

Vaccination

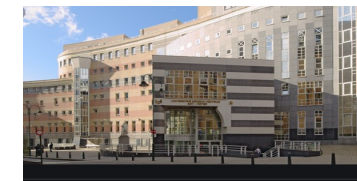
24 novembre 2022

Deborah Konopnicki, MD, PhD

Service des maladies infectieuses et centre de référence SIDA

CHU Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique

deborah.konopnicki@stpierre-bru.be



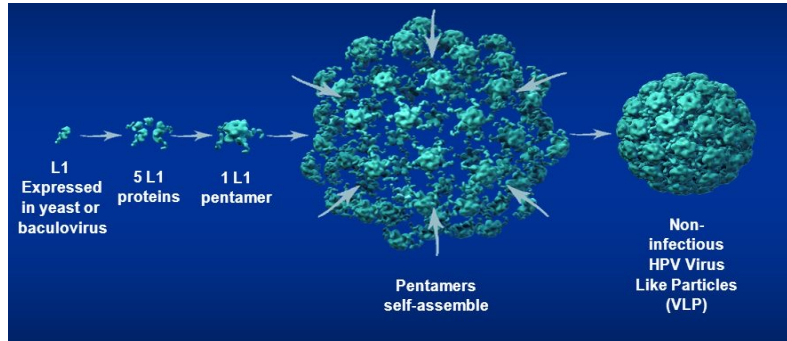
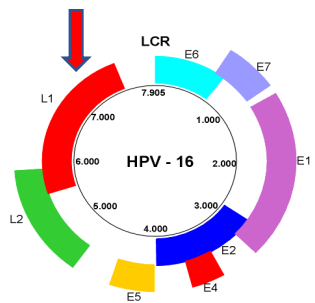
Conflits d'intérêt

- Pas de conflits d'intérêt
- Support financier pour inscriptions congrès
- Advisory board ou symposium
 - ViiV
 - MSD
 - Pfizer
 - Janssen

Vaccination contre HPV

Vaccins Préventifs ou vaccins prophylactiques

- Approuvés et commercialisés depuis 2007
 - Basé sur **protéine de capside L1** hautement purifiée
 - Pseudovirions spécifiques aux génotypes inclus

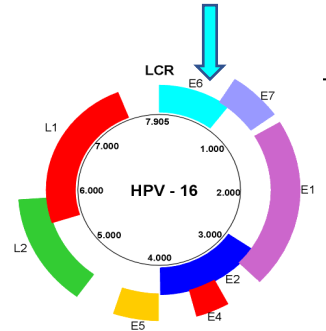


- 2v HPV 16/18 (Cervarix)
- 4v HPV 6/11 +16/18 (Gardasil)
- 9v HPV 6/11 +16/18/31/33/45/52/58 (Gardasil9)

- Prévention primaire et secondaire

Vaccination Thérapeutique

- En cours d'étude, de développement
 - Peptide E6 HPV16, oncogène
 - Combiné avec checkpoint inhibitors
- Evalués en traitement seul or adjuvant des HSIL ou cancers HPV-induits
- Chabeda Aleyo et al Papilloma Research 2018
- Rumfield Claire et al Immuno target and Therapy 2020



Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases

Aleyo Chabeda^{a,1}, Romana J.R. Yanez^{a,1}, Renate Lamprecht^{a,2}, Ann E. Meyers^a, Edward P. Rybicki^{a,3}, Inga I. Hitzeroth^{a,4}

^a Biopharmaceutical Research Unit, Department of Molecular and Cell Biology, University of Cape Town, Rondebosch
^b Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Rondebosch

ImmunoTargets and Therapy

Open Access Full Text Article

Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies

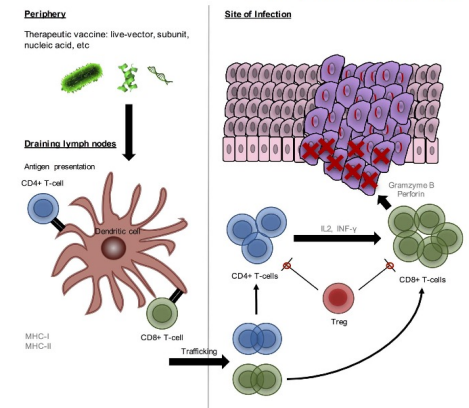
This article was published in the following Open Access journal: ImmunoTargets and Therapy

Claire Smalley Rumfield
Nicholas Roller
Samuel Troy Pellom
Jeffrey Schlimm
Caroline Jochems

Laboratory of Tumor Immunology and Biology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

*These authors contributed equally to this work

Abstract: Human papillomavirus (HPV)-related malignancies are responsible for almost all cases of cervical cancer in women, and over 50% of all cases of head and neck carcinoma. Worldwide, HPV-positive malignancies account for 4.4% of the global cancer burden, or over 600,000 cases per year. HPV infection is a pressing public health issue, as more than 80% of all individuals have been exposed to HPV by age 50, representing an important target for vaccine development to reduce the incidence of cancer and the economic cost of HPV-related health issues. The approval of Gardasil[®] as a prophylactic vaccine for high-risk HPV-16 and 18 and low-risk HPV-6 and 11 for people aged 11–26 in 2006, and of Cervarix[®] in 2009, revolutionized the field and has since reduced HPV infection in young populations. Unfortunately, prophylactic vaccination does not induce immunity in those with established HPV infections or HPV-induced neoplasia, and there are currently no therapeutic HPV vaccines approved by the US Food and Drug Administration. This comprehensive review will detail the progress made in the development of therapeutic vaccines against high-risk HPV types, and potential combinations with other immunotherapeutic agents for more



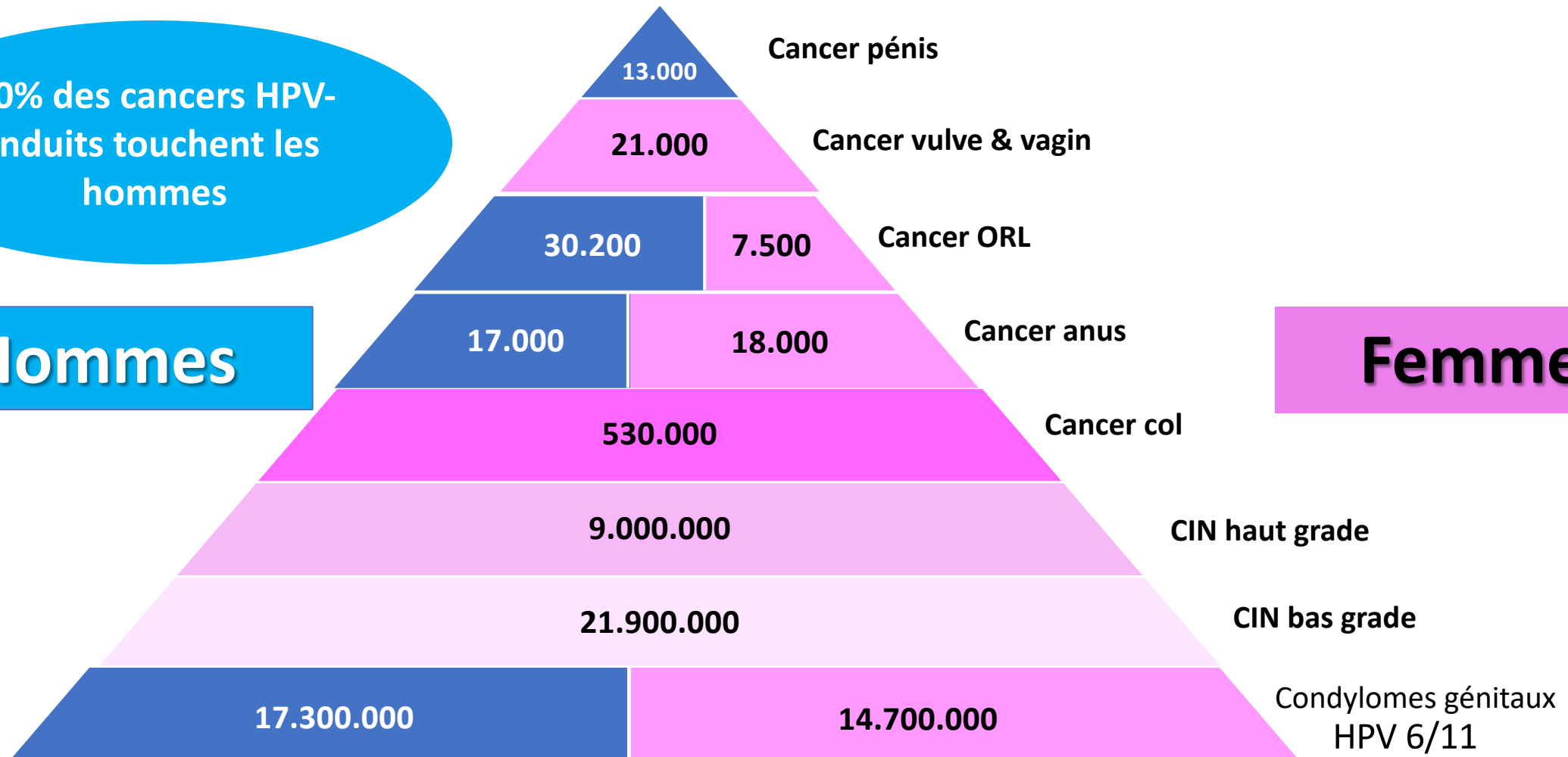
Quels sont les cancers induits par HPV?

Cas annuels dans le monde (2017)*

30% des cancers HPV-induits touchent les hommes

Hommes

Femmes



* De Martel c. IJC 2017

Appel à l'action lancé par l'OMS 2018

- Education à la santé et à la sexualité
- Vaccination
- Dépistage cancer et VIH
- Accès soins palliatif si nécessaire

**Journée mondiale
de lutte contre le HPV
4 mars**



FEATURE STORY

Cervical cancer and HIV—two diseases, one response

01 OCTOBER 2018

Cervical cancer—an illness that can be prevented by vaccination against the human papillomavirus (HPV) and that is curable if detected and treated early—is developed by more than 500 000 women each year, half of whom die of the disease. If cervical cancer prevention, screening and treatment efforts are not urgently



Co-infection HPV et VIH

- **Infection par HPV à haut risque (HR)**

- Prévalence et incidence plus élevées.
- Infections par plusieurs génotypes plus fréquentes.
- Charge virale HPV est plus importante.
- Récurrence des infections latentes plus fréquentes.
- L'élimination est réduite.
- Infections persistantes plus nombreuses.

Diminution du taux de CD4/ μ L
Augmentation Charge virale VIH

- **Lésions précancéreuses**

- **Prévalence et incidence plus élevées: x6 (col/vulve/vagin) x15 (anus).**
- Régression spontanée est plus rare.
- Récidive après traitement est plus courante (66% vs 33%).

- **Lésions cancéreuses**

- Incidence des cancers **est 3 à 40 fois plus élevée** Robbins H. 2015
- Parmi les cancers des personnes VIH+, **15%** sont HPV-induits (vs 4,5%)



Survie après diagnostic de cancer chez PvVIH



HIV MEDICINE

BHIVA
British HIV Association

Original Research

Invasive cervical cancer in HIV-infected women: risk and survival relative to those of the general population in France. Results from the French Hospital Database on HIV (FHDH)–Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) CO4 cohort study

S. Grabar, M. Hleyhel, A. Belot, A.-M. Bouvier, P. Tattevin, J. Pacanowski, P. Genet, C. Pradier, D. Salmon, A. Simon, V. Pourcher, J.-P. Spano, I. Poizot-Martin, D. Costagliola

First published: 28 January 2019 | <https://doi.org/10.1111/hiv.12703>

VOLUME 34 • NUMBER 31 • NOVEMBER 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer

Scott Dryden-Peterson, Memory Bvachora-Nsingo, Gita Suneja, Jason A. Efsthathiou, Surbhi Grover, Sebatu Chiyapo, Doreen Ramogola-Masire, Malebogo Kebabonye-Pusoentsi, Rebecca Clayman, Abigail C. Mapes, Neo Tapela, Aida Asmelash, Heluf Medhin, Akila N. Viswanathan, Anthony H. Russell, Lilie L. Lin, Mukendi K.A. Kayembe, Mompoti Mmalane, Thomas C. Randall, Bruce Chabner, and Shahin Lockman

See accompanying editorial on page 3719

Survie après diagnostic de cancer anal:
Cohorte D:A:D

Worm S. *BMC infect Dis* 2013

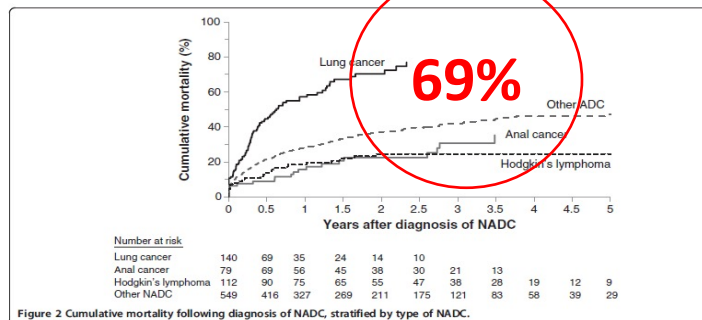
France

1992-2009: 28.997 patients, 60 cancers col
Incidence diminue de 60 à 36/10⁵personnes-années
SIR: 5.4 (precART =1992-96) à 3.3 (cART)
Survie à 5 ans: 74%

Botswana

2010-2015: 348 patients avec Cancer Ccol (64% VIH-pos)

	HIV+	HIV-
Survie à 3 ans	35%	48%



Mécanismes de défense post vaccination

VLP: qualités immunogènes spécifiques

- grâce à petite taille, épitopes répétitifs
- administré en intramusculaire

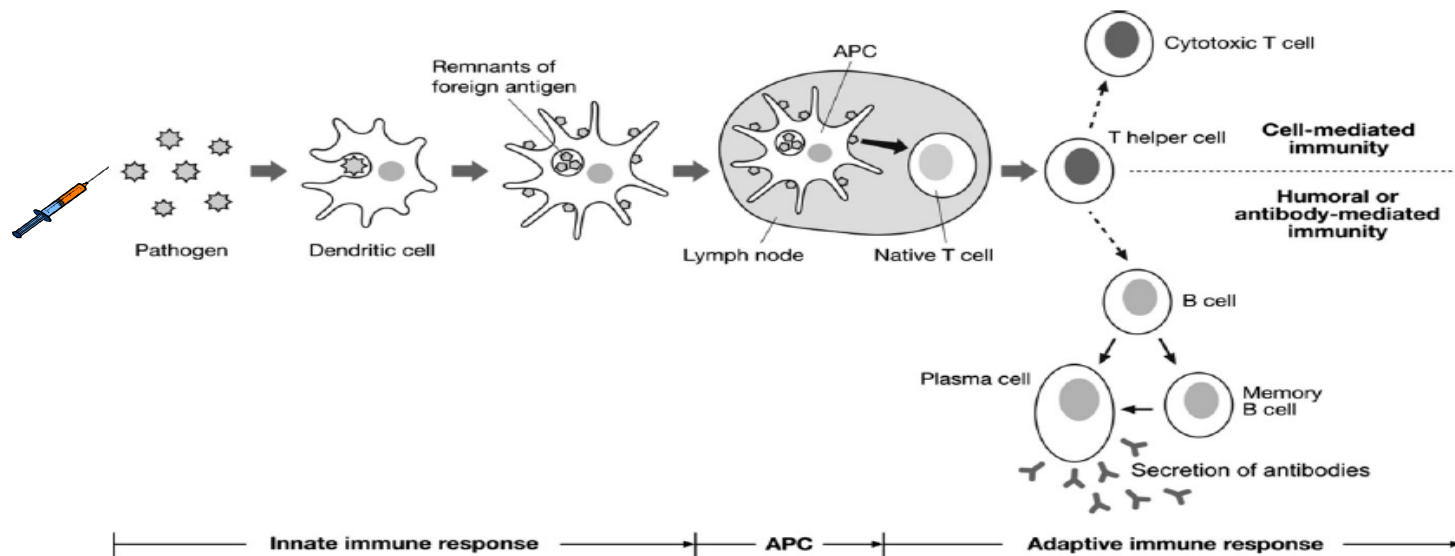
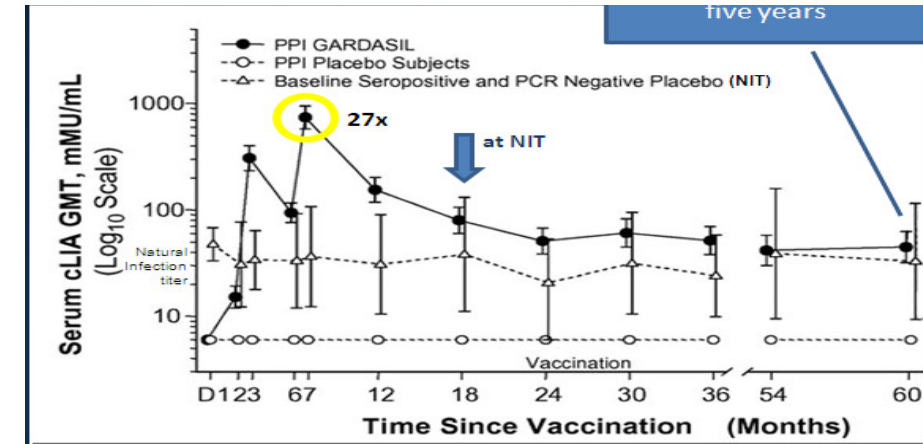


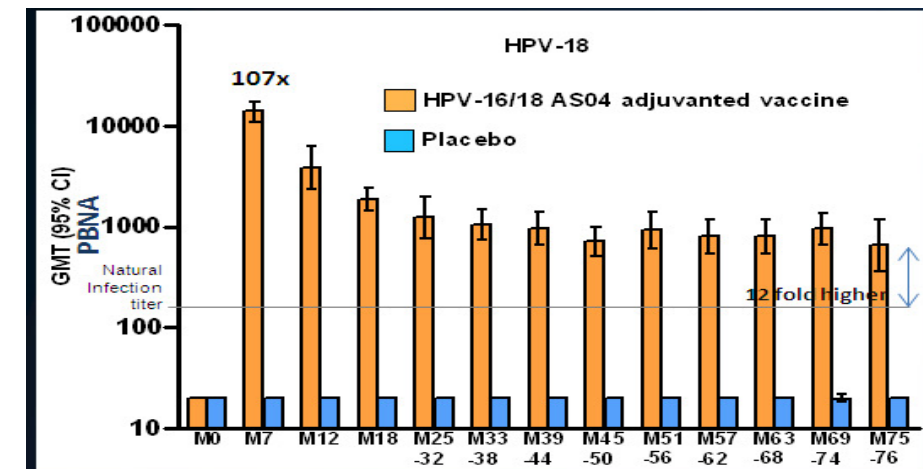
Figure 1. A summary of the innate and adaptive immune responses. APC, antigen-presenting cell.

Meyer S . AOGS 2014

- 100% séroconversion
- Taux Ac neutralisants 10^2 à 10^5 supérieurs comparés à l'immunité naturelle



b) Gardasil



a) Cervarix

Dans la population générale: les vaccins contre HPV sont surs et hautement efficaces

1. Prévention primaire

- Patients **HPV-naïfs** : haute efficacité >95% (col et condylomes)
bonne efficacité 78% (anus chez l'homme)

Les études avec mesure efficacité clinique ont inclus **78,000 sujets** âgés de **15-26 ans**

- Future I et II: 17.500 women Europe & America with **4vHPV**
- PATRICIA: 18.000 women Europe & Asia with **2vHPV**
- Costa Rica study : 24.000 women with **2vHPV**
- 14,000 women **4vHPV vs 9vHPV**
- Men: 4000 men (15% HSH) 16-26 years **4vHPV**

NEJM 2007

Paavonen. *Lancet* 2009

Kreimer. *Lancet Oncol.* 2011

Joua. *NEJM* 2015

Giuliano A. Palefsky J. *NEJM* 2011

- Patients **préalablement exposés à HPV**:
2 études de **9,000 femmes 24-45 years** : **bonne efficacité 70-84%**
si absence infection par HPV lors vaccin

•Castellsague X. *British j of Cancer* 2011

•Skinner S. *Lancet* 2014

Incidence Cumulative des HPV génitaux chez femmes 24-45 ans

Papillomavirus Research 10 (2020) 100202



Contents lists available at ScienceDirect

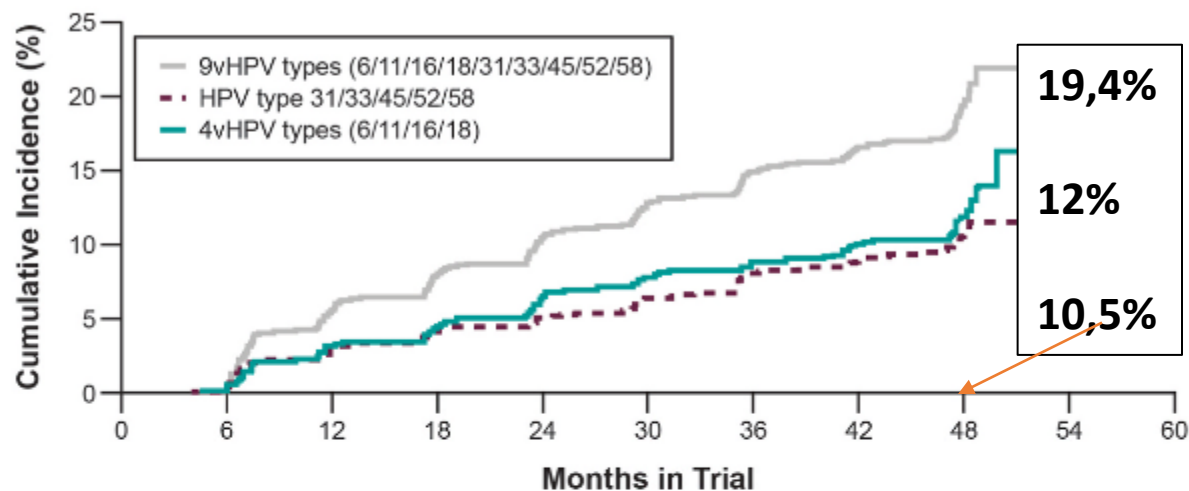
Papillomavirus Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pvr



Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial

Daron G. Ferris^{a,*}, Darron R. Brown^b, Anna R. Giuliano^c, Evan Myers^d, Elmar A. Joura^e, Suzanne M. Garland^f, Susanne K. Kjaer^g, Gonzalo Perez^{h,1}, Alfred Saah^h, Alain Luxembourg^h, Christine Velicer^h

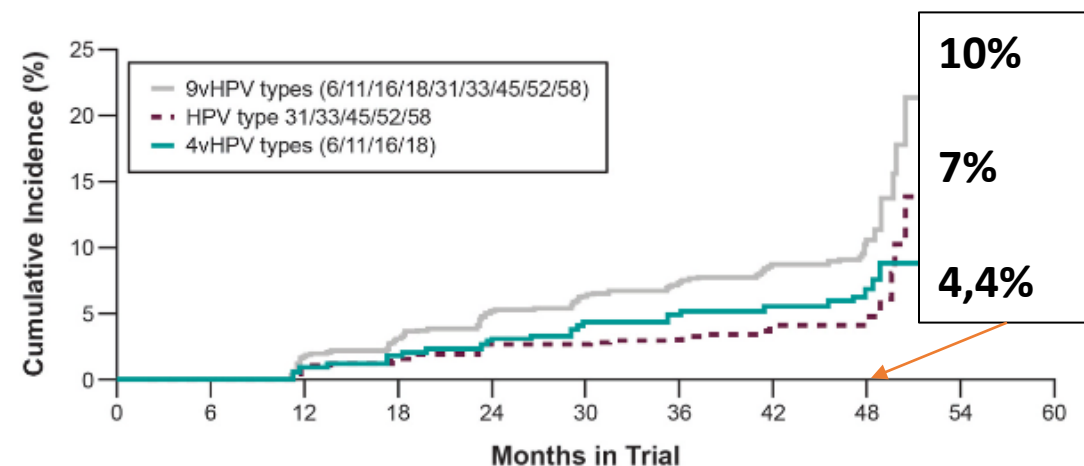


Nouvelle infection HPV HR

2020

N=3817

International trial on 4-valent vaccine cervical + combined labial/vulvar/perianal swabs



Nouvelle infection HPV HR Persistante (≥6 mois)

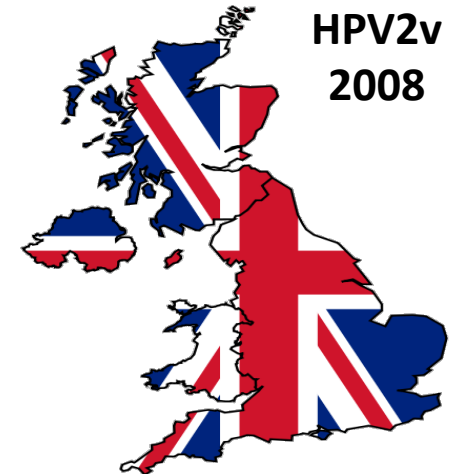
Efficacité de la vaccination preventive contre HPV dans la population générale

HPV 6/11/16/18: 28.7% → 6.7%

Incidence $\geq$ CIN2 : 14.5 → 7.5/1000 jeunes femmes

Condylomes avant 21 ans: disparu

Hommes non vaccinés: HPV 6/11/16/18: 22% → 6%



HPV 16/18: 17% → 6.6%



Couverture vaccinale: 40%

Diminution significative des lésions CIN2+

Femmes 18-20 & 20-24 : 20-60% réduction



Tabrizi N. *JID* 2012

Mesher d. *Vaccine* 2013

Chow E. *The lancet* 2017

Gargano J. *CID* 2019

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

Mélanie Drolet, Élodie Bénard, Norma Pérez, Marc Brisson, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group

Lancet 2019; 394: 497-509

65 publications de 14 pays haut revenus, après 5-9 ans de vaccination,

60 millions d'individus (F féminin; M masculin)

- La prévalence diminue significativement

- infection par HPV
- Condylomes anogénitaux
- CIN2+

- Impact plus rapide et plus important sur cible et immunité cohorte (sur garçons/hommes) si couverture > 50% ou vaccination de plusieurs cohortes d'âge

Si plusieurs cohortes d'âge ou si > 50% de couverture vaccinale

Une seule cohorte ou < 50% de couverture vaccinale

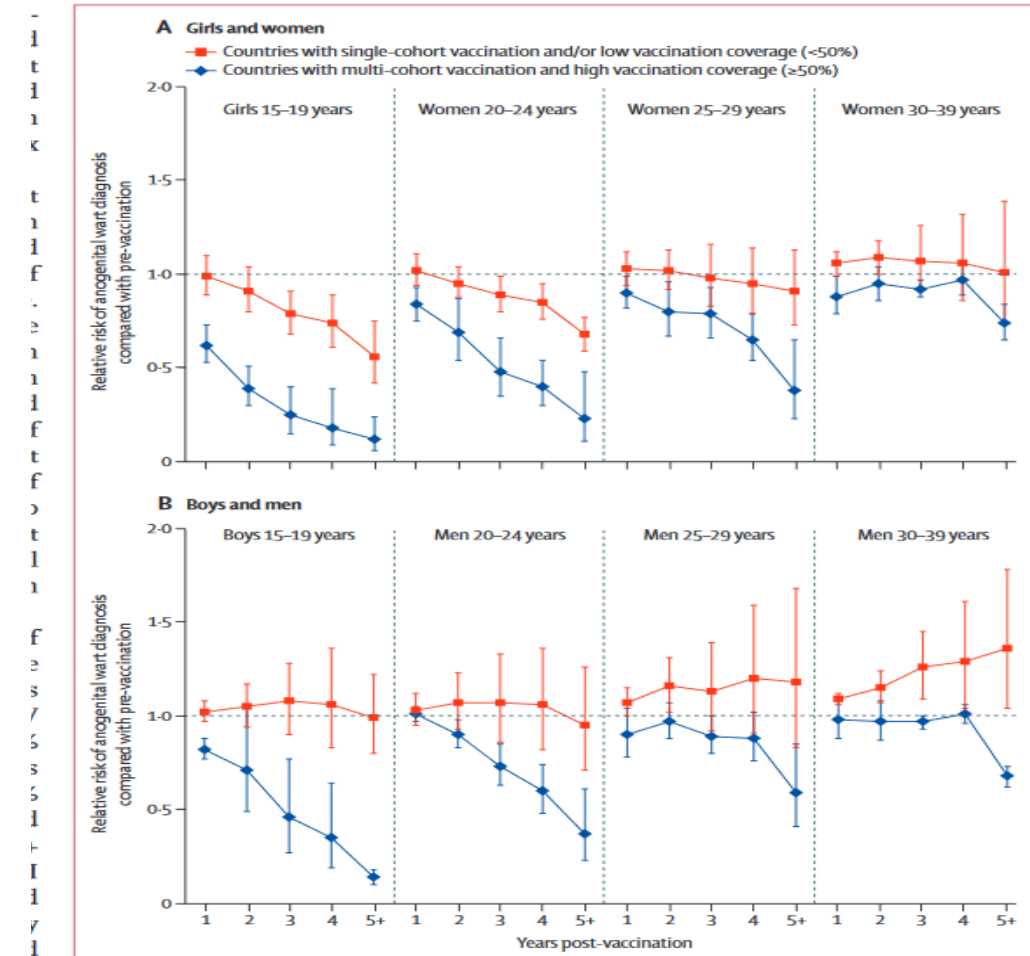


Figure 4: Changes in anogenital wart diagnoses during the 8 years after the introduction of girls-only human papillomavirus vaccination in countries using the quadrivalent vaccine

We stratified by number of cohorts vaccinated and routine vaccination coverage. Countries with single-cohort vaccination and/or low coverage (Finland, Japan, Canada, Ontario, Manitoba, and Iceland) and high coverage (multi-cohort vaccination) (Sweden, Norway, Netherlands, and Belgium) are shown.

Efficacité de la vaccination preventive contre le cancer invasif dans la population générale

ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,
and Pär Sparén, Ph.D.

N Engl J Med 2020;383:1340-8.

DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

1,672,983 filles/femmes 10-30 ans suivies de 2006-17
Cancer col diagnostiqué

19 femmes vaccinées par 4vHPV

538 femmes non vaccinées

L' incidence cumulative cancer col :

47/100,000 personnes vaccinées

94/100,000 personnes non vaccinées

le ratio du taux d'incidence (incidence rate ratio):

0.51 (95% CI, 0.32- 0.82) vaccinées versus non vaccinées

0.37 (95% CI, 0.21-0.57) après ajustement pour variables

0.12 (95% CI, 0.00-0.34) femmes vaccinées avant 17 ans

0.47 (95% CI, 0.27-0.75) femmes vaccinées avant 17 ans de 17-30 ans

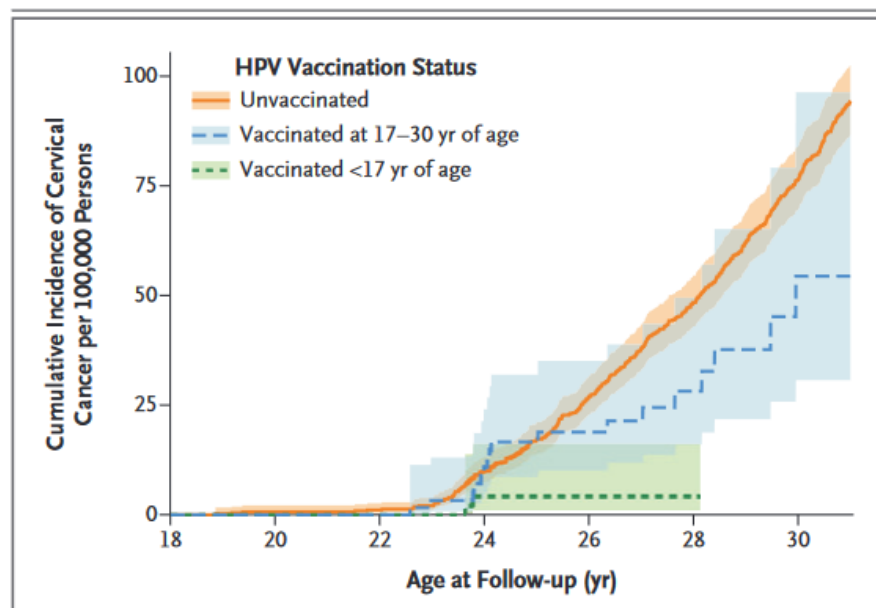


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Efficacité de la vaccination préventive contre le cancer invasif dans la population générale

Falcaro M et al. The lancet. 2021

13,7 10⁶ années de suivi de femmes de 20-30 ans préalablement vaccinées

Comparée cohorte préalable non vaccinée

Ajustée au dépistage

Alors que les autres IST (gono, chlamydia, herpès) n'ont pas diminué

HPV2v depuis 2008
Couverture 1 doses 86-90%
3 doses 85%

Réduction Risque si invitée à être vaccinée à	Cancer col	CIN3
16-18 ans	34%	39%
14-16 ans	62%	75%
12-13 ans	87%	97%
Nombre absolu évité	448 (339-556)	17.235 (15.919-18.552)



Impact sur HPV de la sphere ORL

- 9 études avec les 3 vaccins
 - 5 cross-sectionnelles
 - 1 randomisée, contrôlée
 - 1 longitudinale
 - 2 cas controles
- 49,000 patients
- Diminution significative des HPV oro-pharyngés vaccinaux (-83% de reduction)
- Développement Ac neutralisants anti-HPV vaccinaux ds fluides oraux: 90-100%



viruses 2021



Review

The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection—A Systematic Review

Kristoffer Juul Nielsen, Kathrine Kronberg Jakobsen, Jakob Schmidt Jensen, Christian Grønhoj and Christian Von Buchwald *

2. Prévention secondaire

Empêcher la récurrence des lésions précancéreuses après traitement de celles-ci (par ablation, traitement local, etc.) par une vaccination

Femmes:

Réduction des récurrences 2 ans après traitement lésions HSIL de **50-65%**

Réduction des condylomes de 35%

Garland S. *Eurogin* 2011

Joura E. *BMJ* 2012

Woo Dae Kang. *Gynecol Oncol* 2013

HSIL :

- Etude non randomisée (méthodologie douteuse) Swedish K. *CID* 2012
50% reduction des récurrences 2 ans après traitement des AIN haut grade
- Condylomes: Méta-analyse 2020: 2 études, 670 patients, pas d'effet de la vaccination mais études randomisées en cours

Vaccination contre HPV comme prévention de la récurrence des HSIL du col

21,059 patients
- 3,939 vaccinés
- 17,150 contrôles

Réduction significative risque de
nouvel HSIL (high-grade intraepithelial
lesions) après vaccination HPVRR **0.41**;
95% CI [0.27; 0.64]

- Post hoc
- Retrospectives
- Non randomisées
- Basées sur choix du patient (souvent lié au cout du vaccin)

Vaccine 38 (2020) 6402–6409



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Review

Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis

M. Jentschke^{a,1,*}, J. Kampers^{a,1}, J. Becker^b, P. Sibbertsen^b, P. Hillemanns^a

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Hannover Medical School, Hannover, Germany

^b Institute of Statistics, Faculty of Economics and Management, Leibniz University Hannover, Hannover, Germany

Table 1
Included studies (n.a. = not available).

Randomized studies (n.a. = not available)							
Reference	Endpoint	Vaccine type	No. of recurrent CIN cases	Risk reduction (%) [95% CI] or study results as reported	Study population	Study design	
			Vaccinated cohort 2/4v vaccine n/N (%)	Control group n/N (%)			
Joua et al.	CIN2+ (HPV-type independent)	Quadri-valent	8/474 (1.7)	26/592 (4.4)	64.9 [20.1–86.3]	Age 15–26 years Vaccination before surgery	Post-hoc-analysis (FUTURE I and II) Follow-up 2.5 years (median) retrospectively
Garland et al.	CIN2+ (HPV 16, 18) CIN2+ (HPV-type independent)	Quadri-valent	1/474 (0.2)	3/592 (0.51)	61.3 [–38.2.4 to 99.3]	Age 15–25 years Vaccination before surgery	Post-hoc analysis PATRICIA prospective randomization Follow-up 4 years
Kang et al.	CIN 2+ (HPV 16, 18) CIN2+ (HPV-type independent)	Bivalent	0/190 (0)	4/265 (1.51)	100 (–63.1–100)	Age 20–45 years Vaccination after surgery	Retrospective Follow-up 3.5 years (median)
Ghelandi et al.	CIN2+ (HPV16, 18) CIN2+ (HPV-type independent)	Quadri-valent	5/197 (2.5)	18/211 (8.5)	70.2 (p < 0.01)	Age 18–45 years Vaccination after surgery	Prospective, non-randomized Follow-up 36 years (median)
Hildesheim et al.	CIN2+ (HPV-type independent)	Bivalent	3/142 (2.11)	2/169 (1.18)	“No significant effect”	Age 18–25 years Vaccination after surgery	Randomized double blind clinical trial of 7466 Costa Rican women (NCI) Follow-up 57 mo. (HPV +), 27 mo. (LEEP)
Pieralli et al.	CIN 2+ (HPV-type independent) LSIL	Quadri-valent	0/89 (0)	4/89 (4.49)	n.a. for CIN 2+ 3.4% vs. 13.5% Recurrence (p = 0.0147) NNT 10 HR 0.36 [0.67–1.09]	Age < 45 years Vaccination after surgery	Prospective, randomized Not blinded Follow-up 3 years
Sand et al.	CIN 2+ (HPV-type independent)	Bi-/Quadri-valent	82/2074 (3.95) 14/399 (3.51) (before LEEP) 68/1675 (4.06) (after LEEP)	777/15054 (5.16)		Age 17–51 years Vaccination before (0–3 months) or after (0–12 months) surgery	Prospective, cohort study (nationwide registry)
Petrillo et al.	CIN 2+ (HPV independent)	Bi-/Quadri-valent	6/182 (3.29)	14/182 (7.69)	3.3% vacc vs. 13.6% non-vacc = HR 0.24 7.1% vacc vs. 16.5% non-vacc = HR 0.43	Age 32–47 Vaccination after (0–1 month) after surgery	Retrospective Follow-up 2 years
Ortega-Quinones et al.	CIN 2+ (HPV independent)	Bi-/Quadri-valent	5/103 (4.85)	22/139 (15.83)	4.8% vacc vs. 15.8% non vacc = HR 0.3 5.8% vacc vs. 21.7% non vacc = HR 0.27	Age 18–65 Vaccination before or after (0–1 month) surgery	Retrospective Follow-up 2 years
Del Pino et al.	CIN 2+ (HPV independent)	Bi-/Quadri-valent	3/51 (5.88)	15/69 (21.74)	3.3% vacc vs. 16.7% non vacc = HR 0.31	Age 26–64 Vaccination after (0–12 months) surgery	Prospective Follow up 22.4 months median

Vaccination contre HPV chez les PvVIH

en prévention secondaire de la récurrence des HSIL

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Human Papillomavirus Vaccination Prior to Loop Electroexcision Procedure Does Not Prevent Recurrent Cervical High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living With Human Immunodeficiency Virus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial

Cynthia Firnhaber,^{1,2} Avril Swarts,² Vuyokazi Jezile,² Masango Mulongo,² Bridgette Goeieman,³ Sophie Williams,³ Mark Faesen,³ Pamela Michelow,^{4,5} and Timothy Wilkin⁶

AIDS 2021, 35:1753–1764

OPEN

HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM

Karien C.M. Gosens^{a,b,*}, Ramon P. van der Zee^{a,b,c,*},
Matthijs L. Siegenbeek van Heukelom^a, Vita W. Jongen^d, Irina Cairo^e,
Arne van Eeden^f, Carel J.M. van Noesel^g, Wim G.V. Quint^h,
Hella Pasmansⁱ, Marcel G.W. Dijkgraaf^j,
Henry J.C. de Vries^{a,k} and Jan M. Prins^b

2021 Afrique

Randomisée, double aveugle, contrôlée avec placebo
HPV4v, suivi jusqu' à un an
n= 174 FvVIH, âge médian 39 ans
CD4 489, nadir 116 / μ L, Charge virale en suppression 93%
Pas diminution de récurrence

MAIS PAS DONNÉE sur les génotypes HPV

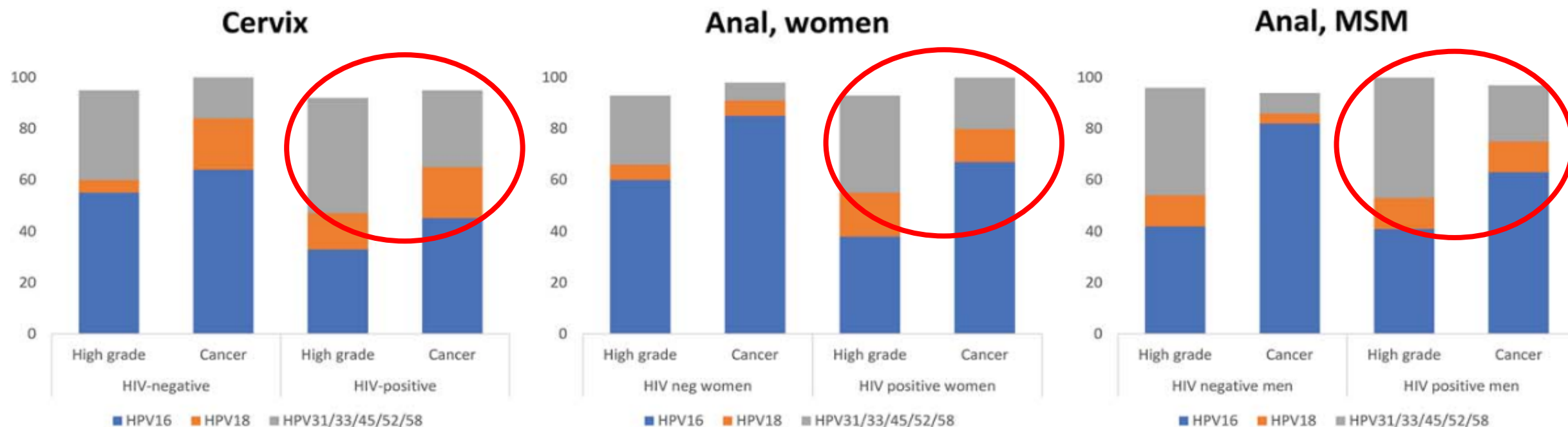
2021 Pays bas NCT02087384

Randomisée, double aveugle, contrôlée avec placebo
HPV4v, suivi jusqu'à 12 mois post vaccination
N=126 HSH vVIH, âge médian 49 ans
CD4 700/ μ L, nadir 240 / μ L
Charge virale en suppression 95%
Pas diminution de récurrence

MAIS 60% des récurrences causées par HPV non vaccinaux

Quels génotypes et quel vaccin contre HPV chez les personnes VIH+?

Review of Anal Cancer Screening Tests/Clarke and Wentzensen



HPV vaccination en prevention secondaire de la récurrence d' HSIL

**Futures études randomisées-contrôlées
avec placebo et HPV-9v :**

Laar et al. *BMC Cancer* (2020) 20:539
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07025-7>

BMC Cancer

STUDY PROTOCOL

Open Access

**Adjuvant VACCination against HPV in
surgical treatment of Cervical Intra-
epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study
protocol for a randomised controlled trial**



R. L. O. van de Laar^{1*}, W. Hofhuis², R. G. Duijnhoven³, S. Polinder⁴, W. J. G. Melchers⁵, F. J. van Kemenade⁶,
R. L. M. Bekkers^{7,8} and H. J. Van Beekhuizen¹

JAMA
Network | **Open**



Original Investigation | Infectious Diseases

**Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence
of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA)
A Trial Protocol**

Helen C. Stankiewicz Karita, MD; Kirsten Hauge, MPH; Amalia Magaret, PhD; Constance Mao, MD; Jeffrey Schouten, MD, JD; Verena Grieco, MD; Long Fu Xi, PhD;
Denise A. Galloway, PhD; Margaret M. Madeleine, PhD; Anna Wald, MD, MPH

NCT03051516

2017-2022

USA

HIV+ and - subjects included

Vaccins préventifs contre HPV chez les PvVIH



17 études mesurant taux anticorps (13: 4vHPV/ 1: 2vHPV/ 2: comparatives 2 vs 4 vHPV/ 1: 9vHPV)

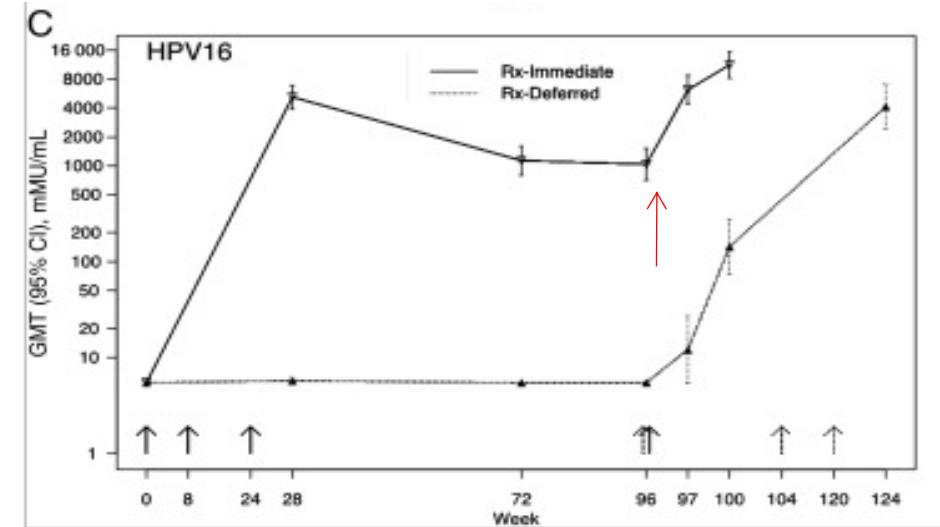
- 3728 personnes
- Enfants
- Jeunes filles et femmes (jusqu'à 45 ans)
- MSM âge médian 44 ans
- Taux CD4 élevé ou sous cART

- **Bonne immunogénicité & réponse anamnétique**
- **Profil de sécurité favorable**
- **Pas d'effet délétère sur CD4 ou contrôle virémie**
- **Taux d'anticorps sont plus élevés et persistent plus avec vaccin 2v HPV**
- **Patients avec charge virale VIH indétectable lors de la première dose de vaccin: titre d'anticorps 1.7-3 fois plus important.**
- **Induction d'une réponse de l'immunité cellulaire**

HPV16 ds 60% (3 doses) 72% (4 doses) (QHPV).

HPV16/18 (specific CD4+T cells response) 82% (BHPV)

Réponses Lymphocytes CD4+ T spécifiques contre HPVE6 associées à une régression récente HSIL anal chez patients HIV-pos. Tong W. JID 2015



Levin. J AIDS. 2010; Weinberg A. JID 2012
 Wilkin T. JID 2010
 Kahn J. CID 2013
 Kojic E. CID 2014
 Giacomet V. Vaccine 2014; Rainone V. AIDS 2015
 Denny L. Vaccine. 2013
 Torfs L. CID 2014
 Money D. Vaccine 2016
 Hidalgo-Tenorio C. 2017
 Mugo N. 2018
 Wilkin T. CID 2018
 Forshweiler N. Eurogin Lisbon 2018
 Cespedes M. 2018
 Moscicki A. CID 2019
 McClymont E. CID 2019
 Pinto L. Vaccine 2019
 Boey L. CID 2020

Vaccins préventifs contre HPV chez les PvVIH

2 Études d'efficacité clinique

ACTG 5298

Wilkin T. *CID* 2018

Etude randomisée, contrôlée, double aveugle, placebo contrôlée, USA

4vHPV PvVIH >26 ans

But primaire: réduction 65% des infections persistantes par HPV vaccinaux non présents au départ au niveau anal.

Suivi tous les 6 mois jusqu'à 2 ans.

N= 575, age median **47 ans**, 82% hommes CD4= 602, 84% charge virale contrôlée

Reduction was 42% and DSMB recommended end of the study

Au départ, HGAIN confirmé par biopsie chez 33% et HPV vaccinaux présents 60%

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus

Elisabeth McClymont,¹ Marette Lee,¹ Janet Raboud,^{2,3} François Coutlée,⁴ Sharon Walmsley,^{2,5} Nancy Lipsky,⁶ Mona Loutfy,⁷ Sylvie Trottier,⁸ Fiona Smail,⁹ Marina B. Klein,¹⁰ Marianne Harris,¹¹ Jeffrey Cohen,¹² Mark H. Yudin,^{7,13} Wendy Wobeser,¹⁴ and Deborah Money¹; for the CTN 236 HPV in HIV Study Team

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of British Columbia, Vancouver, ²Toronto General Hospital Research Institute, University Health Network, and ³Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Ontario, ⁴Département de Microbiologie Médicale et Infectiologie, l'Université de Montréal, Québec, ⁵Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, ⁶Women's Health Research Institute, Vancouver, British Columbia, ⁷Women's College Research Institute, University of Toronto, Ontario, ⁸Infectious Diseases Research Centre, Université Laval, Québec City, Québec, ⁹Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, ¹⁰McGill University Health Centre, Montreal, Québec, ¹¹British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, and ¹²Windsor Regional Hospital HIV Care Program, ¹³Department of Obstetrics and Gynecology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, and ¹⁴Department of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Canada, prospective
2008-2012

HPV4v, 3 doses

229 femmes

Median age 39 years

Median CD4 500

69% HIVRNA < 50 cp/ml

Suivi médian 2 ans

Table 5. Comparison to Unvaccinated Historical Women Living With Human Immunodeficiency Virus

Endpoint	Unvaccinated Historical WLWH (Canadian Women's HIV Study)	Vaccinated WLWH (Present study)
	Rate per 100 Person-Years (95% CI)	Rate per 100 Person-Years (95% CI)
Persistent qHPV	6.0 (4.6–7.7)	2.3 (1.1–4.1)
Genital warts	2.9 (2.1–3.9)	2.3 (1.2–4.1)
CIN2+	1.0 (0.5–1.9)	0 (0.0–0.9)

Abbreviations: CI, confidence interval; CIN2+, cervical intraepithelial lesion of grade 2 or higher; HIV, human immunodeficiency virus; qHPV, quadrivalent human papillomavirus (HPV6/11/16/18); WLWH, women living with HIV.

Vaccins préventifs contre HPV chez les PvVIH



...En cours

- GESIDA10017 Immunogénicité 9valent (NCT03626467) HSH 18-36 ans
- Efficacité de vaccination 4vHPV chez HIV-pos HSH 13-26 ans
Sur infection par HPV et lésions associées (AMCO2 Protocol)
- HPV-SAVE (NCT03947775) Canada
Phase III: vaccination immédiate ou retardée de 24 mois lors traitement **HSIL chez hommes VIH+ ≥18 ans**
- **Etude papillon:** (NCT03391921) immunogénicité de Gardasil9 3 doses vs 2 doses
- **COVENANT** (NCT03284866) USA
Phase III vaccin **femmes > 25 ans** avec infection par HPV vaccinaux
9valent vs placebo
Occurrence HSIL cervical

Les questions

1. Nombres de doses?
2. Quel schéma?

Population générale: 2 doses avant 19 ans

2014: Agence Internationale pour la recherche sur le Cancer Etudes d'immunobridging :
2 doses chez ados 9-14 ans **non inférieures** aux 3 doses chez les 15-26 ans

Etude en Inde 4vHPV (Bhatla N.2018):

Chez les 15-18 ans : 2 doses non inférieures aux 3 doses (immunobridging et données sur infection HPV persistantes)



Two-dose recommendation for Human Papillomavirus vaccine can be extended up to 18 years – updated evidence from Indian follow-up cohort study

Partha Basu^{a,*}, Richard Muwonge^a, Neerja Bhatla^b, Bhagwan M. Nene^c, Smita Joshi^d, Pulikottil O. Esmy^e, Usha Rani Reddy Poli^f, Geeta Joshi^g, Yogesh Verma^h, Eric Zomawiaⁱ, Surendra S. Shastri^j, Sharmila Pimple^k, Devasena Anantharaman^l, Priya R. Prabhu^l, Sanjay Hingmire^c, Catherine Sauvaget^g, Eric Lucas^a, Michael Pawlita^m, Tarik Gheitⁿ, Kasturi Jayant^c, Sylla G. Malvi^c, Maqsood Siddiqi^o, Angelika Michel^m, Julia Butt^m, Subha Sankaran^l, Thiraviam Pillai Rameshwari Ammal Kannan^l, Rintu Varghese^l, Uma Diviate^d, Martina Willhauck-Fleckenstein^m, Tim Waterboer^m, Martin Müller^m, Peter Sehr^p, Shachi Vashist^b, Gauravi Mishra^k, Radhika Jadhav^d, Ranjit Thorat^c, Massimo Tommasino^o, M. Radhakrishna Pillai^l, Rengaswamy Sankaranarayanan^q, for the Indian HPV vaccine study group

Etudes randomisées:

3 doses= 2 doses= 1 dose

Etudes randomisées:

1 dose = 2 doses = 3 doses

Update of the Costa Rica study

- Etude randomisée-controlée: 2vHPV vs hep A vaccine, jeunes filles de 18-25 ans
- Jusqu'à 7 années post vaccination
 - Taux anticorps après une dose étaient 10 fois supérieurs à l'immunité naturelle et reste stable
 - Prévalence des infections par HPV 16/18 était significativement inférieure au bras contrôle, était égale aux bras ayant reçu 2 ou 3 doses



Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study



Partha Basu*, Sylla G Malvi, Smita Joshi, Neerja Bhatla, Richard Muwonge, Eric Lucas, Yogesh Verma, Pulikkottil O Esmay, Usha Rani Reddy Poli, Anand Shah, Eric Zomawia, Sharmila Pimple, Kasturi Jayant, Sanjay Hingmire, Aruna Chivate, Uma Divate, Shachi Vashist, Gauravi Mishra, Radhika Jadhav, Maqsood Siddiqi, Subha Sankaran, Priya Ramesh Prabhu, Thiraviam Pillai Rameshwari Ammal Kannan, Rintu Varghese, Surendra S Shastri, Devasena Anantharaman, Tarik Gheit, Massimo Tommasino, Catherine Sauvaget, M Radhakrishna Pillai, Rengaswamy Sankaranarayanan

Summary

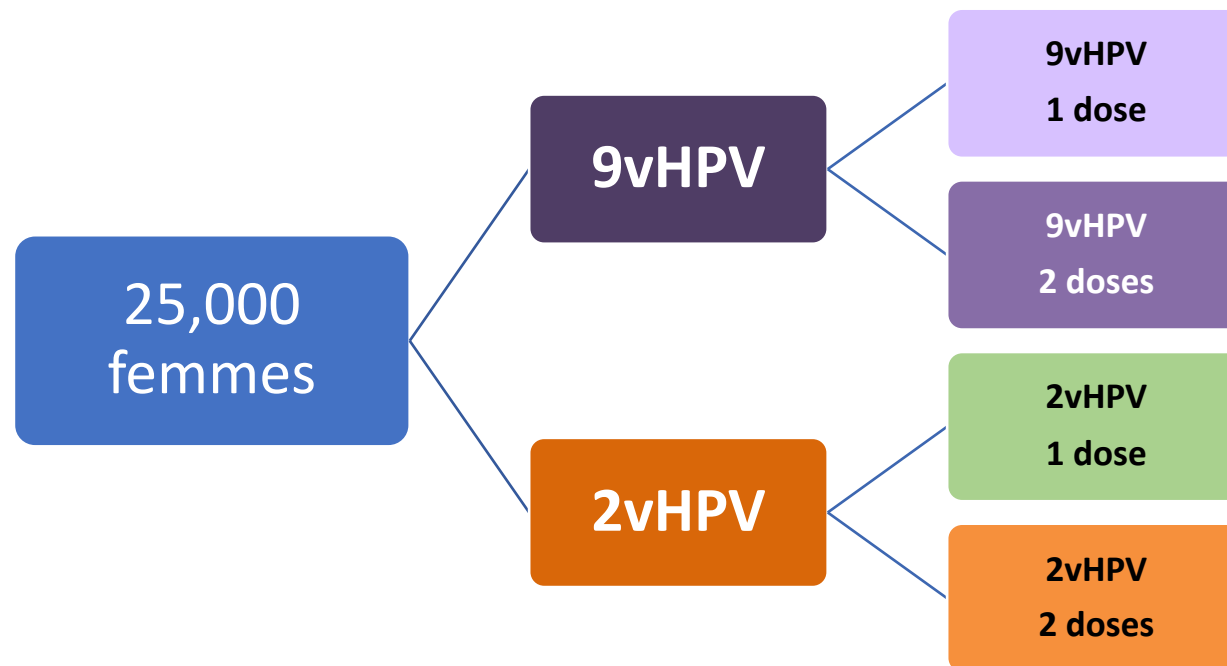
Background A randomised trial designed to compare three and two doses of quadrivalent human papillomavirus (HPV)

Safaeian M. *J National Cancer INST.* 2017

10-18 ans, 4vHPV, **10 années** de suivi
5000 patientes par groupe ont reçu
1, 2 ou 3 doses avec la même
efficacité de 93-95% de prévention
HPV16/18 persistant

NCT 03180034 The ESCUDDO TRIAL

- Étude de non infériorité
- **Une versus deux doses 2vHPV ou 9vHPV**
- 25,000 (5,000 par bras) jeunes filles 12-16 ans
- 4 ans suivi
- Résultats 2024



Sujet brûlant

[News from the lab](#)[HPV](#)[Gender equality](#)

WHO says just one dose of HPV vaccine protects against cervical cancer

Cervical cancer kills one woman every two minutes, but the need for two or three doses is a major reason why vaccine uptake has been slow – this finding should mean many more lives are saved through HPV vaccination.

12 April 2022 • 4 min read • by [Gavi Staff](#)



Pediatrician administering HPV vaccine to a girl.

222

Shares



Mars 2022

HPV

Articles related to human papillomavirus (HPV).

Displaying 1 - 12 of 35



Uzbekistan's girls are taking on HPV

10 Nov 2022 • 4 min read

[Vaccine campaigns](#)[HPV](#)[Vaccine safety](#)

Millions to benefit from Indian-made cervical cancer vaccine

12 Oct 2022 • 3 min read

[Vaccine development](#)[Gender equality](#)[HPV](#)

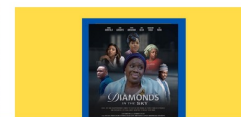
Five charts on 15 years of the HPV vaccine

11 Oct 2022 • 3 min read

[HPV](#)[Gender equality](#)[Data](#)

How story-telling is helping girls access the HPV vaccine in Ethiopia and Tanzania

11 Oct 2022 • 4 min read

[HPV](#)[Gender equality](#)[Routine immunisation](#)

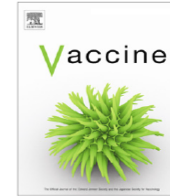
Quel schéma de vaccin utiliser?



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Vaccine

journal homepage: 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^{a,b,*}, Chantal Sauvageau^{a,b}, Gitika Panicker^c, Gaston De Serres^{a,b}, Manale Ouakki^a, Elizabeth R. Unger^c

^aQuebec Public Health Institute, Quebec, Canada

^bLaval University Research Hospital Center, Quebec, Canada

^cCenters for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

2017



1



2



1



2



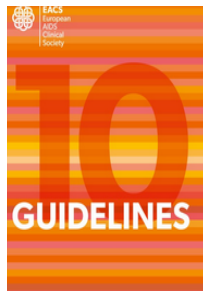
100% séroconversion
aux 9 génotypes



Faut-il vacciner les PvVIH contre HPV?

Oui!

- Aucune données avec moins de 3 doses: **3 doses**
- Préférer **9vHPV**
- **Prévention Primaire**
 - Adolescents et enfants à partir de 9 ans
 - Adultes jusqu'à (26-)40 ans (femmes: études RCT/homme étude cout efficacité (Cost-effectiveness study by Lin A. *CID* 2016)
- **Prévention secondaire** lors du traitement des lésions de haut grade



➤ EACS:

Human Papilloma Virus (HPV)	Shared risk with HIV of contracting infection. Higher rate of cervical and anal cancer	Vaccinate all PLWH with 3 doses between ages 9 and 40 (health insurance coverage differs by country according to age, sex, sexual orientation). Use 9-valent vaccine if available. Persons treated for high grade cervical dysplasia could benefit from a full course vaccination for secondary prevention
-----------------------------	--	--



➤ BHIVA: 3 doses, 9vHPV (ou 4vHPV),
Jusqu'à 26 ans sauf HSH 40 ans, ?enfants, ados? (2015)



➤ OMS: pop cible= fille, si atteint alors garçons et filles > 15 ans
Si HIV 3 doses, Preference du vaccin selon prix local / distribution genotypes d'HPV

➤ ACIP: 3 doses 9-26 ans pour toutes les personnes HIV

Impact de la vaccination contre HPV sur l'épidémie de VIH?

Looker KJ et al. *Journal of the International AIDS Society* 2018, **21**:e25110
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25110/full> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25110>



REVIEW

Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status

Katharine J Looker^{1*} , Minttu M Rönn^{2,3*} , Patrick M Brock⁴, Marc Brisson⁵, Melanie Drolet⁵,
Philippe Mayaud⁶ and Marie-Claude Boily²

Méta-analyse incidence VIH selon presence ou non HPV

L'ncidence VIH double (pooled RR = 1.91, 95% CI 1.38 to 2.65) en presence d'une infection par HPV mais biais possible

Conclusions

- Les vaccins préventifs contre HPV sont **surs et hautement efficaces** dans la prévention du cancer du col de l'utérus et les autres lésions induites par HPV à l'échelle de pays entiers.
- Ces vaccins peuvent être données chez les personnes VIH-négatives en 2 doses avant 19 ans, 3 doses à partir de 19 ans (...***mais peut-être moins de doses à l'avenir?***).
- La vaccination diminuerait le taux de récurrence des lésions de haut grade mais des études randomisées et de suivi prolongé sont en cours
- Les vaccins contre HPV sont surs et efficaces aussi chez les personnes vivant avec le **VIH** et devraient leur être proposés
 - Primaire: de 9 à 26-40 ans
 - Secondaire: pas limite d'âge
- La réponse au vaccin est meilleure **si virémie VIH contrôlée**