

**François Vié le Sage**  
**Pédiatre**  
**Aix les Bains, Savoie**  
Twitter: @vls\_f  
f.vielesage@fvls.fr



*Rencontres*  
**DE CANCÉROLOGIE**  
**LES ONCAUVERGNALES**

**VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019**

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus

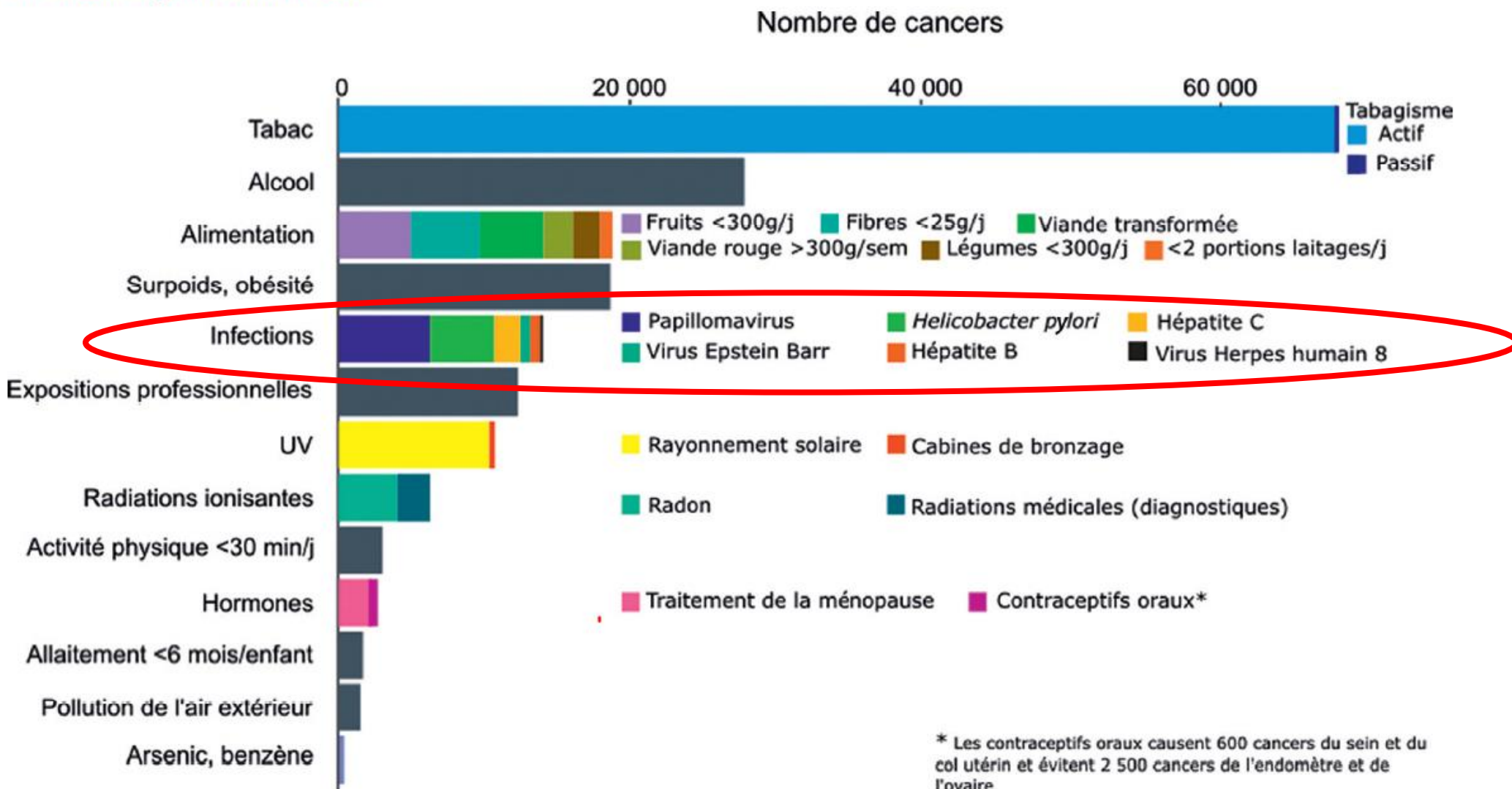
## • Vaccins Papillomavirus

- **François Vié le Sage, Pédiatre, Aix les Bains, Savoie**

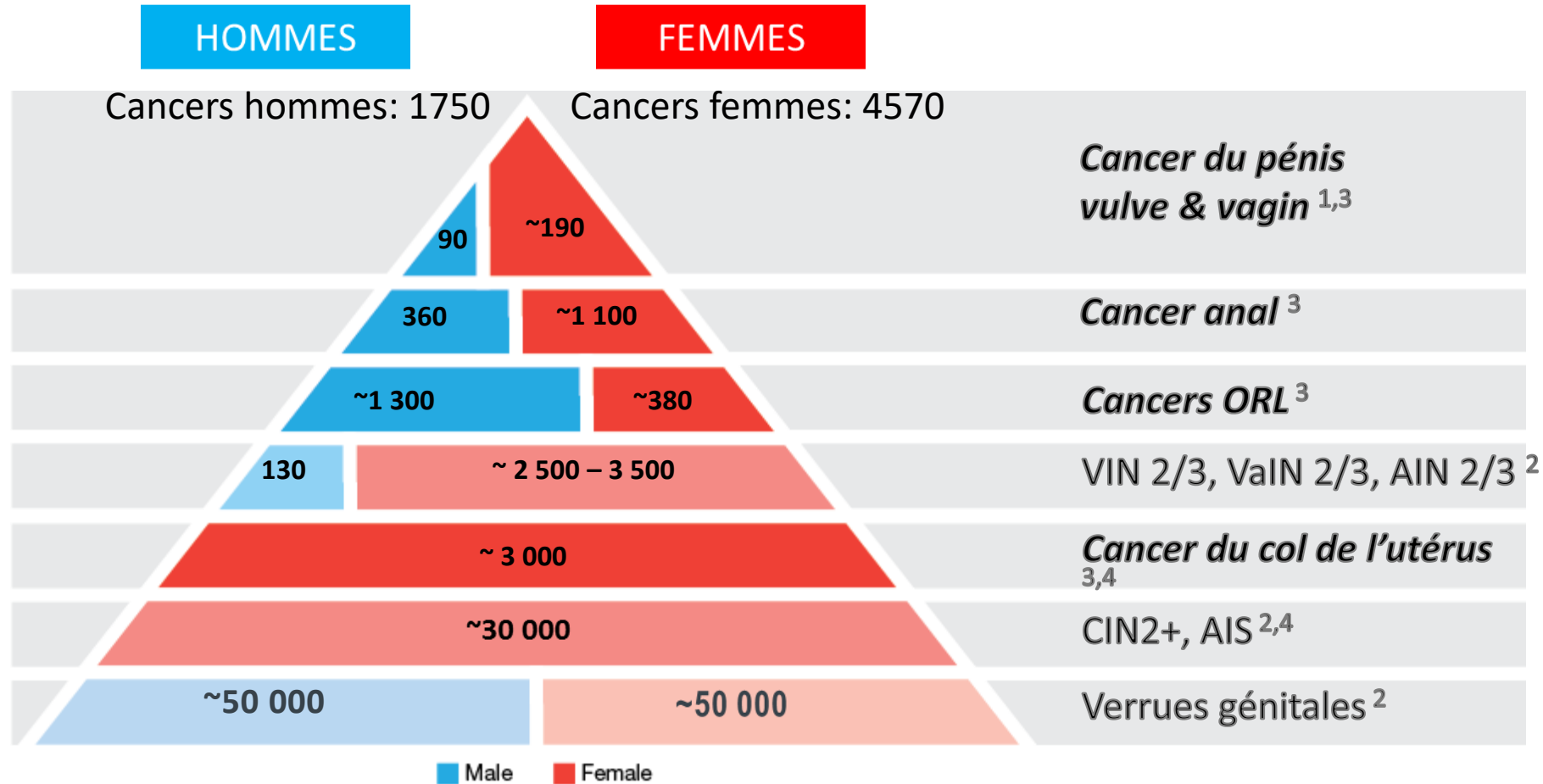
☒ Je déclare les liens d'intérêt potentiels suivants :

- **Conflits d'intérêt: aucun**
- **Enrichissement personnel: Négatif**
- **Liens d'intérêt: nombreux, servant mon expertise: congres, sympo, board avec l'ensemble des fabricants de vaccins: MSD, Sanofi, GSK, Pfizer**
- **Transparence: totale, disponible sur**
  - <https://www.transparence.sante.gouv.fr/>
  - <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/dci/950-dci-f-vie-le-sage/file>

# Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables aux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement chez les adultes de 30 ans et plus, France, 2015



# • HPV et Cancers



Responsabilité HPV  
dans les cancers:

Col: 100%

Anus 90%

Oropharynx: 35%

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia  
AIS: Adénocarcinome in situ  
VIN: Vulvar Intraepithelial Neoplasia  
VaIN: Vaginal Intraepithelial Neoplasia  
AIN: Anal Intraépithélial Neoplasia

HPV = 2% des cancers incidents (3)

1- Hartwig et al. 2017 Suppl. material. Inf Ag Cancer 2017

2- Hartwig et al. 2015. Suppl. material. PapillomavirusResearch1(2015)90-100

3- Shield et al 2018. European Journal of Epidemiology

4 – INCA . E-cancer. Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus. Avril 2017

# • HPV: Serial Killer ?

## HPV : (données 2015) et cancers

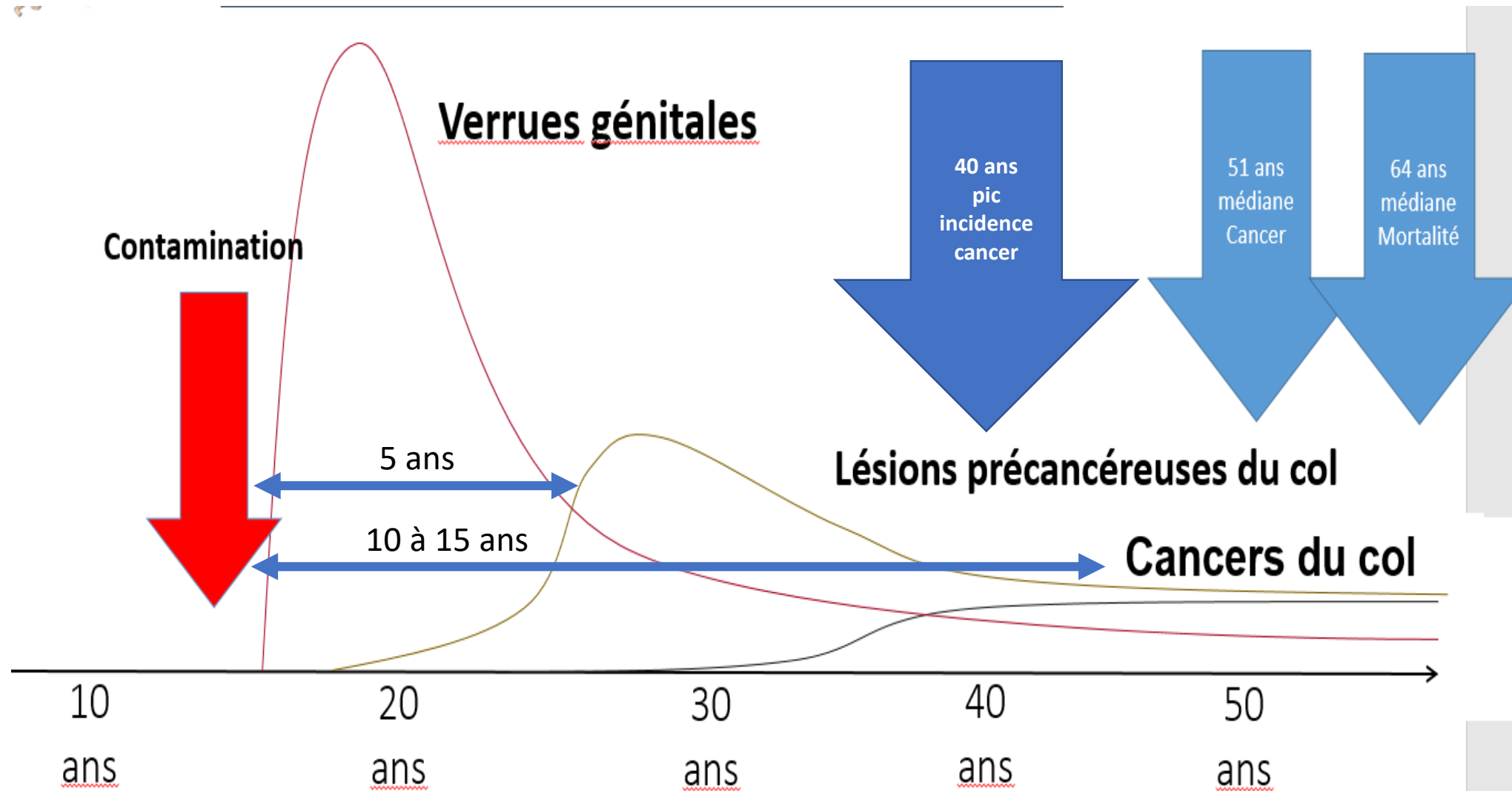
- > 35 000 lésions pré-cancéreuses du col tous les ans en France  
Dont 20 000 pourraient être évitées par la vaccination
- > 6300 nouveaux cas de cancers tous les ans en France (3000 cols)
- Plus de 1 000 décès par an, rien que pour le cancer du col de l'utérus

*Shield KD et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis.

[Eur J Epidemiol.](#) 2018 Mar;33(3):263-274. doi: 10.1007/s10654-017-0334-z

<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-contre-les-HPV-et-cancers>

# • HPV: une histoire naturelle particulière



# • HPV: une histoire naturelle particulière

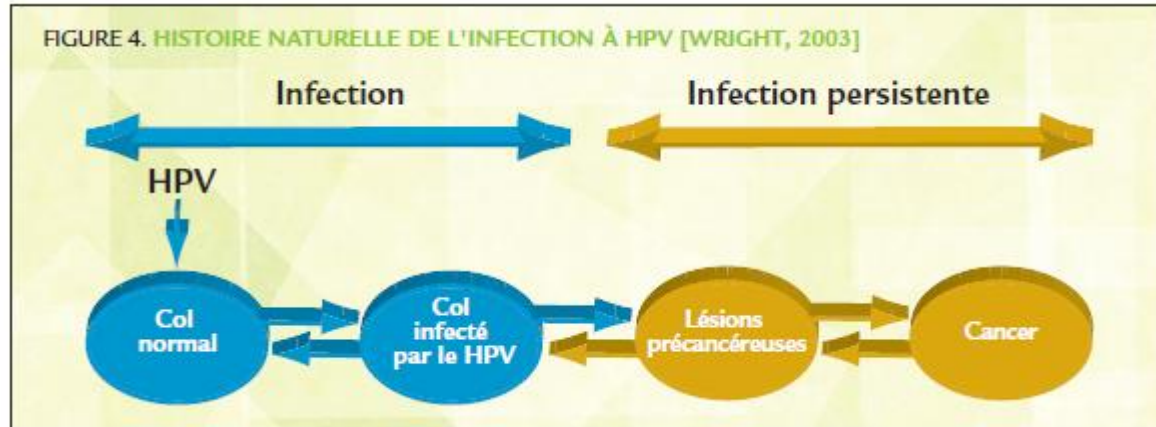


Tableau I. Risque d'évolution d'une lésion précancéreuse (CIN) vers un cancer

| Lésion précancéreuse | Régression | Persistance | Progression vers une CIN supérieure | Progression vers un cancer invasif |
|----------------------|------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| CIN 1, %             | 57         | 32          | 11                                  | 1                                  |
| CIN 2, %             | 43         | 35          | 22                                  | 5                                  |
| CIN 3, %             | 32         | 56          | -                                   | > 12                               |

**> 18 %**

# Le dépistage suffit il ?

**Tous les 3 ans pour les femmes âgées de 25 à 65 ans, y compris celles qui sont vaccinées**

**Taux de couverture du dépistage: 60 % en participation spontanée sur quatre ans (2010-2013).**

**Programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus: 2018 !**

## **Grace à lui:**

- le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2012
  - taux annuel moyen de décroissance de 2,5 %.
  - mais ralentissement: 1,3% entre 2000 et 2012

## **Mais:**

Le dépistage, reste très insuffisant en France:

- diagnostique des lésions déjà existantes
- nombre de femmes dépistées faible et mal ciblé
- 35 000 conisations / an, dont au moins 20 000 pourraient être évitées par la vaccination.
- survie à 5 ans passée de 68% pour les cas diagnostiqués en 1990 à 64% pour ceux diagnostiqués en 2002\*

Le dépistage pourra beaucoup s'améliorer:

- méthodes de détection du virus lui-même, avant le développement des lésions.
- techniques d'auto dépistage permettent d'améliorer la compliance

# Le dépistage suffit-il ?

## Encore faudrait-il qu'il soit fait

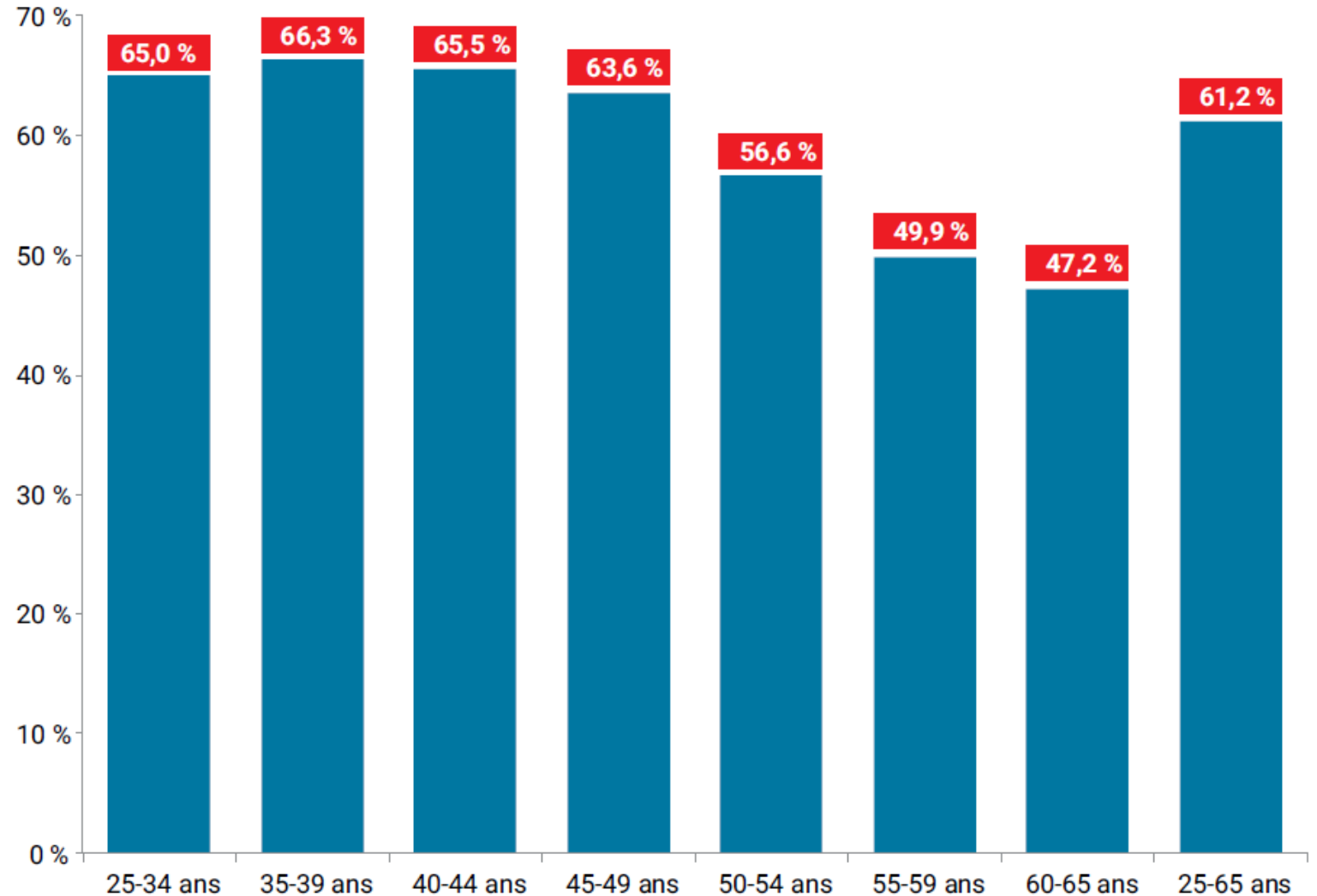
Ref 2 dia:

Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(13-14-15):220-1.

[http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014\\_13-14-15\\_1.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html)

Elfström K.M. et coll. : Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomized controlled trial. BMJ 2014; 348: g130.

doi:10.1136/bmj.g130



**FIGURE 2:** Proportion de femmes ayant réalisé au moins un frottis cervico-utérin en quatre ans (2010-2013) selon l'âge

Source : échantillon généraliste des bénéficiaires issus du SNIIRAM. Traitement: INCa, 2015.

# Traitements des lésions précancéreuses

Conisation à l'anse diathermique :  
quelles conséquences ? <sup>1</sup>

Pour **106** conisations → 1 enfant ayant un poids < 2000g  
Pour **143** conisations → 1 naissance < 32/34 SA  
Pour **500** conisations → 1 décès périnatal

| Événements indésirables obstétricaux    | Nombre d'événements | n (% ; IC 95 %)      |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Poids < 2000 g                          | 3                   | 69 (4,3 ; < 0-9,2)   |
| Naissance < 32/34 semaines d'aménorrhée | 51                  | 3392 (2,0 ; 1,8-2,2) |
| Décès périnatal                         | 22                  | 3601 (1,0 ; 1,0-1,1) |

Méta-analyse réalisée à partir d'extraction des bases Medline et Embase de janvier 1960 à décembre 2007. Une cohorte prospective et 19 études rétrospectives sont retenues.  
Poids < 2000 g : 1 étude ; Naissance < 32/34 semaines d'aménorrhée : 4 études ; Décès périnatal : 7 études



# Vaccins Papillomavirus

## Rencontres DE CANCÉROLOGIE LES ONCAUVERGNALES

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

France:

**AMM:** à partir de 9 ans

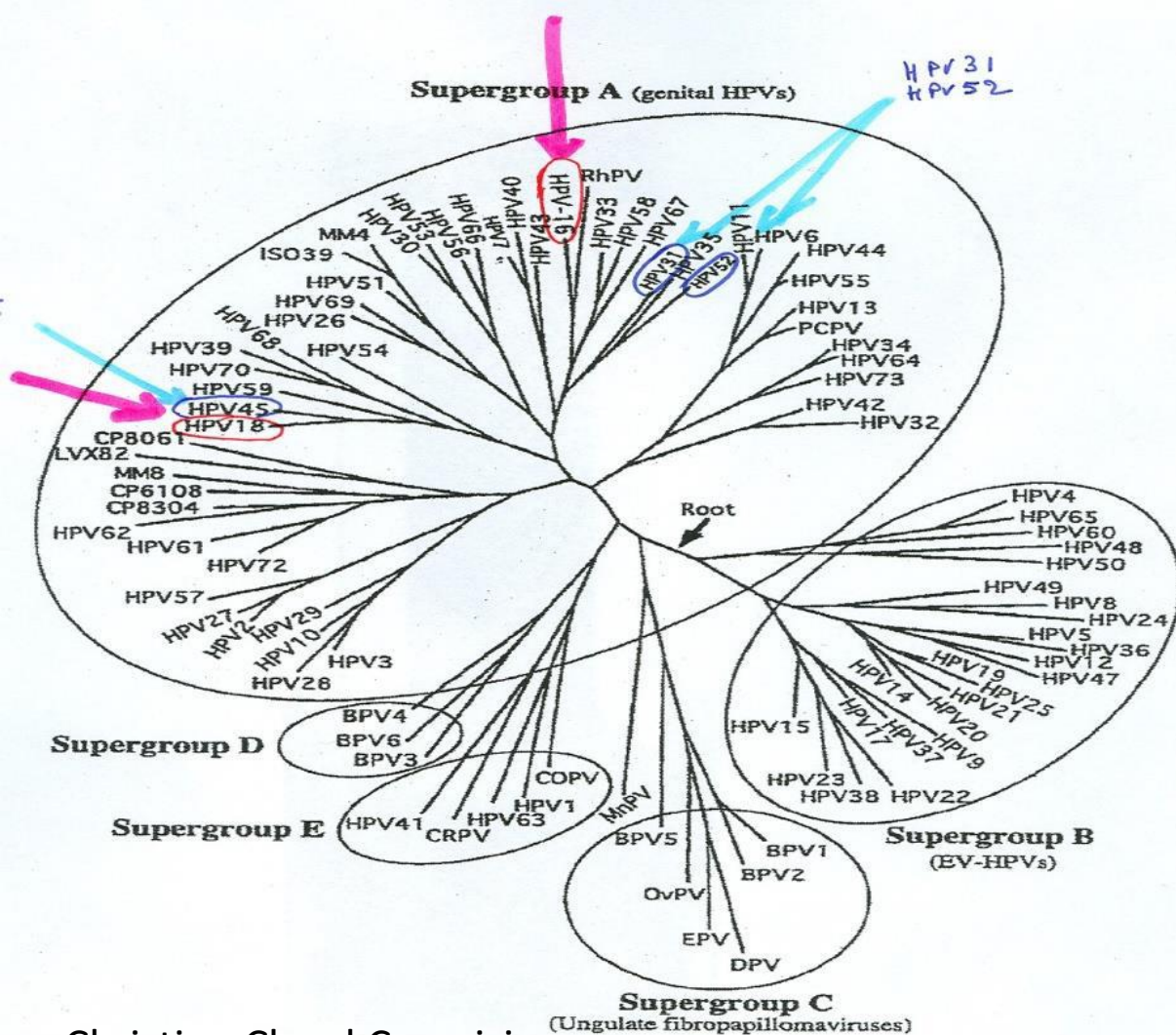
**Reco**

Pop filles: 11-19 ans

Garçons HSH: jusqu'à 26 ans

Déficit Immunitaires: 11-19 ans

Candidat transplant org solide: dès 9 ans



Christine Clavel Cravoisier  
CHU Reims  
INSERM UMRS 1250

# HPV

>200 génotypes connus

18 sont potentiellement oncogènes

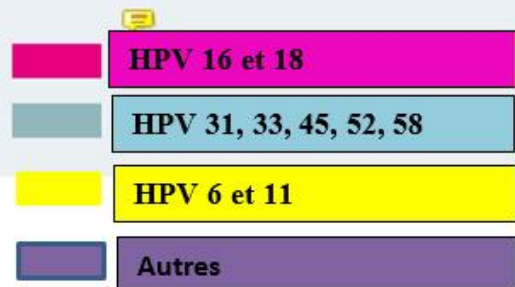
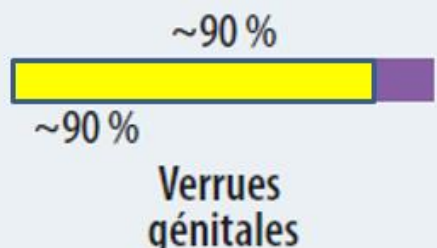
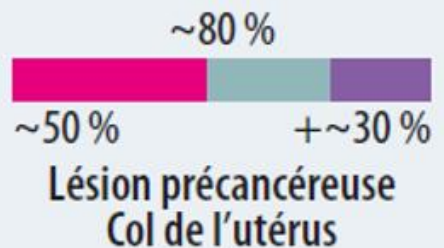
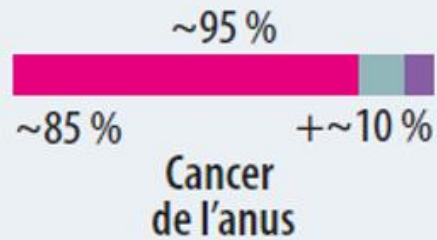
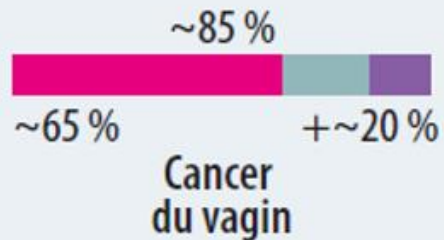
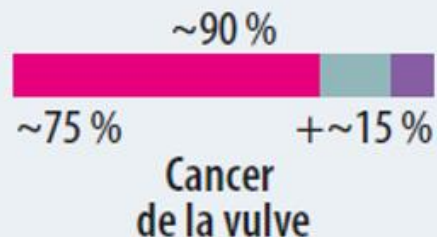
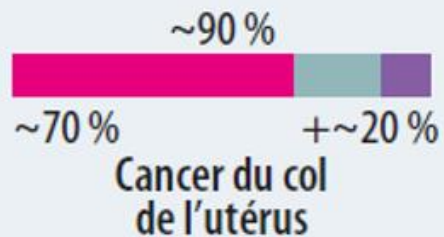
8 à 12 sont responsables  
de 95% des cancers HPV induits:

16, 18  
et 31, 33, 35, 45, 52, 58

2 (non oncogènes) sont responsables  
de 90% des verrues génitales:

6, 11





**9 génotypes sont responsables de la majorité des lésions HPV induites**

#### Vaccin bivalent Cervarix®

AS04  
0,5 mg\*



70 % des cancers + protection croisée

#### Vaccin quadrivalent Gardasil®

AAHS  
0,225 mg\*



90 % des verrues 70 % des cancers

#### Vaccin nonavalent Gardasil9®

AAHS  
0,5 mg\*



**Figure 4. Composition des vaccins HPV disponibles.**

\*

Cervarix: Avec adjuvant AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)<sup>3</sup> : 50 µg.  
Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté Al(OH)<sub>3</sub> : 0,5 mg Al<sup>3+</sup> au total.

Gardasil: Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg) comme adjuvant.

Gardasil 9: Adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,5 milligrammes) comme adjuvant.

0 1,200 2,400 4,800  
Kil



\* Includes partial introduction



Data source: WHO/IVB Database, as of 15 May 2018  
Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB),  
World Health Organization

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. ©WHO 2018. All rights reserved.





Rencontres  
DE CANCÉROLOGIE  
LES ONCAUVERGNALES

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus Efficacité

Immunogénicité  
Infection  
Lésions  
précancéreuses  
Cancers

# Immunogénicité en f du nombre de doses

**Table 1**

Incident HPV infections accumulated over a 7 year follow-up period from first vaccination among women vaccinated with the quadrivalent HPV vaccine, and among unvaccinated women.

| Group                          | HPV16/18 incident infections |                    | HPV31/33/45 incident infections |                    | Non-vaccine HPV incident infections |                       |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------|
|                                | N positive /Total            | % (95%CI)          | N positive                      | % (95%CI) /Total   | N positive                          | % (95%CI) /Total      |
| Three Doses (Days 1, 60, 180+) | 9/1008                       | 0.9% (0.4 to 1.7%) | 52/1008                         | 5.2% (3.9 to 6.7%) | 142/1008                            | 14.1% (12.0 to 16.4%) |
| Two Doses (Days 1, 180+)       | 8/1028                       | 0.8% (0.3 to 1.5%) | 48/1028                         | 4.7% (3.5 to 6.1%) | 127/1028                            | 12.4% (10.4 to 14.5%) |
| Two Doses (Days 1, 60)         | 19/1256                      | 1.5% (0.9 to 2.4%) | 47/1256                         | 3.7% (2.8 to 4.9%) | 122/1256                            | 9.7% (8.1 to 11.5%)   |
| One Dose (Day 1)               | 22/1558                      | 1.4% (0.9 to 2.1%) | 93/1558                         | 6.0% (4.8 to 7.3%) | 198/1558                            | 12.7% (11.1 to 14.5%) |
| Unvaccinated women             | 88/1481                      | 5.9% (4.8 to 7.3%) | 108/1481                        | 7.3% (6.0 to 8.7%) | 262/1481                            | 17.7% (15.8 to 19.7%) |

95%CI: confidence interval

20000 filles non mariées 10-18 ans

Suivi 7 ans

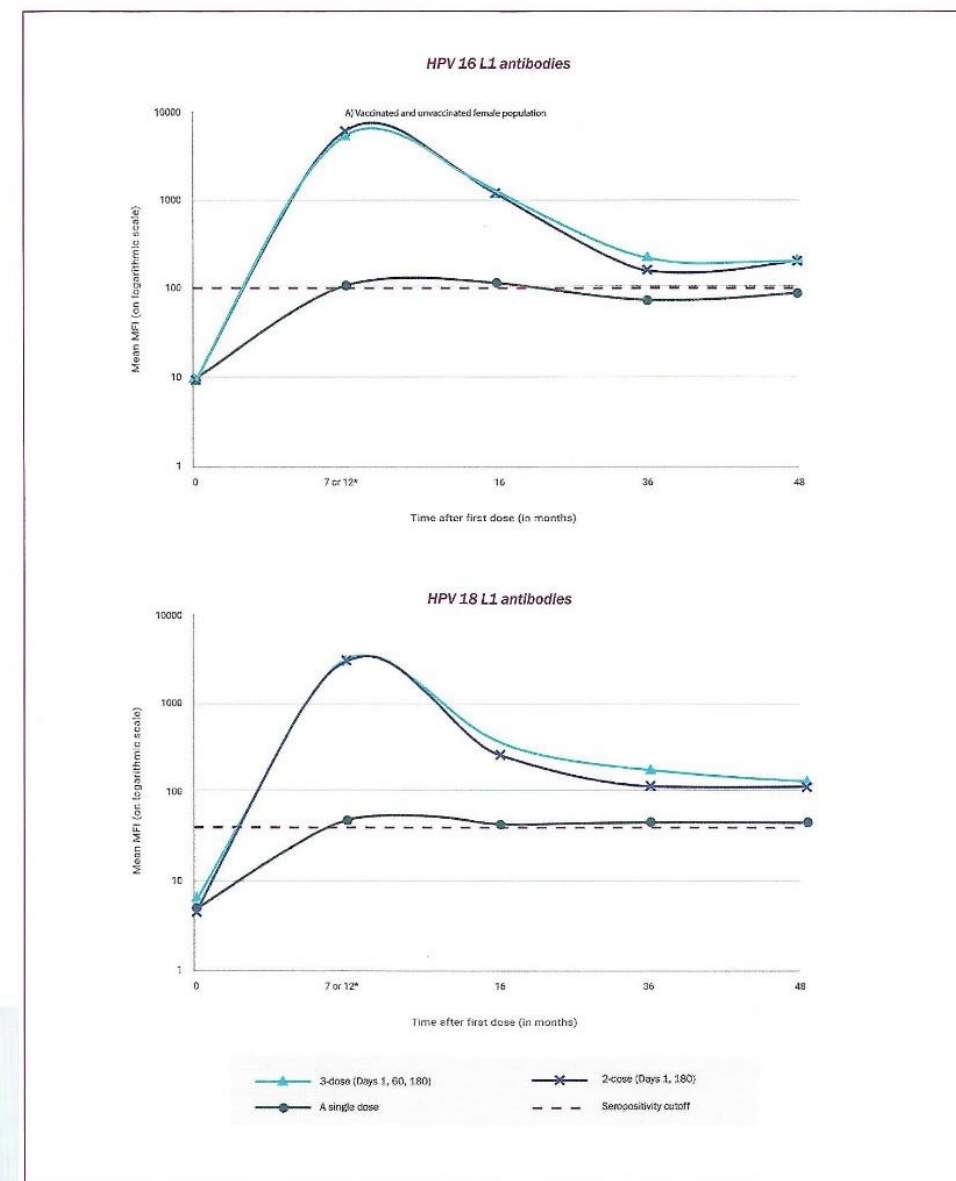
qHPV

## References

1. Sankaranarayanan, R., et al. 2016. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 17, 67-77. [10.1016/S1470-2045\(15\)00414-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00414-3)

**Figure 1**

Mean median florescent intensities (MFI) for HPV16 and 18 L1 antibodies at different time points among girls receiving different doses of the quadrivalent HPV vaccine.



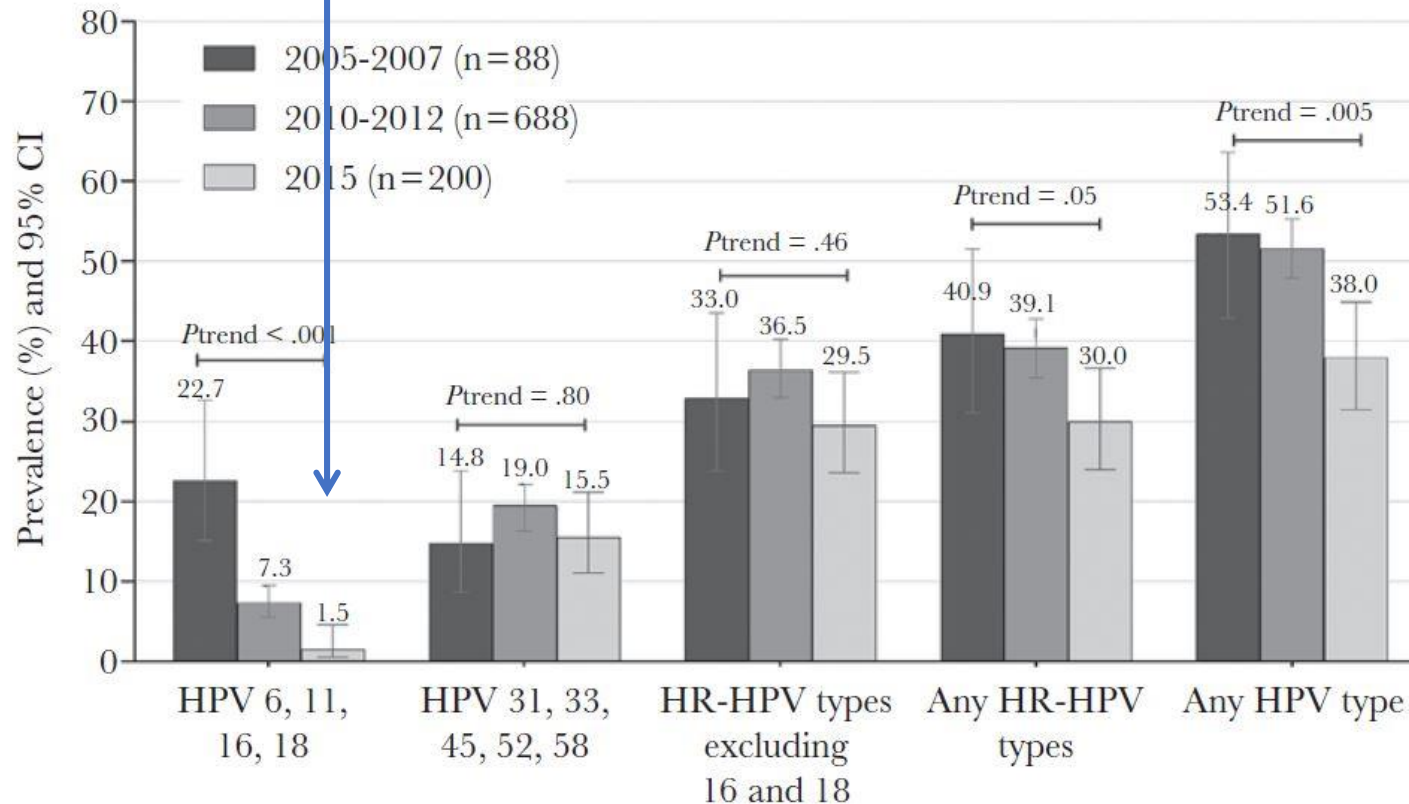
Adapted from [3]. \* For the three-dose (Day 1, 60, 180 or later), and two dose (Day 1, 180 or later) groups, one month after last dose MFI values are used, while for single dose group, month 12 MFI values are used.

# Infection: Impact sur la prévalence des hpv Australie



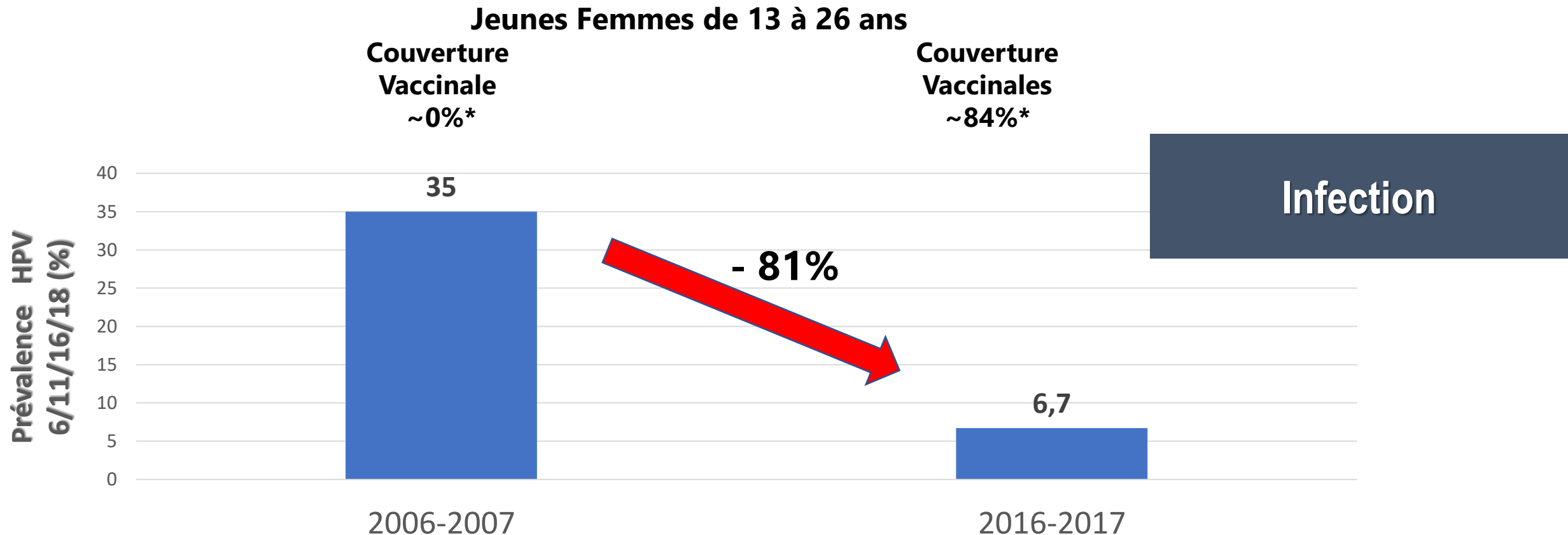
**Femmes de 18- 24 ans : réduction de 92 % de la prévalence des HPV 6, 11, 16, 18 (aPR = 0,08 [0,02-0,26]) entre 2005-2007 et 2015**

A



Infection

# Infection: Etats-Unis : Après 10 ans de suivi en vie réelle, réduction très importante de la circulation des types couverts par la vaccination



\*Couverture vaccinale avec un vaccin HPV, au moins 1 dose

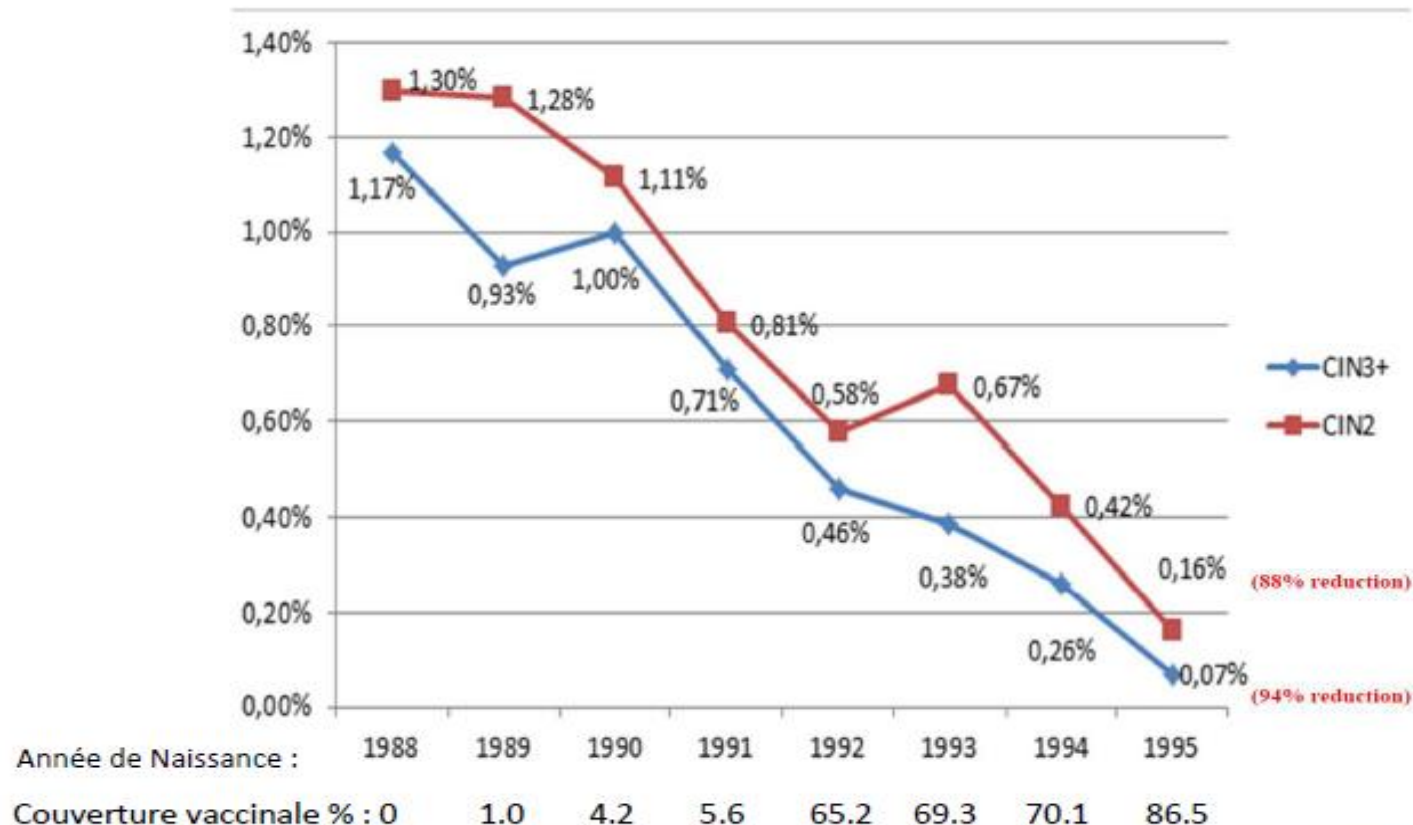


# HPV

## Lésions pré-cancéreuses

### Réduction des lésions précancéreuses en Ecosse (2015)

% de femmes de 20 ans diagnostiquées avec des lésions précancéreuses CIN 2 et 3 par cohortes d'âge  
*D'après The impact of the HPV vaccine in Scotland. Kevin.pollock@nhs.net*



## • Efficacité



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**9 mai 2018**

26 études vs placebo ou autre vaccin

**Vaccinées à 15-25 ans + 3 études à 25-45 ans**

biHPV: 18

qHPV: 7

monoV: 1

9 valent pas étudié

73428 ado et femmes

Surveillance EI: 0,5 à 7 ans

Protection: 3,5 à 8 ans

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

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

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

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.

DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

# Efficacité Lésions pré- cancéreuses

| Outcomes                                                                                        | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                                        | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                 | Risk with placebo                      | Risk with HPV vaccination <sup>1</sup> |                          |                              |                                   |
| Cervical cancer - not measured                                                                  | -                                      | -                                      | -                        | -                            | -                                 |
| CIN2+ associated with HPV16/18.<br>Follow-up: 3 to 5 years                                      | 164 per 10,000                         | 2 per 10,000 (0 to 8)                  | RR 0.01 (0.00 to 0.05)   | 23,676 (3 RCTs)              | ⊕⊕⊕⊕ HIGH                         |
| CIN3+ associated with HPV16/18<br>Follow-up: 3 to 5 years                                       | 70 per 10,000                          | 0 per 10,000 (0 to 7)                  | RR 0.01 (0.00 to 0.10)   | 20,214 (2 RCTs)              | ⊕⊕⊕⊕ HIGH                         |
| AIS associated with HPV16/18<br>Follow-up: 3 to 5 years                                         | 9 per 10,000                           | 0 per 10,000 (0 to 7)                  | RR 0.10 (0.01 to 0.82)   | 20,214 (2 RCTs)              | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>2</sup>        |
| Any CIN2+ irrespective of HPV type, bivalent or quadrivalent vaccine<br>Follow-up: 2 to 6 years | 287 per 10,000                         | 106 per 10,000 (72 to 158)             | RR 0.37 (0.25 to 0.55)   | 25,180 (5 RCTs)              | ⊕⊕⊕⊕ HIGH                         |



Cochrane Database of Systematic Reviews

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

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

AIS: Adenocarcinome in situ  
CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia  
RR: Risk Ratio

# Efficacité Lésions pré- cancéreuses

Protection contre CIN2+ et CIN3+ liés à HPV 16/18: idem

BiV > qHPV CIN2+ et CIN3+ tous types confondus chez femmes hrHPV négatives

Hypothèses:

- Populations différentes dans études
- Méthodes sérologiques et DNA différentes
- Cross protection du biV contre les autres sérotypes (HPV 31, 33, 45)

| Outcomes                                                                                                          | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                                        | Relative effect (95% CI) | No. of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                   | Risk with placebo                      | Risk with HPV vaccination <sup>1</sup> |                          |                               |                                   |
| Any CIN2+ irrespective of HPV type<br>Follow-up (bivalent): 3.5 to 6 years<br>Follow-up (quadrivalent): 3.5 years | Bivalent vaccine                       |                                        | RR 0.33 (0.25 to 0.43)   | 15,884 (4 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕ HIGH                         |
|                                                                                                                   | 285 per 10,000                         | 94 per 10,000 (71 to 122)              |                          |                               |                                   |
|                                                                                                                   | Quadrivalent vaccine                   |                                        | RR 0.57 (0.44 to 0.76)   | 9296 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup>        |
|                                                                                                                   | 291 per 10,000                         | 166 per 10,000 (128 to 221)            |                          |                               |                                   |
| Any CIN3+ irrespective of HPV type, bivalent or quadrivalent vaccine<br>Follow-up: 3.5 to 4 years                 | 109 per 10,000                         | 23 per 10,000 (4 to 120)               | RR 0.21 (0.04 to 1.10)   | 20,719 (3 RCTs)               | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup>        |
| Any CIN3+ irrespective of HPV type<br>Follow-up (bivalent): 4 years<br>Follow-up (quadrivalent): 3.5 years        | Bivalent vaccine                       |                                        | RR 0.08 (0.03 to 0.23)   | 11,423 (2 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕ HIGH                         |
|                                                                                                                   | 81 per 10,000                          | 6 per 10,000 (3 to 19)                 |                          |                               |                                   |
|                                                                                                                   | Quadrivalent vaccine                   |                                        | RR 0.54 (0.36 to 0.82)   | 9296 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup>        |
|                                                                                                                   | 143 per 10,000                         | 77 per 10,000 (51 to 117)              |                          |                               |                                   |
| Any AIS irrespective of HPV type<br>Follow-up: 3 to 5 years                                                       | 10 per 10,000                          | 0 per 10,000 (0 to 8)                  | RR 0.10 (0.01 to 0.76)   | 20,214 (2 RCTs)               | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>2</sup>        |

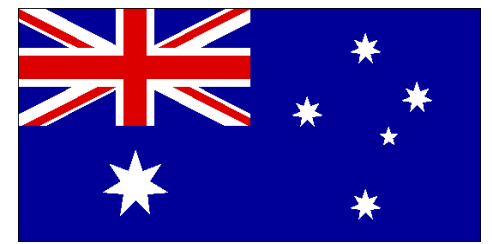
# 1ères preuves de l'efficacité des vaccins HPV en prévention des cancers HPV induits

Fin 2017, étude longitudinale:

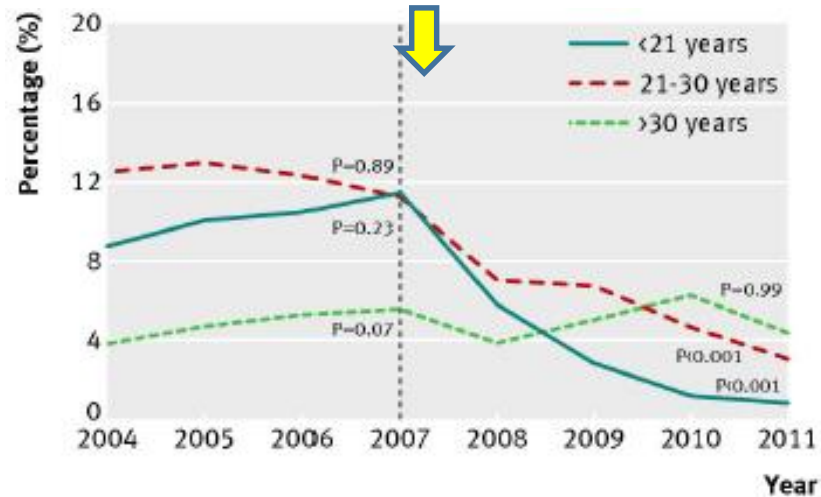
- *Suivi à long terme d'études cliniques des vaccins bivalents & quadrivalents à partir des données du registre finlandais du cancer*
- *9 529 jeunes filles **vaccinées** entre 14 et 19 ans & 17 838 jeunes filles **non-vaccinées** contre les HPV*
- **10 cas** de cancers liés à HPV dans le groupe *non-vacciné* **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 groupes vaccinés et non-vaccinés pour les cancers « non HPV-induits »

# Immunité de groupe

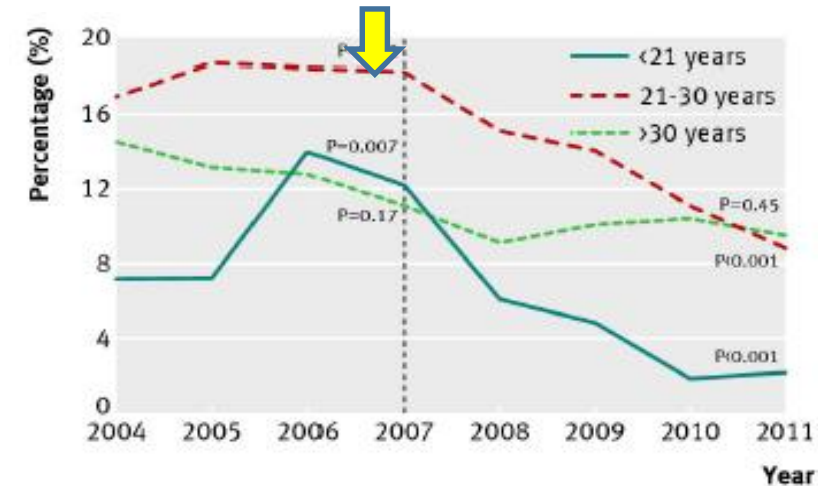
## Efficacité vaccinale sur les condylomes



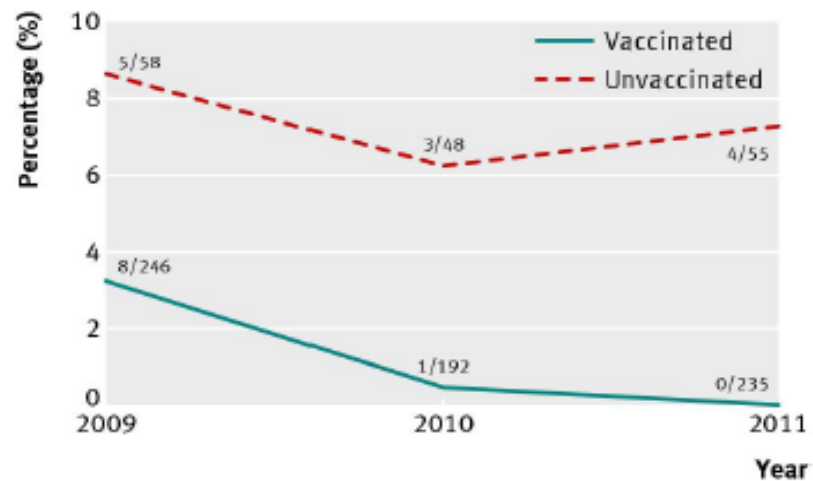
% de femmes avec condylome



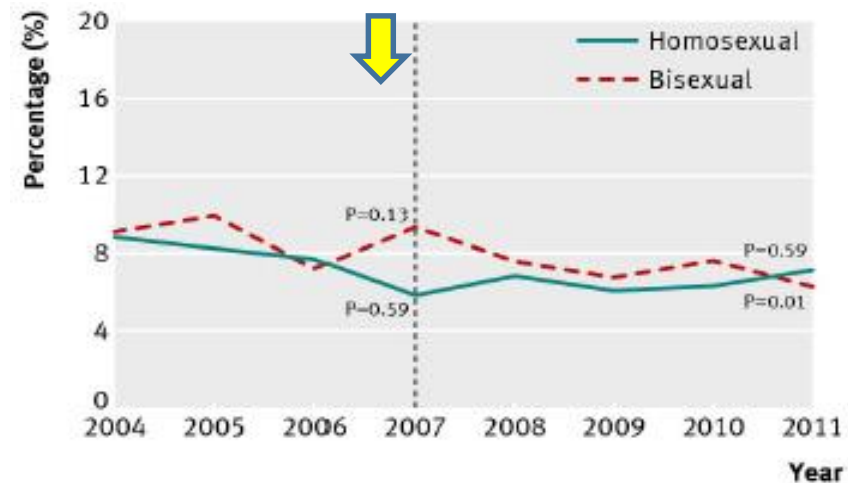
% d'hommes hétérosexuels



% de femmes < 21 ans



% d'hommes homo et bisexuels



- Nombre Nécessaire à Traiter (NNT), ici à Vacciner,
- 26 études, 73000 sujets entre 15 et 25 ans :

| Femmes âgées de 15 à 25 ans                | Lesions <u>précancéreuses HPV 16/18</u>                                              | Lésions précancéreuses tous types HPV                                               |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Femmes « HPV haut risque négatives »       | ARD: 1.6%<br><b>NNT: 63</b><br>RR: 0.01 (0 to 0.05)<br>Quality of Evidence: High     | ARD: 1.8%<br><b>NNT: 56</b><br>RR: 0.37 (0.25 to 0.55)<br>Quality of Evidence: High |
| Femmes « HPV 16/18 négatives »             | ARD: 1.07%<br><b>NNT: 94</b><br>RR: 0.05 (0.03 to 0.10)<br>Quality of Evidence: High | ARD: 1.36%<br><b>NNT: 74</b><br>RR 0.41 (0.32 to 0.52)<br>Quality of Evidence: High |
| Totalité femmes avec ou sans infection HPV | ARD: 1.84%<br><b>NNT: 55</b><br>RR: 0.46 (0.37 to 0.57)<br>Quality of Evidence: High | ARD: 1.68%<br><b>NNT: 60</b><br>RR 0.70 (0.58 to 0.85)<br>Quality of Evidence: High |

NNT: Nombre nécessaire à vacciner, ARD: Absolute risk difference; RR: Relative risk

[Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papilloma viruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.](#)

# **NNT pour cancer du col**

**étude personnelle de Daniel Levy Bruhl, 2019**

**Incidence actuelle: 2900 cancers du col par an**

**Vaccin qui couvre 90 % des génotypes et qui est efficace à 95 % pour la prévention de ces cancers,**

**Cohorte annuelle de 370000 jeunes filles**

**NNT de 149**



Rencontres  
DE CANCÉROLOGIE  
LES ONCAUVERGNALES

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus Tolérance

# • Tolérance

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

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

### El graves:

- RR identique entre contrôle et vaccinés chez les femmes de tous âges:  
669 vs 656/10 000 RR 0,98 (0,92-1,05) Preuve de **haut grade**
- Mortalité:  
11/10 000 vs 14/10 000 RR 1,29 (0,85-1,98) Preuve de **bas grade**: pas de lien de causalité ni temporel retrouvé

### Grossesse: femmes ayant débuté une grossesse pendant les différentes études

- Pas d'augmentation du risque de fausse couche:  
1618 vs 1424/10000 RR 0,88 (0,68-1,14) **Haut grade**
- Malformations congénitales:  
RR 1,22 (0,88-1,69)
- Mortinatalité:  
RR 1,12 (0,68-1,83)

## Le point sur l'innocuité des vaccins contre le HPV

**Réunion du Comité consultatif  
mondial pour la sécurité  
des vaccins, 7-8 juin 2017**

270.000.000 de doses  
1,7 cas d'anaphylaxie/1.000.000  
Syncopes

### Syndrome de Guillain Barré

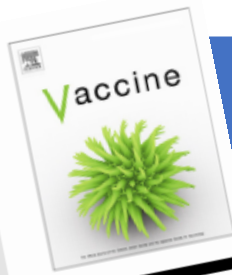
- |                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| • Danemark         | Pas d'association  |
| • Suède            | Pas d'association  |
| • France           | Association RR x 4 |
| • UK (10.000.000)  | Pas d'association  |
| • USA (60.000.000) | Pas d'association  |

### Autres syndromes

Pas d'association

- Syndrome douloureux régional (SDRC)
- Syndrome de tachycardie orthostatique (POTS)
- Insuffisance ovarienne prématuré
- Maladie thrombo-embolique
- Maladie coeliaque

# HPV VACCIN Tolérance: Maladie autoimmunes

| TOLERANCE                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registres nationaux danois et suédois (GARDASIL) | Scheller MM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rate Ratio<br>EP<br>90 [95% CI, 0.70-1.15]<br>autres m. démyelin.<br>0 [95% CI, 0.80-1.26])                        |
| Fr<br>SN                                         |   <p>Contents lists available at <a href="#">ScienceDirect</a></p> <p>Vaccine</p> <p>journal homepage: <a href="http://www.elsevier.com/locate/vaccine">www.elsevier.com/locate/vaccine</a></p>                                                                                                                                                 | <p>ard Ratio<br/>[IC95% 0,99 -1,16]</p> <p>GB: HR<sub>ajusté</sub> = 4,00<br/>([IC95% : 1,84-8,69] p&lt;0,001)</p> |
| Hospit<br>Statist<br>2016                        | <p>No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England</p> <p>Nick Andrews<sup>a,*</sup>, Julia Stowe<sup>b</sup>, Elizabeth Miller<sup>b</sup></p> <p><sup>a</sup>Statistics, Modelling and Economics Department, Public Health England, London NW9 5EQ, United Kingdom<br/> <sup>b</sup>Immunisation and Blood Safety Department, Public Health England, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, United Kingdom</p> <p>15 Mars 2017</p> | <p>Relative Incidence</p> <p>Q: 1.61 (0.39–6.54)</p> <p>Bi: 0.84 (0.30–2.34)</p>                                   |
|                                                  | <p>GB à 3, 6 et 12 mois après doses</p> <p>Hospital Episode Statistics (HES) were searched using data to March 2016 to identify incident cases of GBS in female patients aged from 11 to 20 years eligible to have received the HPV vaccine</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                    |

# HPV VACCIN Tolérance: Maladie autoimmunes

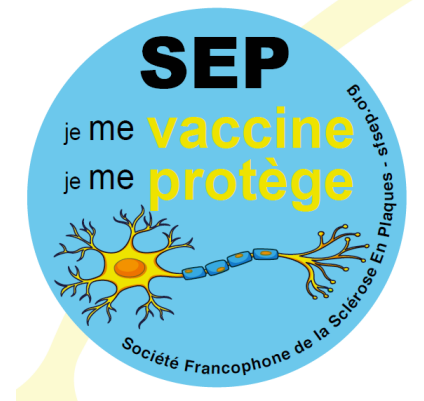


Société Francophone  
de la Sclérose En Plaques

<https://sfsep.org/sep-et-vaccinations/>

## Recommandations / Consensus

1. Les vaccins de manière générale ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une sclérose en plaques ou d'un premier épisode démyélinisant du système nerveux central, y compris les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus humain (grade B).



# CRPS et POTS

Complex Regional Pain Syndrome et Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

**CRPS: Australie, Allemagne, Japon**

**POTS: USA, Japon, Danemark**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**Majorité des cas: diagnostic « mal défini »**

**POTS: la majorité des cas vient d'une seule étude clinique danoise**

**Relation avec les vaccins HPV non démontrée**

5 November 2015  
EMA/714950/2015

**Analyse EMA (PRAC): pas de différence avec population non vaccinée, pas de preuve de lien**

*“Taking into account the totality of the available information the PRAC concluded that the evidence does not support that HPV vaccines (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard) cause CRPS or POTS. The benefits of HPV vaccines continue to outweigh their risks”*

**une étude danoise récente montre que les pics de déclarations sont surtout liés à la couverture médiatique du sujet (Ward Daniel 2019)**

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/HPV\\_vaccines\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500197129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf)

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

Ward Daniel, Thorsen Nicklas Myrthue, Frisch Morten, Valentiner-Branth Palle, Mølbak Kåre, Hviid Anders. A cluster analysis of serious adverse event reports after human papillomavirus (HPV) vaccination in Danish girls and young women, September 2009 to August 2017. Euro Surveill. 2019;24(19):pii=1800380. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.19.1800380>



*Rencontres*  
**DE CANCÉROLOGIE**  
**LES ONCAUVERGNALES**

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



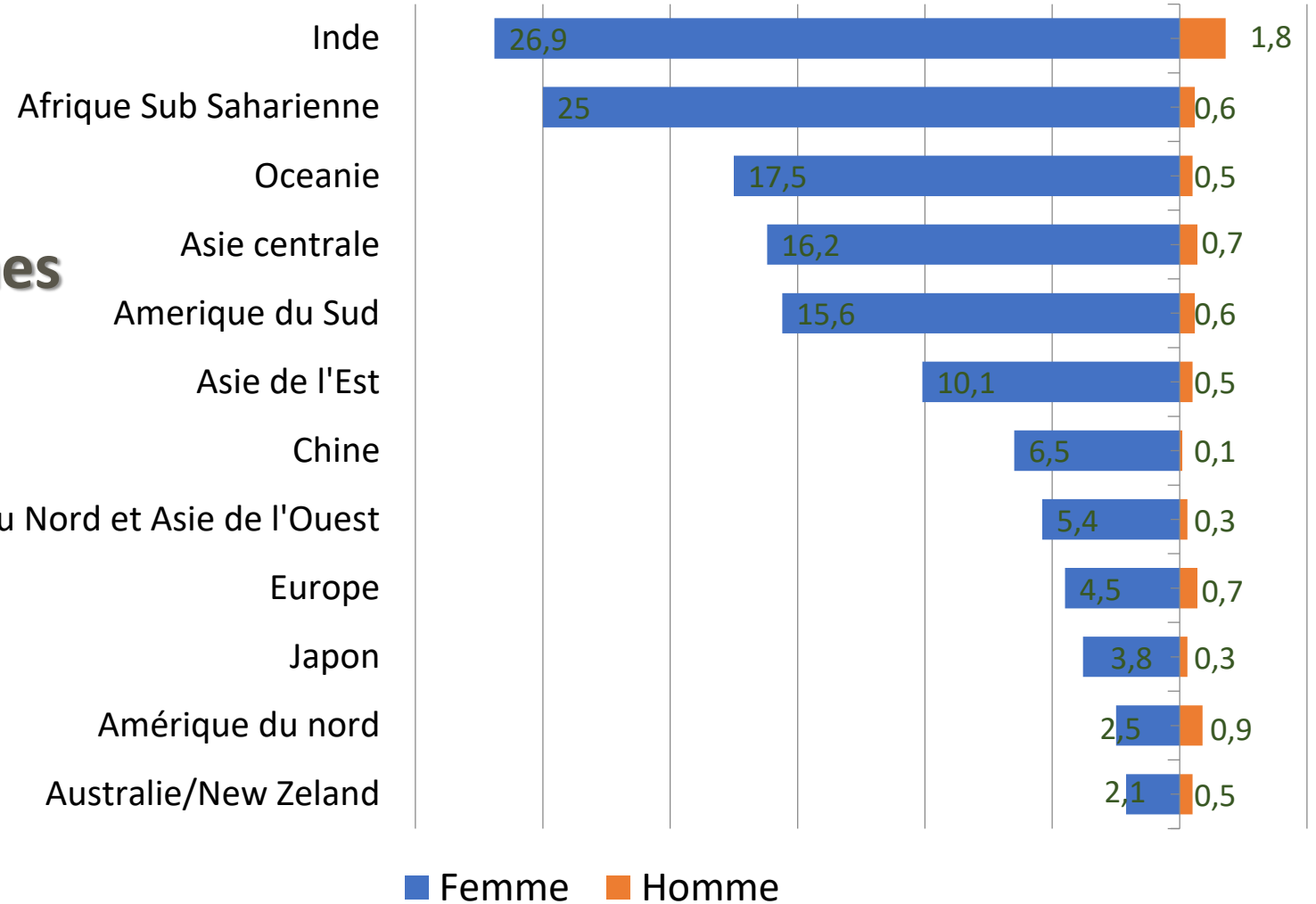
THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus Garçons ?

# Vacciner le garçon aussi: ETHIQUE

**Infection à HPV:  
une des IST les + fréquentes  
75% des hommes et des femmes  
sexuellement actifs seront  
infectés au cours de leur vie**

Gavi; Honduras, Rwanda, Ouganda +  
23 pays  
4,5\$ la dose



# HPV chez l'homme: intérêt individuel

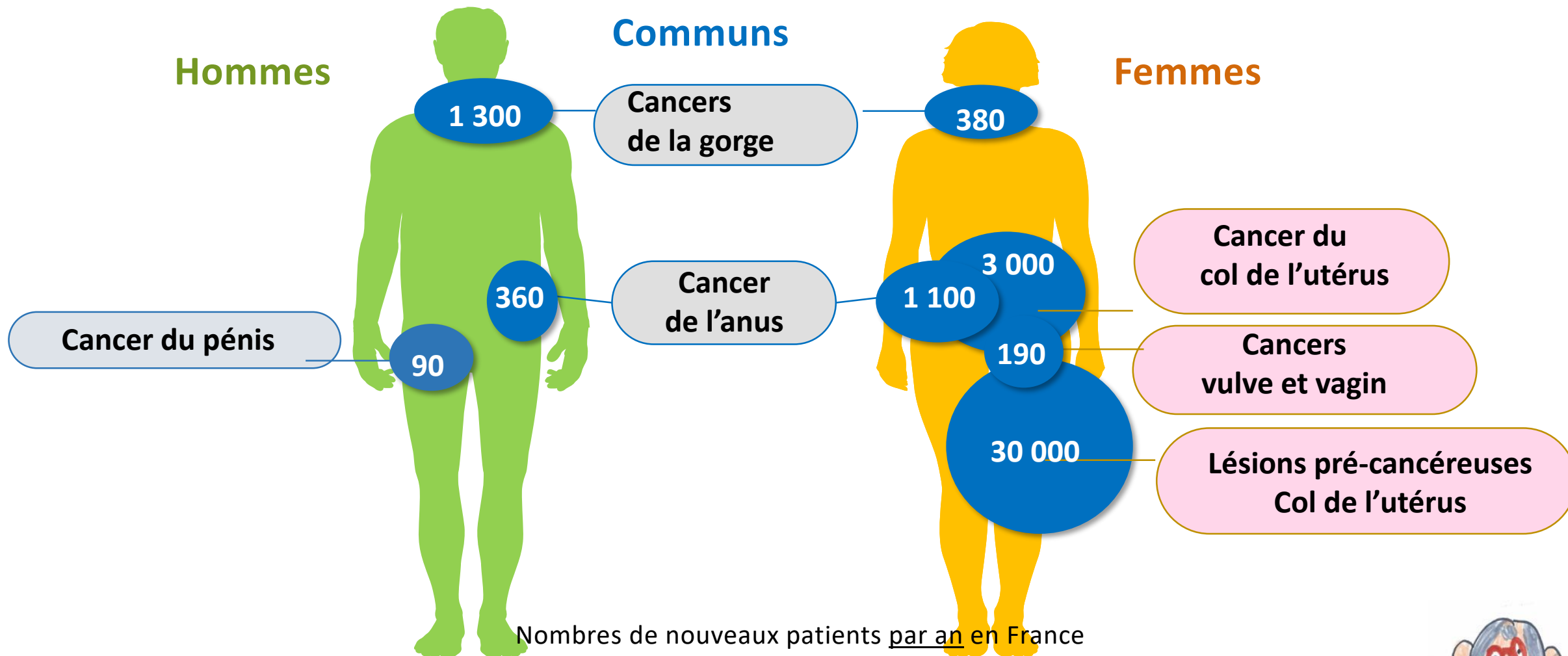
- 75% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés au cours de leur vie
- **Prévalence infections HPV génitales<sup>1</sup>**
  - Prépuce : ~30%, Urètre : 12-40%, Scrotum : 7-40%, Corps Pénien : 6-51%, Gland : 7-50%
  - HPV16 le + fréquent
- **Prévalence infection anale<sup>1</sup>**
  - 25% parmi les hommes hétérosexuels (1/3 HPV HR)
  - Femmes : 40 % (anus > col) (5)
  - 64% parmi les HSH (3) HPV 16)
  - 93% parmi les HSH VIH+ (35% HPV 16)
- **Infection orale<sup>1,3,4,5</sup>**
  - 3,5% HPV HR<sup>3</sup> (HPV16: 1,3 %)

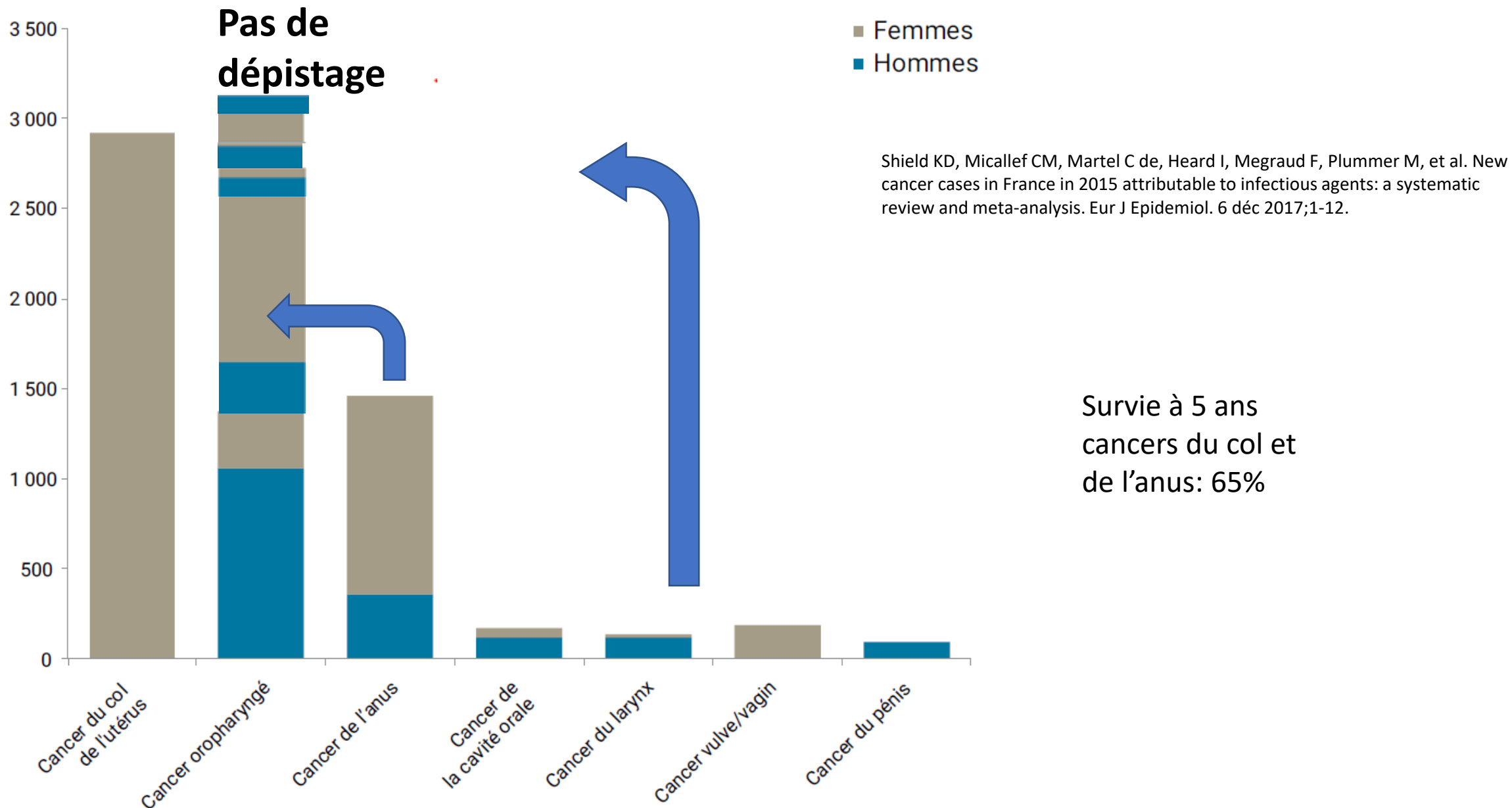
# Vacciner le garçon aussi: intérêt individuel

36

Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers liés à HPV en France ~ 6000

Prévention hautement probable par HPV 9 ~ 5000

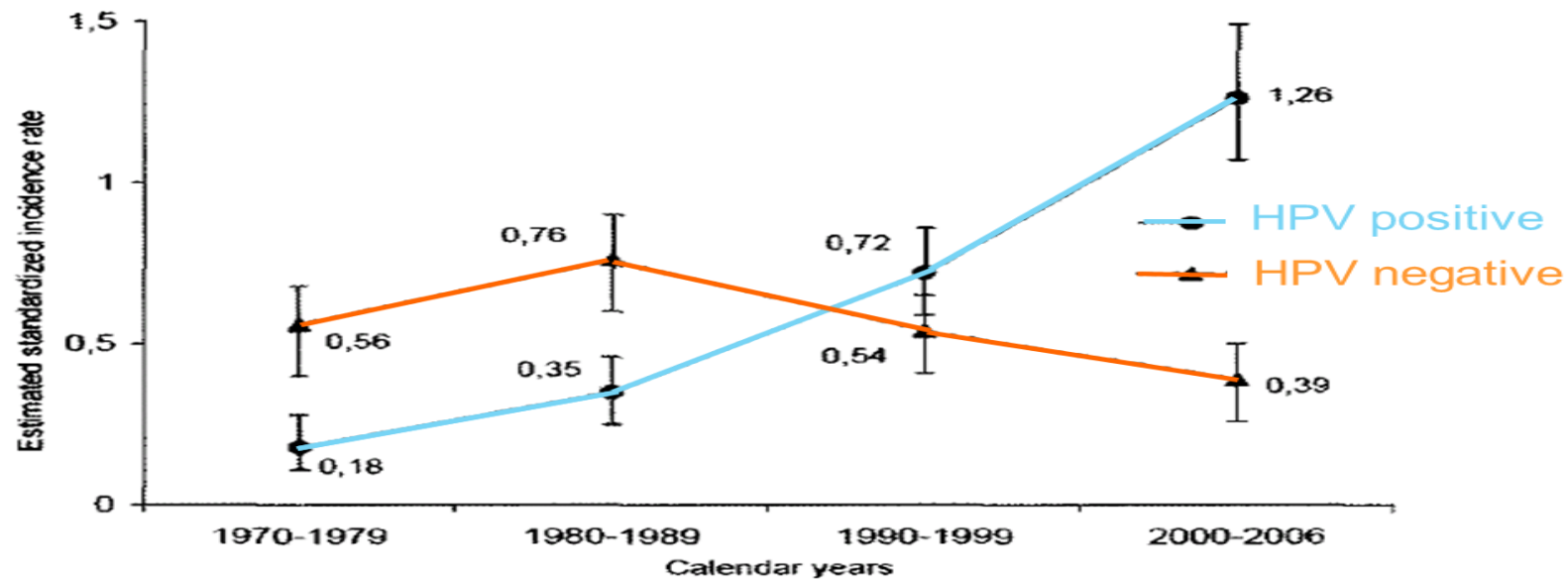




**FIGURE 1 :** Nombre estimé de nouveaux cas de cancers liés aux HPV (France, 2015)

# Des cancers HPV-induits en augmentation dans les pays industrialisés

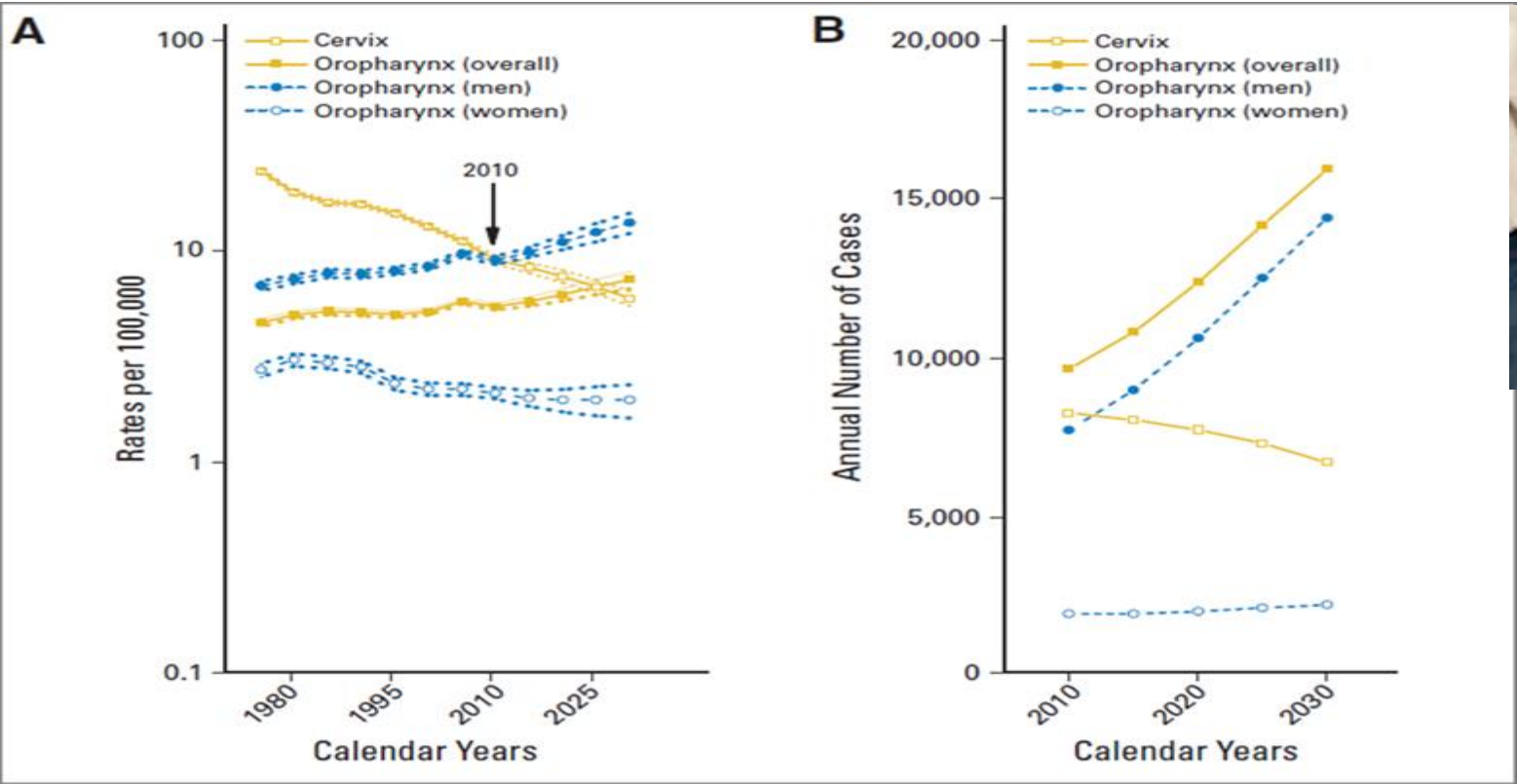
L'incidence des cancers des amygdales liés aux HPV a quasiment été doublée tous les 10 ans



Incidence des cancers de l'amygdale HPV+ et HPV- comté de Stockholm, entre 1970 et 2006  
(cas pour 100 000 personnes-années)

# Des cancers HPV-induits en augmentation dans les pays industrialisés

A l'horizon 2020, le nombre des cancers de l'oropharynx HPV+ devrait dépasser celui des cancers du col<sup>1</sup>



| Survie cancers oropharynx | 5 ans | 10 ans |
|---------------------------|-------|--------|
| Hommes                    | 32%   | 20%    |
| Femmes                    | 44%   | 32%    |

Survie des personnes atteintes de cancer en France - 1989-2007

1. Chaturvedi & al. J Clin Oncol 2011;

# Protection collective: effet indirect garçons ↔ filles

- Entre 2007 et 2014, 20 études d'impact
  - Comparaison incidence ou prévalence des infections HPV, des verrues génitales et/ou des lésions cervicales de haut grade entre les périodes pré- et post-vaccination HPV
- Dans 9 pays avant la reco vaccinale chez les garçons



Diminution de 44% ( $IC_{95\%}$  [10 ; 53]) des condylomes chez les garçons < 20 ans qd CV des filles > 50%



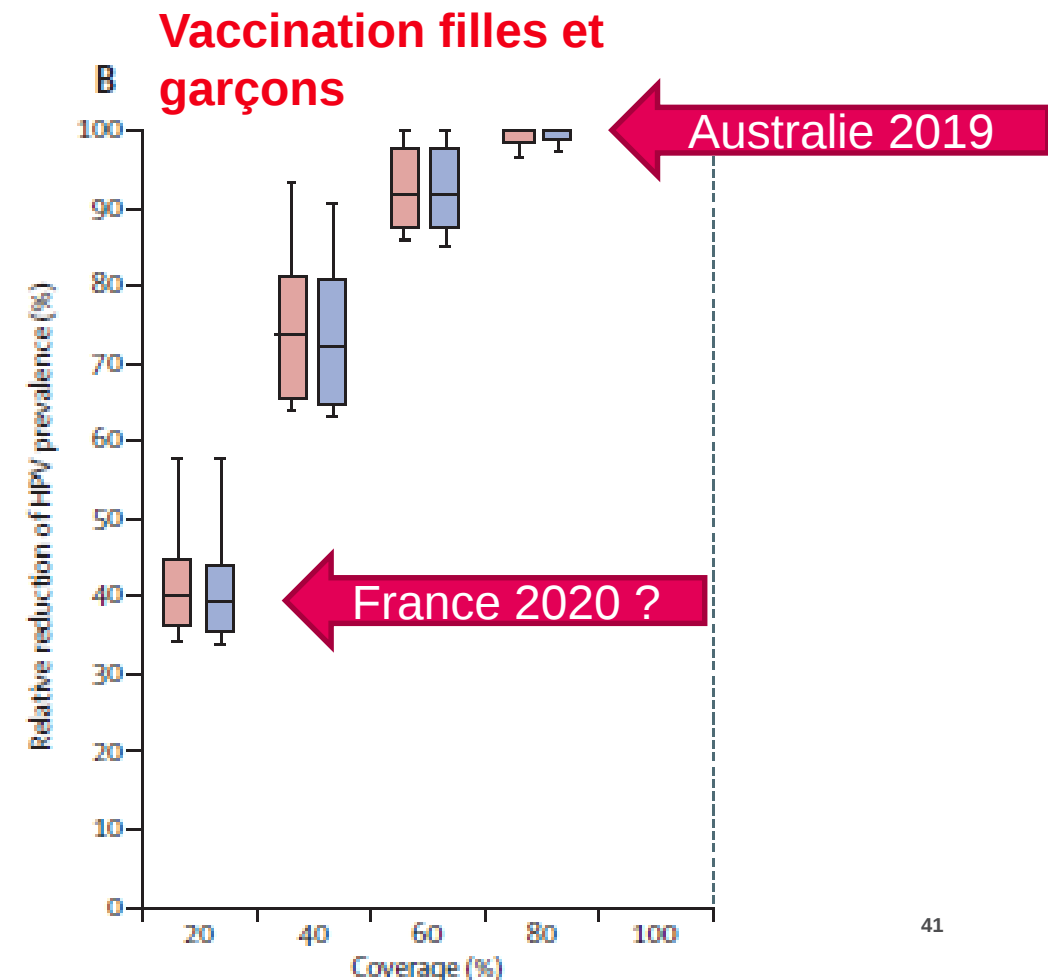
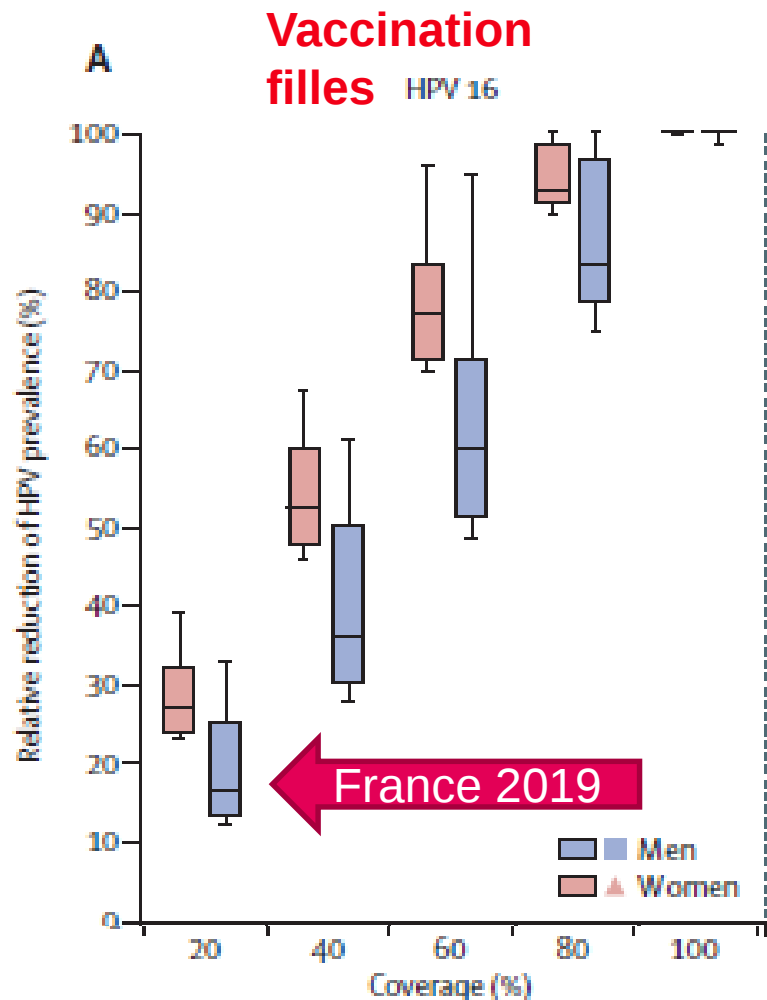
**Aucun effet d'immunité de groupe** chez les hommes et les garçons, ni chez les femmes > 20 ans  
**qd CV < 50% chez les filles de 20 ans**

# MODÉLISATION VISANT À COMPARER L'IMPACT À LONG TERME (70 ANS) DE STRATÉGIE DE VACCINATION (BRISSEON ET AL, THE LANCET PUBLIC HEALTH, 2016)

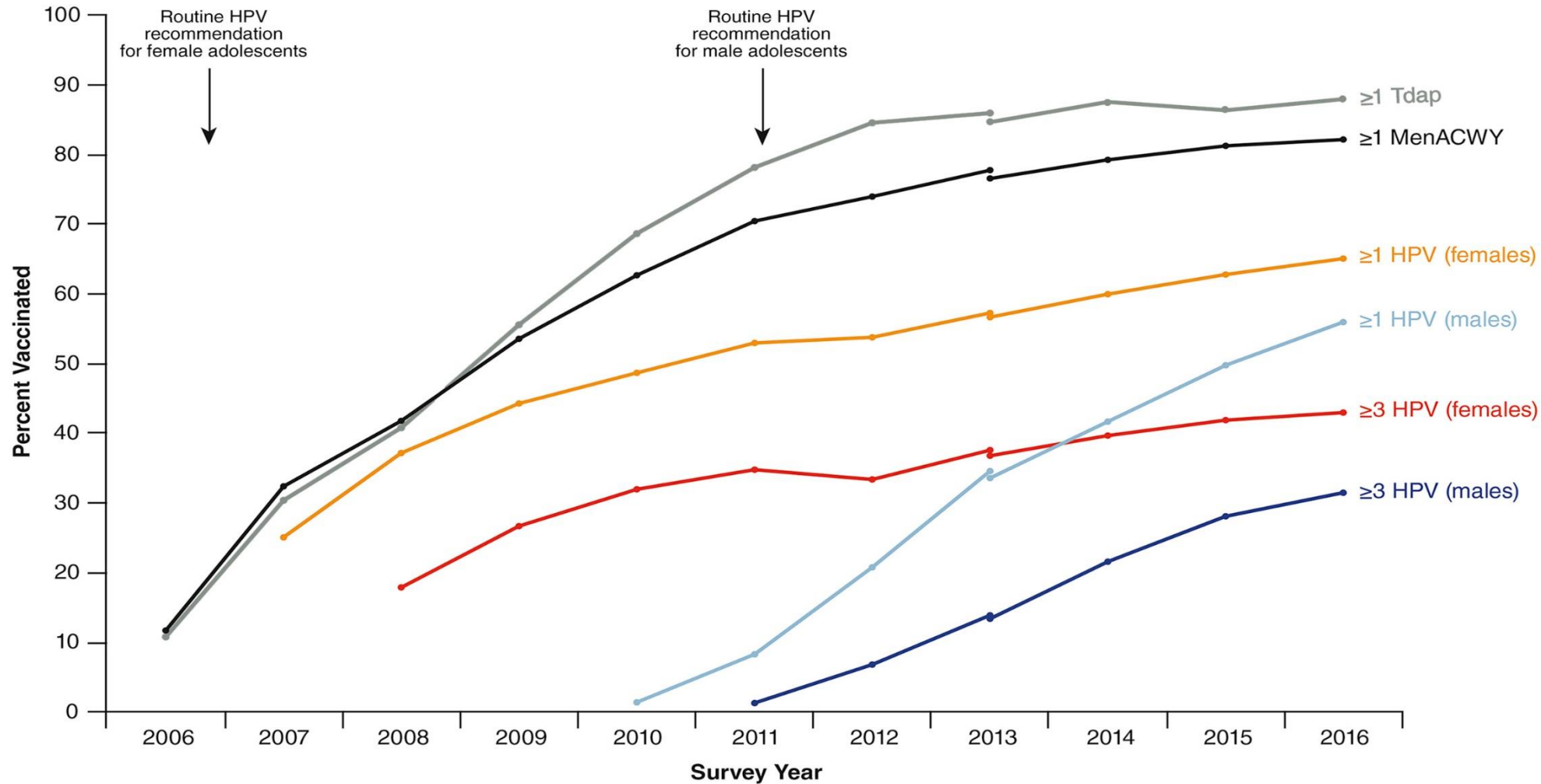
D'après Anne-Sophie Barret  
Santé publique France,  
Direction des maladies infectieuses

## Impact chez les hommes et femmes

RR de prévalence de HPV 16

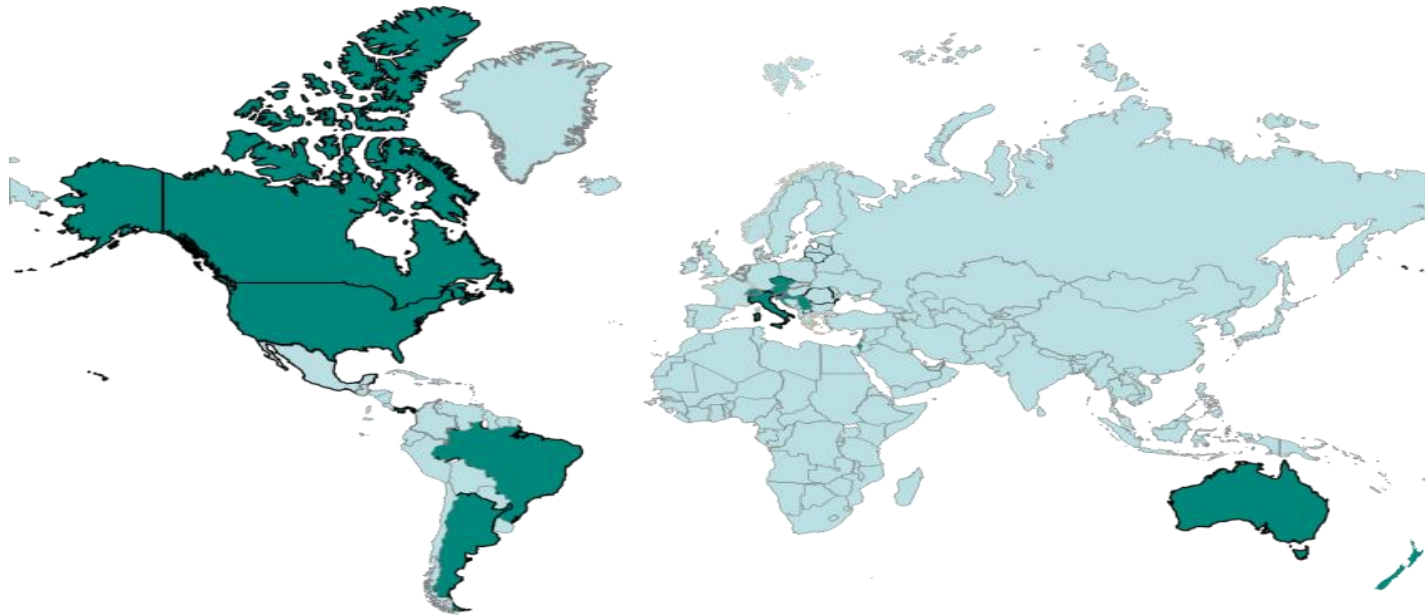


# COUVERTURE VACCINALE HPV (FILLES / GARÇONS) AUX ETATS-UNIS



# Vaccination HPV des garçons dans le monde

Plus de 20 Pays, incluant l'Australie, les Etats-Unis, le Canada, l'Italie et l'Autriche ont déjà introduit une vaccination mixte...





Rencontres  
DE CANCÉROLOGIE  
LES ONCAUVERGNALES

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus Age ?

## 2 étude non randomisées :

- **Kang Gy2013 (étude rétrospective)**

737 femmes avec conisations, 20-45 ans, Gardasil 4

Post-LEEP TT : 360 vaccinées et 377 non, suivi 2 ans

→  $\approx 5\%$  de récurrence durant le suivi : 2,5% chez les vaccinées et 7,2% non vaccinées (Hazard Ratio 2,8).

- **Ghelardi, Gynecol Oncol 2018, SPERANZA study : seule étude prospective** d'évaluation clinique du vaccin HPV pour réduire les CIN2+ récurrents chez des femmes ayant eu une conisation (HSIL cervical et cancer microinvasif stade I a1).

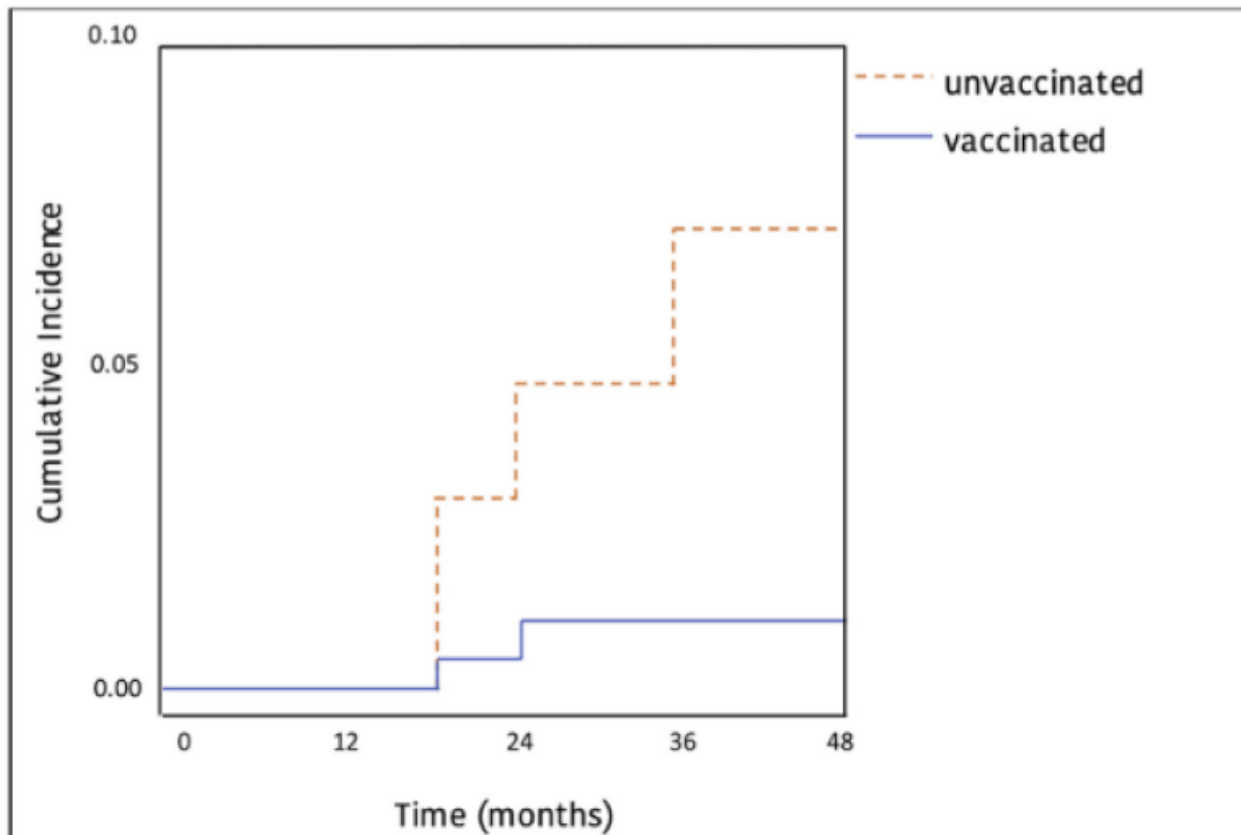
Etude non randomisée

536 femmes, 18-45 ans, vaccination à 30 jrs post-LEEP pour CIN2+, Gardasil 4, suivi médian 36 mois

174 vacc et 176 non vaccinées

→ 6,4% de récurrence chez les non vaccinées et 1,2% chez les vaccinées, VE  $\approx 81\%$

→ proche de l'étude de Garland 2016



| CDR irrespective of causal HPV type (CIN2+) |         |          |                                       |
|---------------------------------------------|---------|----------|---------------------------------------|
|                                             | V-group | NV-group | % risk reduction in rate with vaccine |
| No. of evaluable women                      | 172     | 172      | 81,2%<br>[95% CI: 34,3-95,7]          |
| No. of women with CDR                       | 2       | 11       |                                       |
| recurrence rate (%)                         | 1.2     | 6.4      |                                       |

**Legend:** CDR: clinical disease relapse; V-group: vaccinated patients; NV-group: unvaccinated patients. Impact of quadrivalent HPV vaccine on incidence of subsequent disease relapse among women who had undergone cervical conization; 95% CI: confidence interval of the estimates.

→ 6,4% de récidence chez les non vaccinées (11 cas dont 7 cas HPV 16)

→ et 1,2% de récidence chez les vaccinées (2 cas HPV 33 et 82)

→ VE de Gardasil 4 : 81,2%

*Ghelardi 2018*

**Fig. 3.** Impact of vaccination on disease relapse after cervical conization.



Rencontres  
DE CANCÉROLOGIE  
LES ONCAUVERGNALES

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus Polémiques

# Vaccins Papillomavirus

La fréquence des cancers augmente dans les pays  
ayant une bonne couverture vaccinale



**Femme de moins de 25 ans  
en 2015**



**Pic des cancers à 40 ans,  
médiane à 51 ans: pop tres  
faible**

**La plupart ont été infectée  
avant d'être vaccinées!**



**en 2015: vaccination  
démarrée en 2007 dans la  
plupart des pays: délais  
infection –cancer: 10-15 ans**



Rencontres  
DE CANCÉROLOGIE  
LES ONCAUVERGNALES

— **VENDREDI 13 SEPTEMBRE 2019** —

AU CENTRE DIOCÉSAIN  
CLERMONT-FERRAND



THÈME 2019  
DES SESSIONS PLÉNIÈRES  
**FEMME & CANCER**

# Vaccins Papillomavirus Conclusions



# Vaccins Papillomavirus

**Prevention primaire et secondaires se complètent parfaitement pour venir à bout du principal agent infectieux responsable de cancer.**

**Vaccin efficace, bien toléré responsable d'un effet direct et indirect**

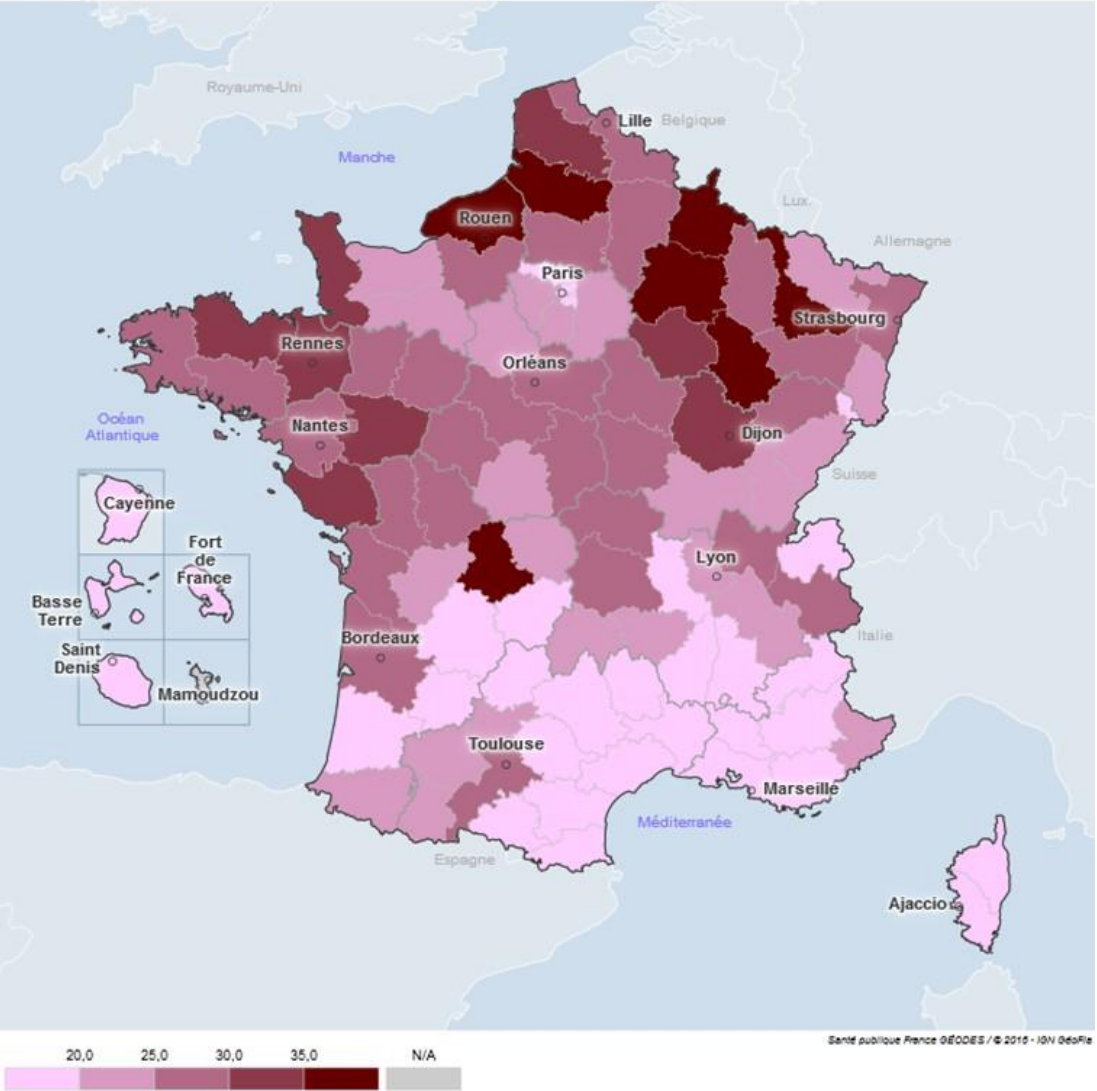
**Il ne manque que deux choses:**

**Une bonne couverture vaccinale**

**Une vaccination généralisée fille/garçons**

# « L’insuffisante vaccination contre le papillomavirus, un futur scandale sanitaire » (L’Obs Santé mars 2019)

Couverture vaccinale pour papillomavirus (HPV), 2018 (%) - Source : Santé publique France - SNDS



| Année de naissance       | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 dose à 15 ans          | 29,1 | 28,7 | 20,9 | 19,8 | 19,4 | 20,6 | 23,6 | 26,2 | 29,4 |
| Schéma complet à 16 ans* | 25,3 | 22,4 | 17   | 15,7 | 13,2 | 19,5 | 21,4 | 23,7 |      |

\*Cohorte 1995-1999 : 3 doses / A partir de la cohorte 2000 : 2 doses

8 Airbus A 320 par an