

# Vaccination contre le Papillomavirus chez les femmes et les hommes

**Deborah Konopnicki, MD, PhD**  
[deborah\\_konopnicki@stpierre-bru.be](mailto:deborah_konopnicki@stpierre-bru.be)

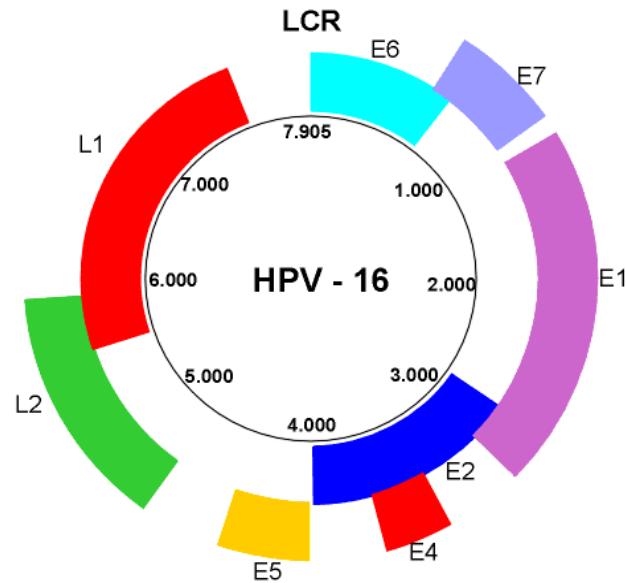
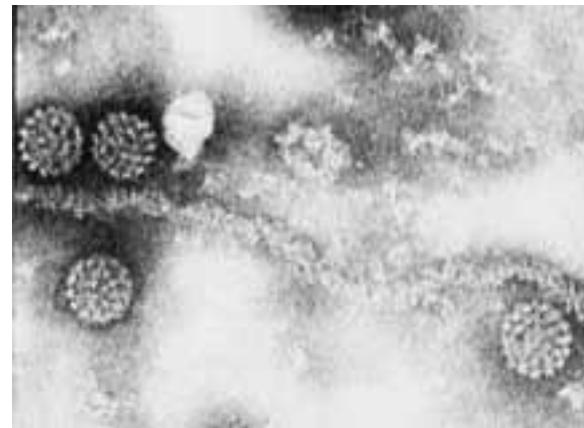
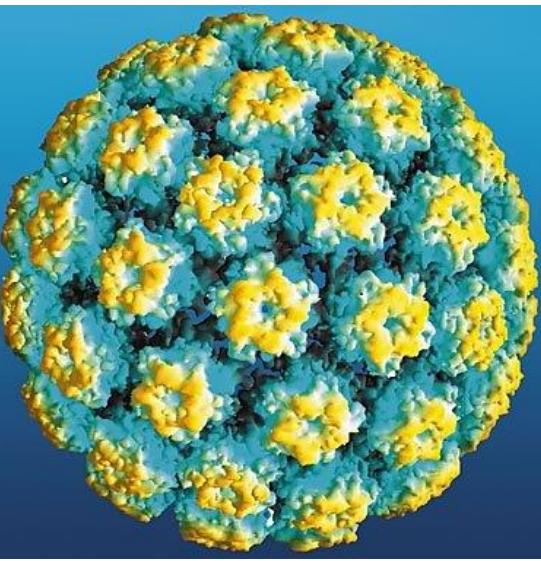
**Journée de réflexion sur le VIH/SIDA et les autres IST**  
**29 mai 2018 Hôpital Civil Marie Curie**



**Centre de  
Référence SIDA**



# HPV: Human PapillomaVirus



Virus induisant tumeurs

- génotypes à bas risque (low risk) de cancer (condylomes): 6 et 11
- **HPV à haut risque ou oncogènes (high risk):**

70%

90%

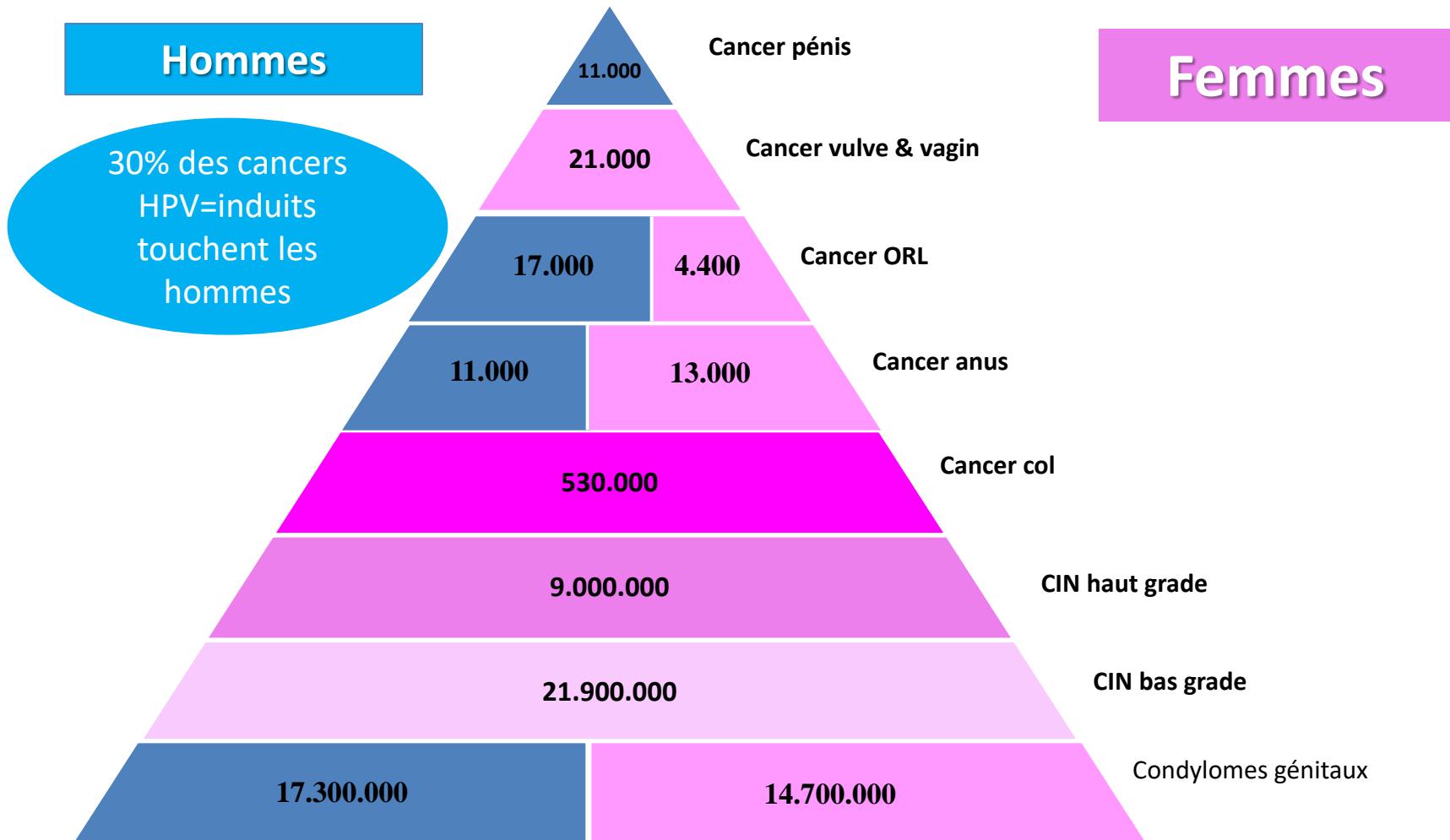
Cancer cervical **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68**

Cancer anal **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68**

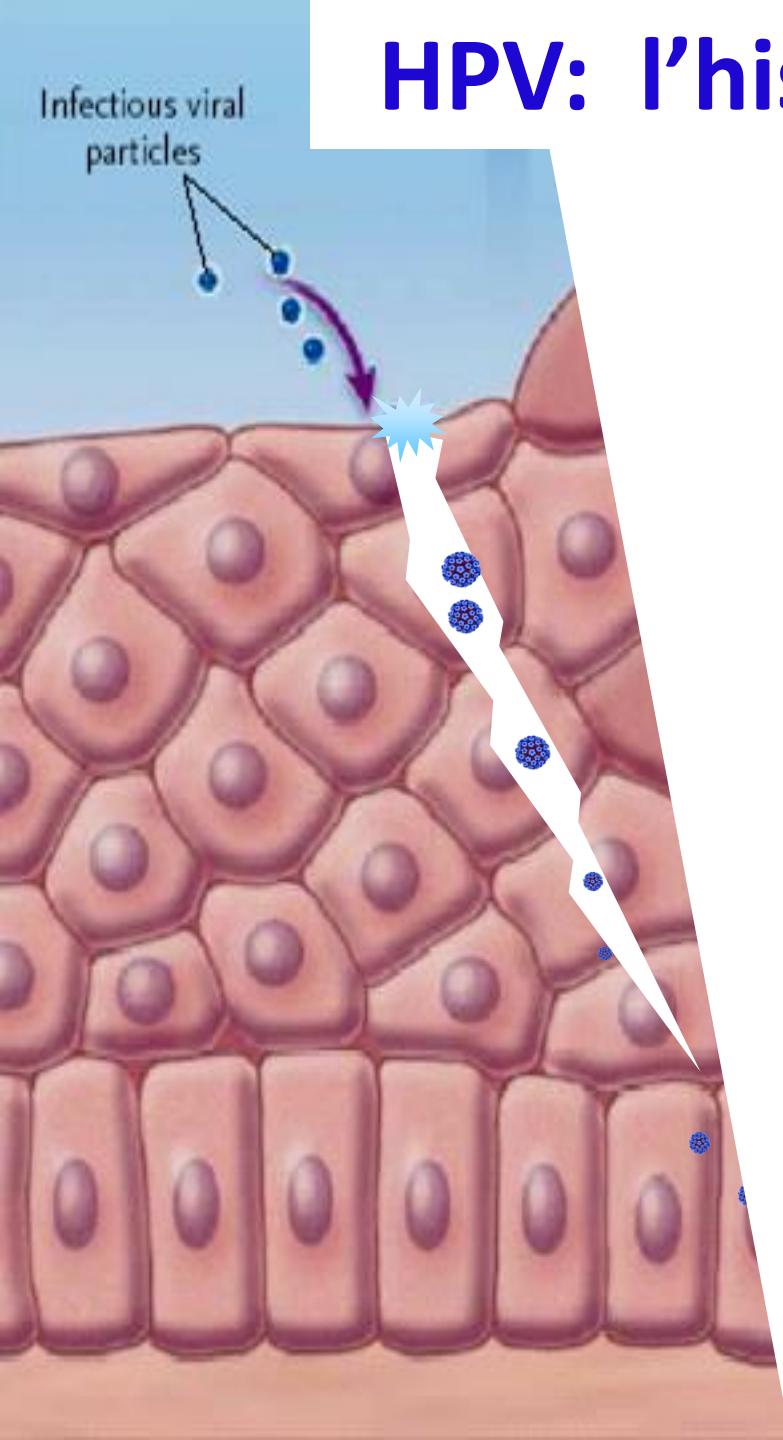
>85%

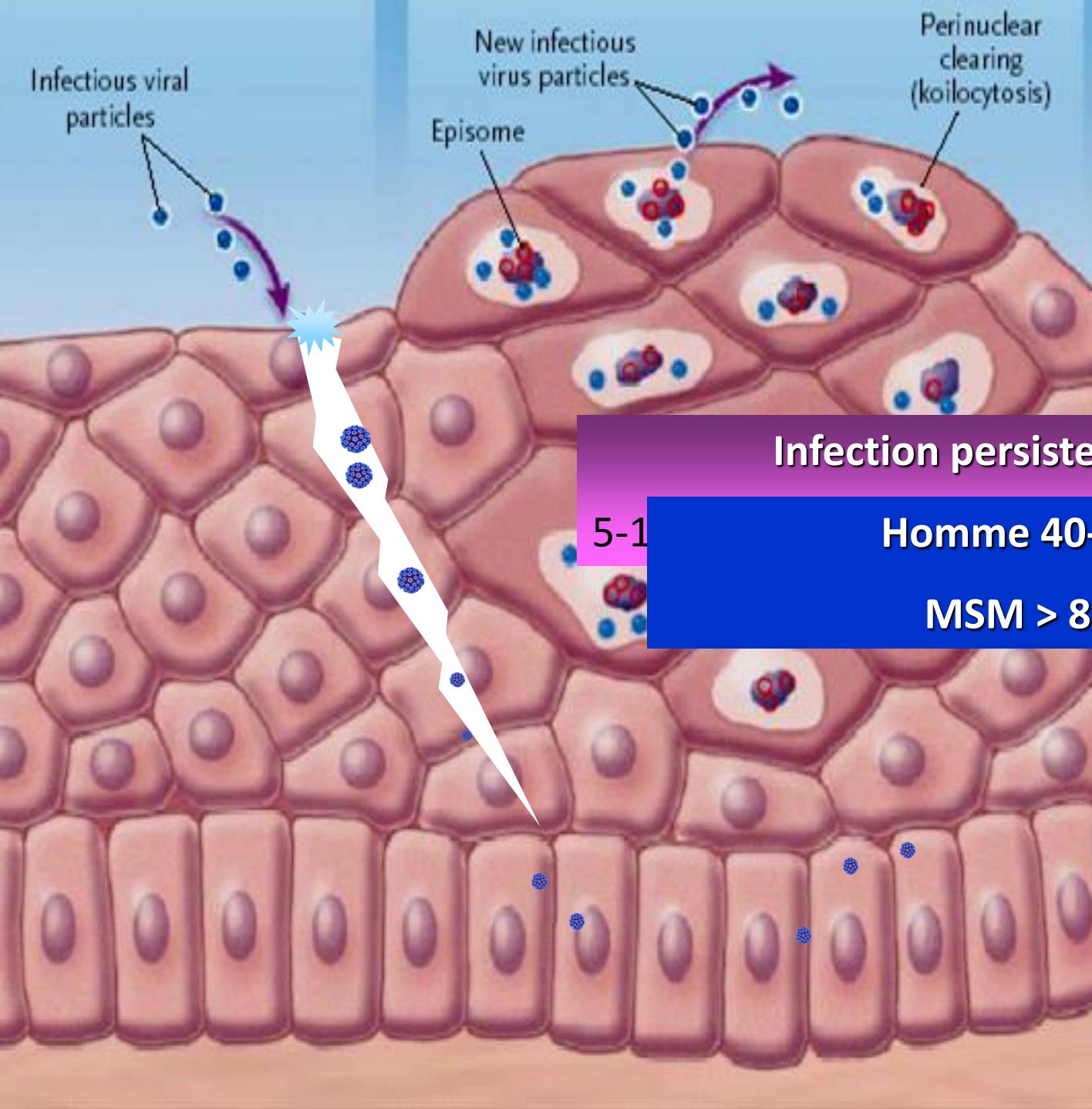
# Quels sont les cancers induits par HPV?

Cas annuels dans le monde



# HPV: l'histoire naturelle

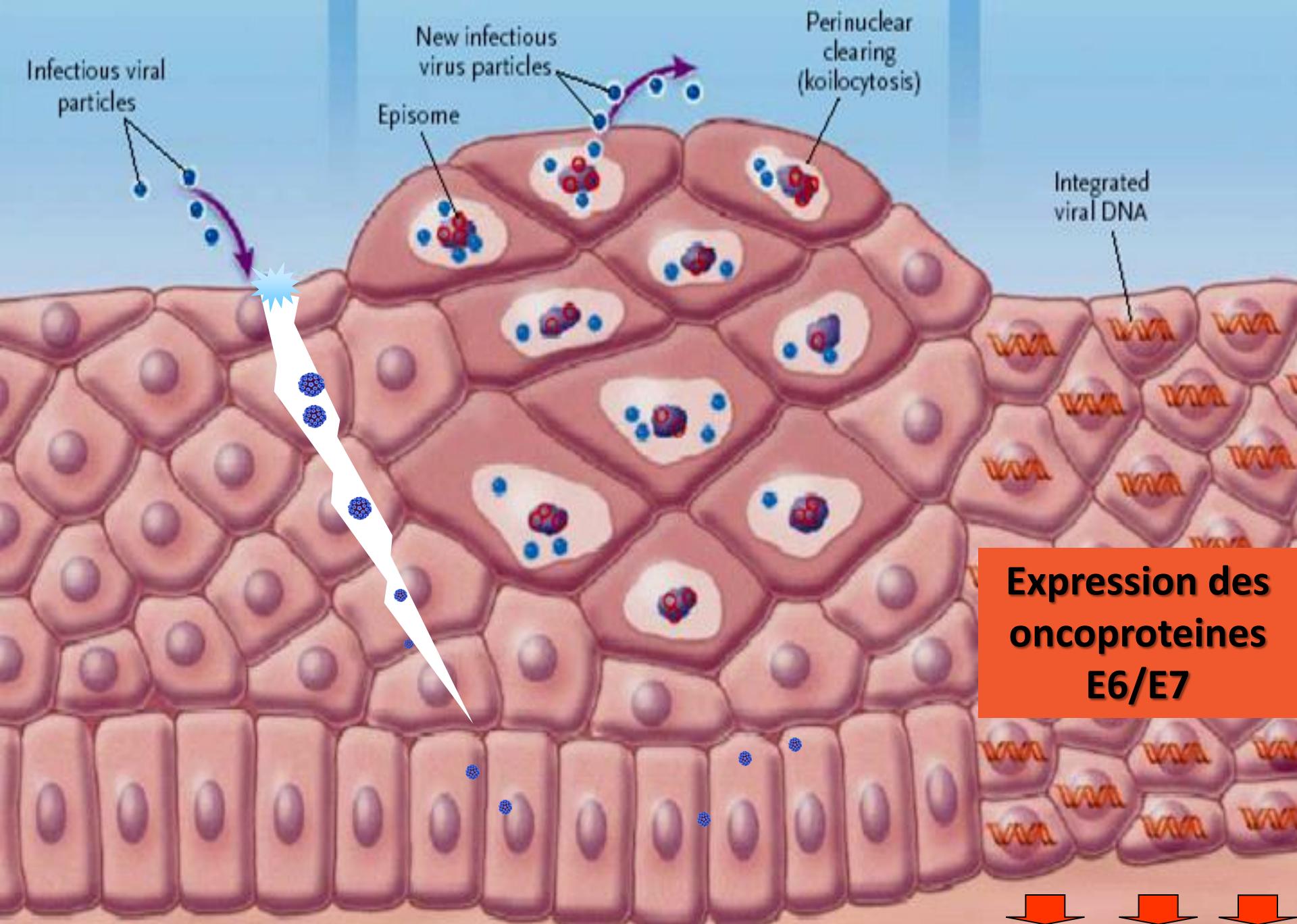




## Infection persistente

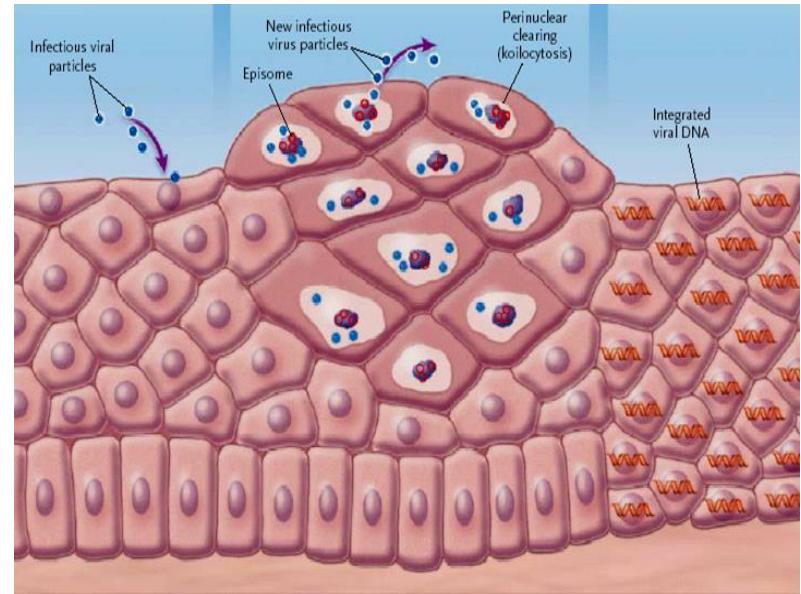
5-1

Homme 40-60%,  
MSM > 80%

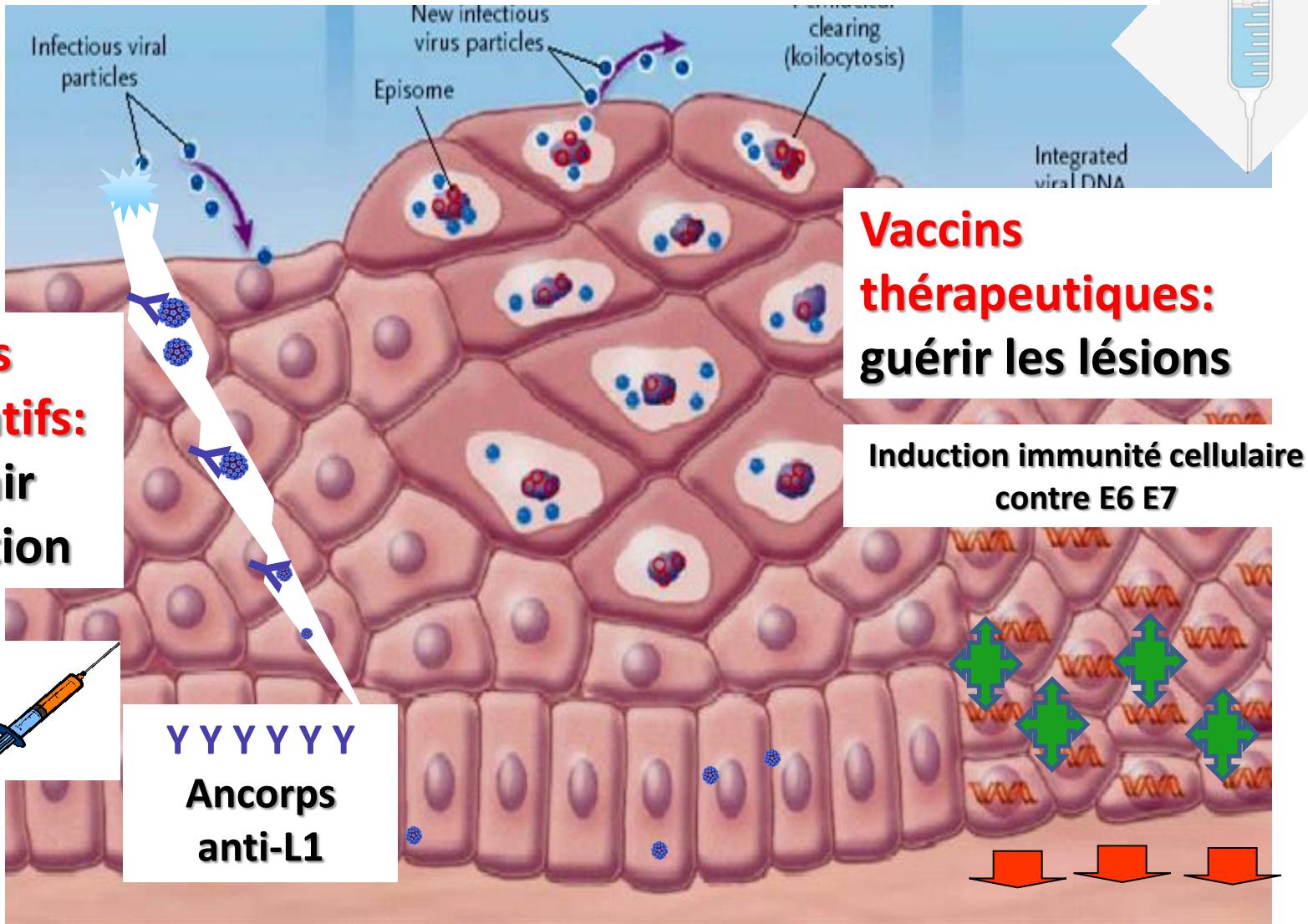


# Mécanismes naturels de défense contre HPV

- HPV reste à la surface du corps
  - Pas mort cellulaire, ni inflammation
  - Pas d'ulcération ni d'exsudat
  - Pas de virémie
  - Pas de cellule présentatrice d'antigène
- HPV est capable de s'évader des réactions immunitaires
- **Réponse en anticorps neutralisant faible chez 50(-90)% des personnes infectées**



# Quels types de vaccin contre l'infection par HPV et les lésions induites par HPV?



Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564.

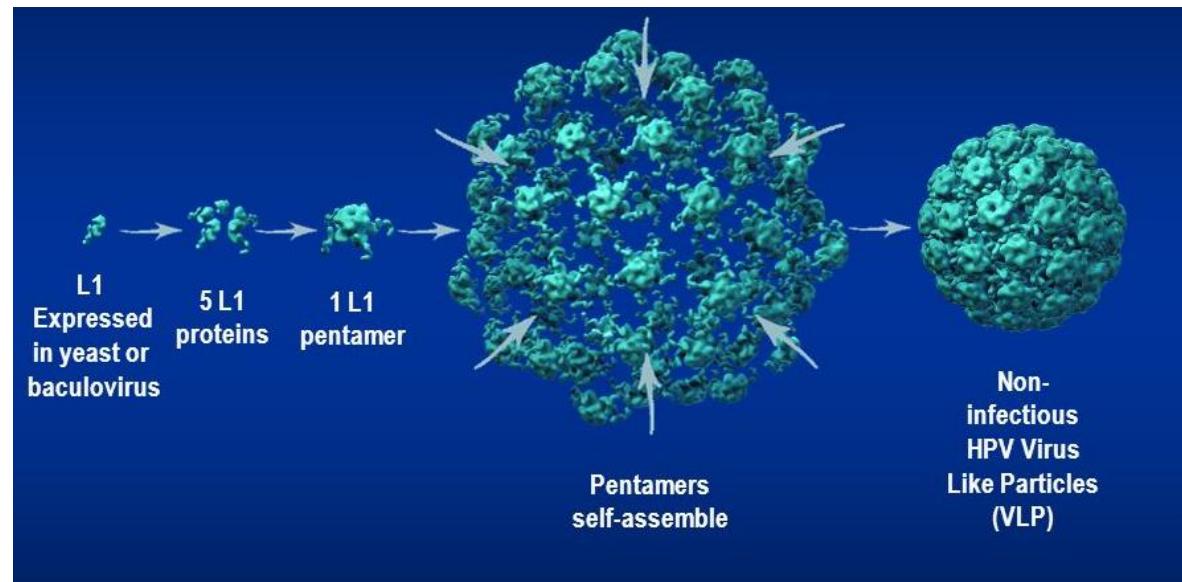
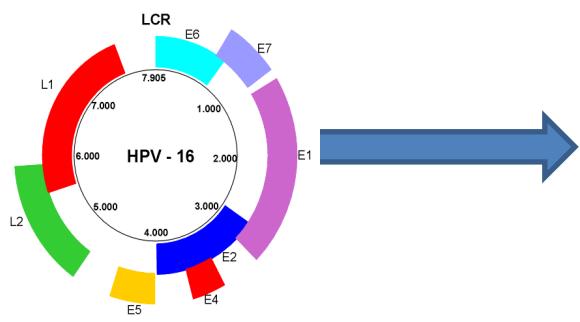
# **1. Vaccins préventifs ou prophylactiques**

Les cancers induits par HPV sont évitables grâce à un vaccin!!!

Seul autre vaccin semblable: contre hépatite B

# Vaccin préventifs ou prophylactiques

Protéine ext. Capside  
L1 hautement purifiée



## VLP Virus-like particule ou pseudovirion 55 nm

Pas virus,

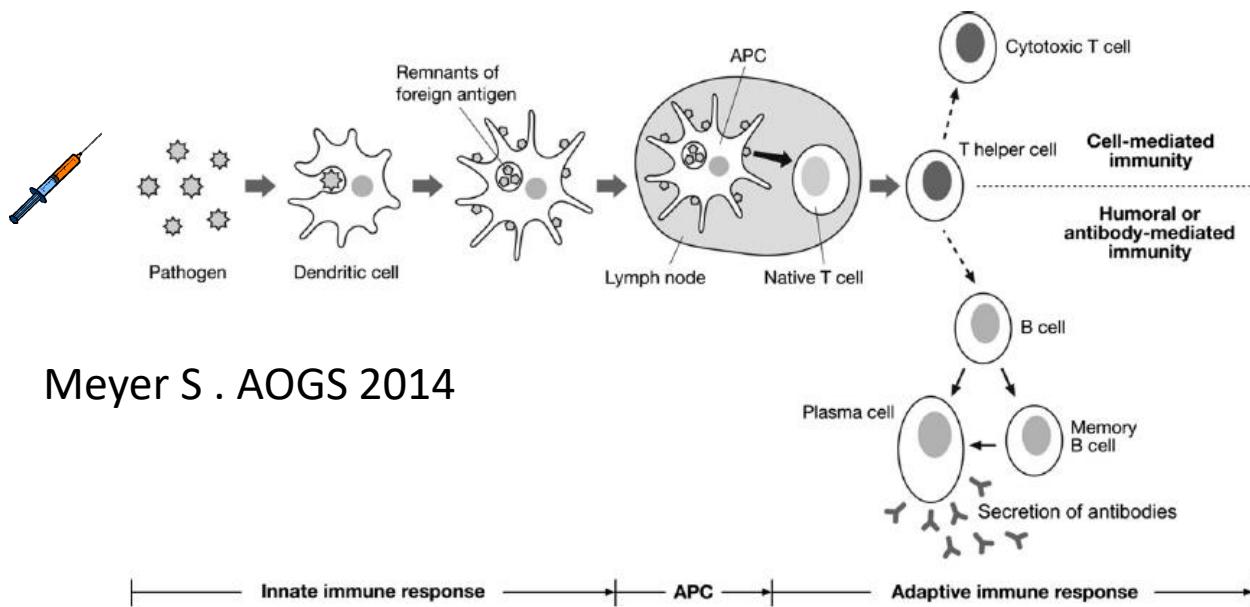
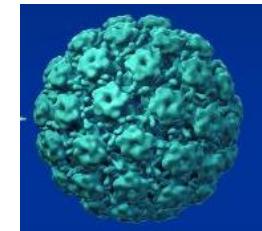
Pas matériel génétique ni viral

Non infectieux

# Mécanismes de défense post vaccination

VLP: qualités immunogènes spécifiques

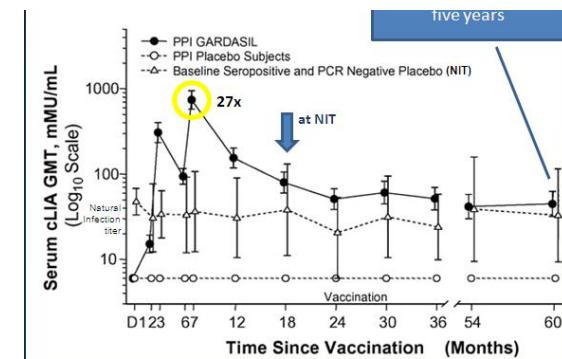
- grâce à petite taille, épitopes répétitifs
- administré en intramusculaire



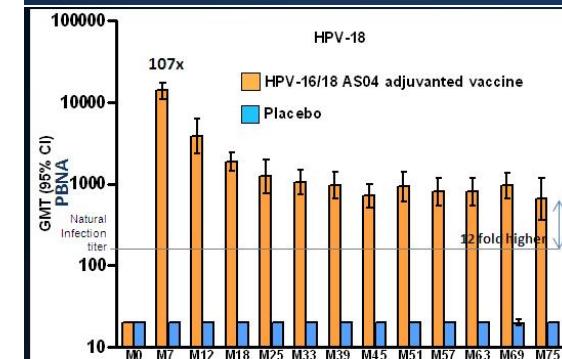
Meyer S . AOGS 2014

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

- 100% séroconversion
- Taux Ac neutralisants >>> l'immunité naturelle



b) Gardasil



a) Cervarix

# Vaccins Préventifs

	Bivalent (2vHPV)	Quadrivalent (4vHPV)	Nonavalent (9vHPV)
			
	Cervarix® GSK	Gardasil® Merck	Gardasil9® Merck
HPV Genotypes	16/18	16/18 + 6/11	16/18/31/33/45/52/58 + 6/11
Adjuvant	ASO4 monophosphoryl lipid A = detoxified derivative of LPS of Salmonella adsorbed on aluminium	Aluminium	Aluminium
FDA/EMA	2007	2006	2014/15
	Females and males	Females and males	Females and males
Indication: prevention de	▪ Precancerous lesions and cancer in the cervix, vulva or vagina and anus	▪ Precancerous lesions and cancer in the cervix, vulva or vagina and anus ▪ Genital warts	▪ Precancerous lesions and cancer in the cervix, vulva or vagina and anus ▪ Genital warts
Doses	▪ 0, 6 mois < 15 ans ▪ 0, 1 et 6 mois ≥ 15 ans	▪ 0, 6 mois < 15 ans ▪ 0, 2 et 6 mois ≥ 15 ans	▪ 0, 6 mois < 15 ans ▪ 0, 2 et 6 mois ≥ 15 ans

# Dans la population générale: les vaccins contre HPV sont sûrs et hautement efficace

## 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** 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% MSM) 16-26 years **4vHPV** 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 (sans relation avec sérologie)

- Castellsague X. *British j of Cancer* 2011
- Skinner S. *Lancet* 2014

# Dans la population générale: les vaccins contre HPV sont sûrs et hautement efficace

## Efficacité confirmée dans la vie réelle

- Meta-analysis par Lu et al. BMC Infect Dis 2011.
  - Etudes publiées après 2009

## Efficacité à long terme

- 4vHPV: **8.5-12 ans**,
- 9vHPV: **6 ans**
- Adolescent.e.s, femmes (24-45 ans) ou hommes
  - **Persistence des anticorps**
  - **Et très haute efficacité contre cible clinique**

# Efficacité de la vaccination preventive contre HPV dans la population générale

HPV 16/18: 17% → 6%

Jeunes femmes :

HPV 6/11/16/18: 28.7% → 6.7%

Incidence  $\geq$ CIN2 : 14.5 → .5/1000

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

Hommes et femmes de moins 21 ans: condylomes disparu



2007



Tabrizi N. JID 2012  
Mesher d. Vaccine 2013  
Chow E. The lancet 2017

# **Dans la population générale: les vaccins contre HPV sont sûrs et hautement efficace**

# Dans la population générale: les vaccins contre HPV sont sûrs et hautement efficace

**Prévention secondaire: après traitement des lésions**

**Prévention secondaire :**

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

**Femmes:**

**Réduction** des récidives 2 ans après traitement lésions précancéreuses de haut grade de **50-65%** et des condylomes de 35% .

Garland S. *Eurogin* 2011

Joura E. *BMJ* 2012

Woo Dae Kang. *Gynecol Oncol* 2013

**HSH :**

- Données moins fiables Swedish K. *CID* 2012
- **50% reduction** des récidives 2 ans après traitement des AIN haut grade
- Etudes Prospective chez MSM VIH-positive en cours

NCT00941889 condyloma

NCT02087384 HGAIN (2018)

# **Comment un vaccin préventif peut diminuer les récidives?**

## **Phénomènes immunologiques dans la régression des lésions...**

- ...**Condylomes**
  - Active cell-mediated immune response
  - T-lymphocytes: CD4+, Antigen experienced
  - Upregulation of interferon
- ...**Lésions précancéreuses** : cellular immunity against HPV specific antigen (E6 and E7)
- **Réponses spécifiques lymphocytes T CD4 anti-E6** (sanguines) associées avec regression récente lésions HSIL chez patient HIV-pos.

Coleman et al. Am J Clin Pathol 1994

Tong W. JID 2015

# Tolérance/sécurité d'emploi: EXCELLENTES

- Etudes randomisées avec contrôle: effets secondaires sévères rares, pas de différence avec bras comparateur
- Données après mise sur le marché:

**Plus que 175 millions doses**

	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>
➤ Réactions locales au site d'injection		
Douleur	61-84%	92%
Gonflement, rougeur	15-25%	45-50%
➤ Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ endéans les 5 jours:	3%	4.5%
➤ Syncopes: lié à l'âge des personnes vaccinées (cf vaccin méningocoque): <b>garder la personne allongée puis assise</b>		
➤ Anaphylaxie rarissime: 0.1/100.000 doses		

# Sécurité

- TVP?
- Peut-on contracter?
- Se décompose-t-il en plaque?
- Guillotiné barré?
- Auto-immunisé?
- Décès?

**Strategic Advisory Group of Expert de l'OMS en avril 2014:** « pas d'augmentation chez les vaccinés en comparaison avec le groupe placebo ou la population générale, pas de lien étiologique établi »

# Vaccin et grossesse

- Pregnancy Category B (études animales)
- Pas d'effet secondaire rapporté
  - Etudes (> 6000 femmes)
  - Registres (plusieurs milliers de femmes)

...Mais principe de prudence: on postpose après la grossesse

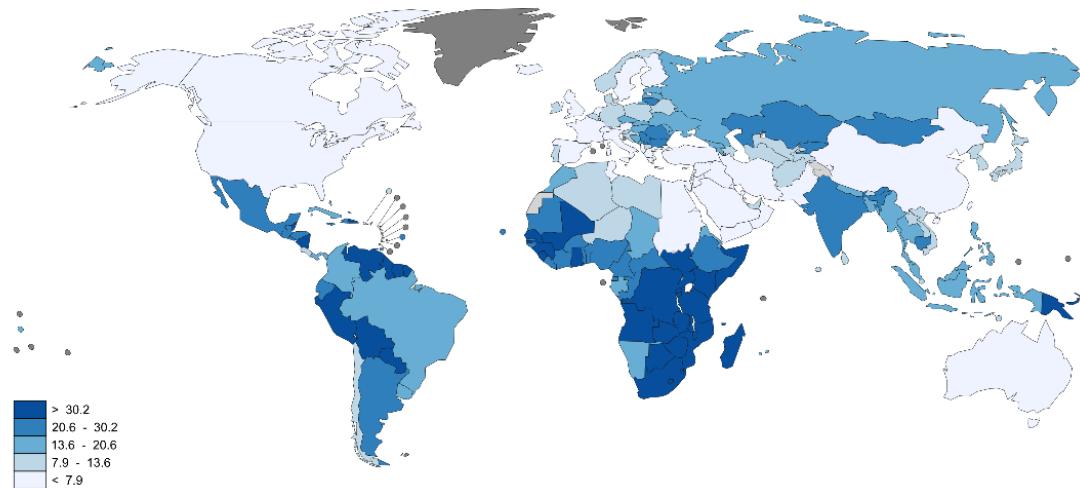
**Pas de contre-indication à vacciner pendant la lactation**

# Questions actuelles concernant la vaccination contre HPV ?

## 1. Coût?

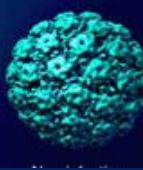
- Dans la plupart des pays où le vaccin est remboursé, population ciblée est jeunes filles de 9-13 avec éventuel rattrapage
- 200- 420 € / 3 doses

▲ Estimated Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012



## 2. Combien de doses?

## 3. Quel vaccin utiliser?



# Combien de doses faut il donner?

## Cout:

- 70-140 Euros /dose
- 140-280 Euros / 2 doses
- 210-420 Euros / 3 doses

## Efficacité

D'abord , les études d'enregistrement ont utilisé 3 doses (0,1 or 2 et 6 mois) comme pour autres études de vaccin à base de protéine

puis les études d'immunobridging (%seroconversion et taux anticorps):

**2 doses (0 et 6 mois) <15 ans**

**EGALE**

**3 doses > 15 ans**

# RCT: 1 dose = 2 doses = 3 doses

## Update of the Costa Rica study

Safaeian M. *J National Cancer Inst.* 2017

- Randomized controlled study: 2vHPV vs hep A vaccine, 18-25 years females
- up to 7 year after vaccination
  - Levels of antibody after one dose were 10 times higher than natural infection and remain stable
  - Prevalence of HPV 16/18 infection was significantly lower than in hep A vaccinated patients and similar to 2 or 3 doses

## Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study



Rengaswamy Sankaranarayanan, Priya Ramesh Prabhu, Michael Pawlita, Tarik Gheit, Neerja Bhatla, Richard Muwonge, Bhagwan M Nene, Pulikottil Okuru Esmy, Smita Joshi, Usha Rani Reddy Poli, Parimal Jivarajani, Yogesh Verma, Eric Zomawia, Maqsood Siddiqi, Surendra S Shastri, Kasturi Jayant, Sylla G Malvi, Eric Lucas, Angelika Michel, Julia Butt, Janki Mohan Babu Vijayamma, Subha Sankaran, Thiraviam Pillai Rameshwari Ammal Kannan, Rintu Varghese, Uma Divate, Shila Thomas, Geeta Joshi, Martina Willhauck-Fleckenstein, Tim Waterboer, Martin Müller, Peter Sehr, Sanjay Hingmire, Alka Kripalani, Gauravi Mishra, Sharminila Pimple, Radhika Jadhav, Catherine Sauvaget, Massimo Tommasino, Madhavan Radhakrishna Pillai, for the Indian HPV vaccine study group



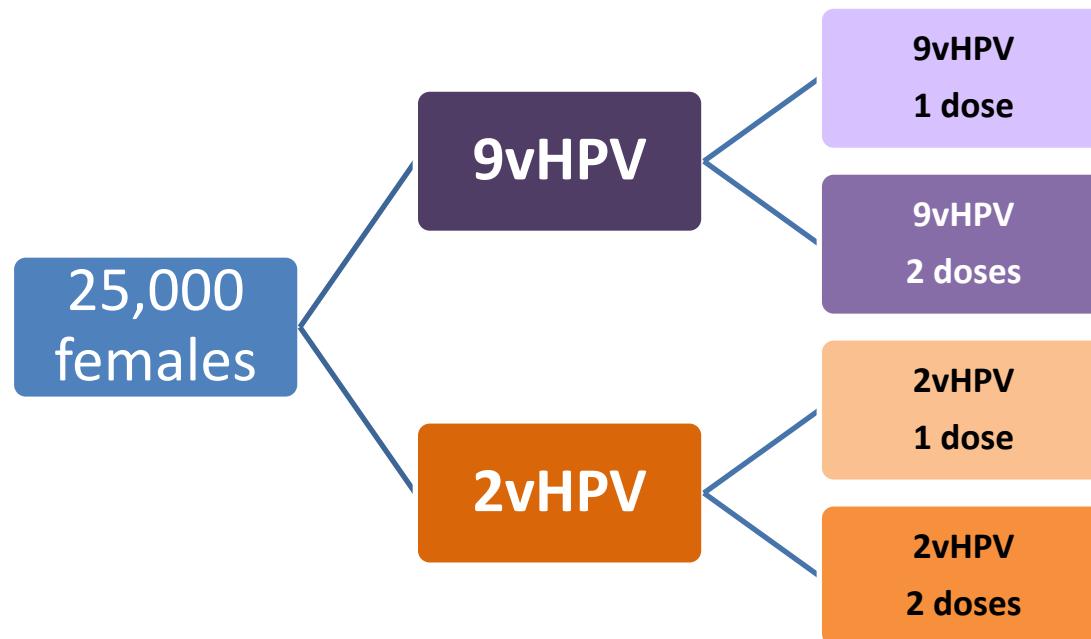
10-18 years, 4vHPV, 4.7 years after,

*Lancet Oncol* 2016

NCT 03180034

## The ESCUDO TRIAL

- Non-inferiority trial
- **One versus two doses of 2vHPV or 9vHPV**
- 25,000 (5,000 per arm) 12-16 years females
- 4 years of FU



# Quel vaccin utiliser?

	<b>POUR</b>	<b>CONTRE</b>
<b>2vHPV</b>	<p>Plus haut taux Ac: impact clinique? durée protection? moins de doses?</p> <p>Cross-protection HPV 31/33/45 Kavanagh K. Lancet Infect Dis 2017</p>	<p>Pas protection contre condylome</p>
<b>4vHPV</b>	<p>Protection contre condylome</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Prix</li><li>•Disponibilité?</li><li>•70% of cancer</li></ul>
<b>9vHPV</b>	<p>Protection la plus large contre cancer (90%) et condylomes</p>	<p>Prix</p>



# Et les personnes VIH positives?

1. Coinfection HPV/HIV : plus fréquente que dans la population générale
2. Lésions HPV induites: plus fréquentes, plus récidivantes après traitement , mortalité élevée

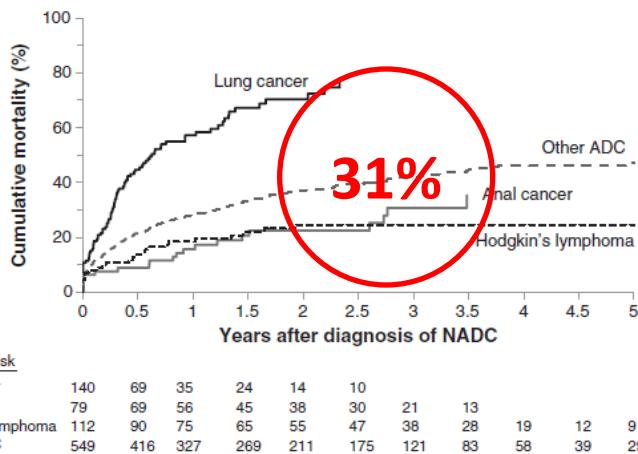


Figure 2 Cumulative mortality following diagnosis of NADC, stratified by type of NADC.

D:A:D (Europe, Australia, USA) : 42,000 persons from 2004 to 2010: 3 years mortality of anal cancer 31% (85% died of their cancer)

Worm S. *BMC Infect Dis* 2013

French Hospital Data-ARNS CO4 Cohort : 100,000 patients followed from 1992 to 2009: Survival at 5 years (2005-2009): 63%  
Hleyet M. *International Journal of Cancer* 2015

3. Screening des cancers HPV-induits peut être compliquée/difficile/inexistante

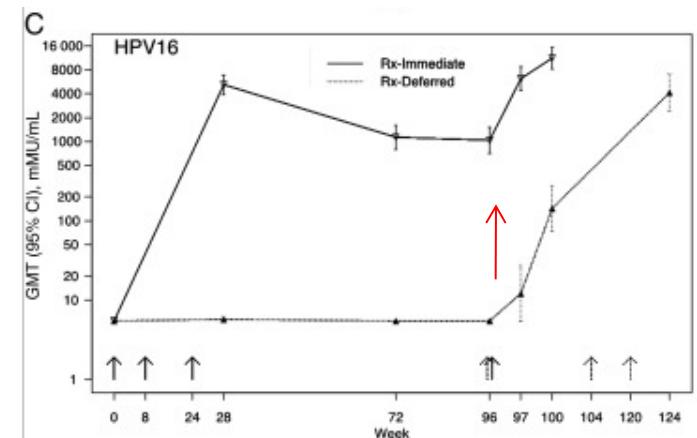
- Col: technique bien décrite mais pas toujours proposée
- Anus: technique sujet à débat and anoscopie HR difficile à mettre en place
- Oral: pas screening



# Vaccins préventifs contre HPV chez les sujets VIH+

**9 études** (7 QHPV/ 1 BHPV/ 1 comparative)

- 1500 personnes
- Enfants
- Jeunes filles et femmes (jusqu'à 45 ans)
- MSM âge médian 44 ans
- Taux CD4 élevé ou sous cART



- **Bonne immunogénicité & réponse anamnestique**
- **Profil de sécurité favorable**
- **Pas d'effet délétère sur CD4 ou contrôle virémie**
- **Patients avec charge virale VIH indéetectable 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)

Levin. JAIDS. 2010; Weinberg A. JID 2012

Wilkin. JID 2010

Kahn J. CID 2013

Kojic E. CID 2014

Giacomet V. Vaccine 2014; Rainone V. AIDS 2015

Torfs L. CID 2014

Denny L. Vaccine. 2013

Money D. Vaccine 2016

Hidalgo-Tenorio. AIDS Res Ther 2017

# Quel vaccin contre HPV chez les personnes VIH+



## Genotypes?

Vaccine against	HRHPV 16 /18	16/18 +31/33/45/52/58
<b>Women (n=116, persistent HRHPV)</b> Konopnicki D. AIDS 2016	<30%  HPV16: 29% HPV18: 12%	79%  HPV31: 13% HPV33: 12 % HPV45: 4.5% HPV52: 11% HPV58: 12%
<b>Women (n=154 CIN3+)</b> Massad S. Am J Obstet Gyn 2016	single type 67% multiple type 73%	75% 92%
<b>Men AIN2-3 ( n=104)</b> Sahasrabudhe V. JID 2013	62%	89%
<b>Men and Women Anal cancer</b> Lin C. Lancet Infect dis 2017	single type 49% multiple type 74%	75% 92%



# Faut-il vacciner les patients VIH+ contre HPV?

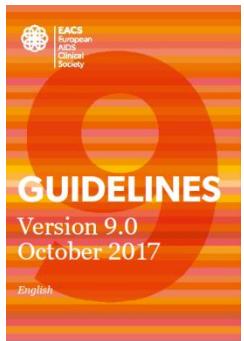
Oui!

- 3 doses/...préférer 9vHPV
- Prévention
  - Adolescents
  - Adultes jusqu'à 26-40 ans
- En cas de lésions de haut grade
  - Lors du traitement de ces lésions

# How many doses in HIV-positive patients?



## Guidelines or Recommendations



### ➤ EACS:

Human Papilloma Virus (HPV)	Shared risk with HIV of contracting infection. Higher rate of cervical and anal cancer	Vaccinate with 3 doses for all HIV-positive persons up to age 26 / age 40 if MSM (health insurance coverage differs by country according to age, sex, sexual orientation). Use 9-valent vaccine if available. If HPV infection is established, efficacy of vaccine is questionable
-----------------------------	--	---



➤ **BHIVA: 3 doses in Adults, 9vHPV (or 4vHPV), MSW or women up to 26 y, MSM up to 40 y**  
?Children, adolescents? (2015)

➤ **WHO: first girls and if achieved then males and females  $\geq 15$  y  
any age with HIV infection even if treated: 3 doses**  
Preference of which vaccine according to local price/HPV distribution

### ➤ ACIP

**3 doses from 9 to 26 y to all persons with HIV**  
**MSM and transgender: up to 26**

# En Belgique, les vaccins préventifs

- Remboursé depuis 1/11/2007

- Jeunes filles 12-18 ans



- Avis CSS révisé et finalisé en 2017

## Ajouts

- Vacciner les garçons: pas de remboursement actuellement
- Peu favorable si déjà RS?!?
- Recommandé chez VIH 26 ans (hommes), 40 ans femmes....mais pas de remboursement



# Vaccins thérapeutiques

Immunité  
cellulaire  
contre E6 E7

- Vaccins composés des protéines oncogènes
  - injections de gros volumes
  - Testés dans le traitement des dysplasies de haut grade
  - Résultats intéressants de régression partielle ou complète
- 
- **Vulvar cancer** Kenter. NEJM 2009
    - **30 HIV-negative women** with HPV-16 VIN3
    - 3-4 injections (2.8 ml) mix of long peptide from HPV-16 E6 and E7
    - Swelling 100% Fever 64%
    - At months 12, 15/19 had clinical response (CR=9) , +1 carcinoma
    - At months 24, the 9 CR maintained, +1 carcinoma in situ

# Vaccins thérapeutiques

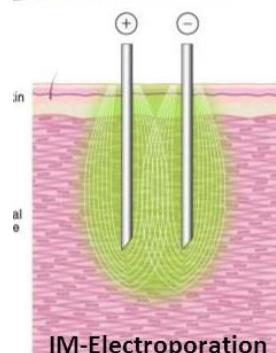


Immunité  
cellulaire  
contre E6 E7

## Cervical cancer

Trimble C. The Lancet 2015

- **Phase 2b, randomised, double blind placebo-controlled, international, multicentre**
- **167 HIV-negative women** with HPV-16/18 CIN2/3
- VGX-3100: 3 injections (1 ml) DNA plasmid E6/E7 HPV 16/18 vs 0,4, 12 w vs sterile water.
- **Electroporation:** electrical pulses at injection site to increase cell membrane permeability and transfer of vaccine to the nucleus
- Local redness 78% vs 57%
- At months 9, 50% **vs 31%** (placebo) had regression to normal or CIN1 among them HPV clearance **80% vs 50%**
- Induction of immune response (cellular and antibody) specific to HPV16/18 in blood and cervix



Phase I/II Device



Phase III Device



# Vaccins thérapeutiques



Immunité  
cellulaire  
contre E6 E7

En cours...

## VACCAIN-T University of Amsterdam (NCT01923116)

- Phase 1-2
- N=40 HIV-pos men with HPV16 HGAIN that failed on or recurred after treatment of the lesions, CD4>350/ $\mu$ L
- HPV-16 therapeutic vaccine: SLP-HPV-01<sup>®</sup> +/- interferon-a injections
  
- Primary outcome: safety/tolerability of therapeutic vaccine
  
- Secundary outcomes: regression of lesions and induction of specific cellular immunity against HPV16



# Conclusion

- Les vaccins préventifs contre HPV sont **surs et hautement efficaces** et peuvent être données en 2 doses avant 15 ans, 3 doses à partir de 15 ans
- L'infection et les lésions induites par **HPV sont plus fréquentes et plus sévères chez les personnes vivant avec le VIH.**
- Les vaccins contre HPV sont surs et efficaces aussi chez les personnes vivant avec le **VIH** et devraient leur être proposés dans le cadre de **la prévention primaire et secondaire en trois doses.**
  - Primaire: de 9 à 26-40 ans
  - Secondaire: pas d'âge
- Actuellement, **les vaccins thérapeutiques** sont en cours de développement et pourraient venir augmenter l'arsenal thérapeutique chez les patients VIH-positifs.

# HIV-pos persons: who to Vaccinate?



## 1. Primary prevention



- HIV-positive adolescents  
**(9-12...18 y)**



- HIV-positive women  
**up to 26-45 y?**  
(RCS in the general pop.)

***Vaccination could still benefit to HPV-experienced patients with HIV:***

- at baseline, seropositivity to all vaccine-types HPV was present in
  - 4-5% of women, median age 21 and 36 years

Khan 2013, Kojic E 2014

- In patients seropositive for one or several HPV vaccine type(s), vaccination induced a significant increased in these antibody titles (by  $1.5 \log_{10}$  mMU/ml)

Kojic E. 2014

# HIV-pos persons: who to Vaccinate?



## 1. Primary prevention



- HIV-positive adolescents  
**(9-12...18 y)**



- HIV-positive women  
**up to 26-45 y?**  
(RCS in the general pop.)



- HIV-positive men  
RCS **up to 26 y** in the general pop.  
BIVHA vaccination guidelines: all  
**MSM up to 40 years** (Cost-effectiveness  
study by Lin A. *CID* 2016)

### Ongoing study

Clinical efficacy of vaccination with 4vHPV  
in HIV-pos MSM on HPV infection and  
associated lesions  
13-26 years  
(AMC-O2 Protocol)