

Vaccination HPV

Etat des lieux – Résultats – Indications actualisées

Jean LEVÊQUE



Les lésions HPV induites chez la Femme

Collège de Gynécologie CVL

Le poids annuel de l'HPV - France

INCa- Plan Cancer 2030

VACCINATION

80%

DEPISTAGE (col...)

80%



380
Cancers des VADS*

35 000
Lésions précancéreuses du col de l'utérus

3 000
Cancers du col de l'utérus

190
Cancers de la vulve et du vagin

1 100
Cancers de l'anus

1 300
Cancers des VADS*

90
Cancers du pénis

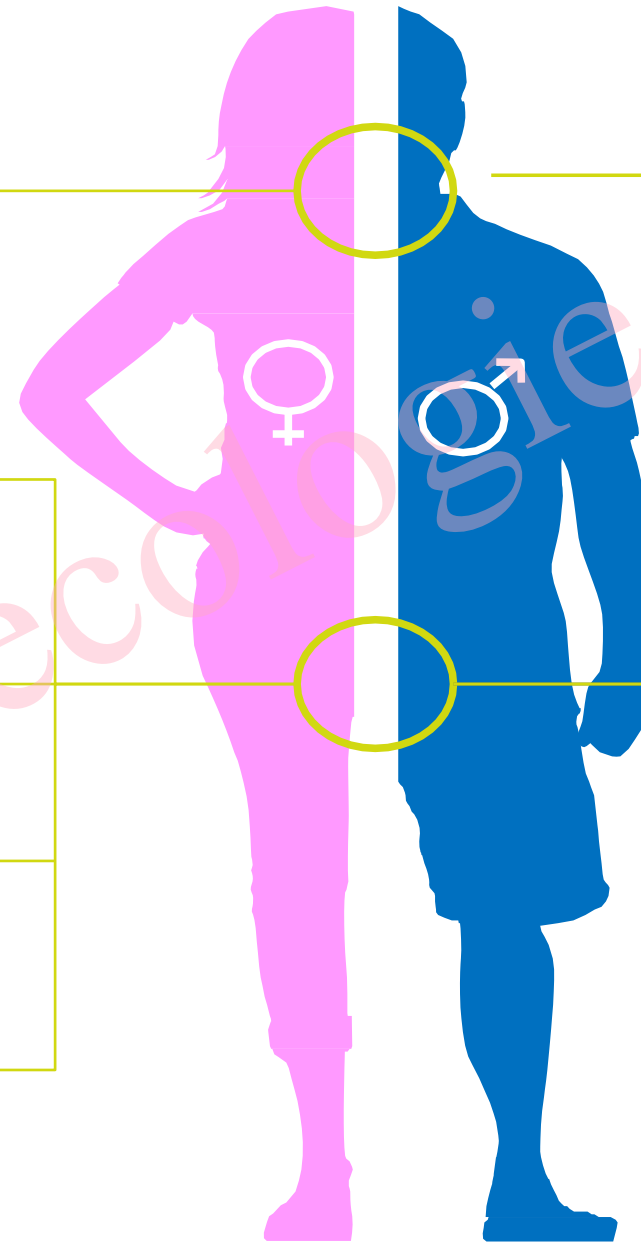
360
Cancers de l'anus

50 000

Verrues génitales

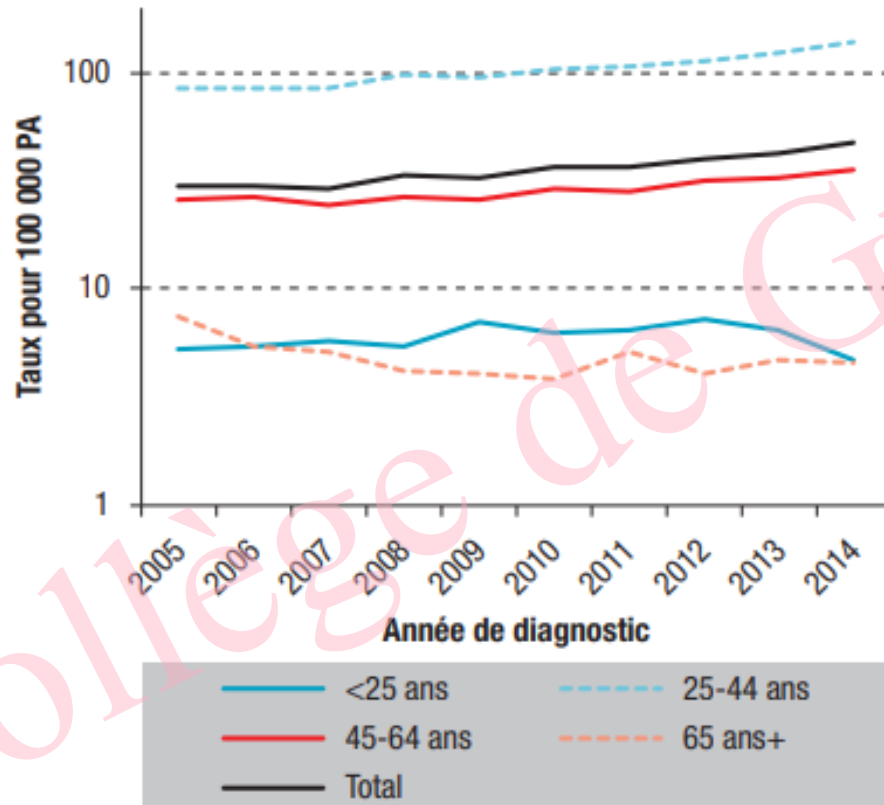
50 000

Verrues génitales



Col utérin : lésions H SIL

Taux d'incidence des lésions précancéreuses du col de l'utérus pour 100 000 personnes-années (PA) par groupe d'âge, zone registre, 2005-2014



- + 5.5% / an depuis 2005
- Maximum chez les 25 – 44 ans (âge PGAT = 32 ans)
- 36,000 conisations / an
- Pour 30,000 lésions HG / an

Col utérin : cancer invasif

Incidence / an	Mortalité / an	OS à 5 ans
2 920	1 117 décès	63 %

	1990 - 2010	2010 - 2018
Incidence / an	- 1,8%	- 0,7%
Mortalité / ans	-2,1%	- 1,1%
OS 5 ans	68%	62%

Ralentissement de la baisse d'incidence et mortalité depuis 2000

Tumeurs + agressives (F. jeunes +++) - ↑ exposition HPV – limites du dépistage individuel

PAS de DEPISTAGE mais de la PREVENTION ^{laire}



Vulve et Vagin : 190 / an



	Femmes	Hommes
Anus	1,100	360
ORL	380	1300

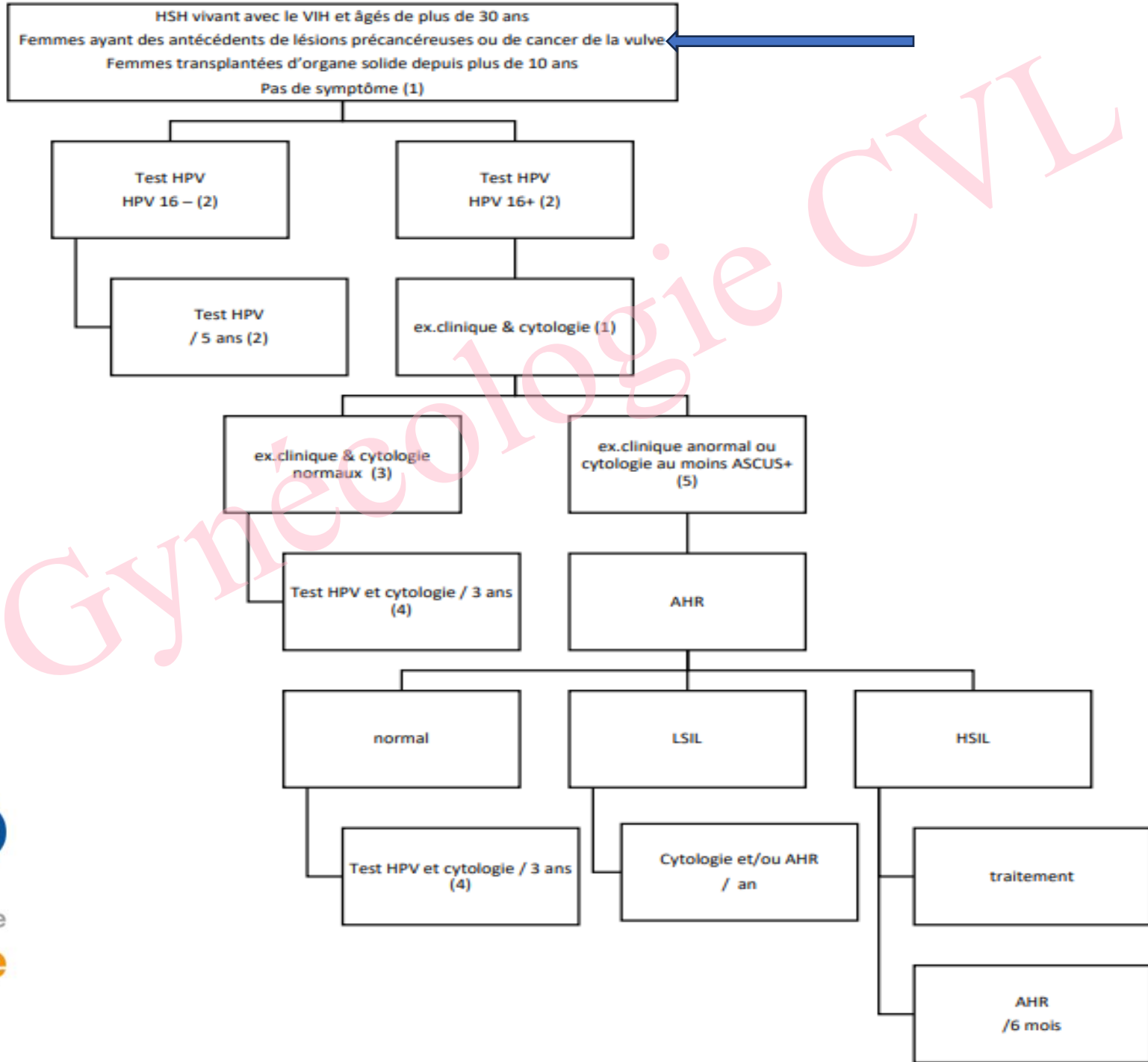


Dépistage anal:

recommandations de la SFCP 2022

Lésions vulvaires =

- HPV 16
- Cytologie Réflexe

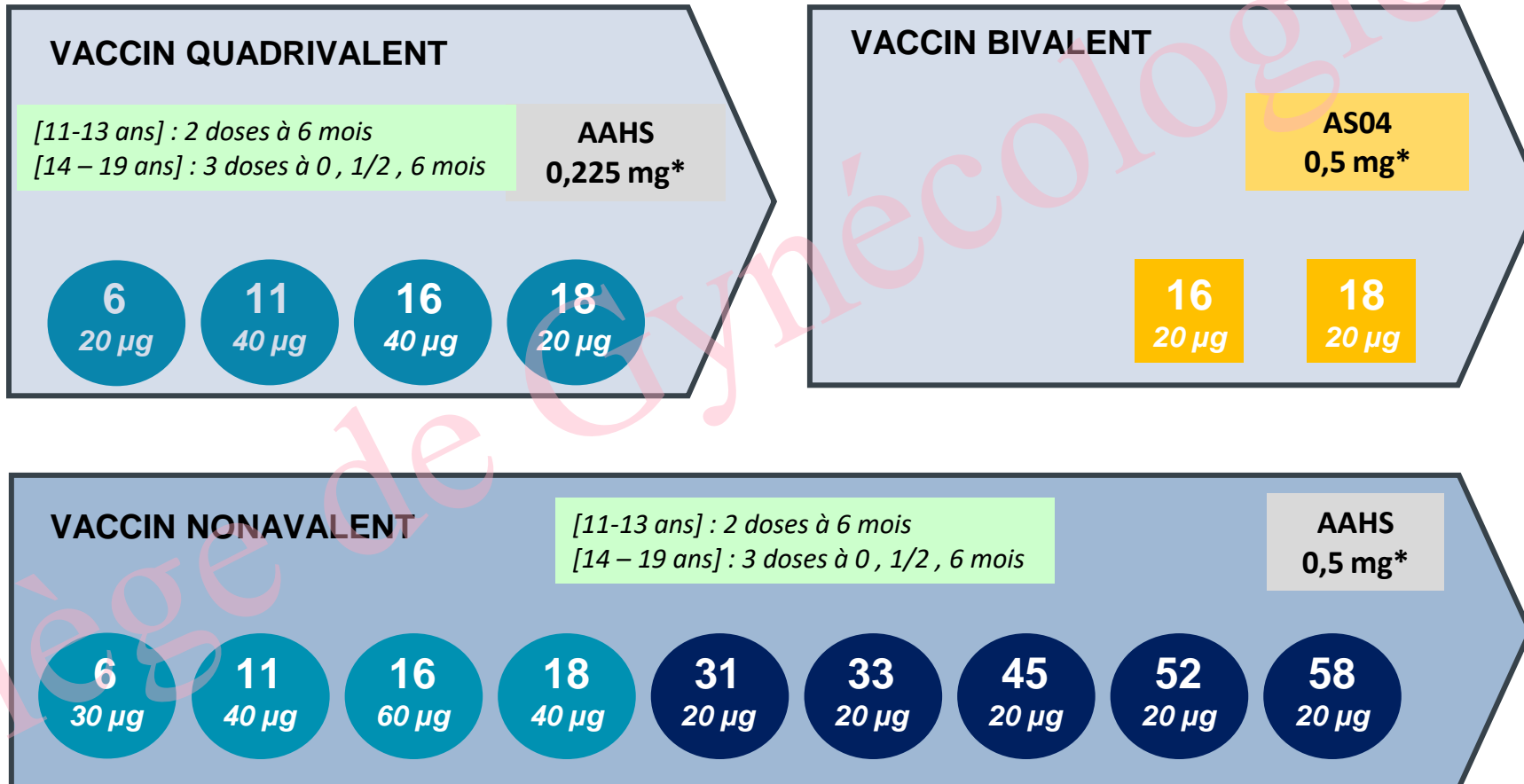


SNFCP
Société Nationale Française de
Colo-Proctologie

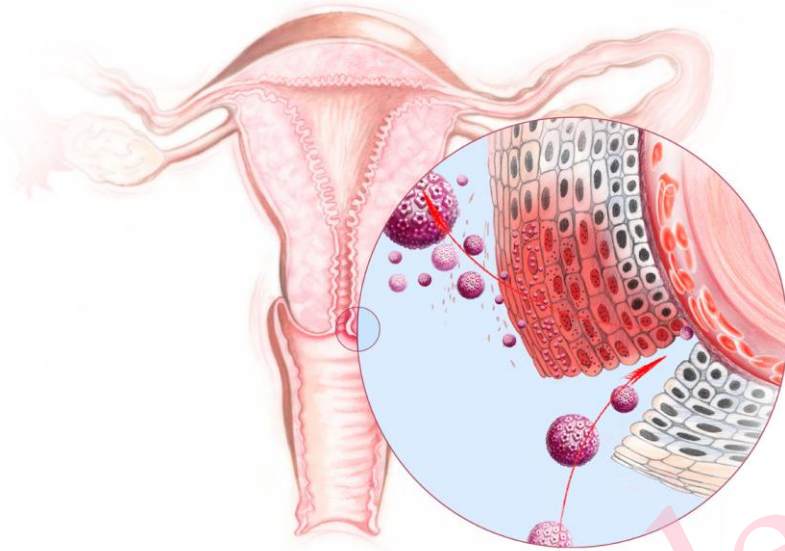
Le vaccin HPV

Collège de Gynécologie CVL

v HPV disponibles : VLP et Adjuvant

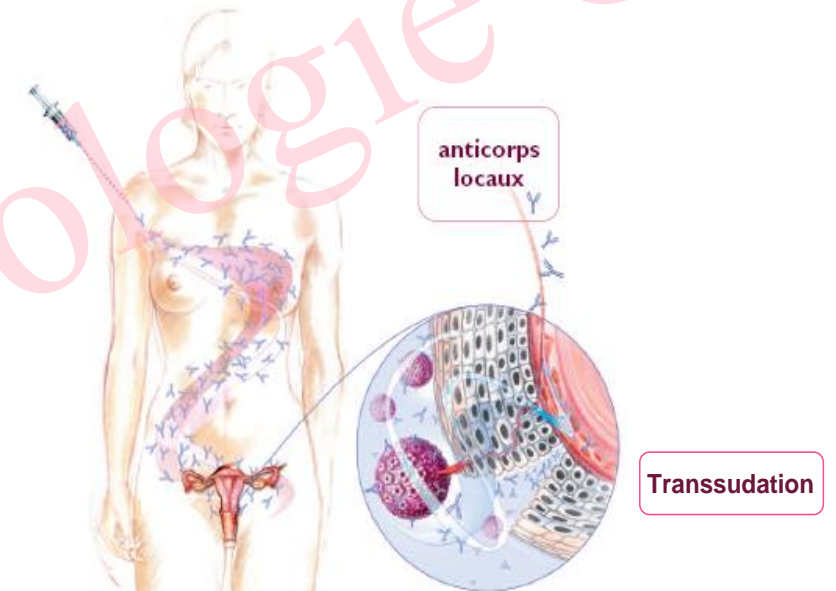


Immunité naturelle vs vaccinale



Immunité Naturelle

- Infection **muqueuse**
- Pas de virémie
- Pas de protection



Immunité Vaccinale : pseudo-particules virales

- Injection vaccin en **I.M.**
- Forte réaction immune : humorale et cellulaire
- Protection ciblée et prolongée

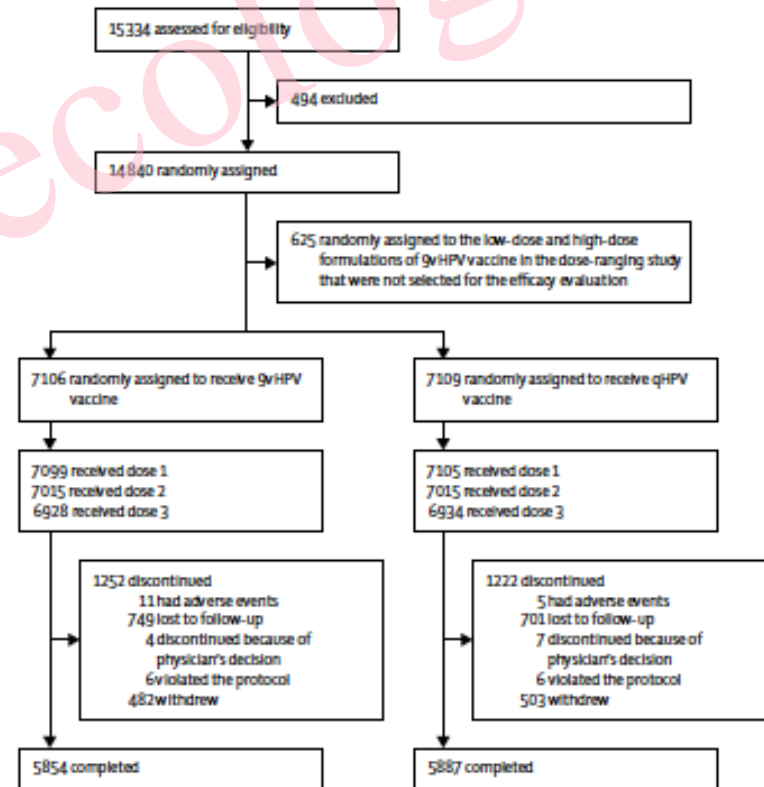
V4-HPV : 5 essais randomisés (vs Placebo)

- En population Per Protocol :
 - > 20,000 F. et > 4,000 H.
 - 16 à 26 ans
 - Séro Neg et PCR Neg à Base Line
 - ≥ 1 dose
- Efficacité sur les lésions liées aux génotypes vaccinaux [6, 11, 16, 18]

	Efficacité clinique (IC à 95%)
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV16/18	98 % [94-100]
VIN 2/3 associés aux HPV6/11/16/18	100 % [67-100]
VaIN 2/3 associés aux HPV6/11/16/18	100 % [55-100]
AIN 2/3 associées aux HPV6/11/16/18	75 % [9-95]
Verrues génitales associés aux HPV6/11/16/18	99 % [96-100]

v HPV 9-valent : Etude V503-001 – 18 pays et 105 sites

- Etude 001 : RCT double aveugle pivotale :
 - 15,334 F. de 16-26 ans – 0 ATCD cervicaux et ≤ 4 partenaires
 - suivi de 6 ans après dose 3
 - **randomisation v9 HPV (n = 7,099) vs v4 HPV (n = 7,105)**
- Population Per Protocole (PPE) :
 - HPV nég et Séro nég de J1 à M7
 - schéma respecté : M0 - M2 - M6
 - sorties d'étude : 96.5% et 96.4%
- Population mITT :
 - au moins 1 dose
 - suivi jusqu'à la fin de l'étude



v9 HPV : Immunogénicité

1. Taux de séro-conversion : 99,8 à 100%
2. Immunogénicité vis-à-vis [6 11 16 18] : v4 HPV = v9 HPV
3. Immunogénicité vis-à-vis [31 33 45 52 58] de v9 HPV : robuste
4. Titres d'Ac suscités : * Filles = garçons
* Plus élevés chez les plus jeunes
5. Respect du calendrier vaccinal (v Méningocoque et DT Polio)
6. 2 doses

v9HPV: efficacité & tolérance

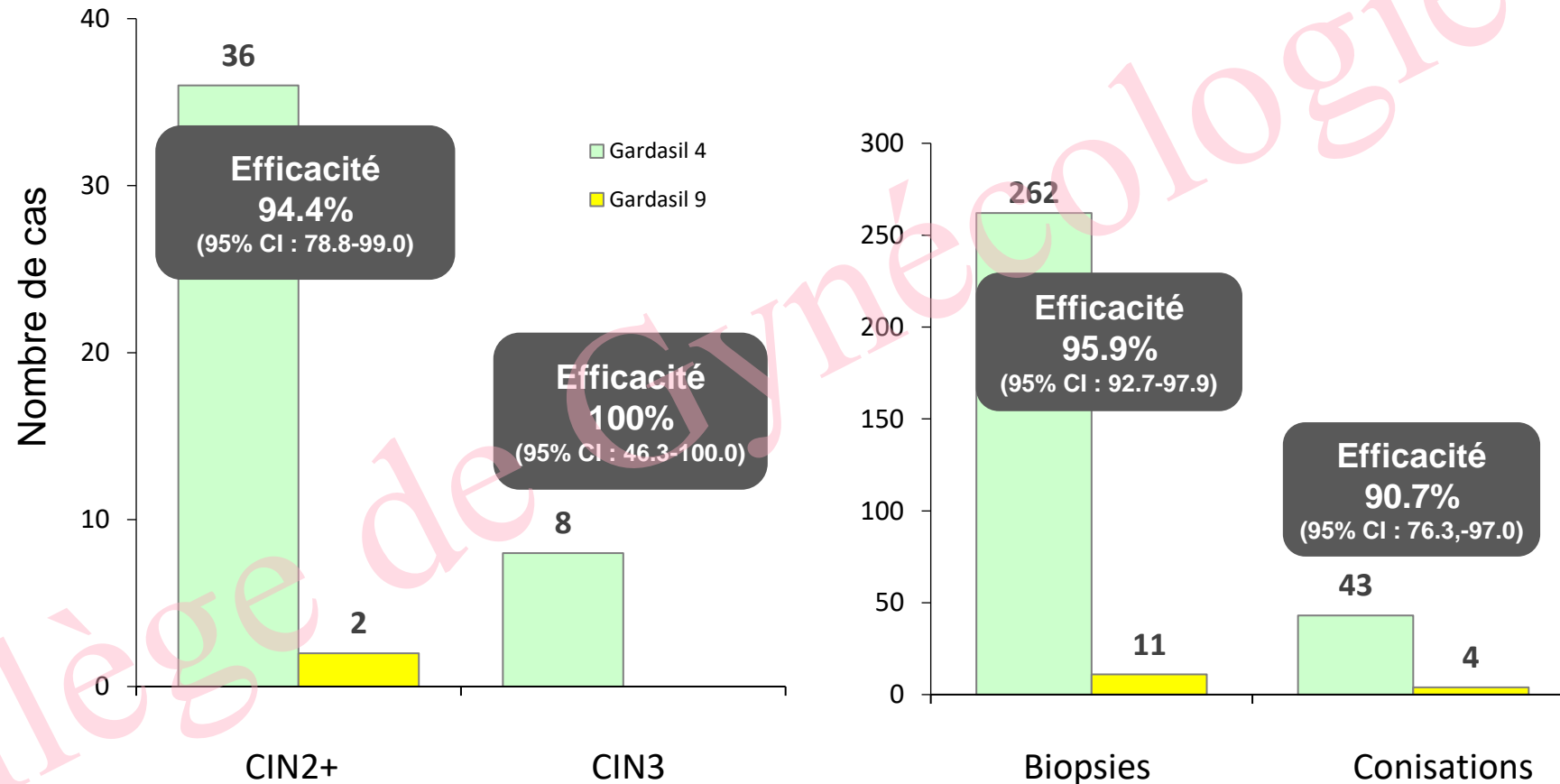
- 1. Protection maintenue contre lésions HPV [6 11 16 18]**
- 2. Protection étendue contre les lésions HPV [31 33 45 52 58]**
- 3. Résultats d'autant meilleurs que population naïve**
- 4. Tolérance : plus de réactions locales (adjuvant)**

EPP vis à vis HPV [31 33 45 52 58] → v9 HPV > v4 HPV

Dus à HPV [31 33 45 52 58]	v9 HPV n = 7,099	v4 HPV n = 7,105	Réduction Risque % [95% IC :]
Infection Persistante			
6 mois +	41/5,941	946/5,955	96.0 [94.6 – 97.1]
12 mois +	23/5,941	657/5,955	96.7 [95.1 – 97.9]
Col Vagin Vulve			
Bas Grade	2/6,016	102/6,017	90.0 [93.2 – 99.7]
Haut Grade	1/6,016*	38/6,017	97.4 [85.0 – 99.9]
Col			
Bas Grade	1/5,949	87/5,943	98.9 [94.1 – 99,9]
Haut Grade	1/5,949*	35/5,943	98.9 [94.1 – 99.9]
Vulve et Vagin			
Condylomes	0/6,009	4/6,012	100 [- 11.5 - 100]
Bas Grade	1/6,009	13/6,012	92.3 [54.6 – 99.6]
Haut Grade	0/6,009	3/6,012	100 [- 71,5 - 100]

- : 1 CIN2 chez une patiente co-infectée à BL par HPV 56.
- NB : pour HPV [6 11 16 18] : taux d'infections persistantes et de lésions comparables

Efficacité sur les lésions liées à HPV [6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]



RCP Gardasil 9 : population Per Protocole – Suivi médian de 43 mois après Dose 3

Durée de protection – Vaccin 9-valent

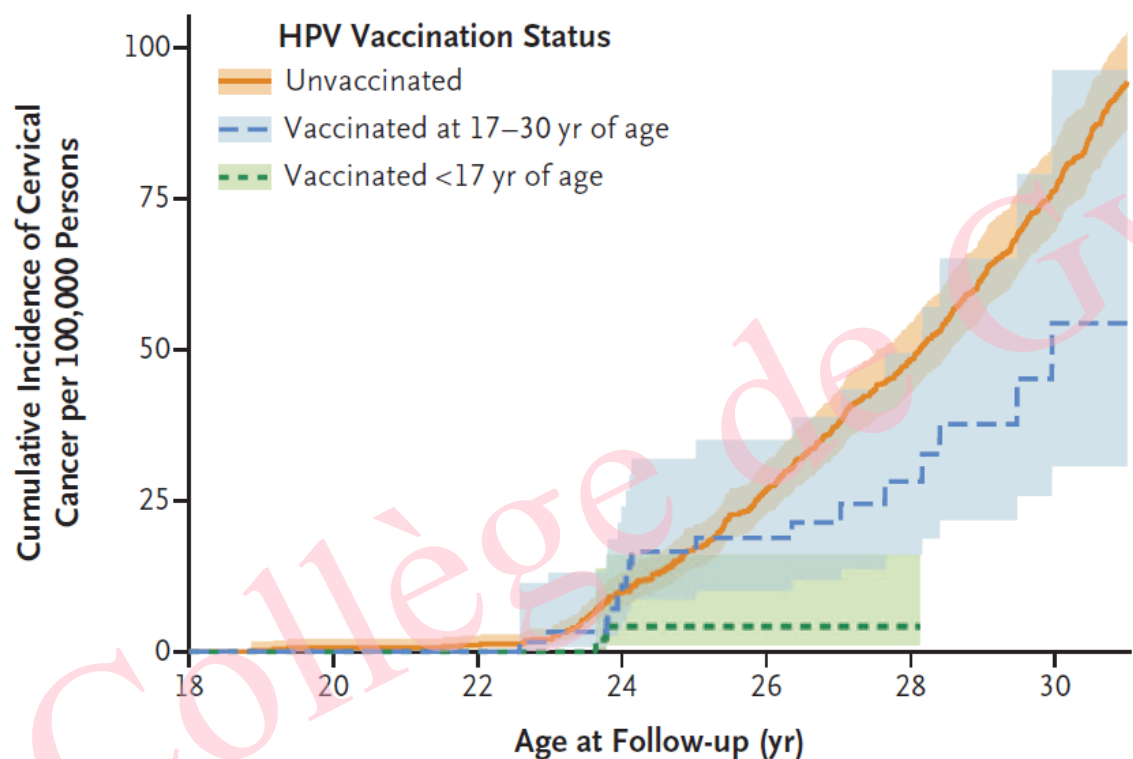
Adolescent(e)s 9 à 15 ans (3 doses) ¹	Efficacité clinique	Maintenue jusqu'à 6,4 ans après la 3 ^e dose
	Persistance de la réponse immunitaire	Démontrée jusqu'à 5 ans au moins Suivi prévu pendant au moins 10 ans post-vaccination
Adolescent(e)s 9 à 14 ans (2 doses) ¹	Persistance de la réponse Immunitaire (2 doses)	Démontrée jusqu'à 3 ans
Jeunes femmes 16 à 26 ans ¹	Efficacité clinique	Maintenue jusqu'à 7,6 ans après la 3 ^e me dose
	Persistance de la réponse immunitaire	Démontrée jusqu'à 5 ans au moins Suivi prévu pendant au moins 10 ans post-vaccination

Tolérance J1 – J15 post vaccin : v9 HPV = v4 HPV – 42 millions de doses

001	v9 HPV n = 7,071 (%)	v4 HPV n = 7,078 (%)
Sujets ayant présenté un EI	6,640 (93,9)	6,419 (90,7)
Réaction au site d'injection	6,414 (90,7)	6,012 (84,9) S
EI systémique lié au vaccin*	2,086 (29,5)	1,929 (27,3)
Céphalées	1,031 (14,6)	969 (13,7)
Fièvre	357 (5,0)	301 (4,3)
Nausées	311 (4,4)	261 (3,7)
Vertiges	211 (3,0)	197 (2,8)
Fatigue	166 (2,3)	150 (2,1)
Décès liés au vaccin	0 (0,0)	0 (0,0)

*Considéré par l'investigateur comme lié au vaccin

Etude de cohorte en population Sweden



HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)*
Unvaccinated n = 1,145,112	538	Reference
Vaccinated n = 527,871	19	0.37 (0.21–0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr		
Vaccinated before age 17 yr	2	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr		
Vaccinated before age 20 yr	12	0.36 (0.18–0.61)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	0.38 (0.12–0.72)

Avis du Haut Comité Santé Publique : 2019

Filles ET GARCONS immunocompétentes

11 à 14 ans révolus

2 doses
de 0,5 ml

Espacées de 6 à 13 mois

15 à 19 ans révolus

3 doses
de 0,5 ml à

0, 2, 6 mois

Vaccination HPV avec le vaccin HPV 9-valent

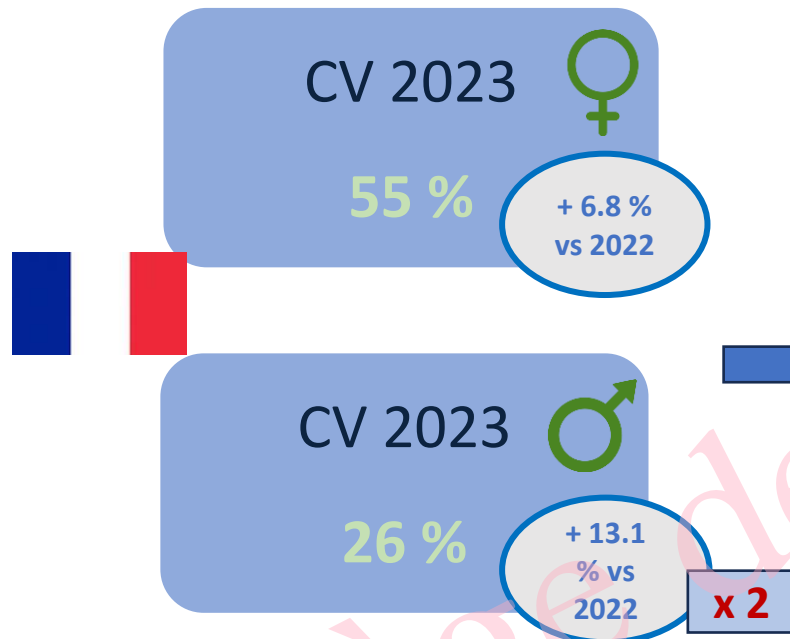
Chez HSH : vaccination jusqu'à 26 ans inclus – schéma 3 doses

La vaccination

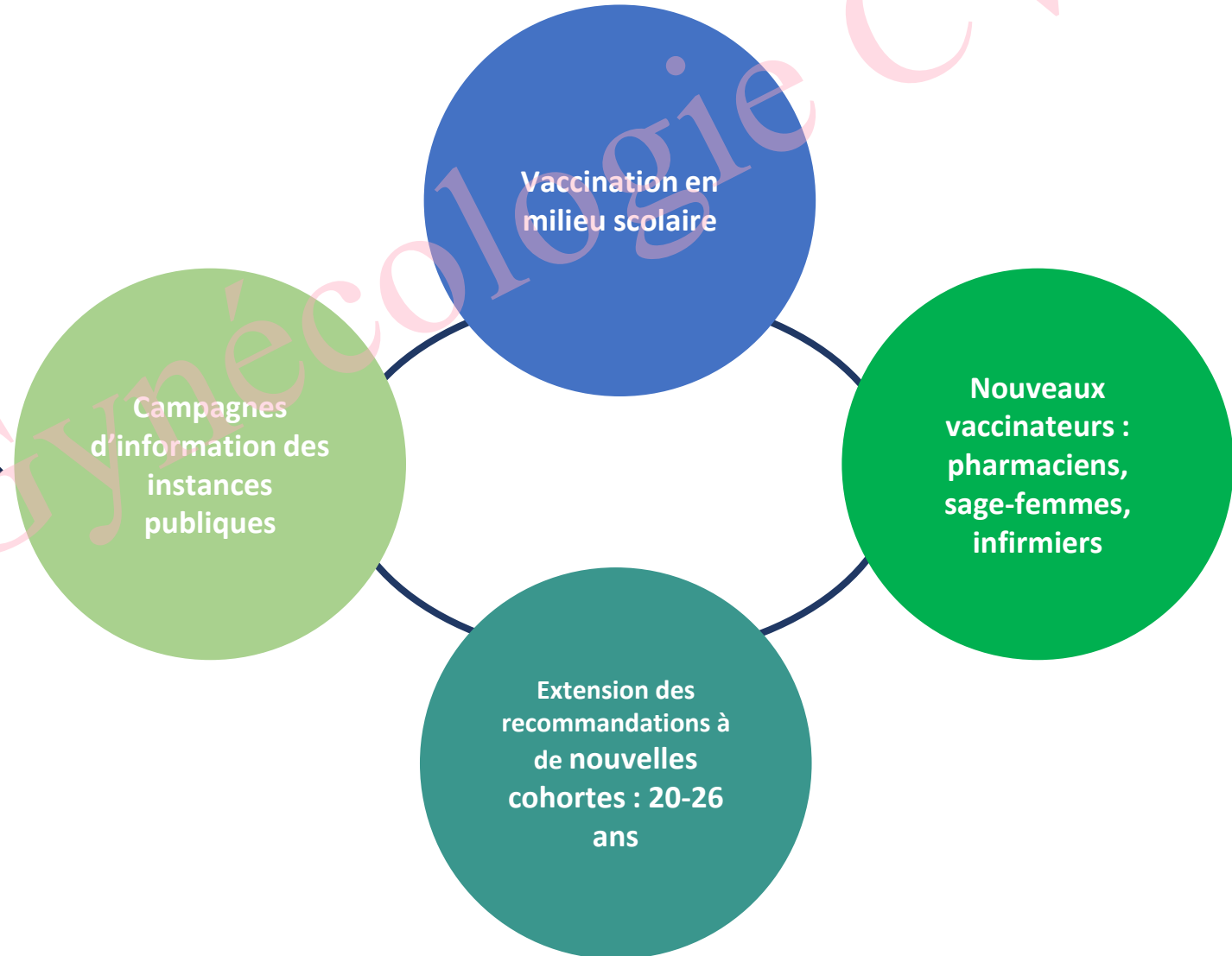
Du mieux...

Elargir aux 20 – 26 ans Filles et Garçons ?

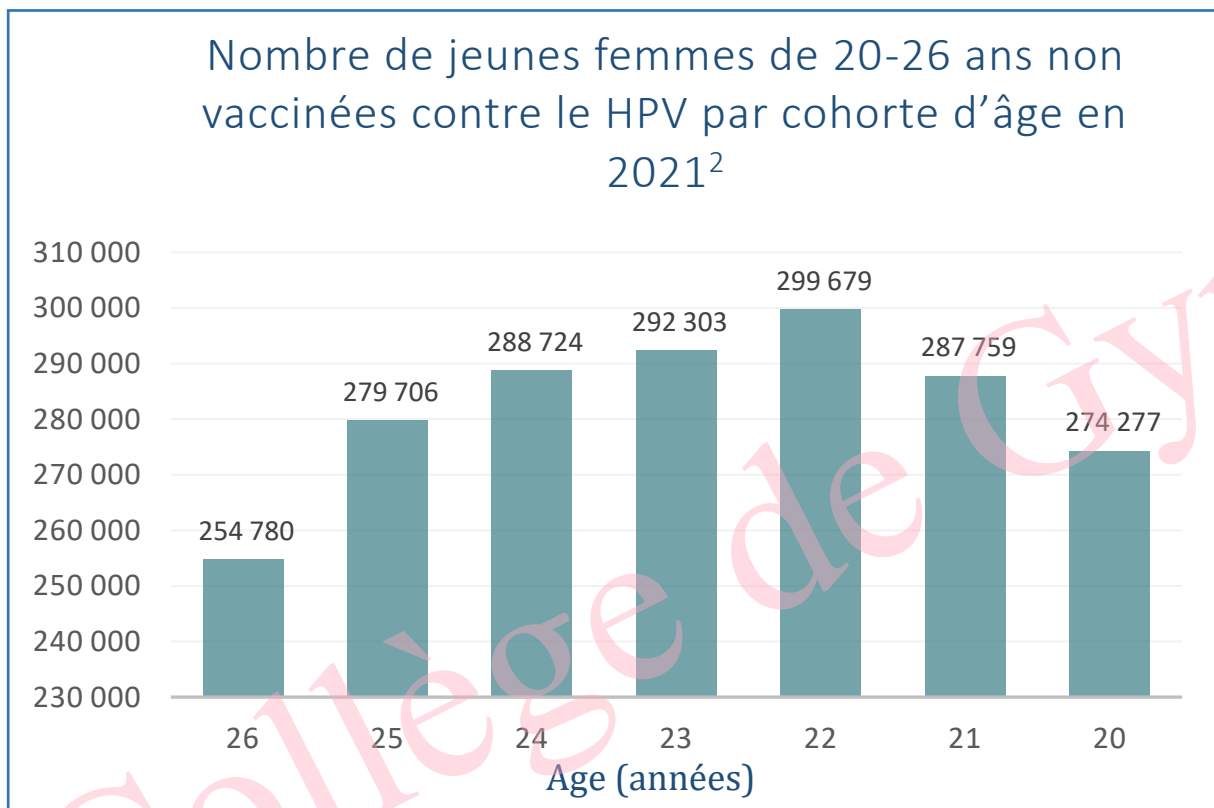
La vaccination : du mieux



Couverture Vaccinale 2023
(1 dose à 15 ans)



Vacciner les [19 – 26] ans ?



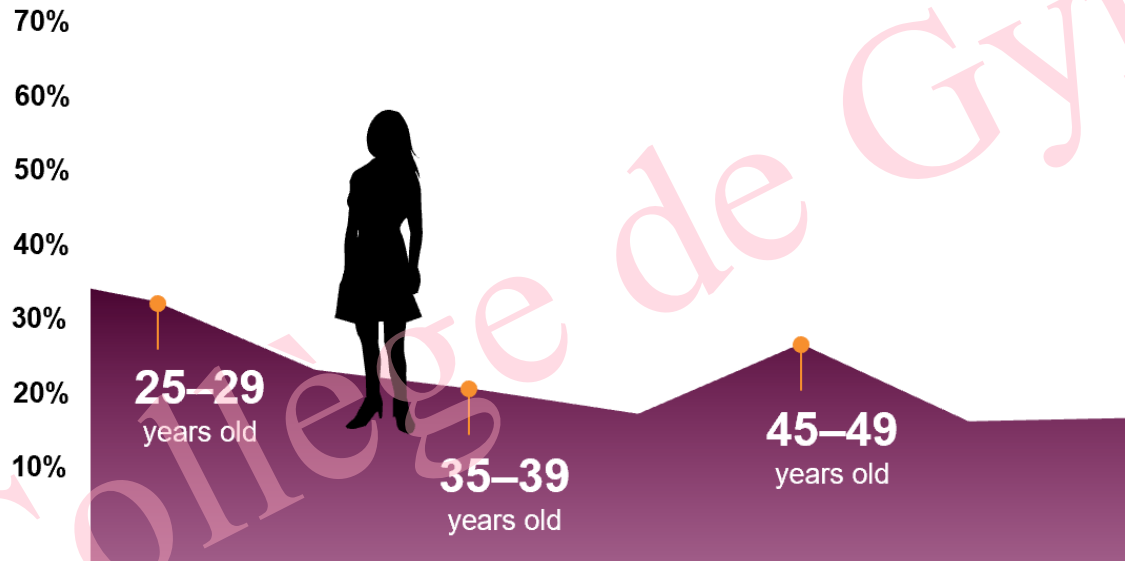
- 250,000 F. / an sortent de la vaccination [11-19] ans

- Les 20-26 ans : 2 millions de non vaccinées

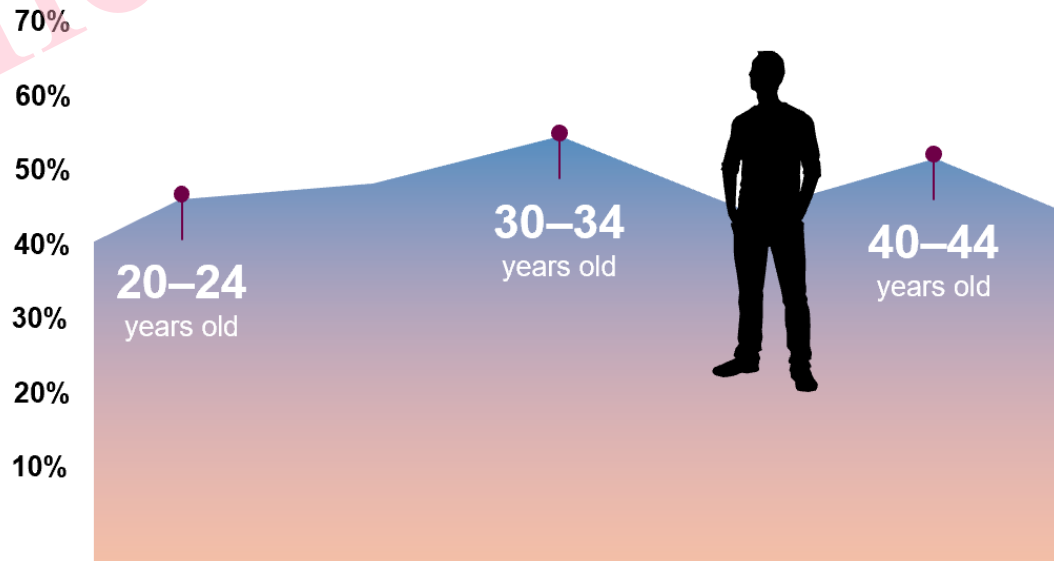
Le risque d'infection HPV : âge et sexe

- Le risque d'infection : toute la vie (Homme plus que Femme)
- 1 CCU / 2 : lié à une infection HPV après 20 ans

Prévalence d'au moins 1 type d'HPV parmi 37 types



Prévalence d'au moins 1 type d'HPV parmi 37 types

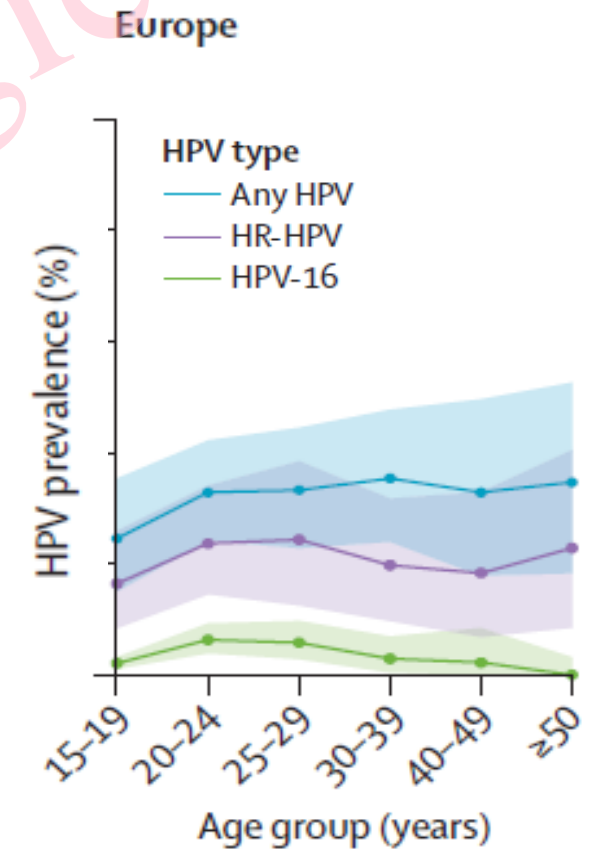


Summary

Background The epidemiology of human papillomavirus (HPV) in women has been well documented. Less is known about the epidemiology of HPV in men. We aim to provide updated global and regional pooled overall, type-specific, ...

Le risque d'infection HPV : homme

- Bruni L. Lancet Global Health 2023 :
 - Prévalence infections HPV : pénis et anus
 - 565 études – 35 pays – 41,617 H.
- Résultats :
 - HPV HR prévalence = 21%
 - Prévalence maximale chez les 25 – 29 ans = 35%
- Ne pas oublier les Hommes...



Essais FUTURE I & II : Europe F. de 16 à 26 ans

Infections en cours à l'un des 4 types vaccinaux à l'inclusion chez les femmes européennes des études FUTURE	
Type HPV	% de femmes PCR + à l'inclusion
16	9,5 %
18	4,4 %
6	4,4 %
11	0,7 %

- 81% des F. : PCR Nég à l'inclusion pour [HPV 6, 11, 16, 18]
- 86% des F. : PCR Nég à l'inclusion pour HPV [16, 18]
- Donc : bénéfice potentiel à vacciner les 20-26 ans

Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine

Pierre Van Damme, MD, PhD^a, Sven Eric Olsson, MD^b, Stanley Block, MD^c, Xavier Castellsague, MD^d, Glenda E. Gray, MD^e, Teobaldo Herrera, MD^f, Li-Min Huang, MD^g, Dong Soo Kim, MD^h, Punnee Pitisuttithum, MDⁱ, Joshua Chen, PhD^j, Susan Christiano, MS^j, Roger Maansson, MS^j, Erin Moeller, MPHⁱ, Xiao Sun, PhD^j, Scott Vuocolo, PhD^j, Alain Luxembourg, MD, PhD^j

Immuno-Bridging :

Séro-Conversion : tous génotypes

[9 – 15 ans] **Girls = Boys = Women** [16-26 ans]

TABLE 3 Noninferiority of Seroconversion at Month 7 in the PPI Population

Assay (cLIA)	Girls (9–15 Years Old) (N = 646)		Boys (9–15 Years Old) (N = 666)		Young Women (16–26 Years Old) (N = 468)		Difference (95% CI) ^a	
	n	Seropositive, %	n	Seropositive, %	n	Seropositive, %	Girls–Young Women	Boys–Young Women
Anti-HPV 6	517	99.8	559	99.8	328	99.7	0.1 (–0.8, 1.5)	0.1 (–0.7, 1.5)
Anti-HPV 11	517	100.0	559	100.0	332	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)
Anti-HPV 16	529	100.0	569	100.0	329	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)
Anti-HPV 18	531	99.8	567	100.0	345	99.7	0.1 (–0.8, 1.5)	0.3 (–0.4, 1.6)
Anti-HPV 31	522	100.0	564	100.0	340	99.7	0.3 (–0.4, 1.7)	0.3 (–0.4, 1.7)
Anti-HPV 33	534	100.0	567	100.0	354	99.7	0.3 (–0.4, 1.6)	0.3 (–0.4, 1.6)
Anti-HPV 45	534	99.8	570	100.0	368	99.5	0.4 (–0.6, 1.8)	0.5 (–0.1, 2.0)
Anti-HPV 52	533	100.0	568	100.0	337	99.7	0.3 (–0.4, 1.7)	0.3 (–0.4, 1.7)
Anti-HPV 58	531	100.0	566	100.0	332	100.0	0.0 (–0.7, 1.2)	0.0 (–0.7, 1.2)

Immunogénéicité 7 mois : tous génotypes

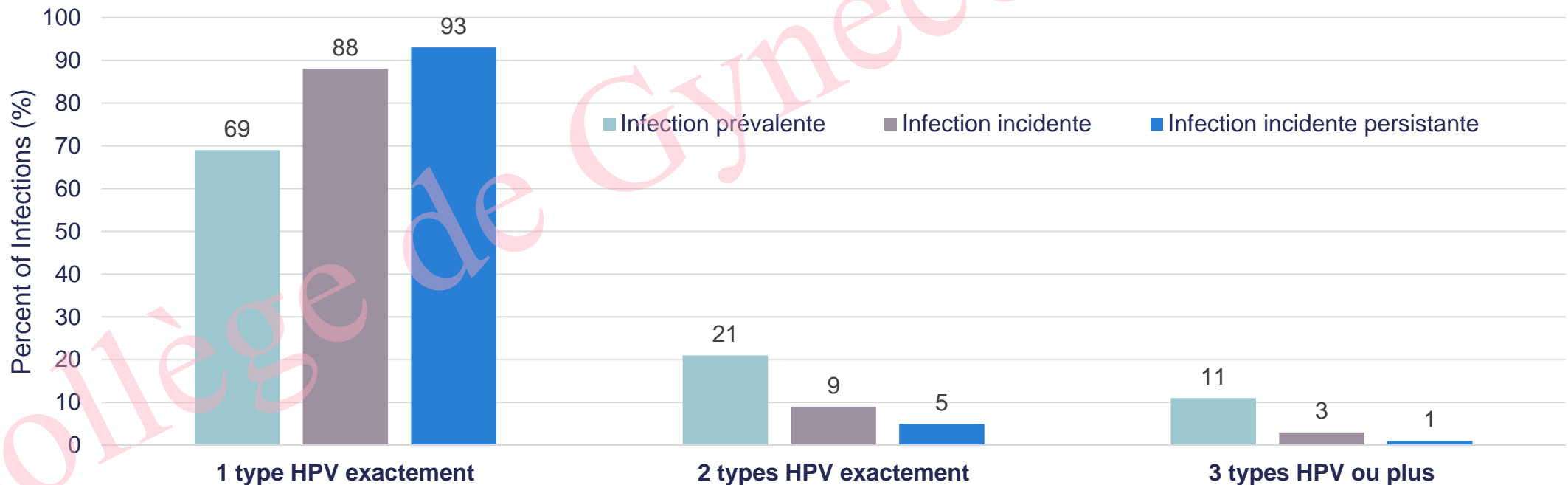
[9 – 15 ans] **Girls = Boys = Women** [16 – 26 ans]

TABLE 2 Noninferiority of GMTs at Month 7 in the PPI Population

Assay (cLIA)	Girls (9–15 Years Old) (N = 646)		Boys (9–15 Years Old) (N = 666)		Young Women (16–26 Years Old) (N = 468)		GMT Ratio (95% CI) ^a	
	n	GMT, mMU/mL	n	GMT, mMU/mL	n	GMT, mMU/mL	Girls:Young Women	Boys:Young Women
Anti-HPV 6	517	1715.4	559	2084.7	328	900.8	1.90 (1.70–2.14)	2.31 (2.07–2.59)
Anti-HPV 11	517	1295.1	559	1487.1	332	706.6	1.83 (1.63–2.06)	2.10 (1.88–2.36)
Anti-HPV 16	529	6979.8	569	8628.9	329	3522.6	1.98 (1.77–2.22)	2.45 (2.19–2.74)
Anti-HPV 18	531	2153.7	567	2822.8	345	882.7	2.44 (2.13–2.80)	3.20 (2.80–3.65)
Anti-HPV 31	522	1891.6	564	2221.2	340	753.9	2.51 (2.21–2.85)	2.95 (2.60–3.34)
Anti-HPV 33	534	980.4	567	1198.7	354	466.8	2.10 (1.87–2.36)	2.57 (2.29–2.88)
Anti-HPV 45	534	714.4	570	907.0	368	272.2	2.62 (2.27–3.03)	3.33 (2.89–3.84)
Anti-HPV 52	533	932.9	568	1037.8	337	419.6	2.22 (1.97–2.51)	2.47 (2.19–2.79)
Anti-HPV 58	531	1286.7	566	1567.7	332	590.5	2.18 (1.93–2.45)	2.66 (2.37–2.98)

Très peu de CO-INFECTIONS

Nombre géotypes HPV dans les infections anogénitales des F. 24 - 45 ans (FUTURE III)



Vaccination après 20 ans et Cancer du Col

En POPULATION



Vaccination 20 – 30 ans

=

- 62% de Cancers invasifs

HPV Vaccination Status	No. of Cases of Cervical Cancer	Crude Incidence Rate per 100,000 Person-Yr (95% CI)	Age-Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Incidence Rate Ratio (95% CI)*
Unvaccinated	538	5.27 (4.84–5.73)	Reference	Reference
Vaccinated	19	0.73 (0.47–1.14)	0.51 (0.32–0.82)	0.37 (0.21–0.57)
Status according to age cutoff of 17 yr				
Vaccinated before age 17 yr	2	0.10 (0.02–0.39)	0.19 (0.05–0.75)	0.12 (0.00–0.34)
Vaccinated at age 17–30 yr	17	3.02 (1.88–4.86)	0.64 (0.39–1.04)	0.47 (0.27–0.75)
Status according to age cutoff of 20 yr				
Vaccinated before age 20 yr	12	0.49 (0.28–0.73)	0.52 (0.29–0.94)	0.36 (0.18–0.61)
Vaccinated at age 20–30 yr	7	5.16 (2.46–10.83)	0.50 (0.24–1.06)	0.38 (0.12–0.72)



L'immunité de troupeau : moins d'HPV en circulation *les non vacciné(e)s bénéficient de la vaccination...*

	Avant vaccination	Après vaccination		
		Toutes	Non vaccinées	Vaccinées
Ohio ¹	n = 368	n = 409	59%	41%
Prévalence HPV 6, 11, 16, 18	31.7%	13.4%	15.4%	9.9%
Australie ²	n = 202	n = 1058		
Prévalence HPV 6, 11, 16, 18	29%	-	19%	2%

Attention aux messages

- v HPV : 11 – 14 ans à 2 doses + 14 – 10 ans à 3 doses
 - Pourquoi pas 1 dose 9 – 14 ans
 - Plus l'âge avance, moins l'immunité humorale baisse...
 - Même si les études d'immuno-bridging montrent une bonne robustesse
 - Dont la durabilité est mal appréhendée
- Dans l'esprit du grand public :
 - Pourquoi vacciner si tôt
 - Alors que j'ai du temps pour le rattrapage



Trugarez vras d'an holl !