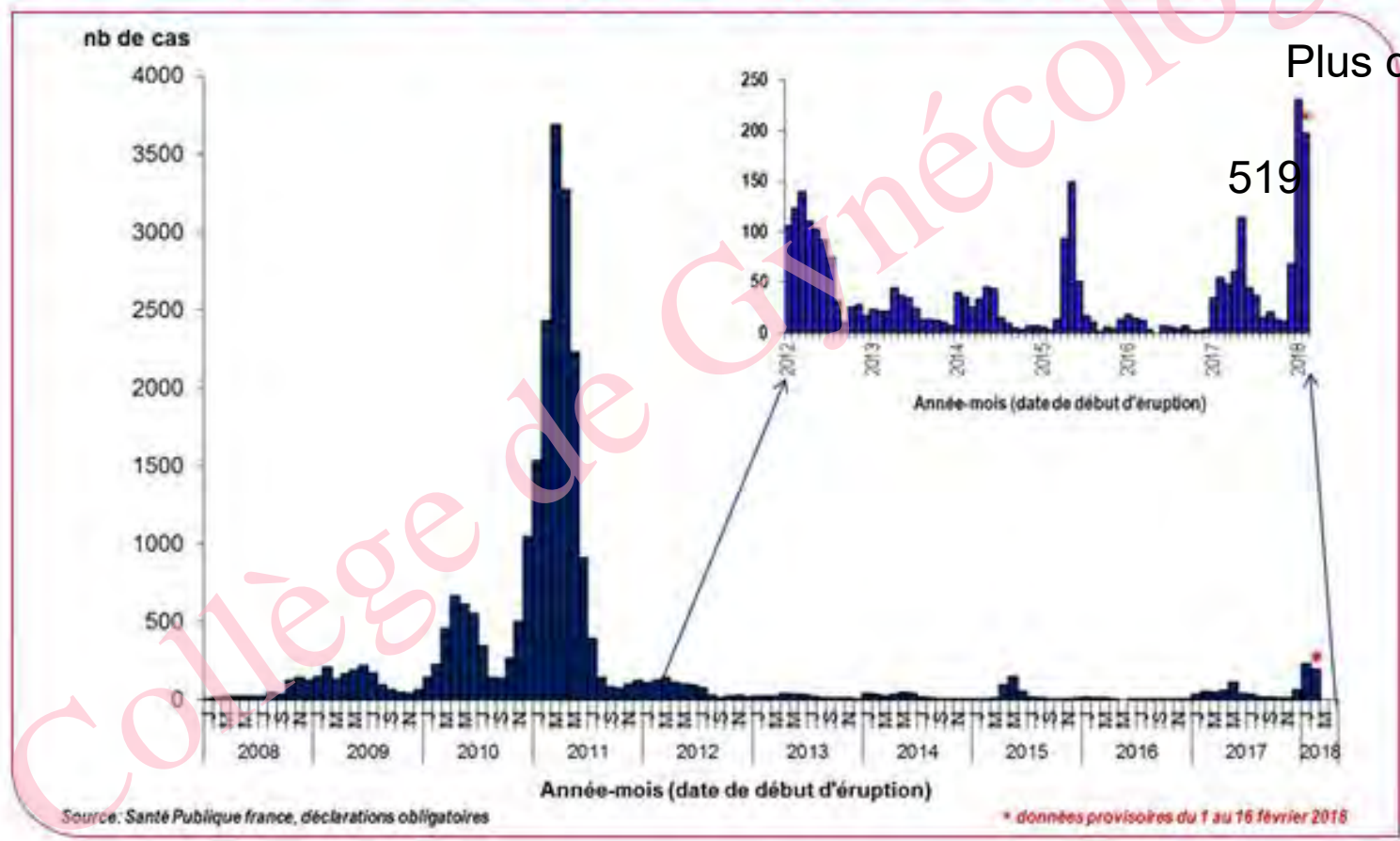
Pour l'ensemble de ces personnes, si les antécédents de vaccination ou de rougeole sont incertains, la vaccination peut être pratiquée sans contrôle sérologique préalable systématique.

# Données épidémiologiques rougeole

(source SpF)

**Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008 : plus de 27000 cas, plus de 1500 pneumonies graves, 38 complications neurologiques (35 encephalites, 1 myelite, 2 SGB) 23 décès**

**Cas de rougeole par mois - Déclarations obligatoires, France, Janvier 2008 – 16 février 2018 / Number of measles cases per month – Mandatory notification, France, January 2008 – 16 February 2018**



CV 24 mois 2016  
90,3% dose 1  
80,1% dose 2

Source: Santé Publique France, déclarations obligatoires

\* données provisoires du 1 au 16 février 2018



# Rougeole

Point de situation - 21 août 2019

Santé publique France, dans le cadre de ses missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans les domaines de la santé publique, analyse les données de la rougeole issues de son réseau de partenaires.

## France entière: points clefs

- ▶ Depuis le 1er janvier 2019, 2381 cas de rougeole ont été déclarés (vs 2671 sur la même période en 2018), dont : 694 (29%) hospitalisés (31 en réanimation), 167 cas (7%) compliqués de pneumopathie, 3 cas d'encéphalite dont 2 décès (encéphalites subaiguës à inclusions chez deux jeunes adultes immunodéprimés).
- ▶ La diminution de la circulation du virus de la rougeole se confirme: le pic épidémique a été observé semaine 21 (151 cas), et on observe depuis une décroissance du nombre des cas hebdomadaires, avec 25 cas déclarés semaine 32.
- ▶ 90 départements ont déclaré au moins 1 cas au cours de la période.
- ▶ 88% des cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés (sur un total de 1676 cas, âgés de plus d'un an et nés depuis 1980, et pour lesquels le statut vaccinal était connu).

La rougeole est une [maladie à déclaration obligatoire](#). Le signalement par les professionnels de santé et la remontée rapide des fiches de notification sont primordiaux pour la mise en place des mesures autour des cas et pour la qualité de la surveillance.

Figure 1 : Incidence cumulée et nombre de cas de rougeole déclarés par département de résidence, France, du 1er janvier au 18 août 2019 (données provisoires, n= 2381)

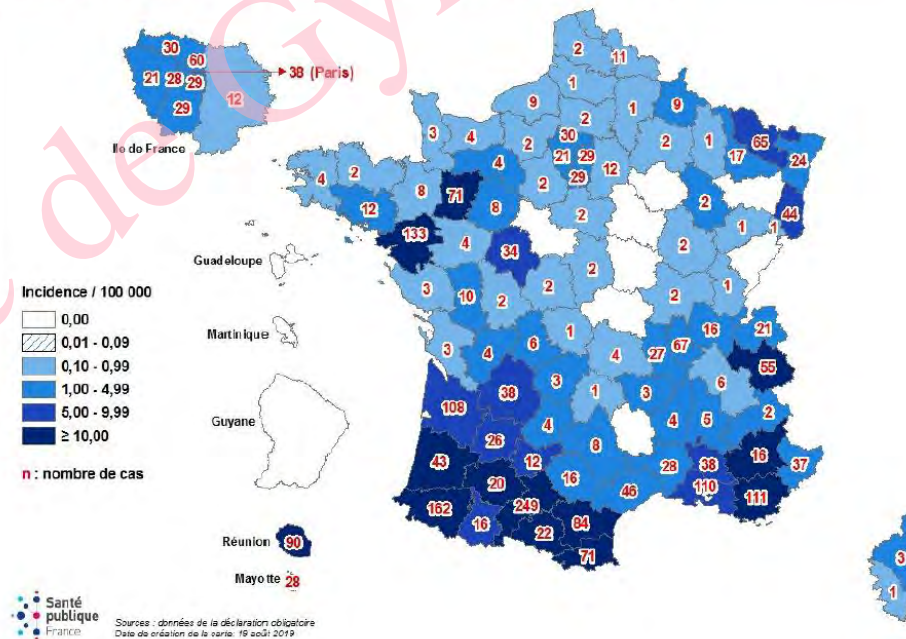


Figure 2: Cas de rougeole déclarés par semaine (date d'éruption), France, semaines S01-2018 à S32-2019\*

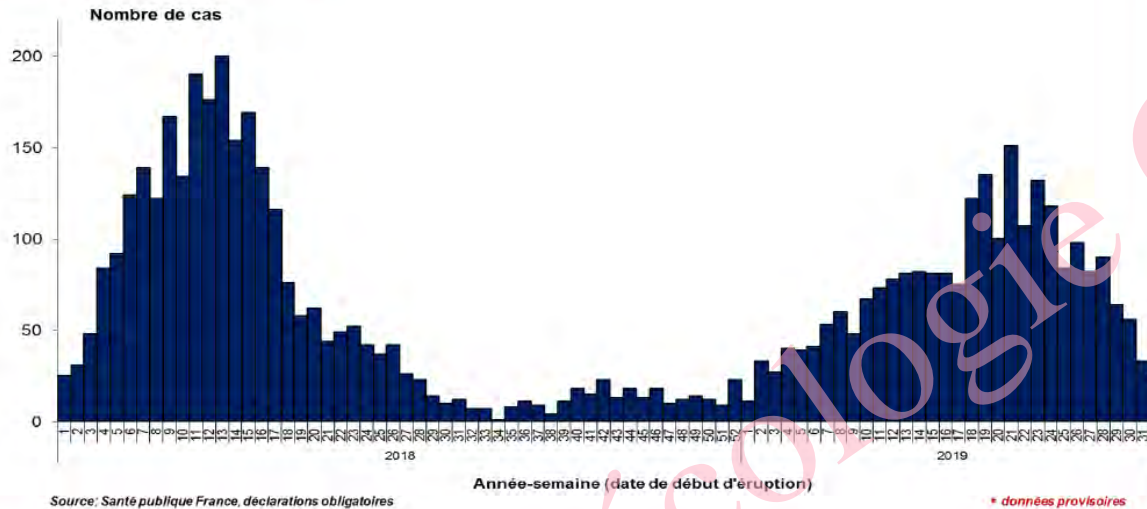
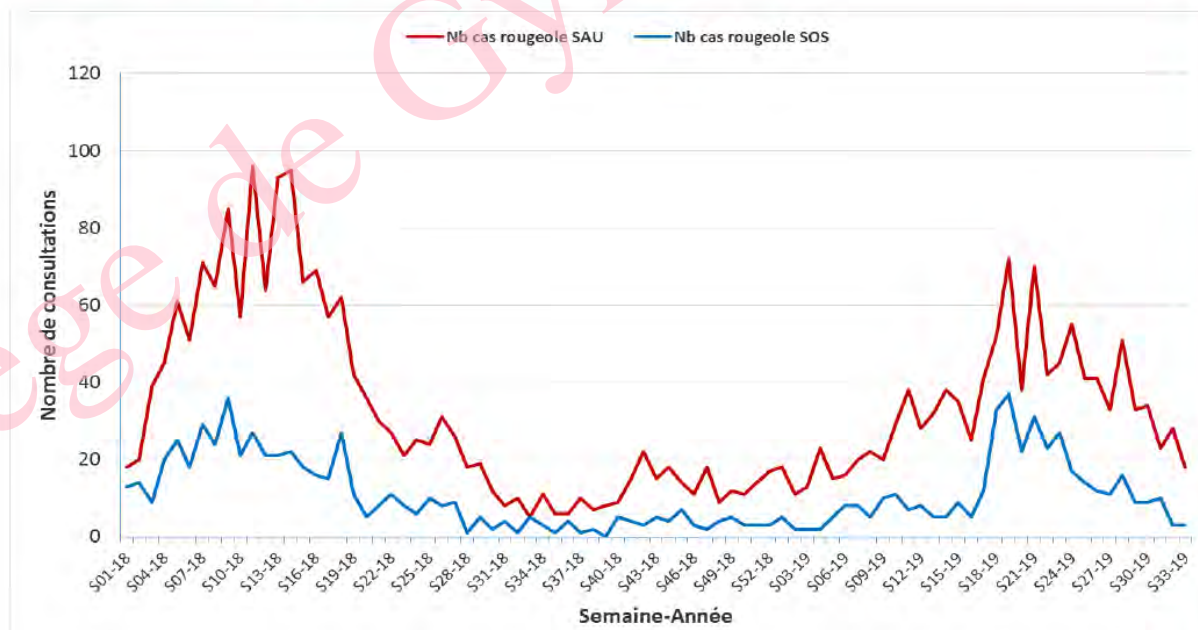


Figure 3 : Passages hebdomadaires aux urgences et consultations SOS médecins, pour rougeole, France, semaines S01-2018 à S33-2019, France métropolitaine.



# Conclusion

**Nécessité d'appliquer les recommandations si on veut éliminer la Rougeole**

**Mieux vacciner les nourrissons (CV 95% et 2 doses)**

**Nécessité de « rattraper » jusqu'à l'âge de 39 ans en 2019 ceux qui n'ont pas eu 2 doses  
Vérifier leur vaccination à toute occasion**

**Vacciner les soignants et les personnels de la petite enfance qui le nécessitent**

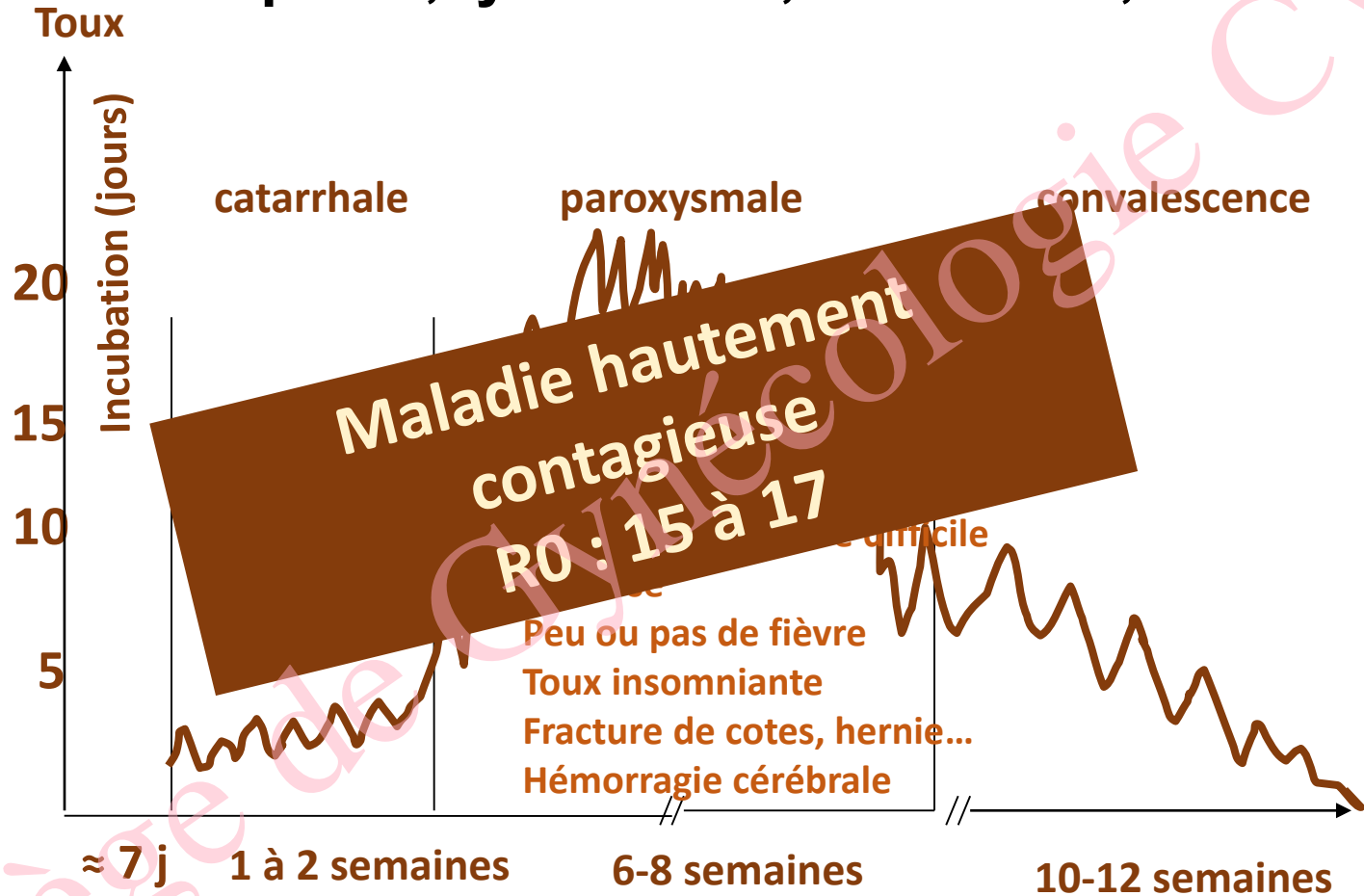
**Vacciner au contact d'un cas ceux qui le justifient**

# **Coqueluche : Actualités 2019**

Collège de Gynécologie

# La coqueluche pendant l'ère pré-vaccinale

Toux en quinte, cyanosante, émetisante, nocturne



Maladie typique d'une personne non immune

# Diagnostic évoqué sur la clinique

## Et le contexte

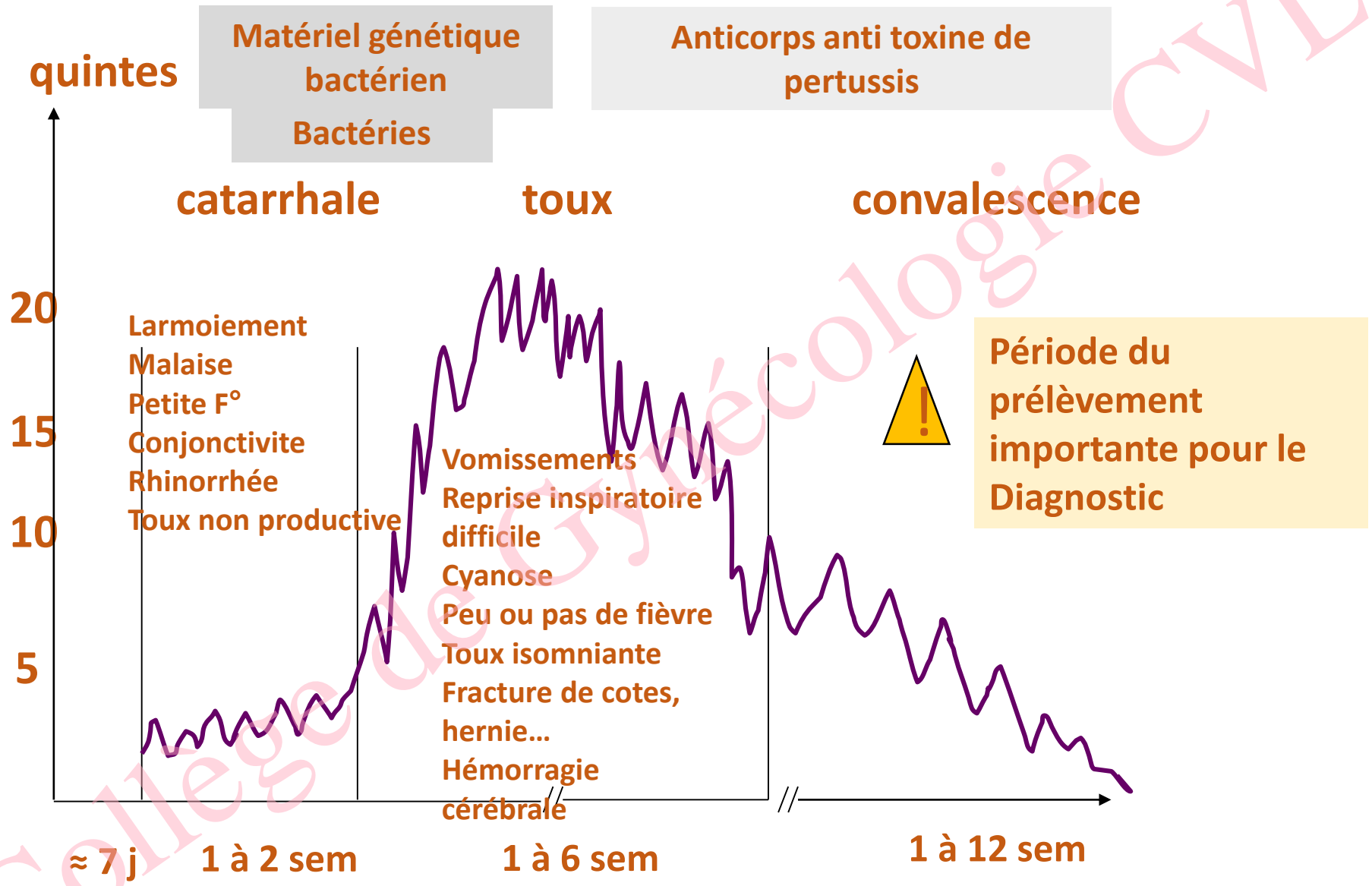
- Rhinorrhée avant la toux ....qui dure
- Les caractéristiques de la toux :  
en quinte, cyanosante, émetisante, nocturne  
reprise inspiratoire difficile (chant du coq)  
peuvent ne pas exister

Peu ou pas de Fièvre

Contact dans les quinze jours précédant la toux  
avec une personne ayant les mêmes symptômes ?

- Dernière vaccination il y a plus de 10 ans

# Diagnostic biologique de la coqueluche



CVL  
Colège de Pédiatrie



# COQUELUCHE

## Transmission

**Aérienne**

**Au contact du sujet malade**

**Intrafamiliale**

**Intracollectivité**

# COQUELUCHE

## Transmission

### **Risque de contamination**

**D'autant plus élevé que l'exposition aux sécrétions est prolongée et répétée**

**Dans une enceinte de petite dimension, fermée**

**Que le contaminateur est à une phase précoce**

**maximum = phase catarrhale**

**puis diminue avec le temps**

**≈ nulle après 5 jours de traitement AB efficace**

# La coqueluche

**Au 19<sup>ème</sup> siècle, la coqueluche est avec la rougeole la première cause de mortalité :**

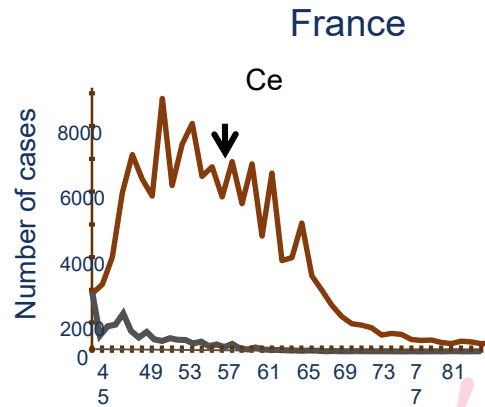
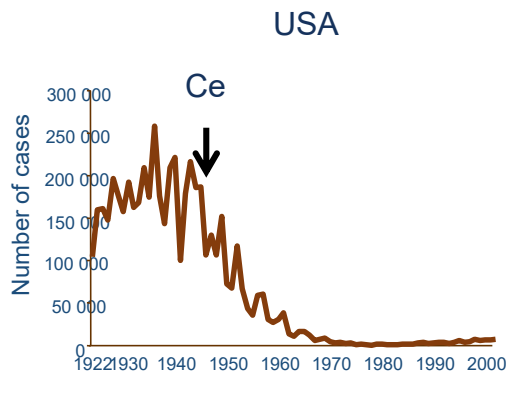
**L'incidence était de 1/1000!**

**La maladie est considérée comme une maladie pédiatrique**

**Le premier vaccin coquelucheux développé est le vaccin à germes entiers (Ce) composé de suspensions bactériennes inactivées à la chaleur ou chimiquement**

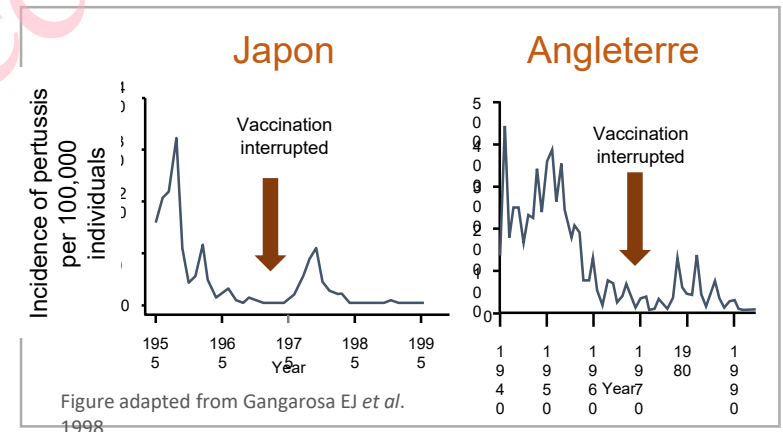
**La vaccination a aussitôt concerné les nourrissons et les très jeunes enfants.....Primo vaccination uniquement ou avec un seul rappel**

# Les vaccins Ce peuvent être efficaces.....



1. Mais la vaccination avec le vaccin Ce n'a pas supprimé les cycles de coqueluche (tous les 3 à 5 ans)

2. Mais les vaccins Ce induisent des effets secondaires qui ont conduit dans le passé à l'arrêt de la vaccination dans certains pays



# Durée de protection limitée



Primovaccination  
2-3-4 mois



Rappel 16-18 mois

Absence de  
rappels ultérieurs

Diminution  
progressive  
de l'immunité



Réservoir principal de  
*Bordetella pertussis*

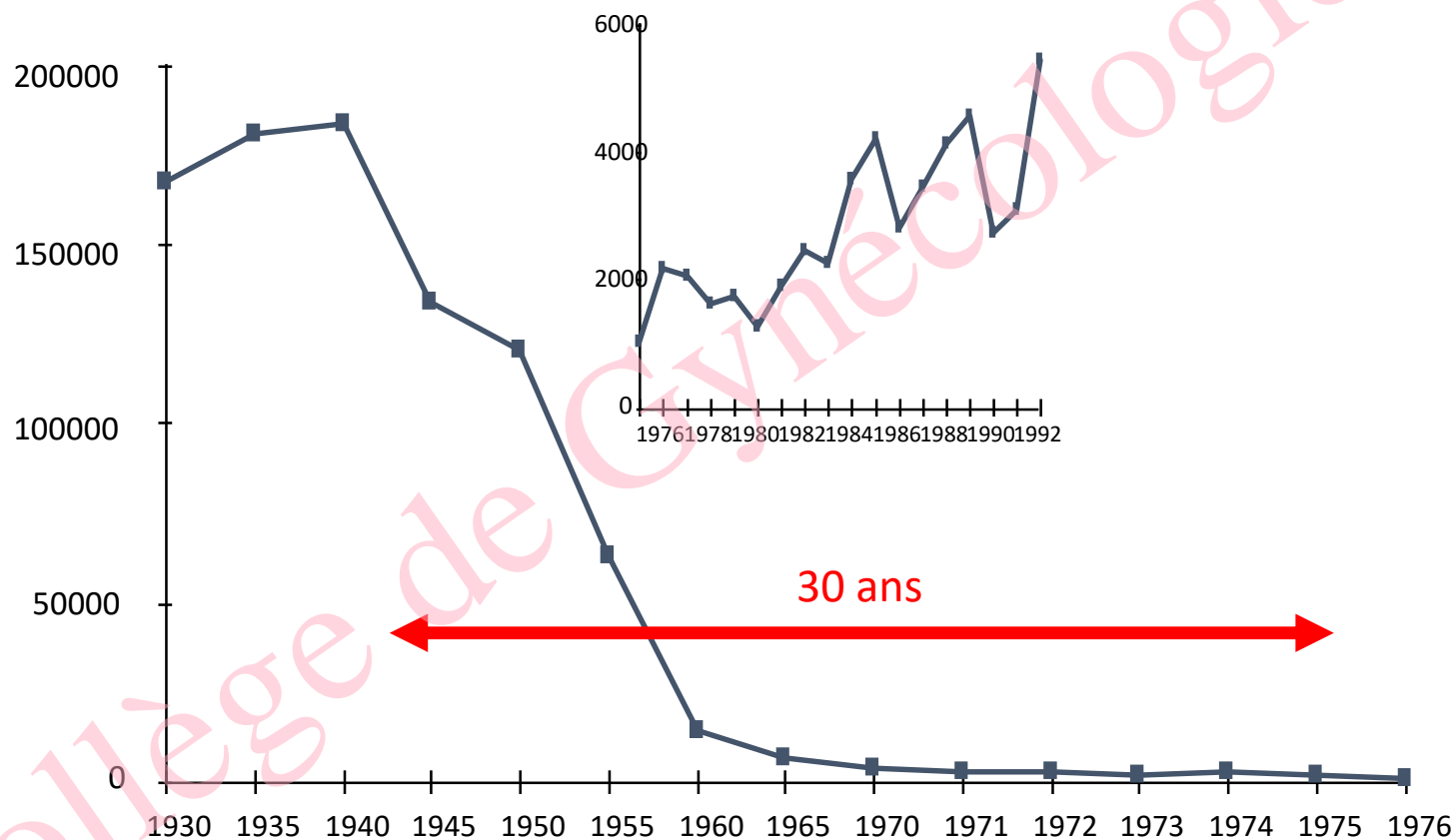
CONTAMINATION

Risques de  
complications graves

Nourrissons :  
- incomplètement  
ou non vaccinés

Baron S., Bégué P. Desenclos JC et al. - Evaluation  
épidémiologique, clinique et microbiologique de la  
coqueluche en France en 1993-94. BEH ; 1995 ; 19 ; 83-5

# Années 80 : la résurgence aux USA



# Enquête nationale hospitalière 1993-1994 RNSP – futur InVS

- 789 patients inclus
- 560 analysés (cas confirmés et cas probables)
- Incidence estimée 3,6/100 000 habitants

- 316 cas index pédiatriques
  - âge < 1 an (65%), non vaccinés (73%)
  - maladie typique dans 93% des cas
  - hospitalisation 66% (moy 15 jours)
  - complication respiratoire ou neurologique 20%

- 244 cas contact dans l'entourage
  - 125 contamineurs: parents 34%, fratrie 46%

Baron S et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994, thirty years after a routine use of vaccination. *Ped Infect Dis J* 1998; 17 : 412-8.



**En réponse aux « défauts » des vaccins Ce.....mais aussi afin de mettre en place des rappels vaccinaux tardifs**

**Développement de vaccins sous unitaires composés de facteurs bactériens purifiés et inactivés dits acellulaires ou Ca contenant de 1 à 5 protéines bactériennes purifiées et inactivées**

# Coqueluche 2014

(*Pediatr Infect Dis J* 2015;34:814–820)

## Epidémiologie Données récentes

### Renacoq



**3 318 cas confirmés chez les moins de 6 mois**  
**(2227 hospitalisés inclus) entre 1996 et 2012**  
**67,7% % sont âgés de 0 à 2 mois**

**Incidence moins de 3 mois**  
**444 p. 100 000 en 2000**  
**96 p. 100 000 en 2010**

### Sur les 2227 cas

**18 % admis en réanimation**  
**dont 88 % moins de 3 mois**

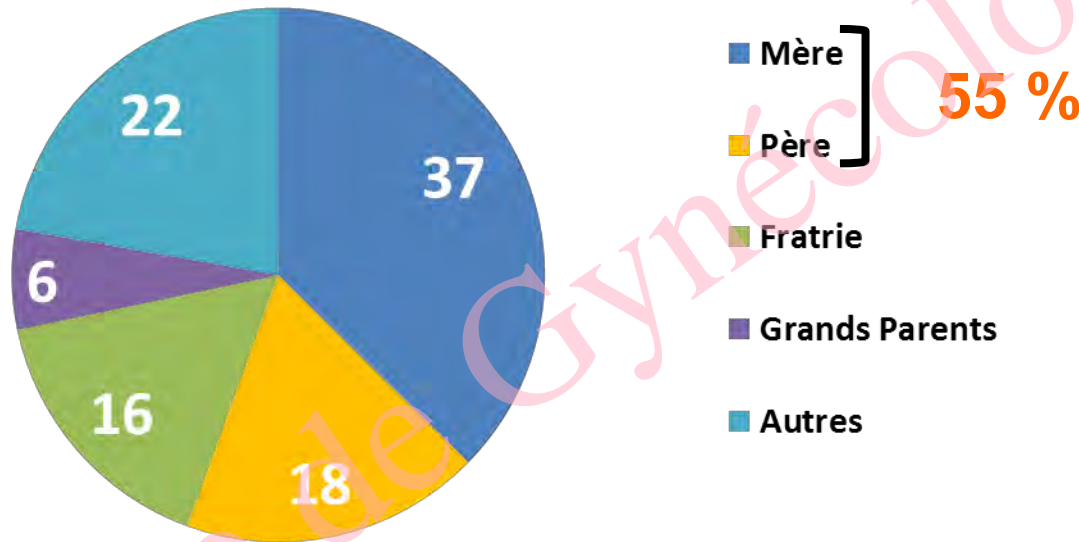
**37 décès (1,7% dont 89 % moins de 3 mois)**

**1 décès chez un nourrisson vacciné (1 seule dose)**

# Coqueluche du nourrisson : qui sont les contamineurs, lorsque celui-ci a pu être identifié ?

Revue de la littérature portant sur 9 études

Source de contamination du nourrisson (%)



**Dans plus d'un tiers des cas (32 à 52 % selon l'étude), aucun contamineur n'a pu être identifié**

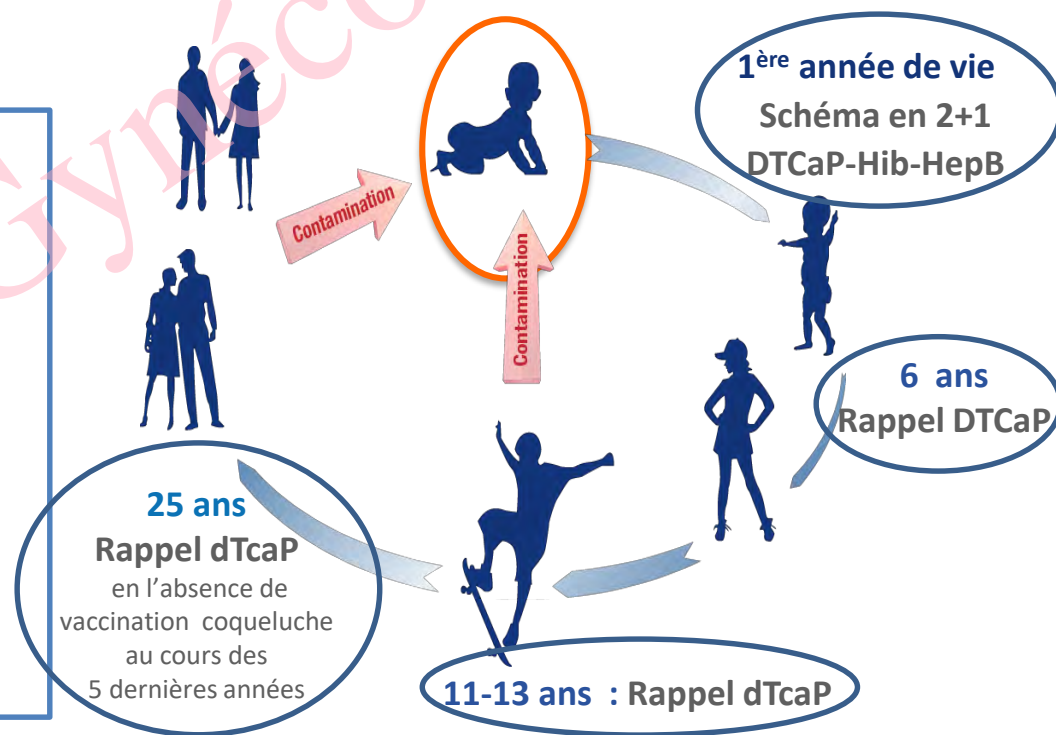
# Stratégie vaccinale contre la coqueluche



## ➤ Stratégie du cocooning :

(si vaccination non à jour)

1. Chez les adultes ayant un projet parental
2. Au cours de la grossesse pour :
  - les enfants de la fratrie et le conjoint,
  - les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le nourrisson.
3. En post-partum immédiat pour :
  - la mère
  - les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le nourrisson.



# Coqueluche

## Stratégies pour éviter les formes graves

**Vacciner tot : des 2 mois**

**Vacciner l'entourage :**

**Enfants**

**Adolescents**

**Adultes**

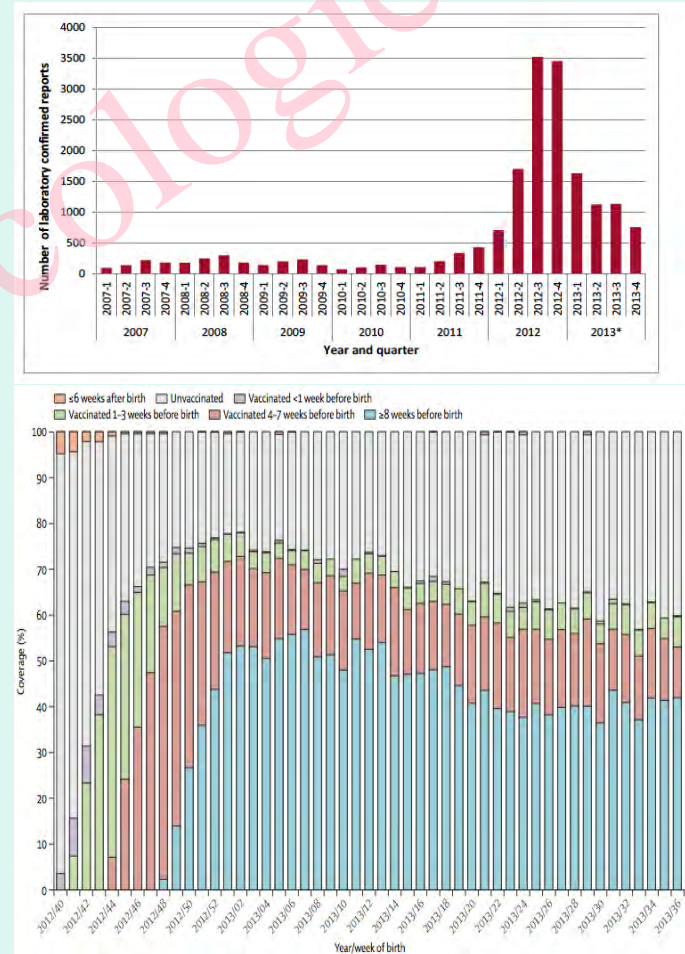
**calendrier vaccinal**

**cocooning**

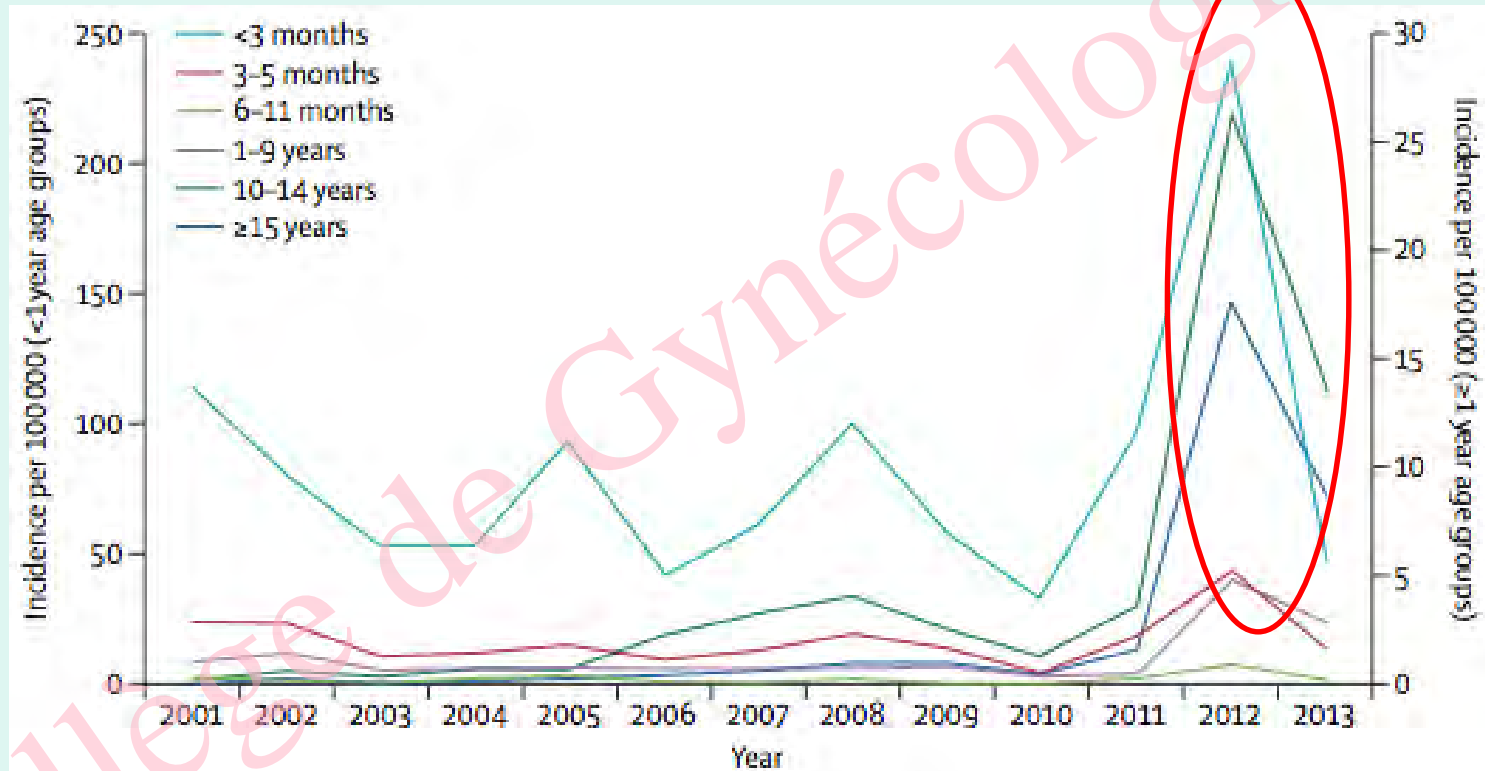
**Vacciner les meres pendant la grossesse ?**

# Vaccination coqueluche de la femme enceinte : Expérience du Royaume-Uni

- Pic épidémique en 2011 ; augmentation en 2012 des cas chez le jeune nourrisson et des décès (<3 mois).
- Mortalité (< 3 mois) : 3% -> 7%
- Septembre 2012 : programme de vaccination des femmes enceintes mis en place (temporaire) : dTcaP ; 28-33 SA.
- Couverture vaccinale élevée rapidement obtenue



# Impact observé la première année





# Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction

Gayatri Amirthalingam,<sup>1</sup> Helen Campbell,<sup>1</sup> Sonia Ribeiro,<sup>1</sup> Norman K. Fry,<sup>2</sup> Mary Ramsay,<sup>1</sup> Elizabeth Miller,<sup>1</sup> and Nick Andrews<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Immunisation, Hepatitis and Blood Safety Department, <sup>2</sup>Respiratory and Vaccine Preventable Bacterial Reference Unit, and <sup>3</sup>Statistics, Modelling and Economics Department, Public Health England, London, United Kingdom

The effectiveness of maternal immunization in preventing infant pertussis was first demonstrated in England, 1 year after the program using diphtheria–tetanus–5-component acellular pertussis–inactivated polio vaccine (dT5aP-IPV) was introduced in 2012. Vaccine effectiveness against laboratory-confirmed pertussis has been sustained >90% in the 3 years following its introduction, despite changing to another acellular vaccine with different antigen composition. Consistent with this, disease incidence in infants <3 months of age has remained low despite high activity persisting in those aged 1 year and older. Vaccine effectiveness against infant deaths was estimated at 95% (95% confidence interval, 79%–100%). Additional protection from maternal immunization is retained in infants who received their first dose of the primary series. There is no longer evidence of additional protection from maternal vaccination after the third infant dose. Although numbers are small and ongoing assessment is required, there is no evidence of increased risk of disease after primary immunization in infants whose mothers received maternal vaccination.

**Keywords.** maternal pertussis vaccination; vaccine effectiveness.



**Tableau 1. Recommandations de la vaccination par dTca pendant la grossesse par pays en 2018**

Pays	Institutions	Date des recommandations	Période (en semaines de grossesse)
Etats Unis	<i>Centers for Disease Control and Prevention (23)</i>	2018	27-36
Royaume Uni	<i>NHS Choices (22)</i>	2016	16-32
Suisse	Office fédéral de la santé publique (21)	2017	13-26
Belgique	Conseil supérieur de la santé (30)	2014	24-32
Australie	<i>National Centre for Immunisation Research and Surveillance (31)</i>	2017	28-32
Canada <sup>1</sup>	<i>National Advisory Committee on Immunization (20)</i>	2014	26+
Argentine	Vizzotti et al. (32)	2015	20+
Irlande <sup>2</sup>	<i>Health Service Executive National Immunisation Office (33)</i>	2017	16-36
Nouvelle Zélande	<i>Ministry of Health, New Zealand (34)</i>	2017	28-38
Israël	<i>Ministry of Health, State of Israël (35)</i>	2015	27-36
République tchèque	<i>National Immunization Committee (36)</i>	2015	28-36
Espagne	<i>Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (37)</i>	2015	27-36

<sup>1</sup> Seulement si non vacciné. Ou toutes les femmes si contexte épidémique

<sup>2</sup> Avant 2016 : période de 27-36 semaines



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATIONS VACCINALES**

**Vaccination contre la coqueluche  
chez la femme enceinte dans un  
contexte épidémique à Mayotte**

Mars 2018

# Conclusion

- Maladie grave chez le petit enfant
- **La prévention repose sur la vaccination**
- L'objectif est d'éviter les morts

Vacciner tot (6 ou 8 semaines)

Rappels nécessaires : enfant, ados, adultes

Professionnels de santé et petite enfance

Cocooning (difficile et peu efficace)

Vaccination de la femme enceinte .....

# VACCIN PAPILOMAVIRUS

## Vaccin prophylactique

AC dirigés contre la protéine de capside L<sub>1</sub>.

~~Virus vivant atténué.~~

~~Virus inactivé.~~

~~Virus difficile à cultiver.~~

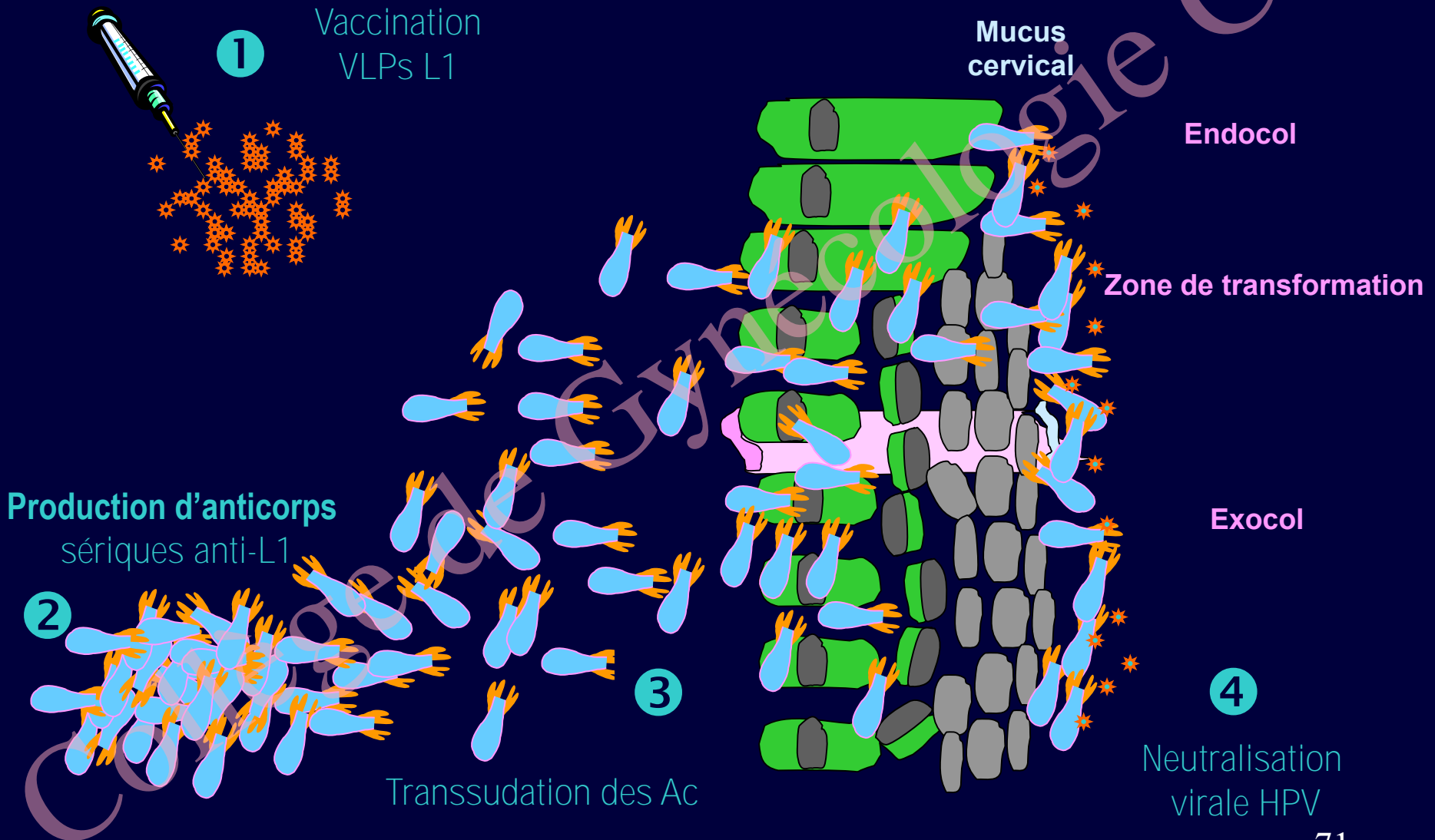
Le génome contient des oncogènes E6, E7.

Pseudo Particules virales

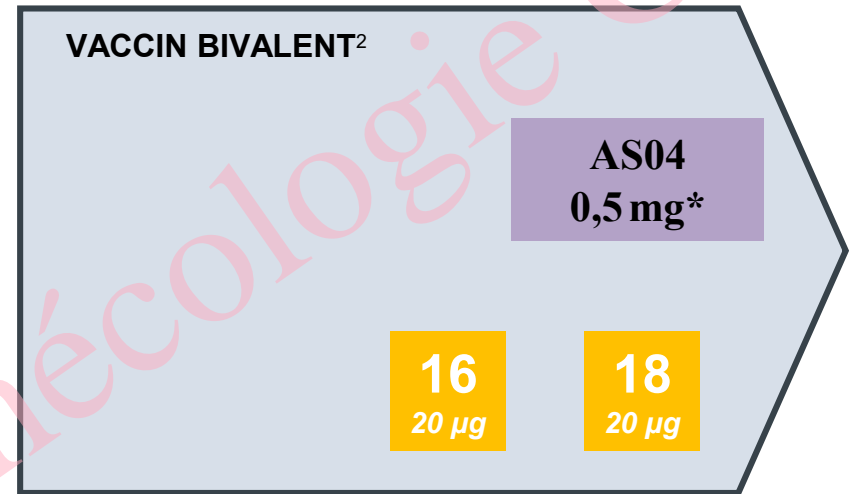
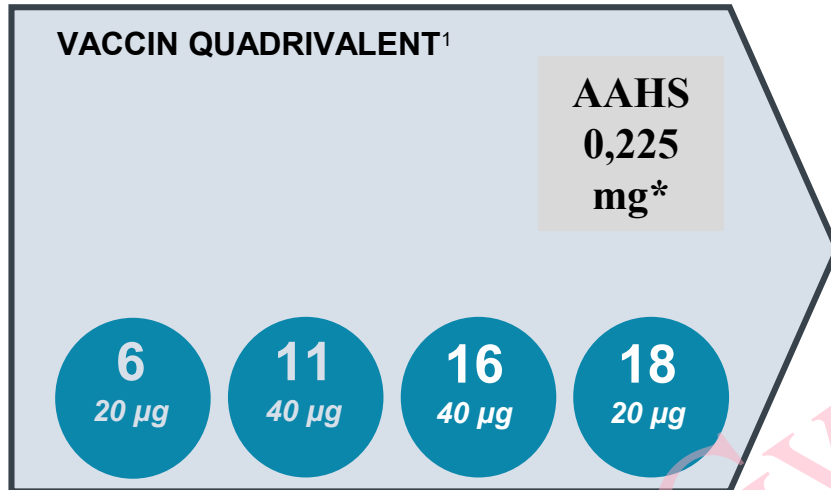
VLP = Virus-Like-Particle

VLPL<sub>1</sub>

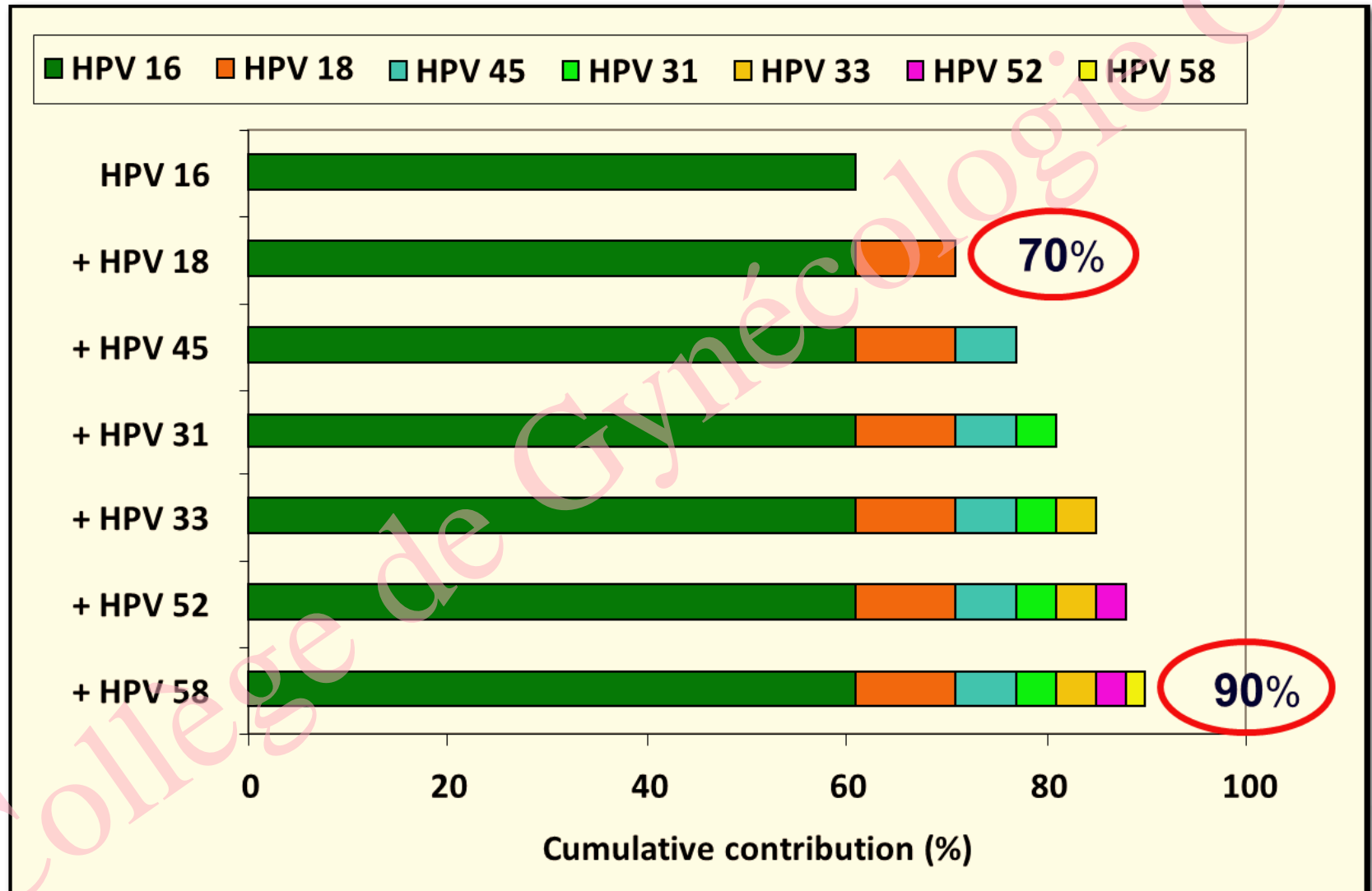
# Vaccination par HPV VLP L1 : principe



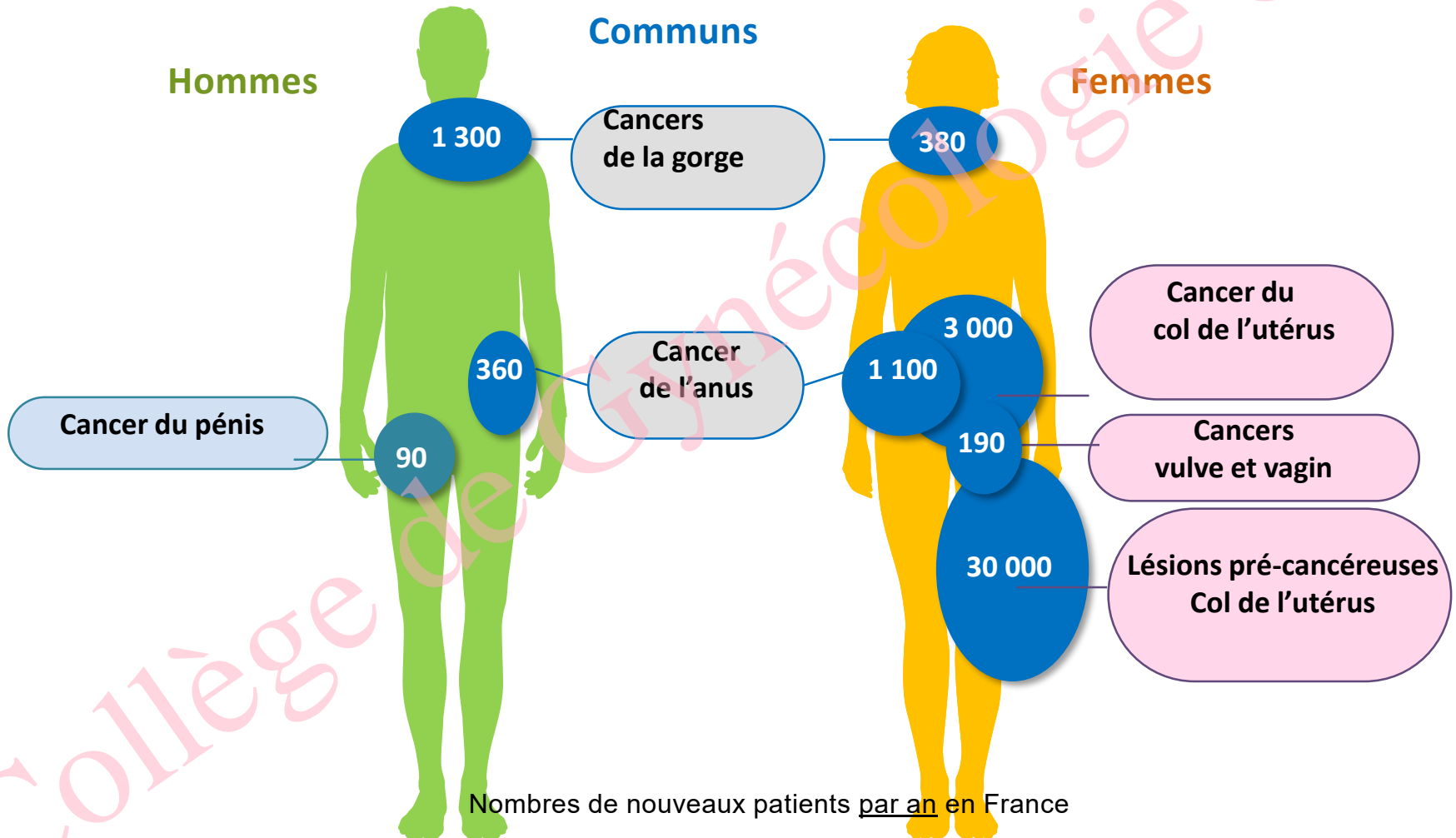
# Composition des vaccins HPV



# Elargissement du spectre des HPV impliqués dans les cancers du col



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







World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

# Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

12 MAY 2017, 92th YEAR / 12 MAI 2017, 92<sup>e</sup> ANNÉE

No 19, 2017, 92, 241–268

<http://www.who.int/wer>

- 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

# Efficacité dans les essais cliniques



## 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

# Effacité en vie réelle du vaccin HPV 6/11/16/18 sur la prévalence des types HPV 6/11/16/18 <sup>1</sup>

Après 6 ans de disponibilité du vaccin



**86%**<sup>1,2</sup>  
(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%**<sup>1,3</sup>  
(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.

- **Quasi-disparition des verrues génitales chez les femmes et les hommes hétérosexuels < 21 ans**

BMJ

BMJ 2013;346:f2032 doi: 10.1136/bmj.f2032 (Published 19 April 2013)

Page 1 of 9

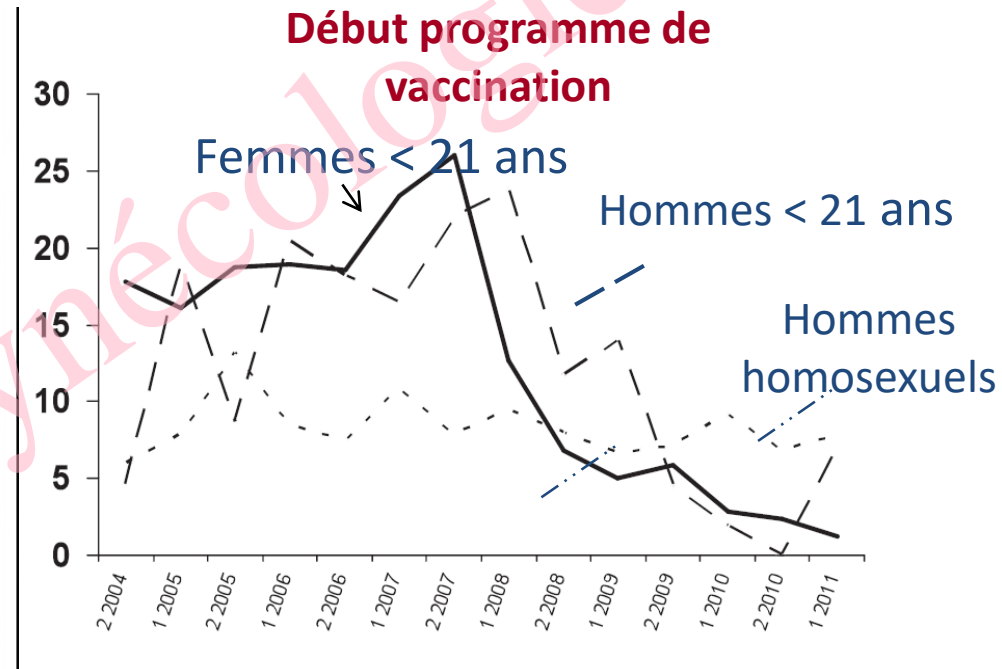
RESEARCH

### Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data

OPEN ACCESS

Hammad Ali *lecturer*<sup>1</sup>, Basil Donovan *professor*<sup>1,2</sup>, Handan Wand *senior lecturer*<sup>1</sup>, Tim R H Read *sexual health physician*<sup>3,4</sup>, David G Regan *senior lecturer*<sup>1</sup>, Andrew E Grulich *professor*<sup>1</sup>, Christopher K Fairley *professor*<sup>3,4</sup>, Rebecca J Guy *associate professor*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia; <sup>2</sup>Sydney Sexual Health Centre, Sydney Hospital, Sydney, NSW 2000, Australia; <sup>3</sup>Melbourne Sexual Health Centre, Carlton, VIC 3053, Australia; <sup>4</sup>School of Population Health, University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia



## Effacité en vie réelle du vaccin HPV 6/11/16/18 contre les anomalies cervicales de hauts grades<sup>1-3</sup>



**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.<sup>1</sup>  
(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  $\geq 1$  dose de vaccin HPV 6/11/16/18)<sup>2</sup>



**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.<sup>3</sup>

<sup>a</sup>Vaccinated compared to unvaccinated women; calculated as  $(1 - \text{incidence rate ratios, odds ratio, or hazard ratio}) * 100$ .

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

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

# 1ers 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 »



**Prévention du cancer du col de l'utérus  
// Prevention of Cervical Cancer**

Coordination scientifique // Scientific coordination

Françoise Hamers, Anne-Sophie Barret, Santé publique France, Saint-Maurice, France & Sophie Rousseau, Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : Bertrand Gagnière, Damien Mouly & Isabelle Bonmarin, Santé publique France, Saint-Maurice, France

**SOMMAIRE // Contents**

EDITORIAL // Editorial

Éradication du cancer du col utérin :  
une priorité de santé publique  
// Eradication of cervical cancer:

A public health priority.....p. 408

**Catherine Sauvaget & Elisabete Weiderpass**

Chercheuse du Groupe Dépistage et Directrice,  
Centre international de recherche sur le cancer/  
Organisation mondiale de la santé, Lyon, France

ARTICLE // Article

Cancer du col de l'utérus en France :  
tendances de l'incidence et de la mortalité  
jusqu'en 2018

// Cervical cancer in France: incidence  
and mortality trends until 2018.....p. 410

**Françoise F. Hamers et coll.**

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Couverture du dépistage du cancer du col  
de l'utérus en France, 2012-2017  
// Cervical cancer screening coverage  
in France, 2012-2017.....p. 417

**Françoise F. Hamers et coll.**

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Évolution de la couverture vaccinale  
du vaccin contre le papillomavirus  
en France – 2008-2018

// Evolution of human papillomavirus  
vaccination coverage in France – 2008-2018.....p. 424

**Laure Fonteneau et coll.**

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Interventions permettant d'augmenter  
la couverture vaccinale du vaccin  
contre les papillomavirus humains

// Interventions aiming at improving vaccine  
coverage of human papillomavirus vaccine.....p. 431

**Valentine Campana et coll.**

Institut de recherche en santé publique (IRaSP), Paris, France

ARTICLE // Article

Influence des facteurs socioéconomiques  
sur la vaccination contre les infections  
à papillomavirus humain

chez les adolescentes en France

// Influence of socioeconomic factors on human  
papillomavirus vaccine uptake in adolescent  
girls in France.....p. 441

**Clara Blondel et coll.**

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Infections à papillomavirus humain :  
influence des perceptions de la maladie  
et du vaccin sur le statut vaccinal

// Human papillomavirus infections:  
influence of perceptions of disease and vaccine  
on immunization status.....p. 450

**Florian Verrier et coll.**

Santé publique France, Saint-Maurice, France

(Suite page 408)

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-6 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.santepubliquefrance.fr/revues/beh/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : Jean Claude Desenclos, directeur scientifique, adjoint au directeur général de Santé publique France  
Rédactrice en chef : Valérie Colombani-Cocoron, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr  
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rapchapaï-Messaï  
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Koumassi, Farida Mikhou  
Comité de rédaction : Raphaël Avella, Santé publique France; Thierry Blanchon, Injep; Florence Boukhou-Livinec, EHESP; Isabelle Bonmarin, Santé publique France; Sandrine Darut, HCAAM; Bertrand Gagnière, Santé publique France; Cécile Dragage; Isabelle Grémy, OIS Ile-de-France; Anne Guinand/Damien Mouly, Santé publique France; Cécile Dicitaine; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Philippe Magnié, Santé publique France; Valérie Ollé, Santé publique France; Alexis Peyronnet, Santé publique France; Armand Hano, Santé publique France; Hélène Thiers, Santé publique France; Sophie Vauc, Santé publique France; Isabelle Vilena, CHU Pierre.  
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>  
Presses : Jour  
ISSN : 1163-8530

# CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE : TENDANCES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ JUSQU'EN 2018

// CERVICAL CANCER IN FRANCE: INCIDENCE AND MORTALITY TRENDS UNTIL 2018

Françoise F. Hamers<sup>1</sup> (francoise.hamers@santepubliquefrance.fr), Anne-Sophie Woronoff<sup>2,3</sup>, Réseau français des registres de cancers Francim<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Santé publique France, Saint-Maurice, France

<sup>2</sup> Registre des tumeurs du Doubs, CHRU, Besançon, France

<sup>3</sup> Réseau français des registres de cancers (Francim), Toulouse, France

Soumis le 07.05.2019 // Date of submission: 05.07.2019

## Résumé // Abstract

L'objectif de cet article est de dresser un état des lieux du fardeau du cancer du col de l'utérus (CCU) en France et des tendances d'incidence et de mortalité à partir des estimations les plus récentes au niveau national et infranational. En 2018, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux diagnostics de CCU est estimé à 2 920 et le nombre de décès par CCU à 1 117. Les estimations d'incidence territoriales révèlent une hétérogénéité géographique importante. La diminution de l'incidence et de la mortalité observée depuis plusieurs décennies se poursuit, mais à un rythme décroissant. Les analyses d'incidence par âge et cohorte de naissance indiquent que le ralentissement de la baisse de l'incidence est probablement dû à une augmentation de l'exposition aux papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR), résultant de modifications dans les comportements sexuels. Les données suggèrent que l'impact de l'augmentation de la transmission du HPV-HR sur l'incidence et la mortalité du CCU a été contrebalancée par l'effet du dépistage mais que cet effet s'essouffle et qu'il existe un risque d'inversion des tendances. Une meilleure couverture de la vaccination contre le HPV, jusqu'ici très insuffisante (<25%), combinée à un programme de dépistage organisé fondé sur le test HPV est indispensable à l'élimination du cancer du col de l'utérus, déclarée priorité de santé publique par l'Organisation mondiale de la santé.



# ÉVOLUTION DE LA COUVERTURE VACCINALE DU VACCIN CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS EN FRANCE – 2008-2018

// EVOLUTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION COVERAGE IN FRANCE – 2008-2018

Laure Fonteneau (laure.fonteneau@santepubliquefrance.fr), Anne-Sophie Barret, Daniel Lévy-Bruhl

*Santé publique France, Saint Maurice, France*

Soumis le 30.04.2019 // *Date of submission: 04.30.2019*

## Résumé // Abstract

**Introduction** – Cette étude présente un bilan sur 11 ans de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus chez les adolescentes en France et présente son évolution en relation avec les changements de stratégie vaccinale.

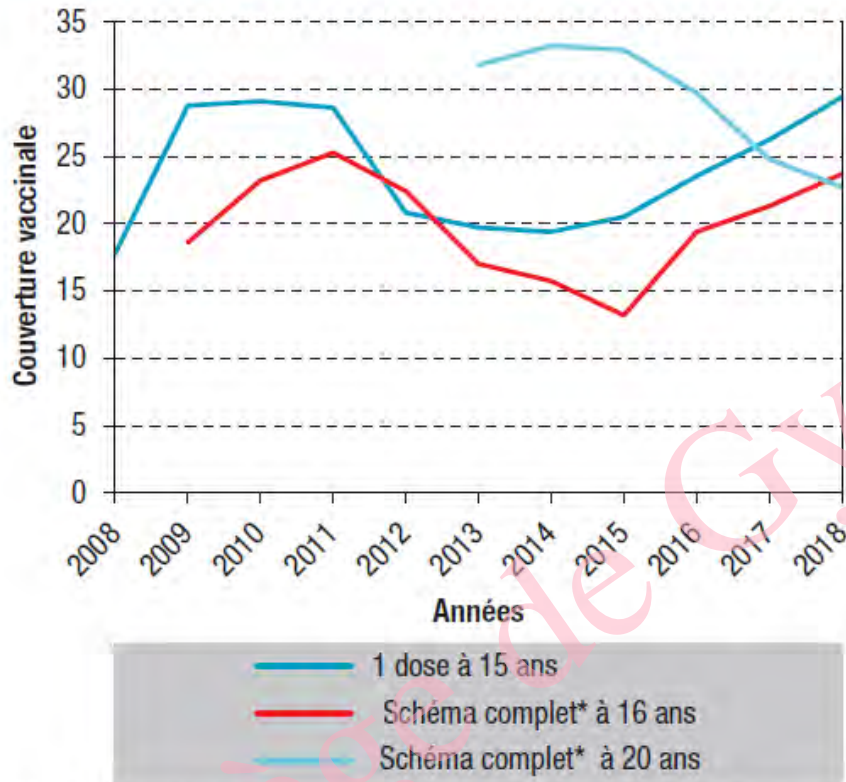
**Méthode** – La base des données de consommation inter-régimes (DCIR) issue du Système national des données de santé (SNDS) permet de disposer d'un numérateur et d'un dénominateur et d'estimer des couvertures vaccinales à un âge donné. Nous présentons l'évolution de la couverture vaccinale pour au moins une dose à l'âge de 15 ans et de la couverture avec le schéma complet aux âges de 16 et 20 ans entre 2008 et 2018.

**Résultats** – Après une forte diminution entre 2011 et 2015, la couverture vaccinale a augmenté entre 2016 et 2018 pour atteindre 29,4% pour une dose à 15 ans et 23,7% pour le schéma complet à 16 ans. Le rattrapage effectué entre 16 et 20 ans reste modéré. Conformément aux recommandations du calendrier vaccinal, les jeunes filles se font vacciner de plus en plus tôt et les couvertures vaccinales des cohortes les plus jeunes sont plus élevées. La couverture vaccinale est généralement plus élevée dans les départements du Nord de la France.

**Conclusion** – En 2018, malgré une tendance à la hausse, la couverture vaccinale du vaccin HPV reste très insuffisante en France. Les efforts, déjà engagés, en termes d'action visant à améliorer la couverture vaccinale, sont à poursuivre.

Figure 1

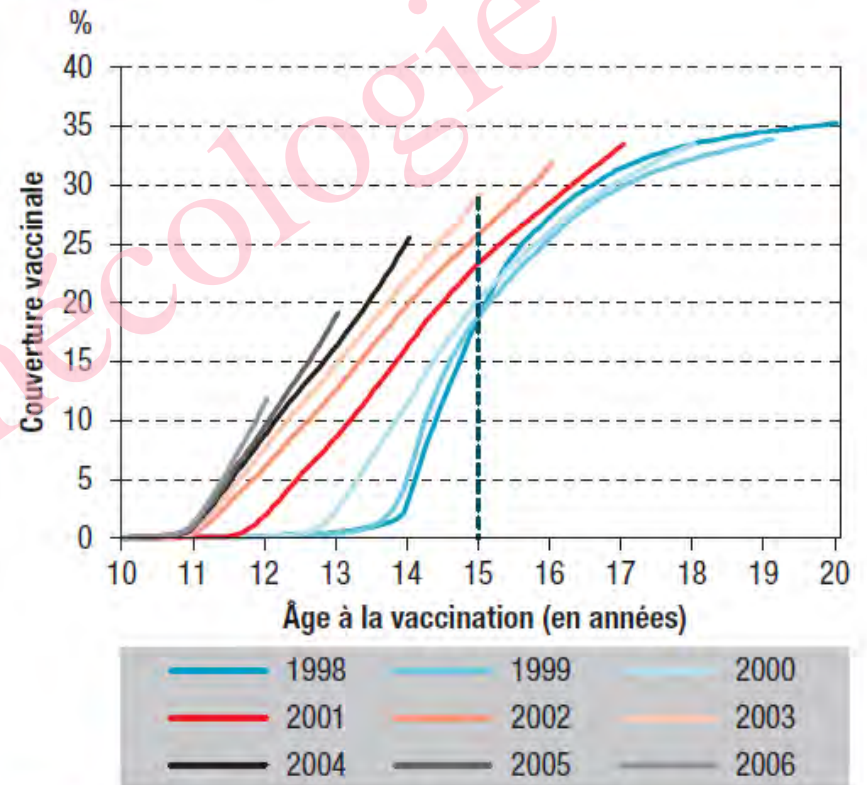
**Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, chez les jeunes filles, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018**



\* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.  
 Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

Figure 2

**Couverture vaccinale du vaccin HPV (au-moins 1 dose) cumulée selon l'âge à la vaccination et l'année de naissance, France**



--- Couverture vaccinale au moins 1 dose à 15 ans.  
 Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.



# ÉVALUATION COÛT-EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS DANS LE CADRE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE

// COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINATION IN THE CONTEXT OF ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING IN FRANCE

Sophie Rousseau<sup>1</sup> (srousseau@institutcancer.fr), Marc Massetti<sup>2</sup>, Stéphanie Barré<sup>1</sup>, Henri Leleu<sup>2</sup>, Julie Gaillot-de Saintignon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, France

<sup>2</sup> Public Health Expertise, Paris, France

Soumis le : 09.04.2019 // Date of submission: 04.09.2019

## Résumé // Abstract

**Introduction** – L'Institut national du cancer (INCa) a financé une étude d'évaluation de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), dans le cadre du dépistage organisé (Gardasil® 9) et de la mise en place du dépistage

**Méthodes** – L'étude est fondée sur un modèle de microsimulation générant une cohorte de jeunes filles de 14 ans et suivies jusqu'à l'âge de 70 ans. Les événements liés à l'infection HPV (condylomes, cancers de l'anus, cancers du col de l'utérus) sont modélisés. Différentes stratégies sont comparées à la situation actuelle. L'impact de l'augmentation de la CV seule et impact de la réduction des inégalités de vaccination (hypothèse où les femmes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) sont autant vaccinées que les femmes non bénéficiaires de la CMU-C). Un horizon temporel de vie entière et une perspective collective (tous payeurs) sont utilisés. L'analyse de sensibilité, incluant la durée de protection du vaccin (20 ans ou vie entière) et le prix du vaccin (prix français et prix moyens européens), est évaluée et discutée.

**Résultats** – Toutes les stratégies évaluées sont associées à un ratio différentiel coût-résultat (RDRCR) inférieur à 15 000 euros par QALY (*quality-adjusted life year*: année de vie pondérée par la qualité de vie). En comparaison à la situation actuelle, une augmentation de CV jusqu'à 85% avec correction des inégalités permettrait d'éviter *a minima* par cohorte annuelle de jeunes filles de 14 ans : 2 546 conisations, 2 347 lésions précancéreuses CIN2/3 diagnostiquées, 377 CCU, 139 décès par CCU (protection du vaccin de 20 ans). Les scénarios basés sur l'augmentation de la CV avec correction des inégalités sont les plus coûts-efficaces.

**Conclusion** – L'étude permet d'estimer les cas de lésions précancéreuses, CCU et décès par CCU qui pourraient être évités en augmentant la couverture vaccinale et de chiffrer les investissements permettant la mise en place d'actions visant à améliorer l'efficacité des stratégies actuelles et à lutter contre les inégalités de santé (campagne de communication, actions à destination des femmes bénéficiaires de la CMU-C).

CV:85%  
Eviter 2546 conisations,  
2347 lésions précancéreuses  
377 CCU  
139 DC par CCU

## Les patientes ayant reçu une dose de g4 (ou de g2)

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
- Tolérance comparable

### Une seule dose efficace ?





Contents lists available at [ScienceDirect](#)



ELSEVIER

## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial

Vladimir Gilca<sup>a,b,\*</sup>, Chantal Sauvageau<sup>a,b</sup>, Gitika Panicker<sup>c</sup>, Gaston De Serres<sup>a,b</sup>, Manale Ouakki<sup>a</sup>, Elizabeth R. Unger<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Quebec Public Health Institute, Quebec, Canada

<sup>b</sup> Laval University Research Hospital Center, Quebec, Canada

<sup>c</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Collège de Pharmacologie CVL

# Une seule dose est-elle protectrice ?

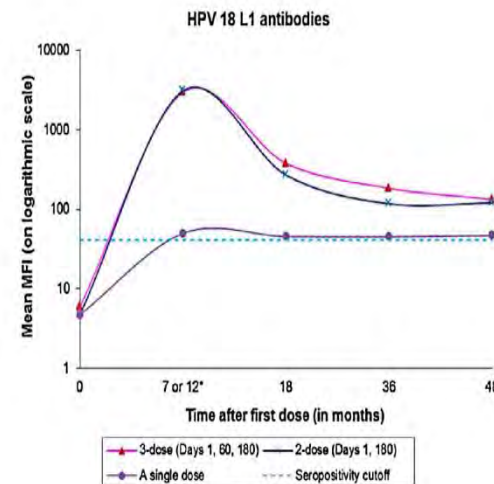
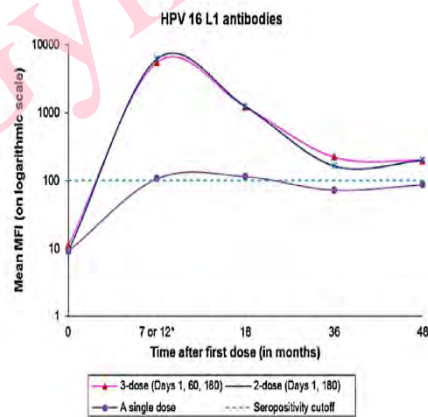


## Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study

Rengaswamy Sankaranarayanan<sup>a,\*</sup>, Smita Joshi<sup>b</sup>, Richard Muwonge<sup>a</sup>, Pulikottil Okkuru Esmay<sup>c</sup>,



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)



# **Vaccination** des **garçons** contre les **infections à** **papillomavirus**

Collection  
*Avis et Rapports*

Collège de Gynécologie CVL



## AVIS

relatif aux recommandations vaccinales  
contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes

19 février 2016

En conséquence le HCSP recommande :

- qu'un accès au vaccin HPV soit proposé dans les Cegidd et dans les centres de vaccination aux hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (limite des études de phase III) qui ont ou ont eu des relations sexuelles avec un homme. Le bénéfice de cette vaccination sera d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle sera récent et que le nombre de partenaires passés sera faible ;
- que cette possibilité d'accès soit relayée par des campagnes d'information adaptées.

Par ailleurs, le HCSP rappelle que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains est recommandée aux personnes immunodéprimées des deux sexes [100].

# 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