

# AFRANUM

Modules de formation numérique **AFRAVIH**

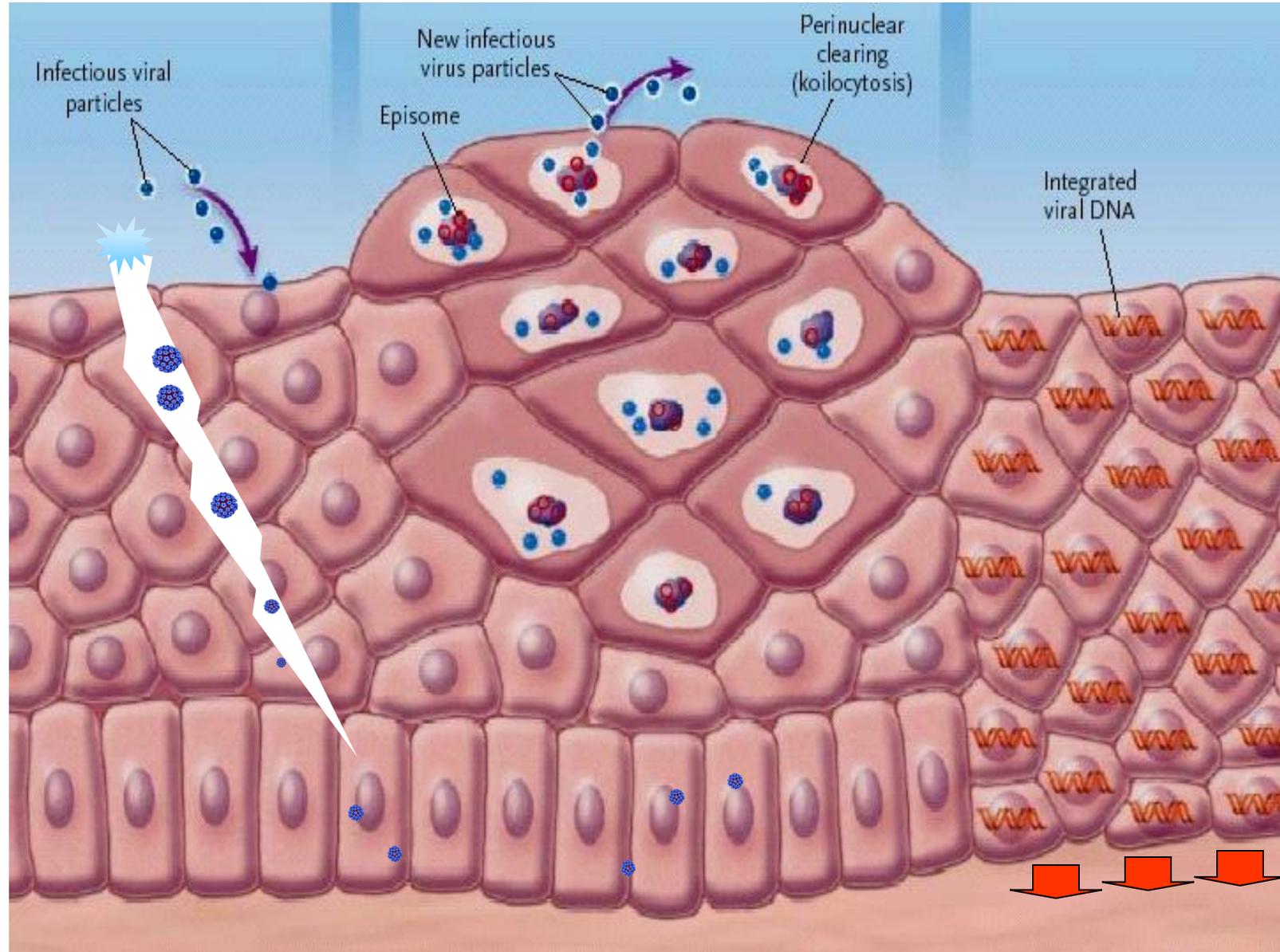
# Update Vaccination anti-HPV

Deborah Konopnicki, MD, PhD  
CHU Saint-Pierre, Université Libre de Bruxelles  
[deborah.konopnicki@stpierre-bru.be](mailto:deborah.konopnicki@stpierre-bru.be)

Webinaire Afranum #21: 10 octobre 2024

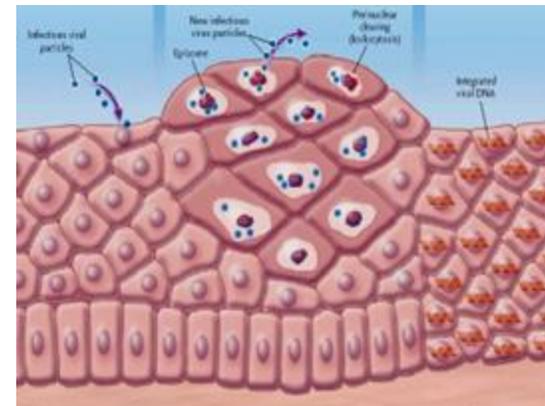


# Epithélium de la muqueuse (zone de transition)



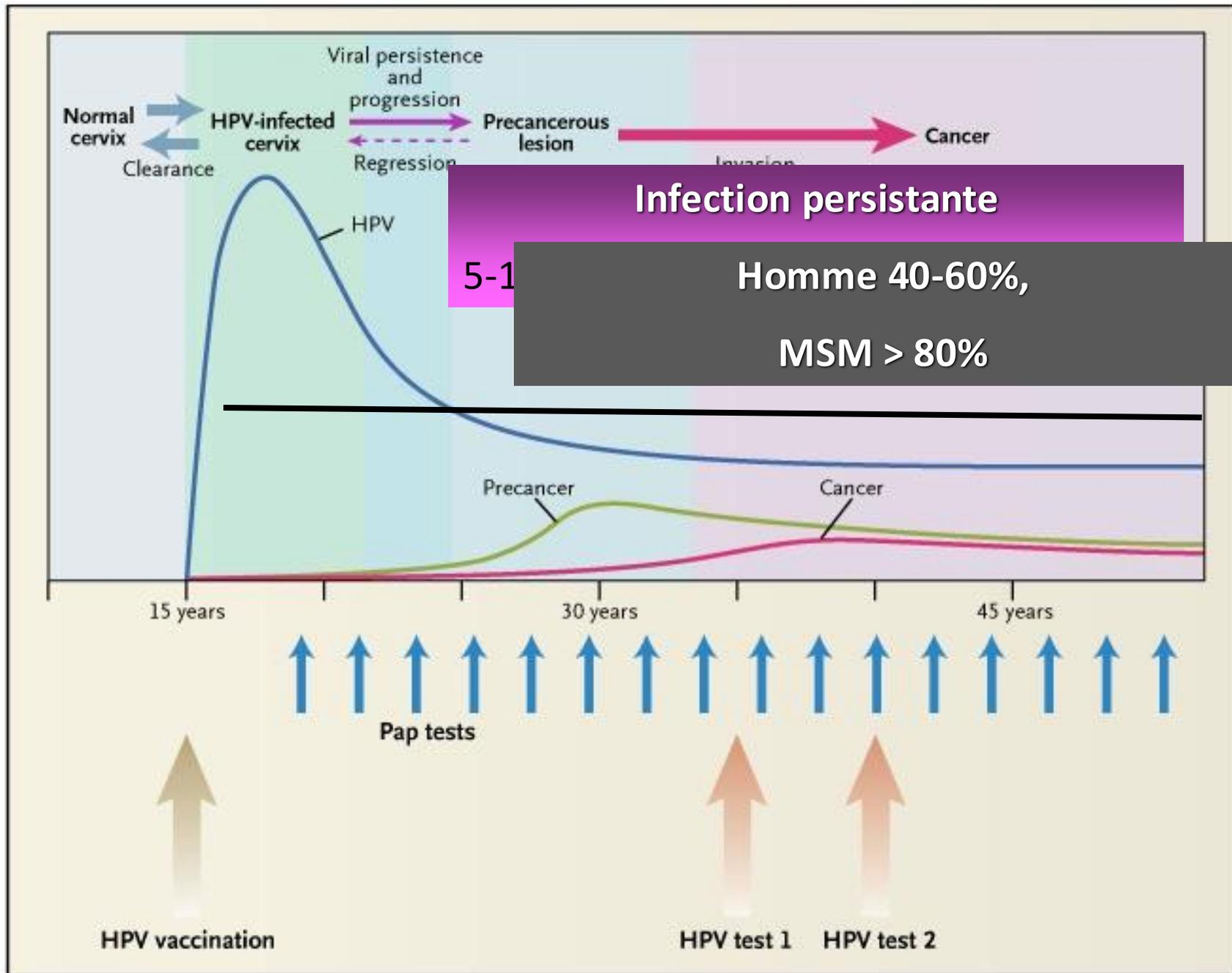
# Mécanismes de défense contre Papillomavirus

- Pas mort cellulaire
- Pas d'inflammation
- Pas d'ulcération ni d'exsudat
- Pas de virémie
- Pas de cellule présentatrice d'antigène



- HPV reste à la surface du corps
- HPV a développé des mécanismes d'évasion vis-à-vis du peu de réaction immunitaire qu'il induit
- **Réponse en anticorps neutralisant faible chez 50-90% des personnes infectées**

Histoire naturelle d'infection par HPV selon âge et sexe



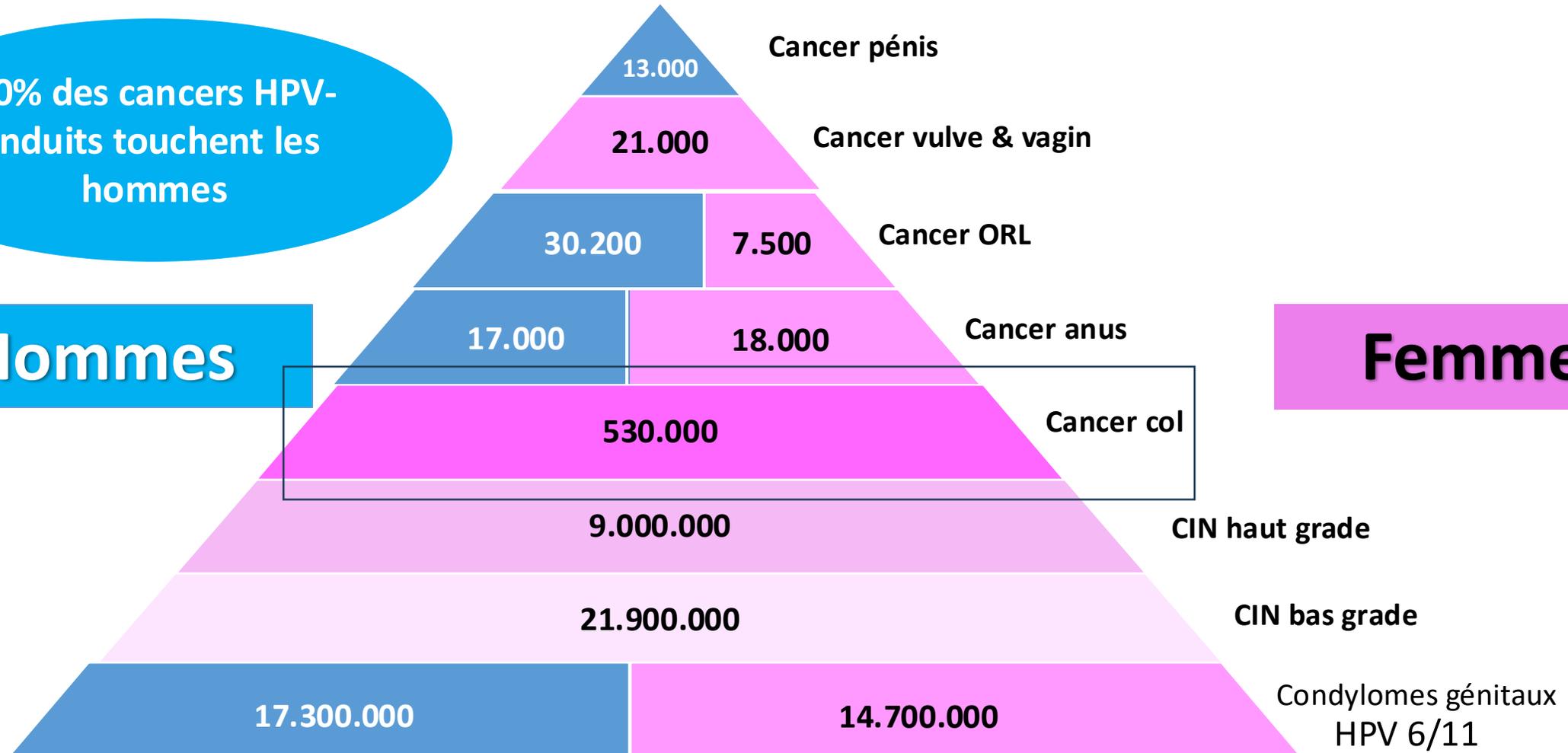
# Quels sont les cancers induits par HPV?

## Cas annuels dans le monde (2017)\*

30% des cancers HPV-induits touchent les hommes

**Hommes**

**Femmes**



\* De Martel c. IJC 2017

# 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.

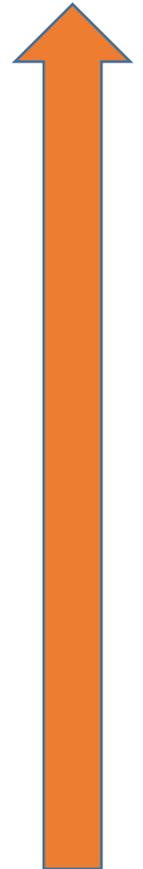
**Diminution du taux de CD4/ $\mu$ L  
Augmentation Charge virale VIH**

- **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**

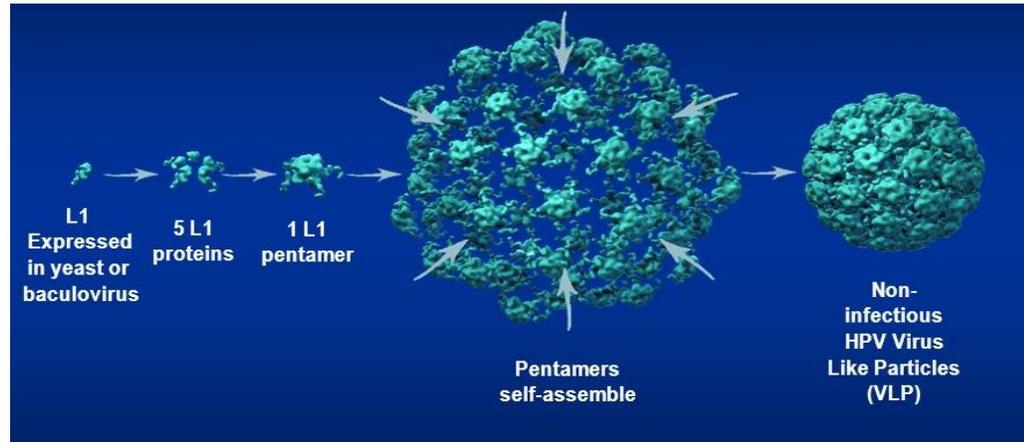
- Incidence des cancers **est 3 à 40 fois plus élevée** Robbins H. 2015
- Parmi les cancers des personnes VIH+, **15%** sont HPV-induits (vs 4,5%)
- Survie des PVVIH aux cancers HPV-induit **moins bonne** que chez VIH-neg



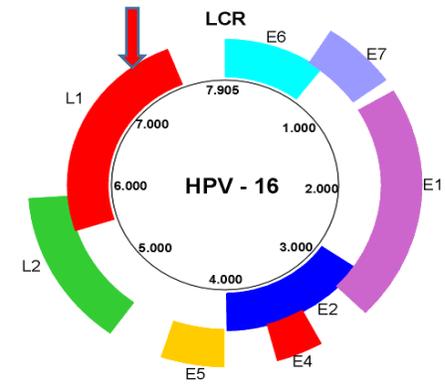
# Vaccination contre HPV

## Vaccins Préventifs ou vaccins prophylactiques

- Approuvés et commercialisés depuis 2007 **Europe et USA**
  - Basé sur **protéine de capsid L1** hautement purifiée
  - Pseudovirions (Virus-like particule, VLP) spécifiques aux génotypes inclus



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



# Vaccins homologués et biosimilaires

|  |                                     | Filles          | Garçons         | EMA et FDA      |
|--|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Cervarix (GSK, Belgium)</b>             | <b>16/18</b>                        | <b>9-14 ans</b> | <b>9-14 ans</b> | <b>Approuvé</b> |
| Cecolin (Xiamen Innovax, Chine)            | 16/18                               | 9-14 ans        |                 |                 |
| Walrinvax (Yuxi Zerun Biotech, Chine)      | 16/18                               | 9-14 ans        |                 |                 |
| Cervavac (Serum Institute of India, India) | HPV6/11/16/18                       | 9-14 ans        | 9-14 ans        |                 |
| <b>Gardasil9 (Merck, USA)</b>              | <b>HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58</b> | <b>9-14 ans</b> | <b>9-14 ans</b> | <b>Approuvé</b> |
| Cecolin9 (Xiamen Innovax, Chine)           | HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58        |                 |                 |                 |

# Mécanismes de défense post vaccination

Meyer S . AOGS 2014

**Pseudovirions:** qualités immunogènes spécifiques

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

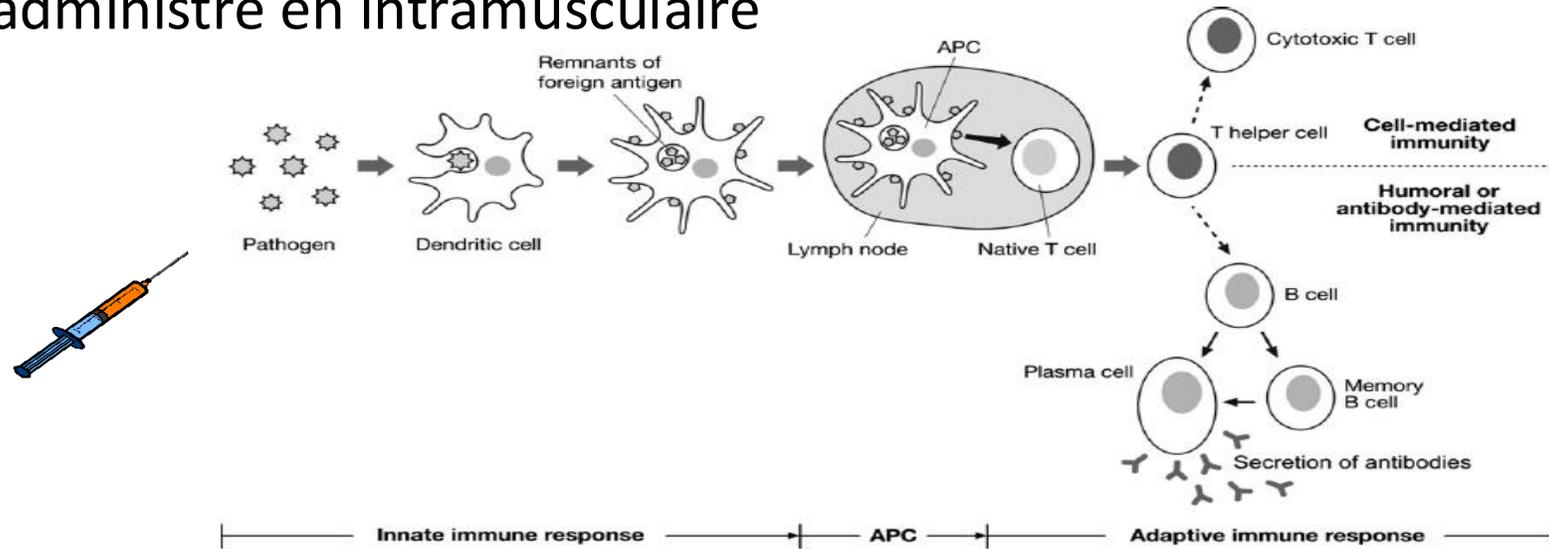
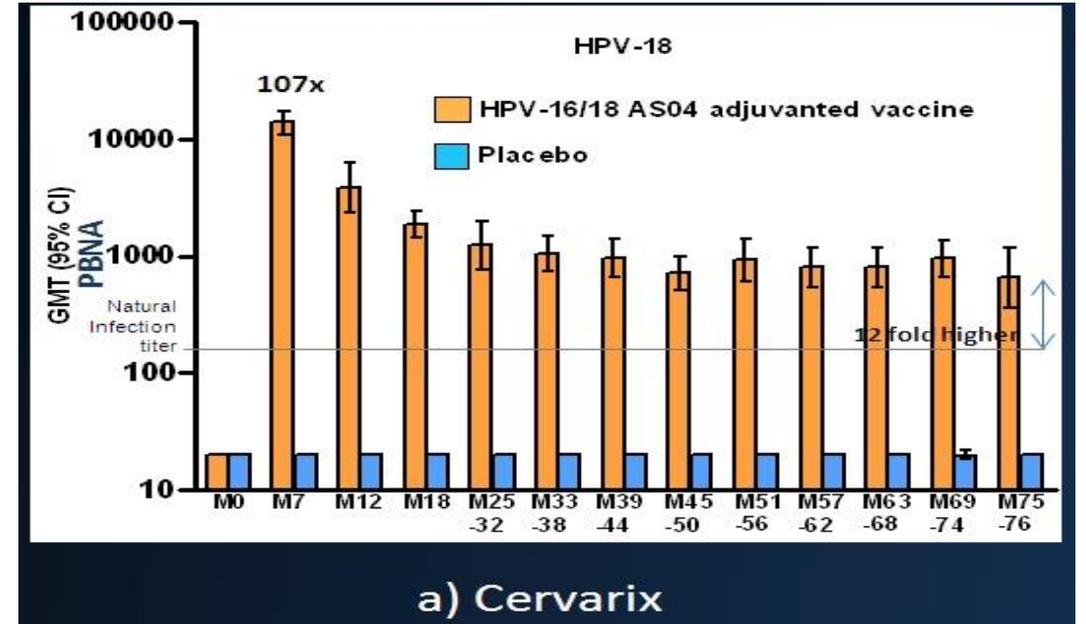
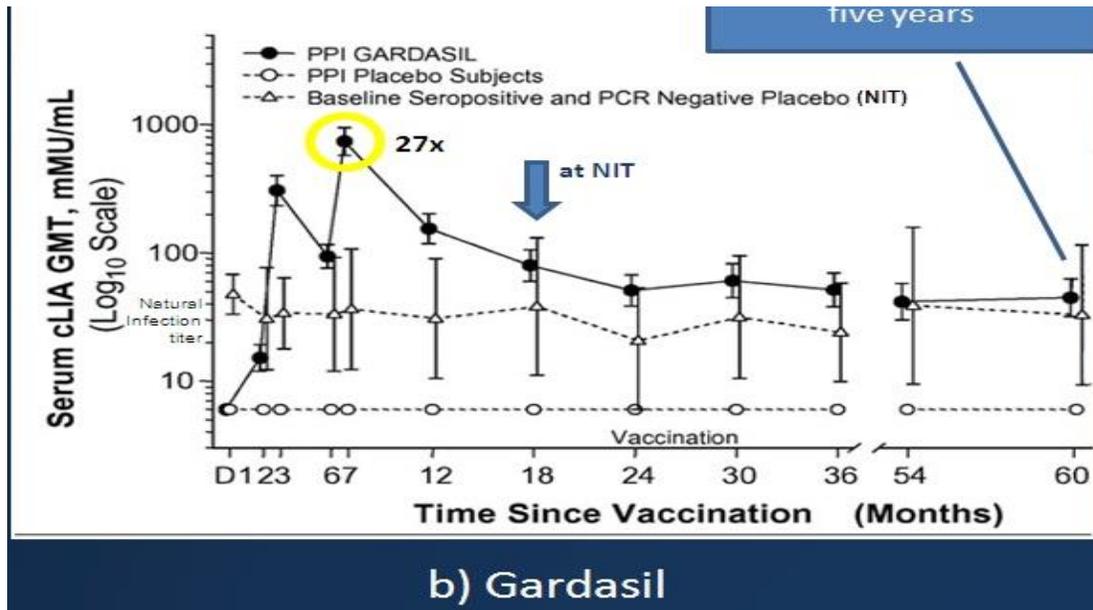


Figure 1. A summary of the innate and adaptive immune responses. APC, antigen-presenting cell.

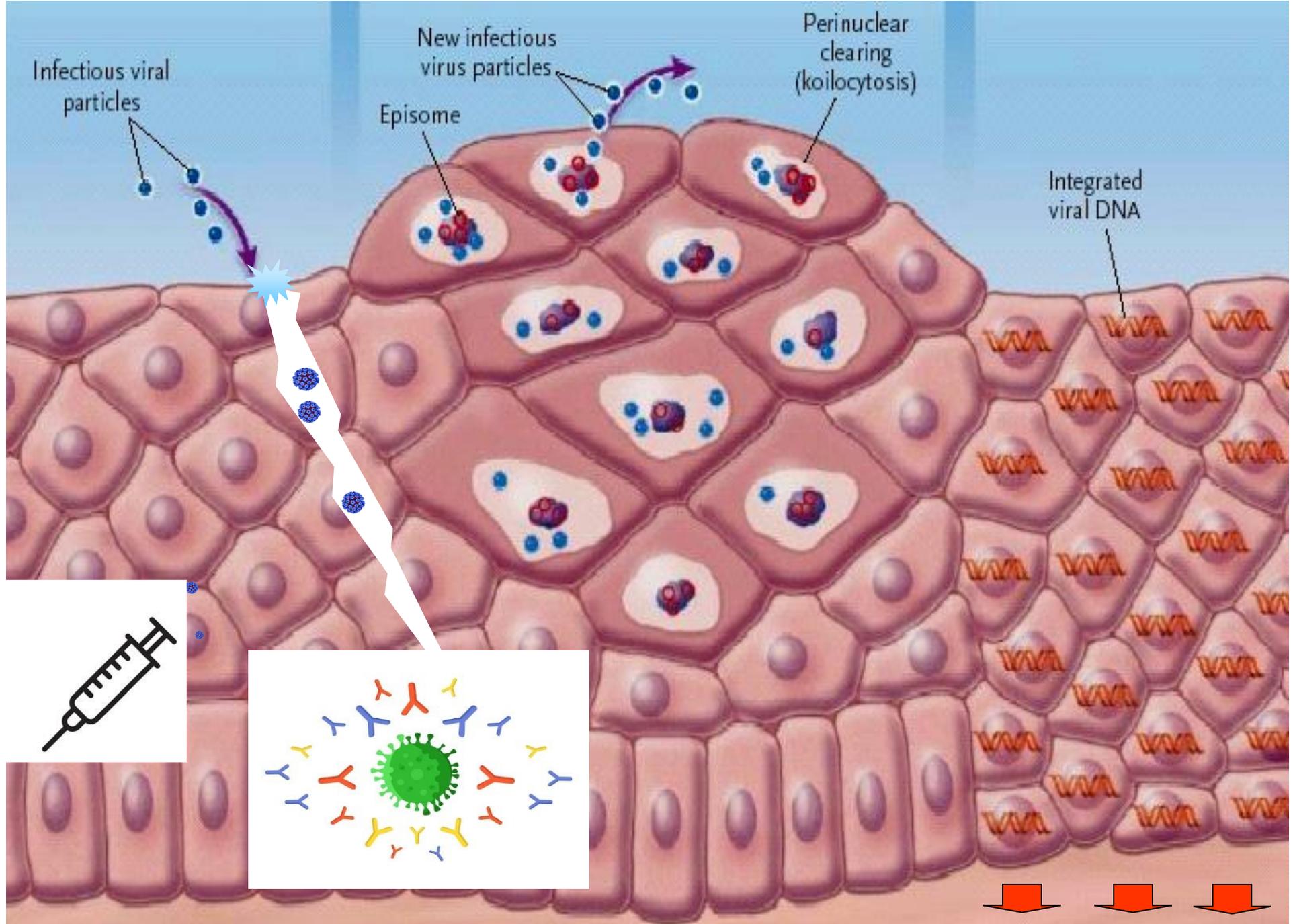
- 100% séroconversion
- Taux Ac neutralisants  $10^2$  à  $10^5$  supérieurs comparés à l'immunité naturelle

# Mécanismes de défense post vaccination



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

La vaccination préventive contre HPV : Empêche les nouvelles infections d'HPV jamais rencontrés



# Dans la population générale: les vaccins contre HPV sont sûrs et hautement efficaces **contre les lésions précancéreuses**

Prévention primaire: études d'efficacité Clinique: **3 doses**

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

ont inclus **78,000** sujets âgés de **15-26 ans**

•Future I et II: 17.500 women Europe & America with **4vHPV**

*NEJM* 2007

•PATRICIA: 18.000 women Europe & Asia with **2vHPV**

Paavonen. *Lancet* 2009

•Costa Rica study : 24.000 women with **2vHPV**

Kreimer. *Lancet Oncol.* 2011

•14,000 women **4vHPV vs 9vHPV**

Joura. *NEJM* 2015

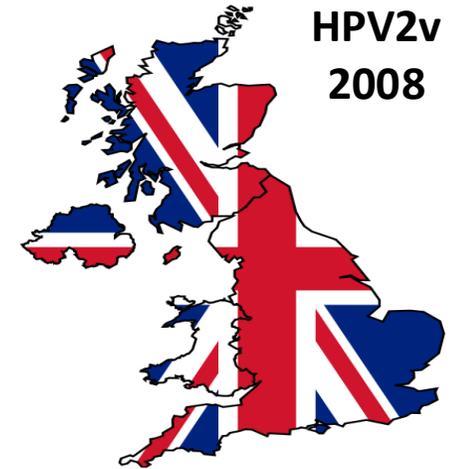
•Men: 4000 men (15% HSH) 16-26 years **4vHPV**

Giuliano A. Palefsky J. *NEJM* 2011

Goldstone S. *Lancet Infect Dis* 2022

# Efficacité de la vaccination préventive contre HPV dans la population générale à l'échelle de pays entiers

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%



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

# Efficacité de la vaccination préventive contre le cancer du col dans la population générale à l'échelle de pays entiers

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

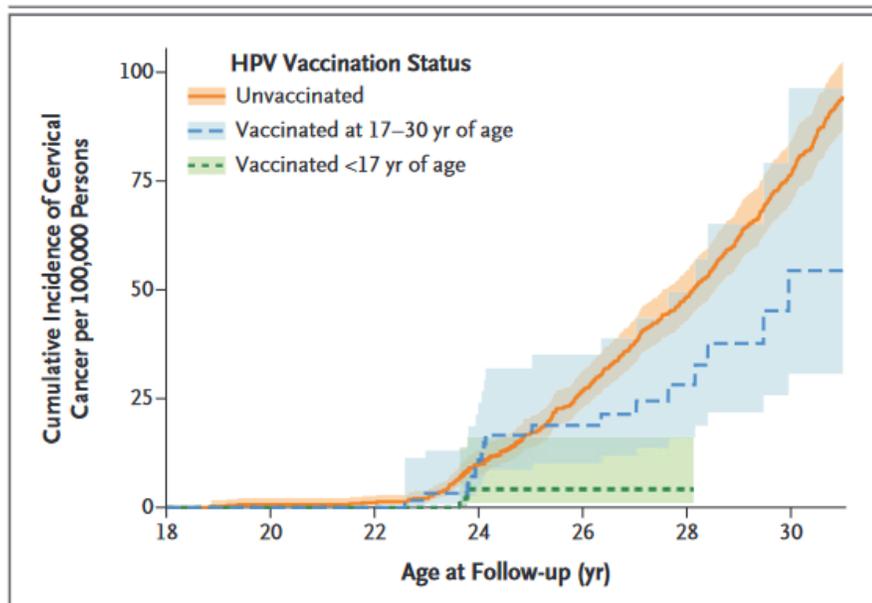
le ratio du taux d'incidence (incidence rate ratio):

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 du col dans la population générale à l'échelle de pays entiers

Falcaro M et al. The lancet. 2021

13,7 10<sup>6</sup> 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

2v-HPV depuis 2008  
Couverture 1 doses 86-90%  
3 doses 85%

| Réduction Risque<br>si invitée à être vaccinée à | Cancer col    | CIN3                   |
|--|---------------|------------------------|
| 16-18 ans  | 34%           | 39%                    |
| 14-16 ans  | 62%           | 75%                    |
| <b>12-13 ans</b>                                 | <b>87%</b>    | <b>97%</b>             |
| 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%**
  
- 6 études
- **Vaccin vs placebo**
- **N= 15,000**
- **Diminution significative des HPV oro-pharynges (-50%) Vaccinaux, en particulier HPV16 (-80% de reduction)**



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 \*

REVIEW

## Human Papillomavirus Vaccine to End Oropharyngeal Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis

Tsentemeidou, Aikaterini MSc<sup>†</sup>; Fyrmipas, Georgios PhD<sup>†</sup>; Stavrakas, Marios PhD<sup>†</sup>; Vlachtsis, Konstantinos PhD<sup>†</sup>; Sotiriou, Elena PhD<sup>†</sup>; Poutoglidis, Alexandros MSc<sup>†</sup>; Tsetsos, Nikolaos MSc<sup>†</sup>

Author Information

Sexually Transmitted Diseases 48(9):p 700-707, September 2021. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001405

BUY

Metrics

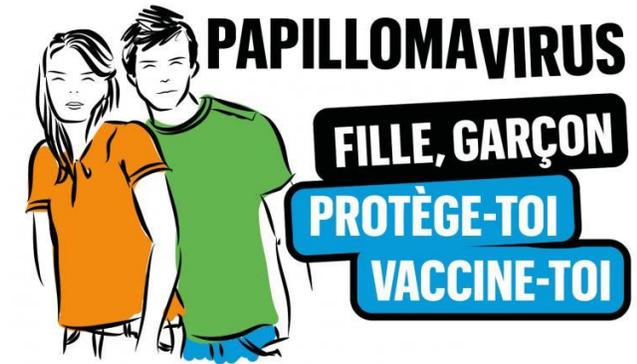
# Les vaccins contre HPV sont safe

- La plupart des ES sont peu importants et de courte durée
  - Réaction locale
  - Céphalées
  - Vertiges
  - Syncope
- Méta-analyse sur études randomisées
  - 74.000 femmes (suivi jusqu'à 9 ans)
  - Pas ES sur grossesse
  - Décès rares et non liés
- Système de déclaration effets secondaires USA:
  - HPV 9-valent 2014-2017: 7244 déclarations, 97% non sévères
  - Décès rares et non liés
- Eviter pendant la grossesse

Arbyn M. (2018). Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Review of Vaccines*, 17(12), 1085–1091.

Shimabukuro T. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019 Dec;144(6)

# Vacciner les garçons



- 30% des cancers HPV-induits touchent chez les hommes
- Diminue la transmission
- Augmente l'immunité de cohorte pour les filles-femmes ds les pays où la couverture vaccinale est insuffisante
- Santé publique
  - Ressources illimitées: vacciner fille et garçons (Etude KCE: ok)
  - Ressources limitées
    - Population cible: Fille 9-14 ans = le plus cout effectif pour diminuer le cancer du col
    - Population secondaire: Jeune femmes plus âgées et les garçons



# Vaccination Préventive contre HPV chez les personnes avec VIH :

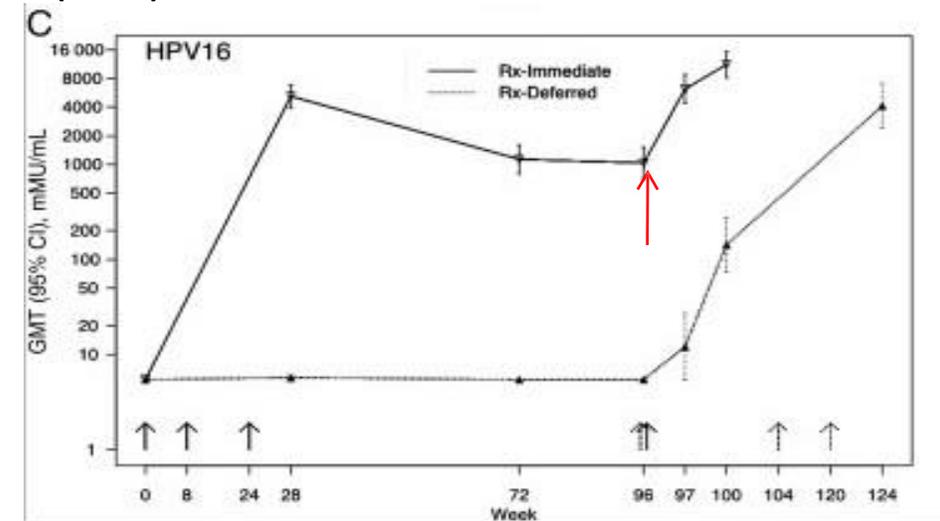


## 18 études d'immunogénicité (4vHPV (n=15), 2vHPV (n=4), 9vHPV (n=1))

- 4000 personnes
- Enfants et ado
- Femmes jusqu'à 45 ans
- HSH âge médian 44 ans
- CD4 élevés ou sous ARV
- **3 doses** 0,1 or 2 and 6 mois

Ac détectables avant vaccin : < 5-15%

- >95% séroconversion à 7 mois
- Anticorps 1 Log<sub>10</sub> plus bas population générale
- Anticorps plus haut and persistant avec 2v HPV
- Déclin Ac avec temps mais persiste haut niveau
- Réponse anamnesticque bonne
- Patients avec CV indétectable : titre Ac 1.7-3 plus important
- Induction d'immunité cellulaire
- Safe : pas d'effet délétère sur CD4 ni CV



Correlat de protection inconnus

# Vaccination : les questions

1. Nombres de doses?
2. Quels génotypes ?
3. Schéma?
4. Et les patients avec le VIH (et immunodéprimés) ?
5. Jusqu'à quel âge ?
6. Est-ce utile s'il y a déjà des lésions précancéreuses ?

# Nombre de doses de vaccin

## Historique

- **2006: Etudes enregistrement: 3 doses**
- **2014: Etudes d'immunobridging**  
2 doses chez ados 9-14 ans: taux anticorps non inférieurs aux 3 doses chez les 15-26 ans  
Notices proposent 2 doses jusqu'à 14 ans, 3 doses ensuite
- **2018 Etude en Inde 4vHPV (Bhatla N.):**  
**Chez les 15-18 ans : 2 doses non inférieures aux 3 doses** (immunobridging et données sur infection HPV persistantes)
- **Plusieurs grandes études randomisées:**  
Lorsque des patientes rataient des doses  
3 doses= 2 doses= 1 dose



# KenSHE trial (avril 2022)

- Etude randomisée, aveugle, multicentrique: 3 bras
- Kenya
- Jeunes filles 15-20 ans (n=2275), VIH exclues
- Protection contre nouvelle infection persistante

| Effacité vaccins à 18 mois         | 2-HPV | 9-HPV |
|------------------------------------|-------|-------|
| • Contre 16/18:                    | 97,5% | 97,5% |
| • Contre HPV 16/18/31/33/45/52/58: | na    | 89%   |

- Eurogin mars 2024 (Stockholm): stabilité taux à 36 mois

Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial



Deborah Watson-Jones\*, John Changalucha\*, Hilary Whitworth\*, Ligia Pinto, Paul Mutani, Jackton Indangasi, Troy Kemp, Ramadhan Hashim, Beatrice Kamala, Rebecca Wiggins, Twaib Sangoro, Nicholas Connor, Gladys Mbwangi, Miquel A Pavon, Brett Lowe, Devis Mmbando, Saidi Kapiga, Philippe Mayaud, Silvia de Sanjosé, Joakim Dillner, Richard J Hayes, Charles J Lacey, Kathy Baisley



#### Summary

Background An estimated 15% of girls aged 9–14 years worldwide have been vaccinated against human papillomavirus Lancet Glob Health 2022;

- 1 dose vaccin 2-valent
- 1 dose vaccin 9-valent
- 1 dose vaccin contre méningocoque

# DoRIS Trial

- Dose reduction immunobridging Study
- Jeunes filles 9-14 ans
- Tanzanie
- 6 bras:
  - Vaccin HPV2v versus 9v
  - 1 dose
  - 2 doses à 6 mois
  - 3 doses
- Eurogin mars 2024 (Stockholm):  
stabilité taux à 60 mois

## Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial



Deborah Watson-Jones\*, John Changalucha\*, Hilary Whitworth\*, Ligia Pinto, Paul Mutani, Jackton Indangasi, Troy Kemp, Ramadhan Hashim, Beatrice Kamala, Rebecca Wiggins, Twaib Songoro, Nicholas Connor, Gladys Mbwariji, Miquel A Pavor, Brett Lowe, Devis Mmbando, Saidi Kapiga, Philippe Mayaud, Silvia de SanJosé, Joakim Dillner, Richard J Hayes, Charles J Lacey, Kathy Baisley



### Summary

**Background** An estimated 15% of girls aged 9–14 years worldwide have been vaccinated against human papillomavirus (HPV) with the recommended two-dose or three-dose schedules. A one-dose HPV vaccine schedule would be simpler

Lancet Glob Health 2022; 10: e1473–84

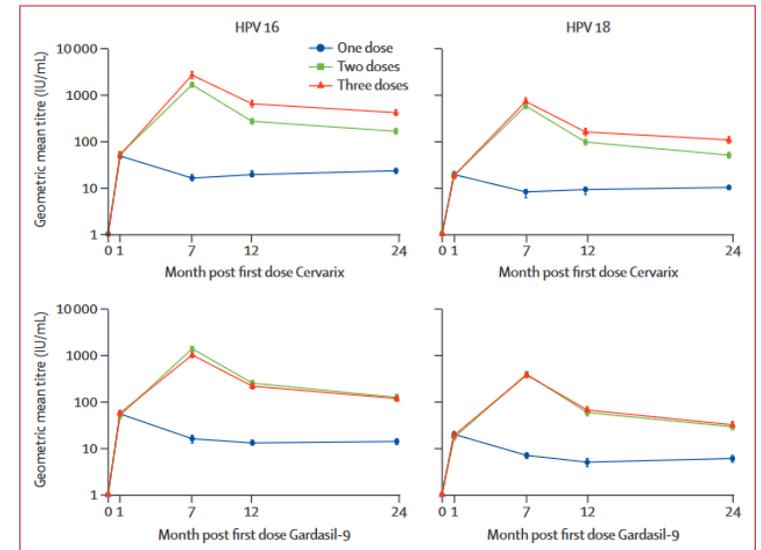


Figure 2: HPV 16 specific and HPV 18 specific antibody geometric means by number of HPV vaccine doses

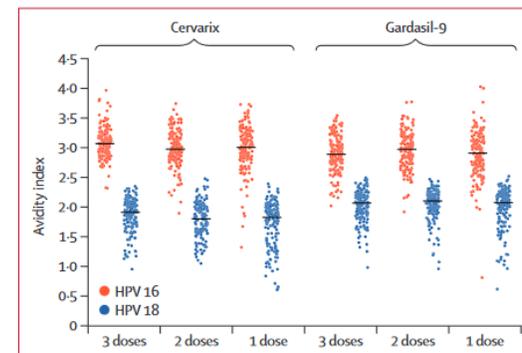


Figure 3: Distribution of HPV 16 and HPV 18 antibody avidity index at 24 months

Each data point represents a single individual and the lines through the data

# Décembre 2022



World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record  
Relevé épidémiologique hebdomadaire

16 DECEMBER 2022, 97th YEAR / 16 DÉCEMBRE 2022, 97<sup>e</sup> ANNÉE

No 50, 2022, 97, 645-672

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

## Contents

645 Human papillomavirus  
vaccines: WHO position paper  
(2022 update)

## Sommaire

645 Vaccins contre  
les papillomavirus humains:  
note de synthèse de l'OMS  
(mise à jour de 2022)

## Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)

### Introduction

In accordance with its mandate to provide normative guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers<sup>1</sup> on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale vaccination programmes.

## Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022)

### Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse<sup>1</sup> régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle.

**Population générale :**  
**≤ 20 ans : 2 doses ou 1 dose,**  
**> 20 ans : 2 doses à 6-12 mois**

**Personnes vivant avec le VIH : minimum 2 doses et si possible 3 doses**

# Quel schéma de vaccin utiliser ?



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

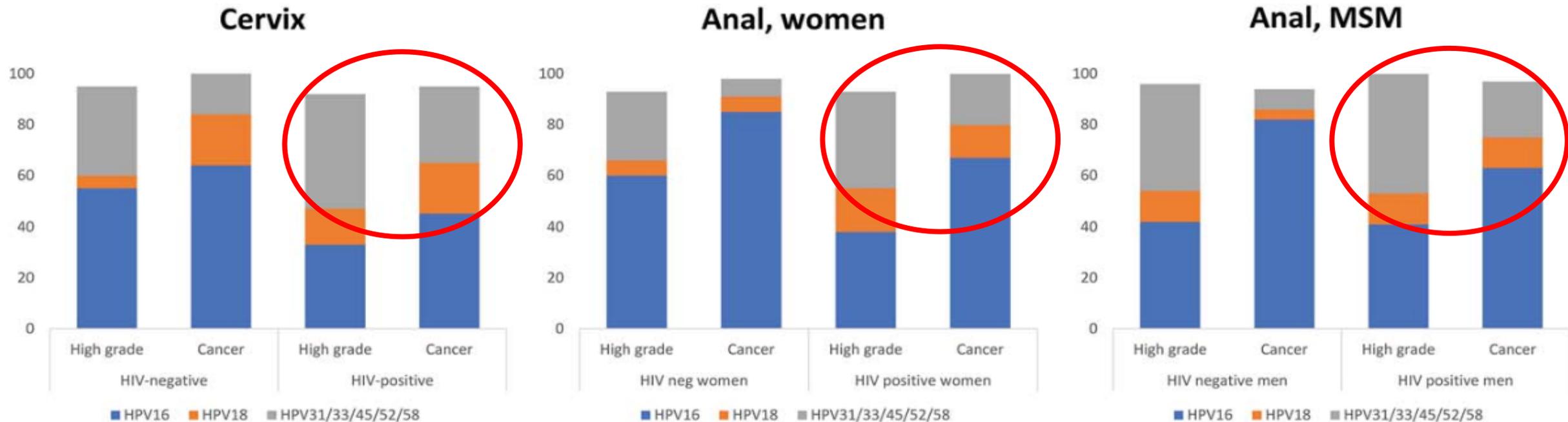
- HPV-9v puis HPV-9v
- HPV-2v puis HPV-9v
- HPV-9v puis HPV-2v

100% séroconversion  
aux 9 génotypes



# Quels génotypes couvrir ?

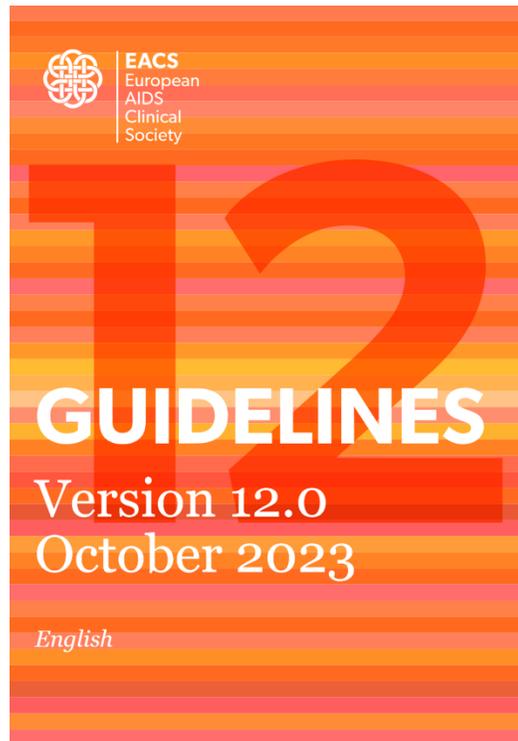
## Review of Anal Cancer Screening Tests/Clarke and Wentzensen



# Vaccination chez les PvVIH



- Vaccin 9-valent
- 3 doses
- 9 ans à 26 ans (-.... 45 ans? Etude cout efficacité en faveur)



| Infection                       | Vaccination rationale  | Comment   |
|---------------------------------|--|---|
| Influenza Virus                 | Higher rate of pneumonia. Explicitly recommended in all persons with HIV   | Yearly, use 4-valent vaccine if available   |
| Human Papilloma Virus (HPV)     | Shared risk with HIV of contracting infection. Higher rate of cervical and anal cancer   | Vaccinate with 3 doses between ages 9 and 45 (health insurance coverage differs by country according to age, sex, sexual orientation). Use 9-valent vaccine if available. Persons treated for high grade dysplasia could benefit from a full course vaccination for secondary prevention  |
| Hepatitis B Virus (HBV)         | Shared risk with HIV of contracting infection. Untreated HIV accelerates progression of liver disease                                | Vaccinate if seronegative. Repeat doses until anti-HBs antibodies $\geq 10$ IU/L / $\geq 100$ IU/L according to national Guidelines. In order to reach $\geq 100$ IU/L in non-responders repeat 3 doses if anti-HBs $< 10$ IU/L, 1 dose if anti-HBs $< 100$ IU/L; consider double dose (40 $\mu$ g) or use more immunogenic vaccines in particular with low CD4 count and high HIV VL. No benefit for intradermal application. See page 127 |
| Hepatitis A Virus (HAV)         | According to risk profile (travel, close contact with children, MSM, IVDU, active hepatitis B or C infection, chronic liver disease) | Vaccinate if seronegative. Consider checking antibody titres in persons at high risk. Weaker immune response expected with HAV/HBV co-vaccine. See page 127   |
| <i>Neisseria meningitidis</i>   | According to risk profile (travel, close contact with children, MSM)   | Use conjugated <sup>(10)</sup> 4-valent vaccine (for serotypes A, C, W-135, Y; 2 doses 1-2 months apart) if available. Booster every five years if exposure continues. Polysaccharide vaccine no longer recommended. Vaccinate against Meningococcus serotype B according to national guidelines  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Higher rate and severity of invasive disease. Vaccine explicitly recommended for all persons with HIV                                | One dose of a conjugated vaccine: PCV-13, PCV-15 or PCV-20a for all persons according to availability and national guidelines, also if pre-vaccinated with PPV-23 polysaccharide vaccine. For patients vaccinated with PCV-13 or PCV-15, one dose of PPV-23 at least 2 months after the conjugate vaccine may be considered in some national guidelines for all persons with HIV  |
| Varicella Zoster Virus (VZV)    | Higher rate and severity of both chicken-pox and zoster  | Perform serology if exposure history negative. Vaccinate if seronegative. For contraindications, see*. To prevent shingles, preferably use adjuvant recombinant subunit vaccine over live-attenuated vaccine according to   |

# Etudes en cours sur les vaccins préventifs chez les PvVIH



## Etudes d'immunogénicité

- **GESIDA10017** Immunogénicité 9valent (NCT03626467) **HSH** 18-36 ans
- **Eswatini** (NCT 04982614)  
Phase IV randomized: 3 versus 2 doses 9valent  
Chez **personnes HIV-pos and neg 9-26 ans** :  
Immunogenicity
- **Papillon** (NCT NCT03391921)  
Vaccination Against Human Papillomavirus (HPV)  
With the 9-valent Vaccine in HIV-positive Women  
Phase IV randomized: 2 versus 3 doses 9valent  
Immunogenicity

## Etudes d'efficacité clinique

- **Kenya** (NCT05435209)  
Phase IV observationnelle après vaccination HPV4v chez 16-25 ans: réduction infection persistante HPV du col
- **Rwanda** (NCT05247853)  
Reduction infection persistante HPV du col, anus et oral  
F18-26 ans
- **COVENANT** (NCT03284866) USA+ Kenya, Malawi, Afrique Sud, Zimbabwe  
Phase III vaccin **femmes > 25 ans** avec infection par HPV vaccinaux: 9valent vs placebo. Apparition d' HSIL cervical

# Vaccins préventifs contre HPV chez les PvVIH



## 3 Études d'efficacité clinique

### ACTG 5298

Wilkin T. *CID* 2018

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

4vHPV PvVIH >26 ans

But primaires : 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, âge médian **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,<sup>1</sup> Marett Lee,<sup>1</sup> Janet Raboud,<sup>2,3</sup> François Coutlée,<sup>4</sup> Sharon Walmsley,<sup>2,5</sup> Nancy Lipsky,<sup>6</sup> Mona Loutfy,<sup>7</sup> Sylvie Trotter,<sup>8</sup> Fiona Smail,<sup>9</sup> Marina B. Klein,<sup>10</sup> Marianne Harris,<sup>11</sup> Jeffrey Cohen,<sup>12</sup> Mark H. Yudin,<sup>7,13</sup> Wendy Wobeser,<sup>14</sup> and Deborah Money<sup>1</sup>; for the CTN 236 HPV in HIV Study Team

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of British Columbia, Vancouver, <sup>2</sup>Toronto General Hospital Research Institute, University Health Network, and <sup>3</sup>Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Ontario, <sup>4</sup>Département de Microbiologie Médicale et Infectiologie, l'Université de Montréal, Québec, <sup>5</sup>Department of Medicine, University of Toronto, Ontario, <sup>6</sup>Women's Health Research Institute, Vancouver, British Columbia, <sup>7</sup>Women's College Research Institute, University of Toronto, Ontario, <sup>8</sup>Infectious Diseases Research Centre, Université Laval, Québec City, Québec, <sup>9</sup>Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, <sup>10</sup>McGill University Health Centre, Montreal, Québec, <sup>11</sup>British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, and <sup>12</sup>Windsor Regional Hospital HIV Care Program, <sup>13</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, and <sup>14</sup>Department 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<br>WLWH (Canadian Women's<br>HIV Study) | Vaccinated WLWH<br>(Present study)    |
|-----------------|---|---------------------------------------|
|                 | Rate per 100 Person-Years<br>(95% CI)                           | Rate per 100 Person-Years<br>(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



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## High Prevalence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Prevention Through Human Papillomavirus Vaccination, in Young Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus

Joel M. Palefsky,<sup>1</sup> Shelly Y. Lensing,<sup>2</sup> Marvin Belzer,<sup>3</sup> Jeannette Leo,<sup>2</sup> Aditya H. Gaur,<sup>4</sup> Kenneth Mayer,<sup>5</sup> Donna Futterman,<sup>6</sup> Elizabeth A. Stier,<sup>7</sup> Mary E. Paul,<sup>8</sup> Elizabeth Y. Chiao,<sup>9</sup> Daniel Reirden,<sup>10</sup> Stephen E. Goldstone,<sup>11</sup> Maribel Tirado,<sup>12</sup> Edward R. Cachay,<sup>13</sup> Luis F. Barroso,<sup>14</sup> Maria Da Costa,<sup>1</sup> Teresa M. Darragh,<sup>15</sup> Bret J. Rudy,<sup>16</sup> Craig M. Wilson,<sup>17</sup> and Jessica A. Kahn<sup>18</sup>; for the AIDS Malignancy Consortium and Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions

USA, prospective  
2012-2015  
HSH  
13-26 ans  
N=260, puis 144  
HPV4v, 3 doses  
2 ans suivi

34% exclus car HSIL

➤ 53% non exposés au préalable: **aucune lésion LSIL/HSIL liés HPV vaccinaux**

➤ vs 47% déjà exposés HPV16 (sero/DNA)

Incidence nouvelle infection LSIL/HSIL liés HPV vaccinaux :

HPV6: 11%

HPV11: 2,2%

HPV16: 4,5%

HPV18: 2,8% personnes années

# Jusqu'à quel âge?

- **HSH** : Etude coût efficacité UK jusqu'à 40 ans (Lin A. CID 2017)

- **Femmes**

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

Castellsague X. *British J of Cancer* 2011

Skinner S. *Lancet* 2014

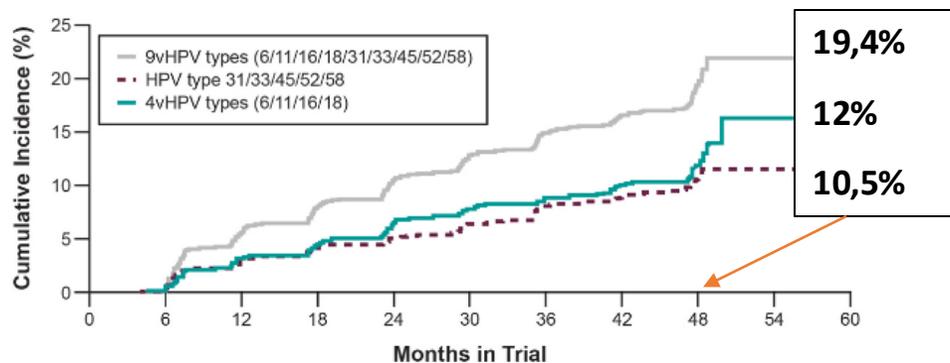
- Incidence Cumulative des HPV génitaux chez femmes **24-45 ans**

Etude international vaccination avec HPV-4v

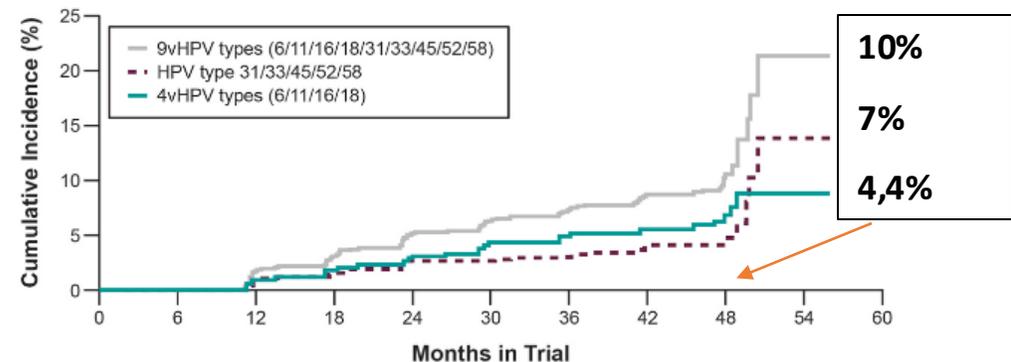
n=3817

Frottis col + combiné lèvre/vulve/périanal

Ferris D. *Papilloma Research* 2020



**Nouvelle infection HPV HR**



**Nouvelle infection HPV HR Persistante (≥6 mois)**

# PrEPeurs

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2021



Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus Infection in Men Having Sex With Men Enrolled in a Pre-exposure Prophylaxis Study: A Sub-study of the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales “Intervention Préventive de l’Exposition aux Risques avec et pour les hommes Gays” Trial

Laurent Cotte,<sup>1,2,\*</sup> David Veyer,<sup>3,4</sup> Isabelle Charreau,<sup>4</sup> Hélène Péré,<sup>3,5</sup> Eric Cua,<sup>6</sup> Diane Carrette,<sup>4</sup> Julie Chas,<sup>7</sup> Catherine Capitant,<sup>4</sup> Christian Chidiac,<sup>1,8</sup> Jean-François Fléjou,<sup>9,10</sup> Sébastien Fouéré,<sup>11</sup> Isabelle Heard,<sup>12,13</sup> Laurence Meyer,<sup>4,14,15</sup> Julien Puech,<sup>16</sup> Cécile Tremblay,<sup>17</sup> Constance Delaugerre,<sup>18,19</sup> and Jean-Michel Molina<sup>19,20</sup>

- Etude longitudinale: frottis tous les 6 mois (anal, pénien, oral)
- N=162: âge médian 34 ans

|      | Prévalence baseline | Incidence               | Lors suivi |
|------|---------------------|-------------------------|------------|
| HPV  | 92%                 | 86,2/1000 patients-mois |            |
| HSIL | 5%                  |                         | 15%        |

- **Aucun génotype vaccinaux HPV-9v à baseline : 21 %**
- **Acquisition un génotype vaccinale :**
  - HPV 16, 18, 31, 52 incidence > 10/1000 patient-mois
  - HPV 33: 5,3    HPV 45: 8,8    HPV 58: 6    HPV 6: 8,8    HPV 11: 6,2 /1000 patient-mois

# Impact and Cost-effectiveness of Selective Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men

Allen Lin,<sup>1,2,a</sup> Koh J. Ong,<sup>3,a</sup> Peter Hobbelen,<sup>3</sup> Eleanor King,<sup>4</sup> David Mesher,<sup>1,3</sup> W. John Edmunds,<sup>1</sup> Pam Sonnenberg,<sup>4</sup> Richard Gilson,<sup>4</sup> Irenjeet Bains,<sup>3</sup> Yoon H. Choi,<sup>3</sup> Clare Tanton,<sup>4</sup> Kate Soldan,<sup>3</sup> and Mark Jit<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; <sup>2</sup>Department of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>3</sup>National Infections Service—Colindale, Public Health England, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Research Department of Infection and Population Health, University College London, London, United Kingdom

- 3 doses
- Vaccin HPV 6/11/16/18
- Cout-efficacité si
  - HSH HIV+ jusqu'à 40 ans si prix par dose < 96,5 £ (115 euros)
  - HSH HIV- jusqu'à 40 ans si prix par dose < 48,00 £ (57,20 euros)

# La vaccination contre HPV

- Empêche les nouvelles infections d'HPV **jamais rencontrés**
- Si on trouve un HPV dans un frottis : faut-il vacciner?
  - Risque plus élevé d'acquérir d'autre HPV (car provient pays à haute endémie, partenaires multiples)
  - Sensibilité (génétique ? HLA ?) à HPV
  - Facteur fragilité par rapport HPV : HIV/futur greffé/immunosuppresseur ?
- Discussion avec la personne balance bénéfice/risque/cout



# Vaccination adjuvante contre HPV lors traitement du HSIL en prévention secondaire contre la récurrence HSIL

21,059 femmes  
- 3,939 vaccinées  
- 17,150 non vaccinées

Diminution significative de l'apparition de nouveaux HSIL (lésions précancéreuses) après vaccination HPV

**RR 0.41; 95% CI [0.27; 0.64]**

- Analyse
  - Post hoc
  - Rétrospective
  - Non randomisées
- Selon choix des patients (coût des vaccins)

Vaccine 38 (2020) 6402–6409



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

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



Review

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

M. Jentschke<sup>a,1,\*</sup>, J. Kampers<sup>a,1</sup>, J. Becker<sup>b</sup>, P. Sibbertsen<sup>b</sup>, P. Hillemanns<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>b</sup> Institute of Statistics, Faculty of Economics and Management, Leibniz University Hannover, Hannover, Germany



## ARTICLE INFO

*Article history:*  
Received 24 February 2020  
Received in revised form 24 July 2020  
Accepted 25 July 2020  
Available online 04 August 2020

## ABSTRACT

*Introduction:* Human papillomavirus (HPV) vaccination is essential for cervical cancer prevention. However, the value of HPV vaccination in the context excisional treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 3) remains unclear.

*Methods:* In this meta-analysis, three retrospective and three prospective studies, three post-hoc analyses of RCTs and one cancer registry study analysing the effect of pre- or post-conization vaccination (bi- or quadrivalent vaccine) against HPV were included after a systematic review of literature. Random-effect models were prepared to evaluate the influence of vaccination on recurrent CIN 2+.

# Vaccination adjuvante contre HPV lors traitement du HSIL en prévention secondaire contre la récurrence 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 Firmhaber,<sup>1,2</sup> Avril Swarts,<sup>2</sup> Vuyokazi Jezile,<sup>2</sup> Masango Mulongo,<sup>2</sup> Bridgette Goeieman,<sup>3</sup> Sophie Williams,<sup>3</sup> Mark Faesen,<sup>3</sup> Pamela Michelow,<sup>4,5</sup> and Timothy Wilkin<sup>6</sup>

## 2021 Afrique du Sud

Randomisée, double aveugle, contrôlée avec placebo

**HPV4v**, suivi jusqu' à un an

n= 174 FvVIH, âge médian 39 ans

CD4 489, nadir 116 / $\mu$ L, Charge virale en suppression 93%

Pas diminution de récurrence

**MAIS PAS DONNEES sur les génotypes HPV**

OPEN

AIDS 2021, 35:1753–1764

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

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

## 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/ $\mu$ L, nadir 240 / $\mu$ L

Charge virale en suppression 95%

Pas diminution de récurrence

**MAIS 60% des récurrences causées par HPV non vaccinaux**

# Vaccination contre HPV après traitement du HSIL en prévention secondaire contre la récurrence HSIL



Etudes randomisées et contrôlées par vaccin HPV-9v ou placebo :

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<sup>1\*</sup>, W. Hofhuis<sup>2</sup>, R. G. Duijnhoven<sup>3</sup>, S. Polinder<sup>4</sup>, W. J. G. Melchers<sup>5</sup>, F. J. van Kemenade<sup>6</sup>, R. L. M. Bekkers<sup>7,8</sup> and H. J. Van Beekhuizen<sup>1</sup>

JAMA Network | **Open** 

Original Investigation | Infectious Diseases 

**Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA) A Trial Protocol** NCT03051516  
2017-2022  
USA

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

HIV+ and - subjects included  
HSIL vulva or anal

# Difficulté de Vaccination contre HPV : France

- 2012 : jeunes filles 11-14 avec rattrapage jusqu'à 20 ans
- Prescrit par le médecin généraliste : remboursé à 65%
- 41 % des jeunes filles nées en 2005 ont reçu une dose de vaccin
- Garçon 11-14 ans offert depuis 1/2021
- HSH jusqu'à 26 ans

Etude téléphonique Baromètre santé 2016  
2168 participants

Jeunes femmes 20-35 ans : 46% vaccinées

Parents de jeunes filles de moins de 20 ans : 26% vaccinées

-35% ne connaissent pas l'existence vaccin

-54% pensent qu'il existe effets secondaires

-Les parents sont plus hésitants que les jeunes femmes

## 4 profils corrélés au niveau d'éducation, à l'attitude en générale vis-à-vis de la vaccination

- Supporters : informés ou non informés
- Objecteurs : se disent informés mais pensent que la maladie est rare, vaccin inefficace, a des effets secondaires
- Incertains

RESEARCH

Open Access

## Vaccine hesitancy about the HPV vaccine among French young women and their parents: a telephone survey



2023

Fatima Gauna<sup>1,2,3\*</sup>, Pierre Verger<sup>1,2,3</sup>, Lisa Fressard<sup>1,2,3</sup>, Marie Jardin<sup>1,2</sup>, Jeremy K. Ward<sup>4</sup> and Patrick Peretti-Watel<sup>1,2,3</sup>

BMC Public Health

Concept majorité vaccinale

-À 16 ans ?

-Suivant son âge et sa maturité, le patient est associé à l'exercice de ses droits ?



Les partenaires mondiaux saluent les progrès accomplis vers l'élimination du cancer du col de l'utérus, tout en soulignant les défis à relever

English العربية 中文 Русский Español

17/11/2023

Dr Matshidiso Moeti,  
directeur régional  
pour l'Afrique

## Elimination cancer col : Progrès récents en Afrique

### 1/ Vaccination

- 140 pays ont introduit le vaccin dans leur programme national ; 27 (50%) des pays d'Afrique
- Jeunes filles/femmes qui ont reçu au moins une dose du vaccin **en 2022** :
  - Dans le monde 21%
  - **En Afrique 33%**
- **Gavi— Vaccine Alliance:** programme revitalization vaccination HPV : 86 millions de vaccins contre HPV/3 ans

### 2/ Dépistage 34 pays ont un programme de dépistage du cancer du col dont 14 avec recherché directe d'HPV

- Kenya: auto-prélèvement
- Botswana : achat de 40 équipements d'ablation thermique
- Malawi : introduction test AND HPV, permettant couverture dépistage plus large

RESEARCH

Open Access



# Barriers and facilitators of HPV vaccination in sub-saharan Africa: a systematic review

Jean-Marc Kutz<sup>1,2†</sup>, Pia Rausche<sup>1,2†</sup>, Tarik Ghelt<sup>3</sup>, Dewi Ismajani Puradiredja<sup>1</sup> and Daniela Fusco<sup>1,2\*</sup>

## Obstacles

- Manque ressources
- Manque moyen pour faire campagne sensibilisation
- Manque information/éducation sur Santé, Vaccination, Maladie à HPV et cancers
- Problème de maintien chaîne du froid
- Manque personnel
- Ou se trouve les sites de vaccination
- Garçons rarement considérés comme pouvant recevoir vaccin
- Désinformation sur effet secondaire du vaccin dont la fertilité des filles
- Stigmatisation des IST
- Fermeture des écoles en raison du Covid

## Facilitateurs

- Connaissance exacte des maladies par HPV et cancers
- Engagement des décideurs politiques locaux et nationaux
- Intégration vaccination dans le programme de vaccination routinière
- Renforcer les femmes dans un rôle de leader communautaire
- Le fait d'être déjà vacciné pour d'autres maladies
- Site de vaccination faciles à atteindre
- Campagne vaccinale pdt saison sèche
- Haut degré d'éducation à la maison
- Avoir des guidances claires et simples (ex: garçon et filles du même âge)

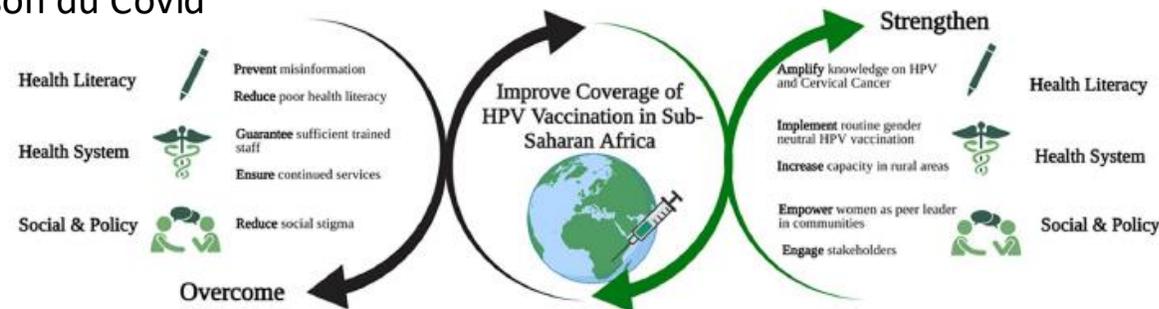


Fig. 4 Factors to improve coverage of HPV Vaccination in Sub-Saharan Africa, created with BioRender.com

# Conclusions

- Les vaccins préventifs contre HPV sont **sûrs 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 de 9 à 26 en (1 à) 2 doses avant 21 ans, 2 doses à partir de 21 ans (0 et 6-12 mois).
- En termes de santé publique, vacciner avant les premières relations sexuelles est le plus efficace , mais en terme individuel, il reste un bénéfice à vacciner après les premières relations sexuelles et jusqu'à 26 à 40 ans et cela doit être discuté avec le patient.
- Les vaccins contre HPV sont sûrs et efficaces aussi chez les personnes vivant avec le **VIH** et devraient leur être proposées en **3 doses** (peut-être moins à l'avenir?) de 9 à 26 -40 ans
- La **vaccination adjuvante** lors du traitement des lésions de haut grade diminuerait le taux de récurrence des lésions de haut grade mais des études randomisées et de suivi prolongé sont en cours (pas limite d'âge)