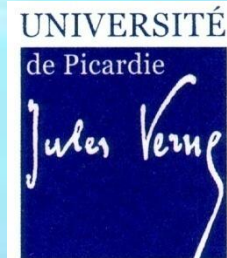




Vaccin HPV multivalent : nouveau

JC BOULANGER

Hanoï 2018



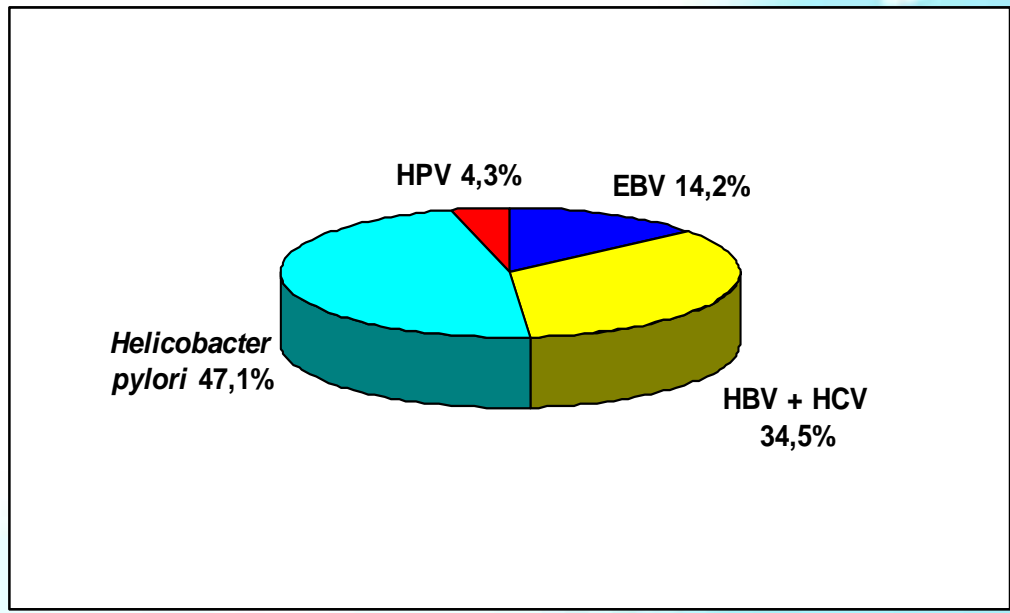
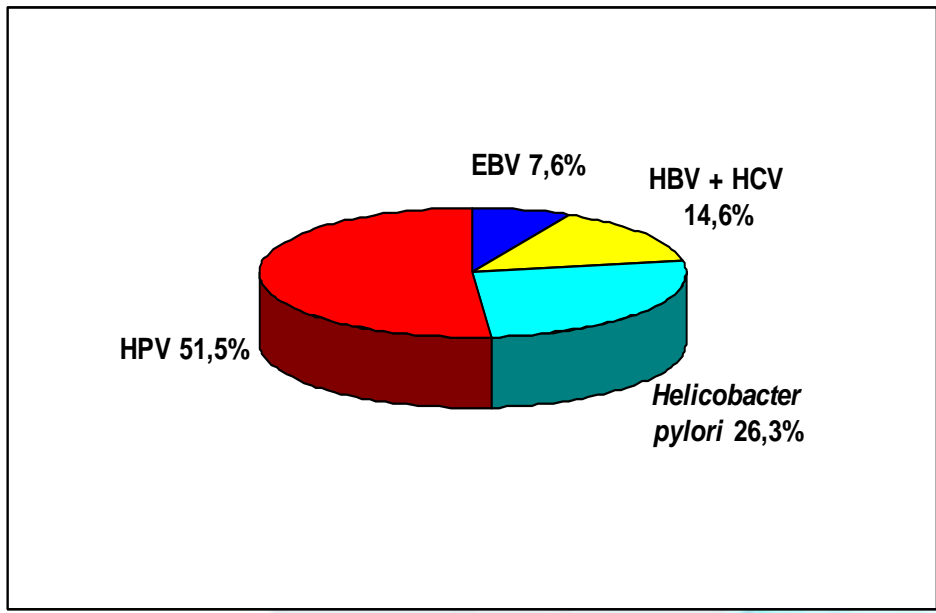
HPV: likely to be the number 2 human carcinogen (after tobacco)

- 5% of human cancer
- 10% of cancer in women
- 15% of cancer in women in developing countries



Estimation de l'incidence annuelle des cancers liés aux agents infectieux

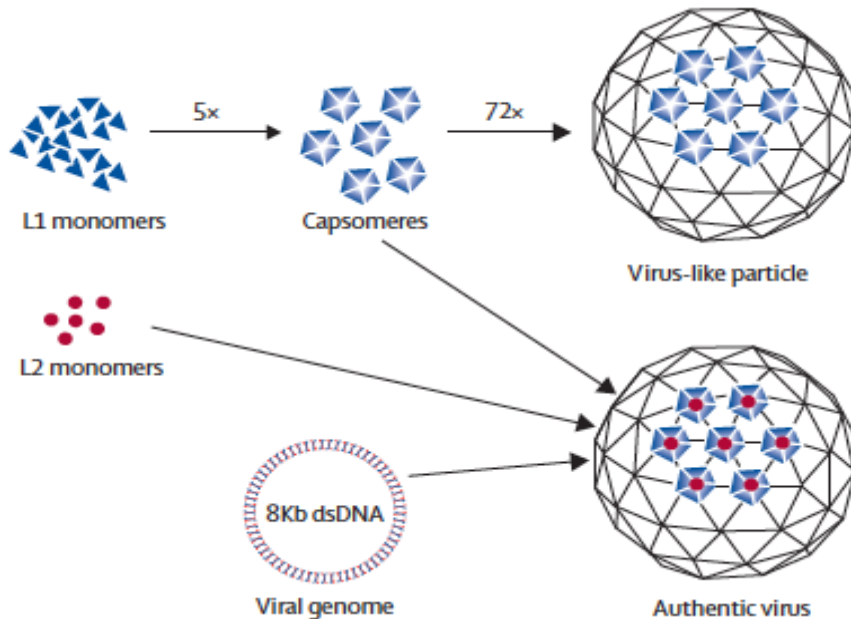
zur Hausen H. - Wiley VCH. 2006



Incidence chez les femmes :
1 006 500 : 19,9 % des cancers

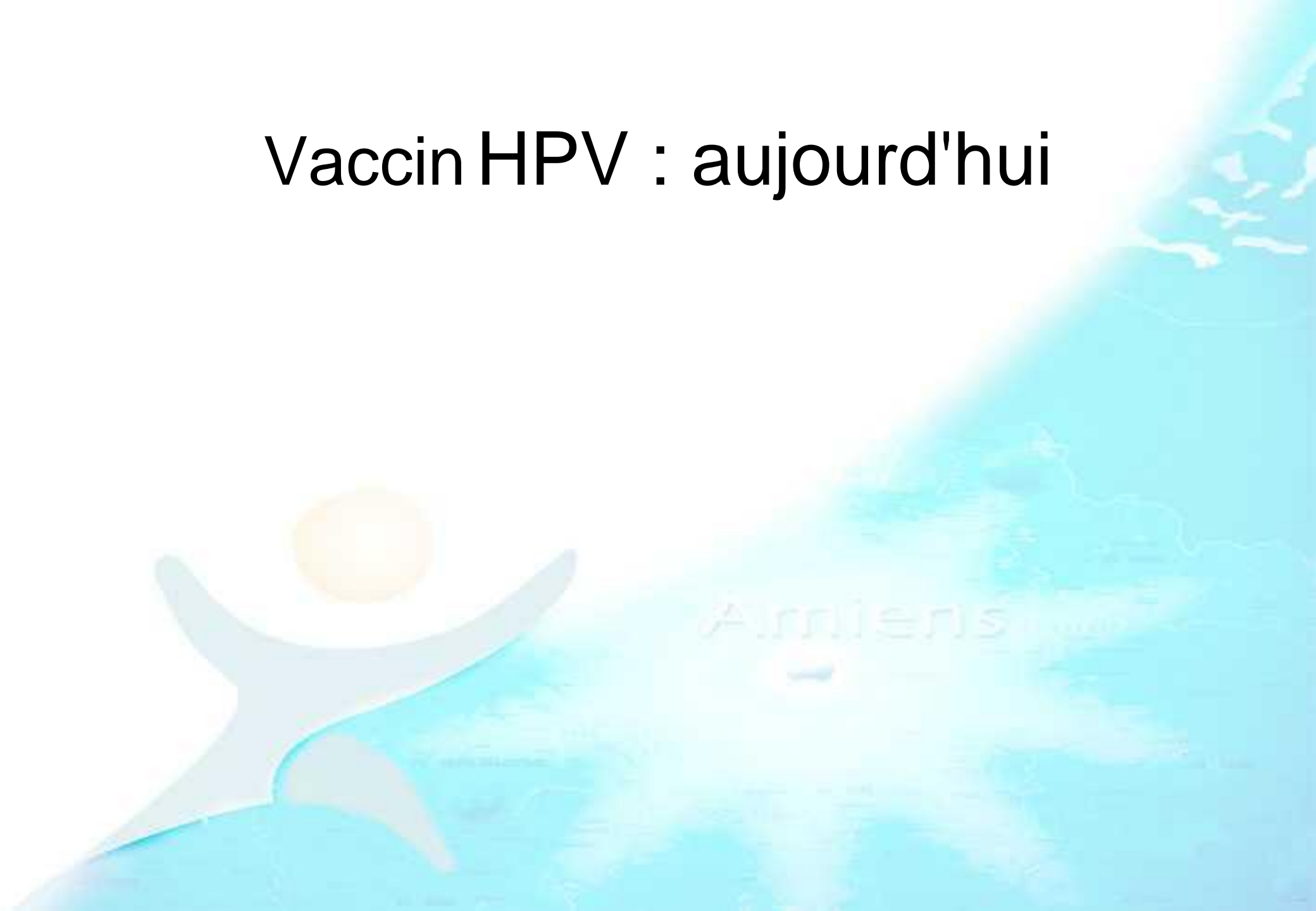
Incidence chez les hommes :
1 025 500 : 17,7 % des cancers

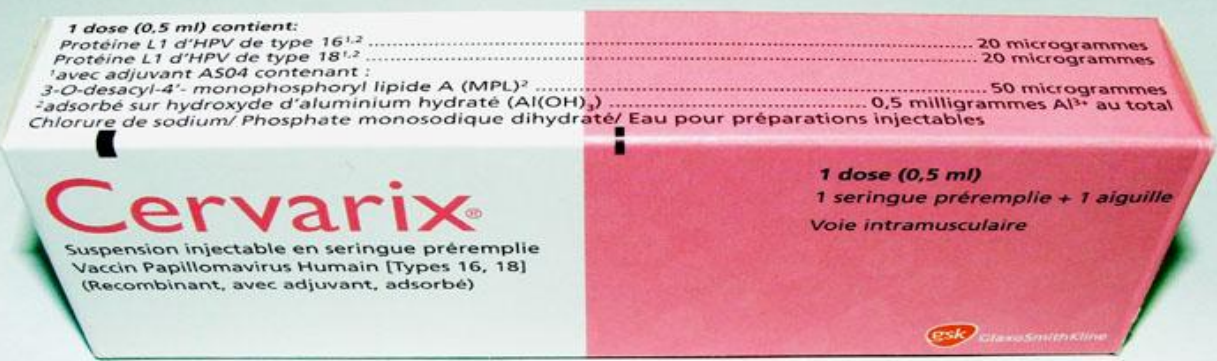
vaccins HPV : principes



- Basés VLP L1 :
 - spécifique d'un génotype
 - avec protection croisée
- Basés sur L2 :
 - non spécifique
 - → vaccin v1 HPV
 - mais titres d'Ac faibles

Vaccin HPV : aujourd'hui





Composition des vaccins bivalent, quadrivalent et nonavalent

	Cervarix		Gardasil 4				Gardasil 9								
Antigène:	16	18	6	1	1	18	6	1	16	18	3	3	45	52	58
VLP L1	Protéine L1		Protéine L1				Protéine L1								
Production	Cell d'insecte		Levure				Levure								
Doses (µg)	20	20	20	40	40	20	30	40	60	40	20	20	20	20	20
Adjuvant	AS04: Hydroxyde d'Al Monophosphoryl lipide A		AAHS												
			Sulfate d'hydroxyphosphate d'Aluminium amorphe (225µg)												
	Lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin														

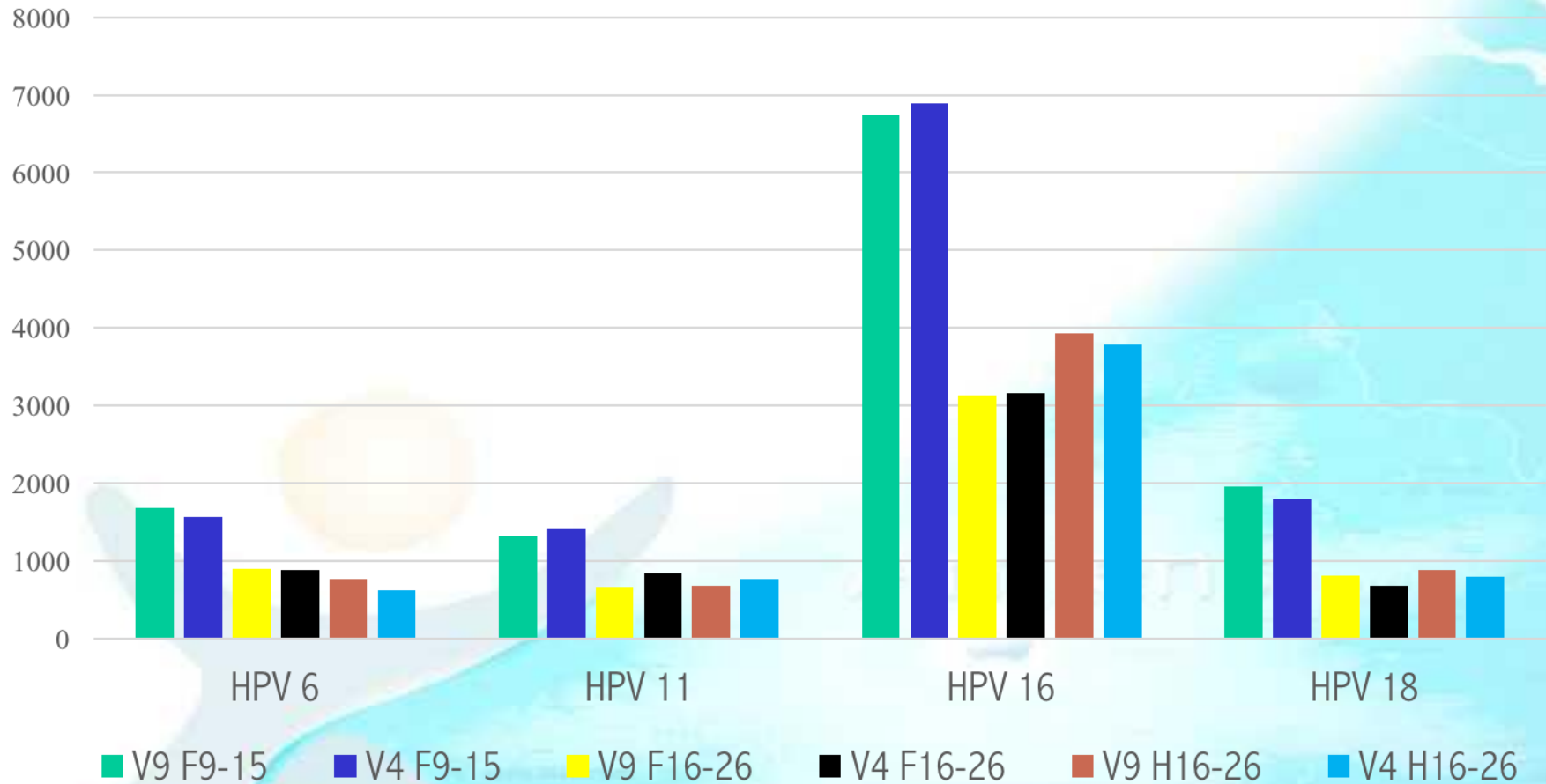
Immunogénicité



HPV-001 Immunogénicité (ELISA)

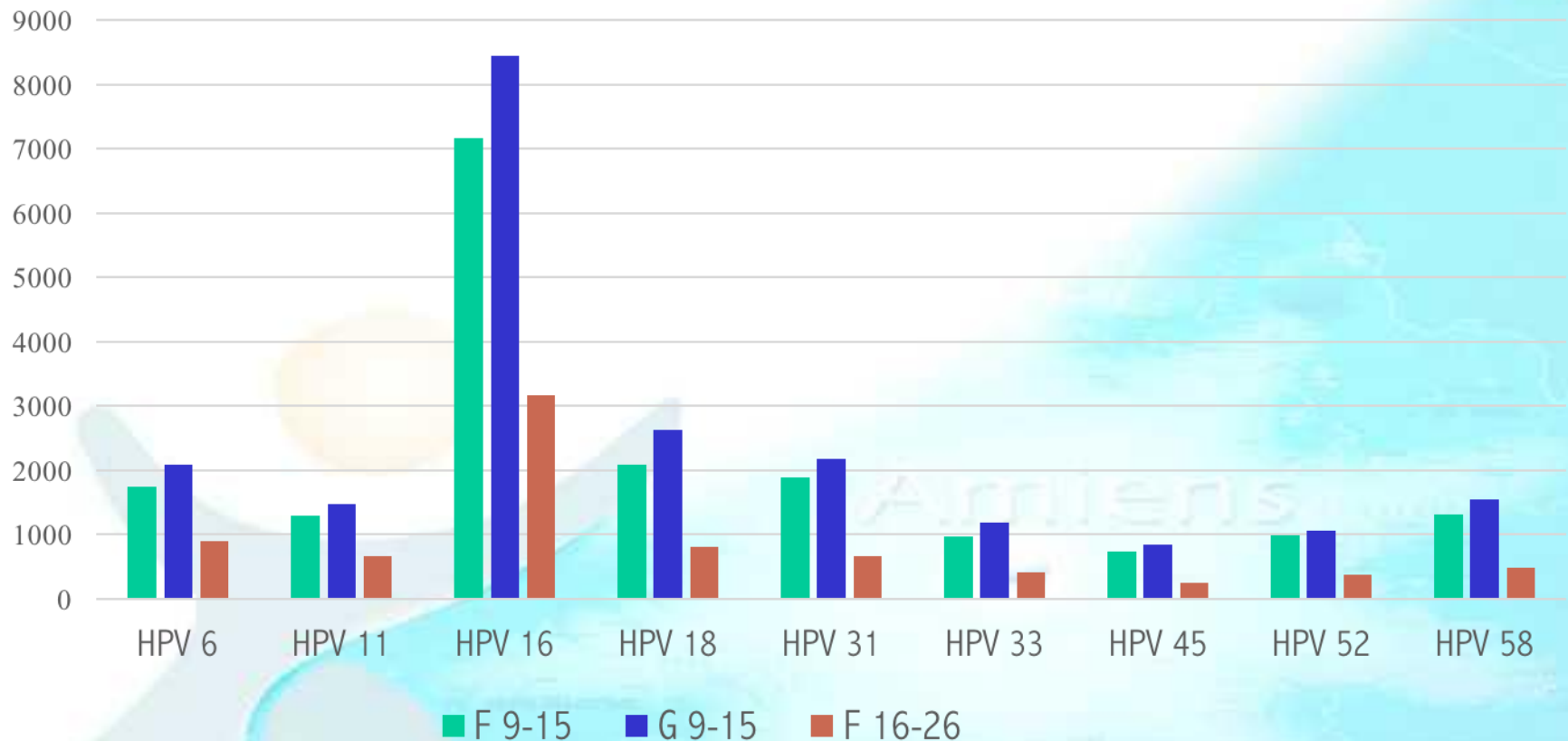
Type	Time	Séropositivité (%)	GMT	Ratio GMT vs infection naturelle
HPV-16	PRE	0	4	107
	Mo 7	100	5334	
Infection naturelle HPV 16			50	
HPV-18	PRE	0	4	82
	Mo 7	99,7	3365	
Infection naturelle HPV 18			41	

Immunogénicité : *Titres d'Ac [6 11 16 18] : v4* *HPV = v9 HPV*



001 : Joura E. *New Engl J Med* 2015. 009 : Vesikari T. *Pediatr Infect Dis J* 2015. 020 : Van Damme P. *Vaccine* 2016. EMA Gardasil 9

Immunogénicité : *Titres d'Ac [31 33 45 52 58]*



v9 HPV : Immunogénicité

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

Immunogénicité v9 HPV 2 doses

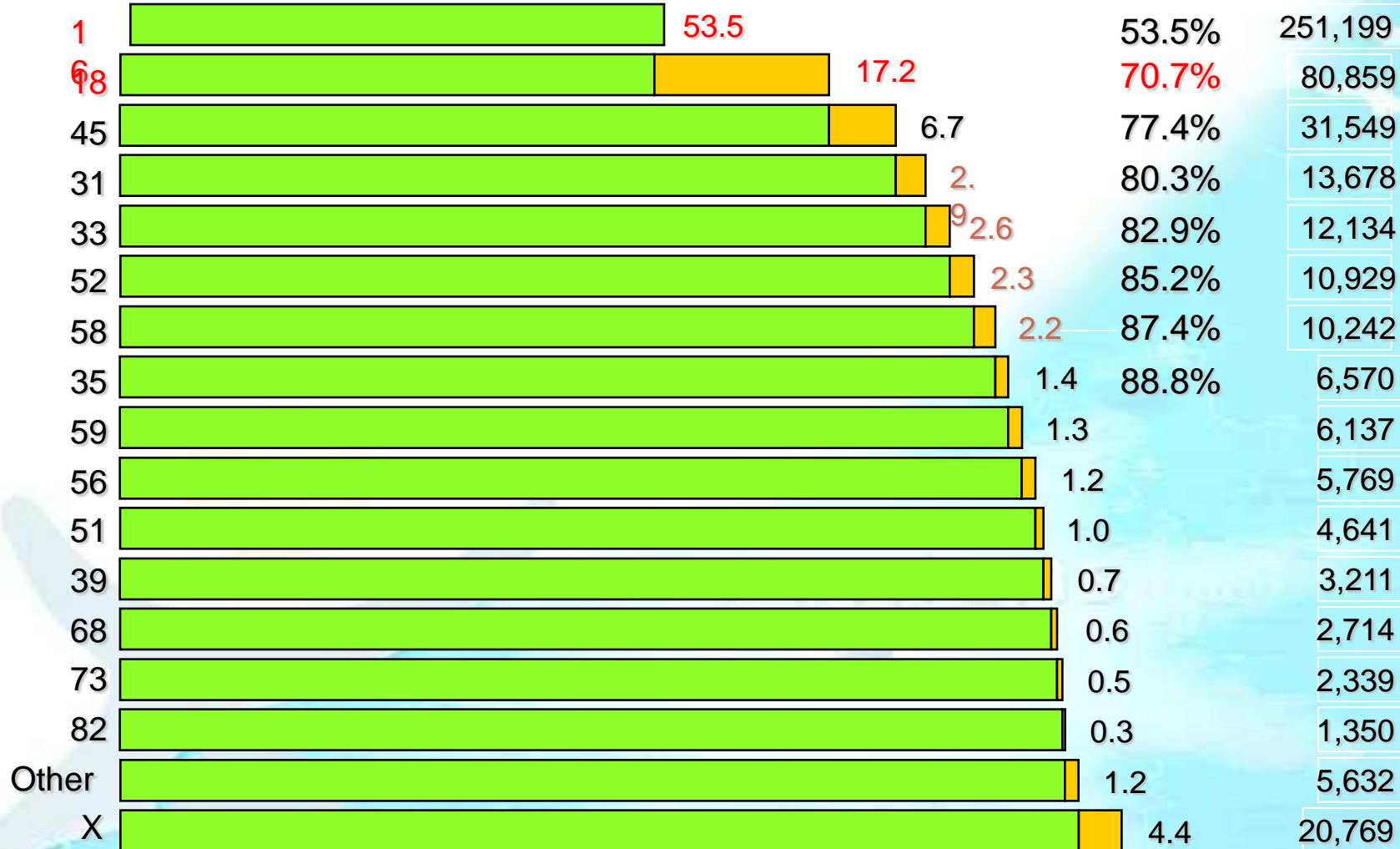
- Comparaison titres d'Ac :
 - 2 doses (0 – 6 à 12 mois) : filles + garçons 9 – 14 ans
 - 3 doses (0 – 2 - 6 mois) : filles + garçons 9 – 14 ans et femmes 16 – 26 ans
- Résultats :
 - taux conversion : 99,7 – 100%
 - titres d'Ac : plus élevés chez les plus jeunes
 - chez les 9 – 14 ans : titres d'Ac [18 31 45 52] + faibles si 2 doses

Quelle protection en attendre ?

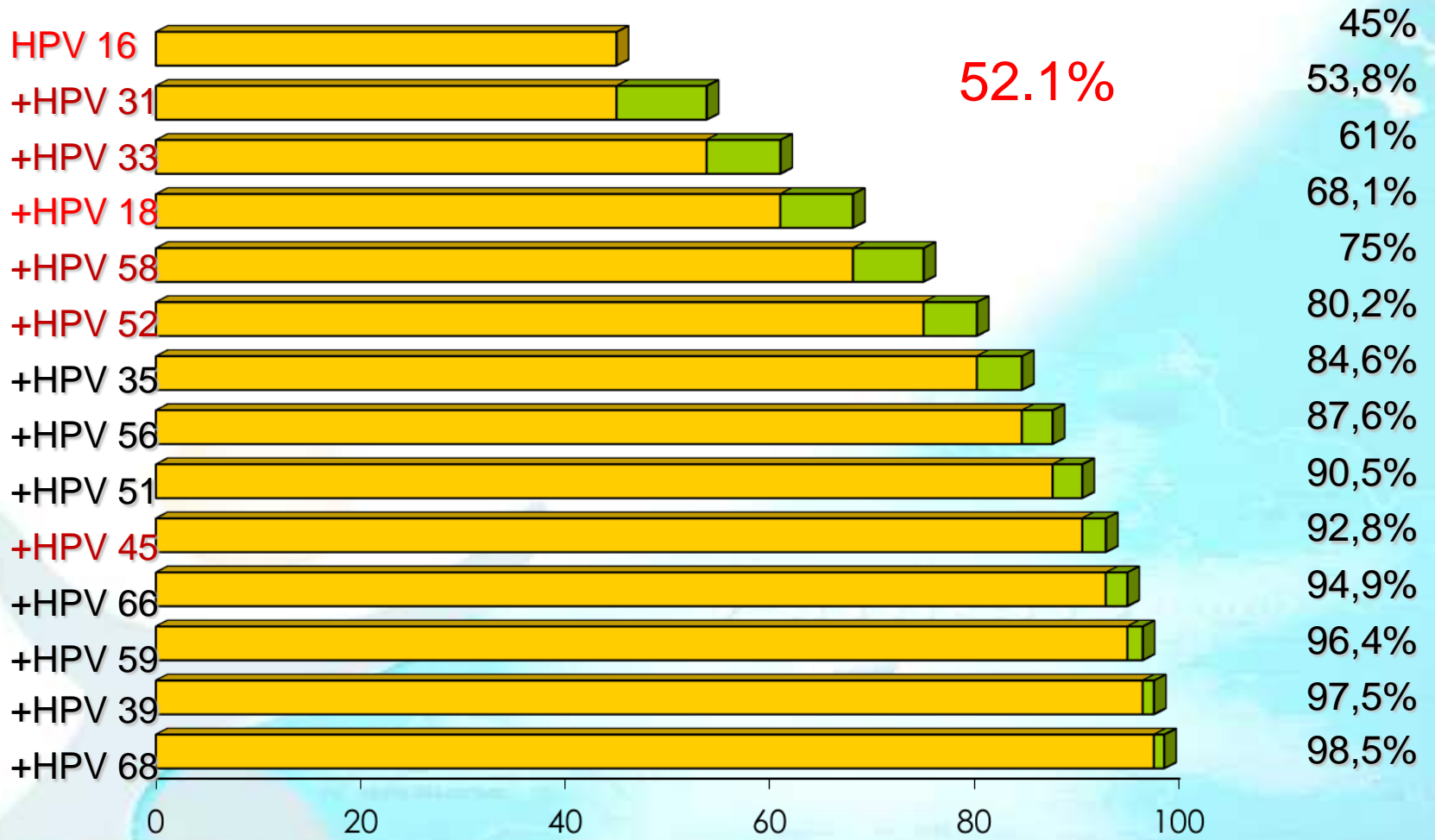
Distribution des HPV dans les cancers du col à travers le monde

Femmes > 15: 2,013,133,000

Nombre CAS > 15: 469,723

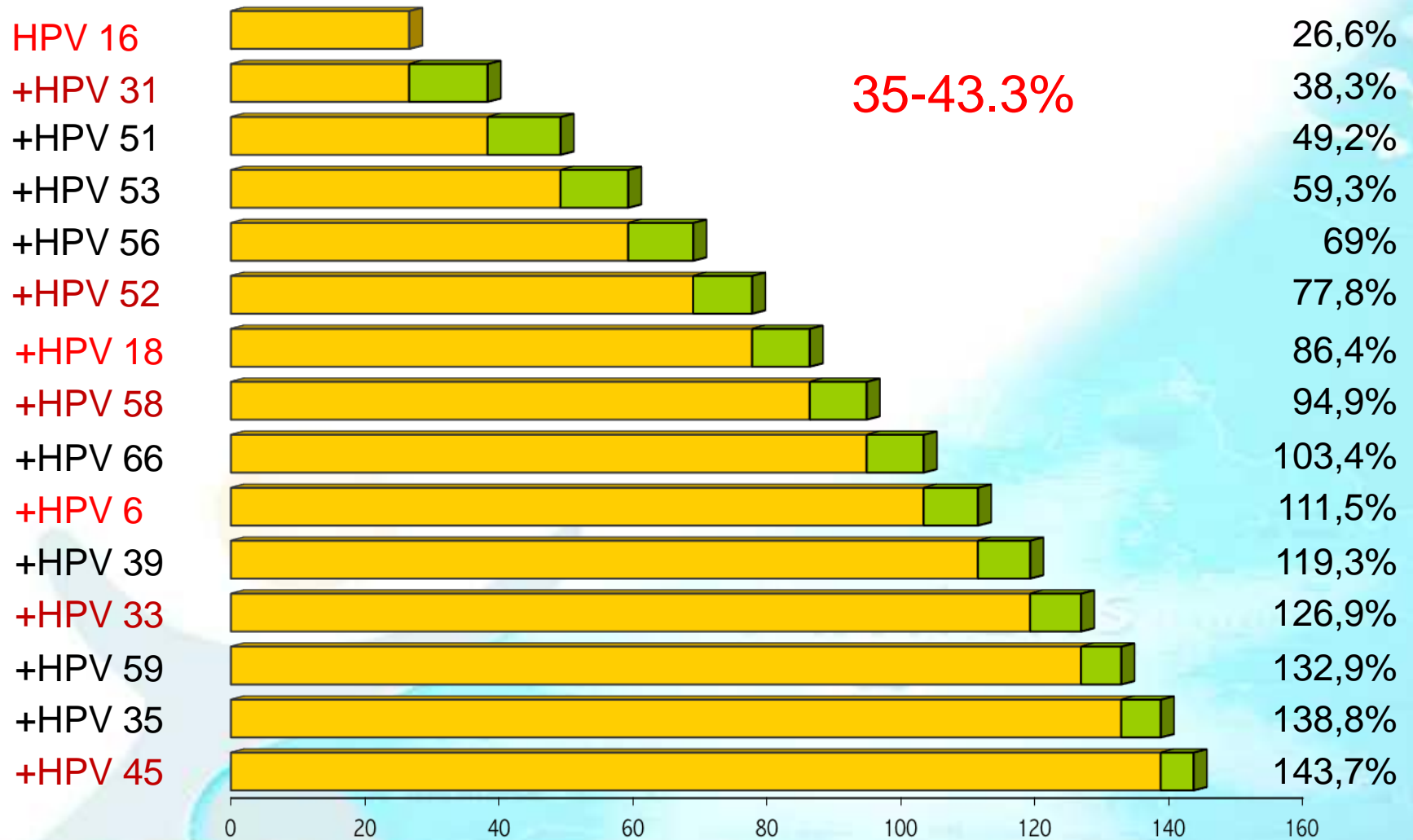


Distribution des HPV dans les H.SIL



Les infections multiples sont pris en compte

Distribution des HPV dans les L.SIL

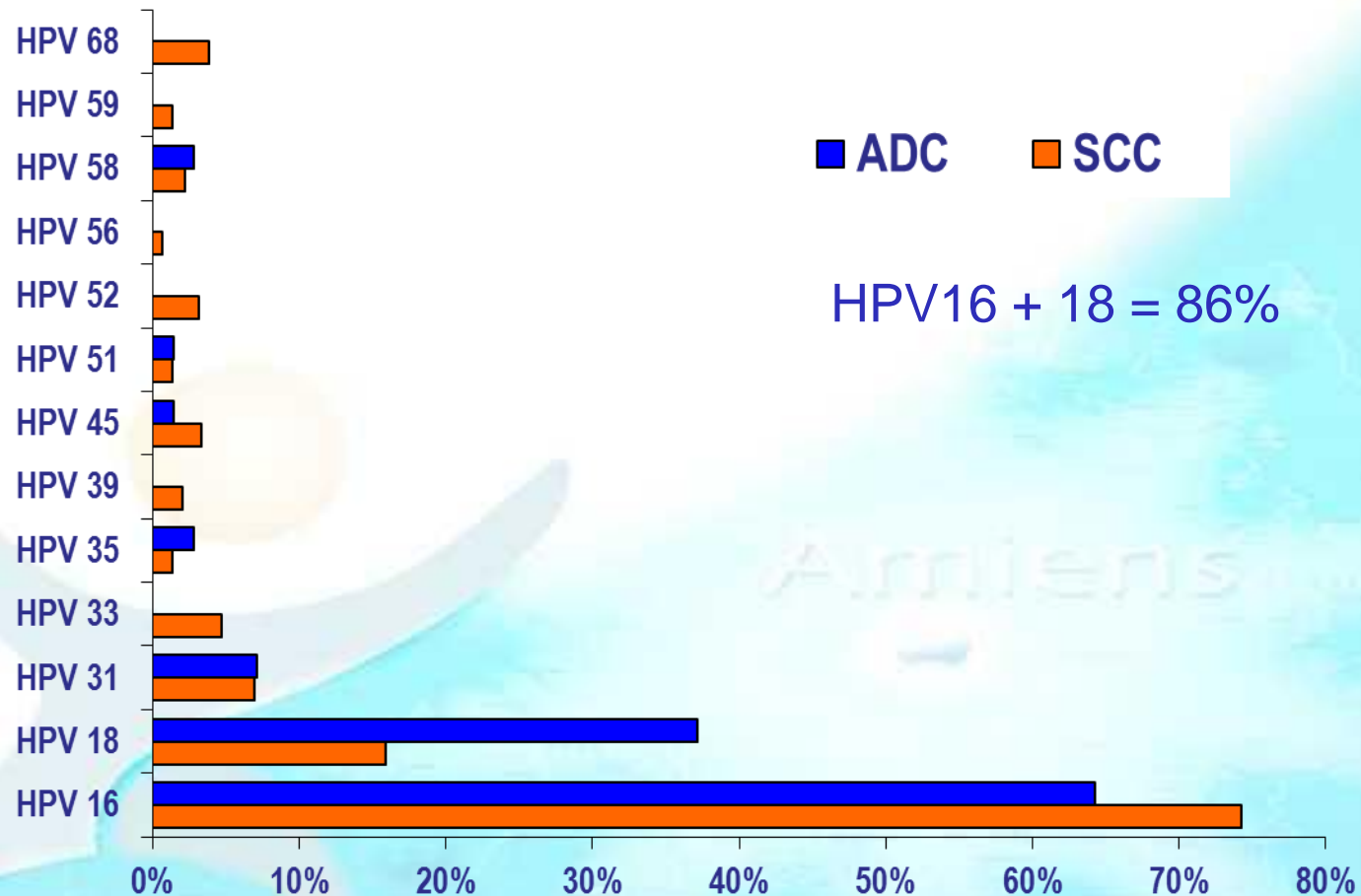


Les infections multiples sont pris en compte

Quelle protection en attendre

Types HPV	Cancers	HG	BG
6	0	0	8,1%
11	0	0	
16	53,5%	45%	26,6%
18	17,2%	7%	8,6%
31	2,9%	8.8%	11,7%
33	2,6%	4.4%	7,6%
45	6.7%	2.3%	4,9%
52	2,3%	5.2%	7,9%
58	2,2%	6.9%	8.5%
Protection Bivalent	70,7%	52,1%	35%
Protection Quadrivalent	70,7%	52,1%	43,1%
Protection Nonavalent	87,4%	79,6%	83,9%

- *Étude française* (Prétet et al. Int J Cancer 2008)



Risk Prediction of Cervical Cancer and Precancers by Type-specific Human Papillomavirus: Evidence from a Population-based Cohort Study in China

Li Dong Cancer Prevention Research Published OnlineFirst September 15, 2017

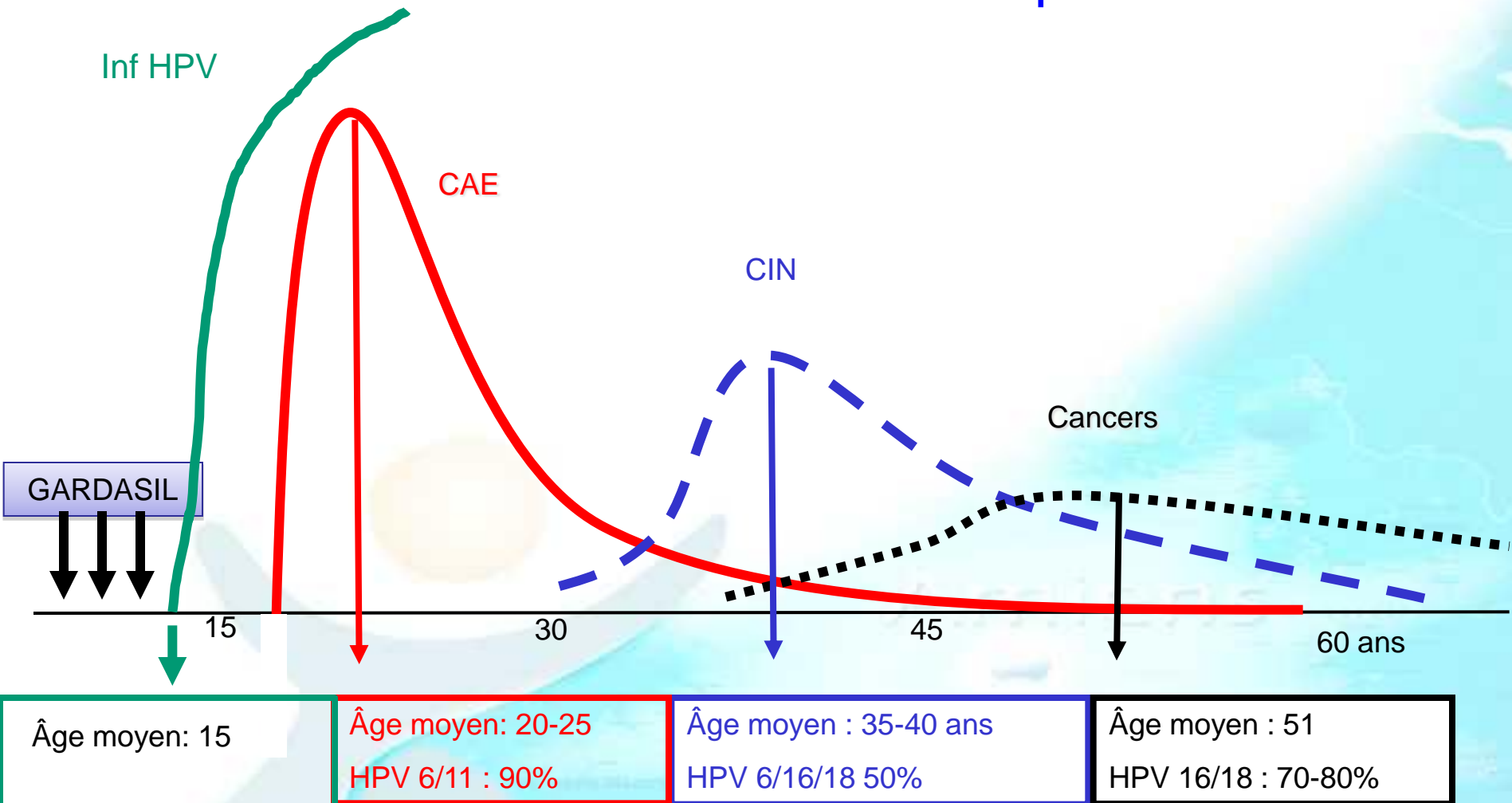
- HPV 16: 47,5%
- HPV 31: 46,3%
- HPV 58: 34%
- HPV 39
- HPV 33
- HPV 18
- HPV 52: 12%

Oui mais calculs théoriques

Et dans la vraie vie ?



La réduction de l'incidence des infections HPV est le 1^{er} effet visible de la vaccination par Gardasil ®



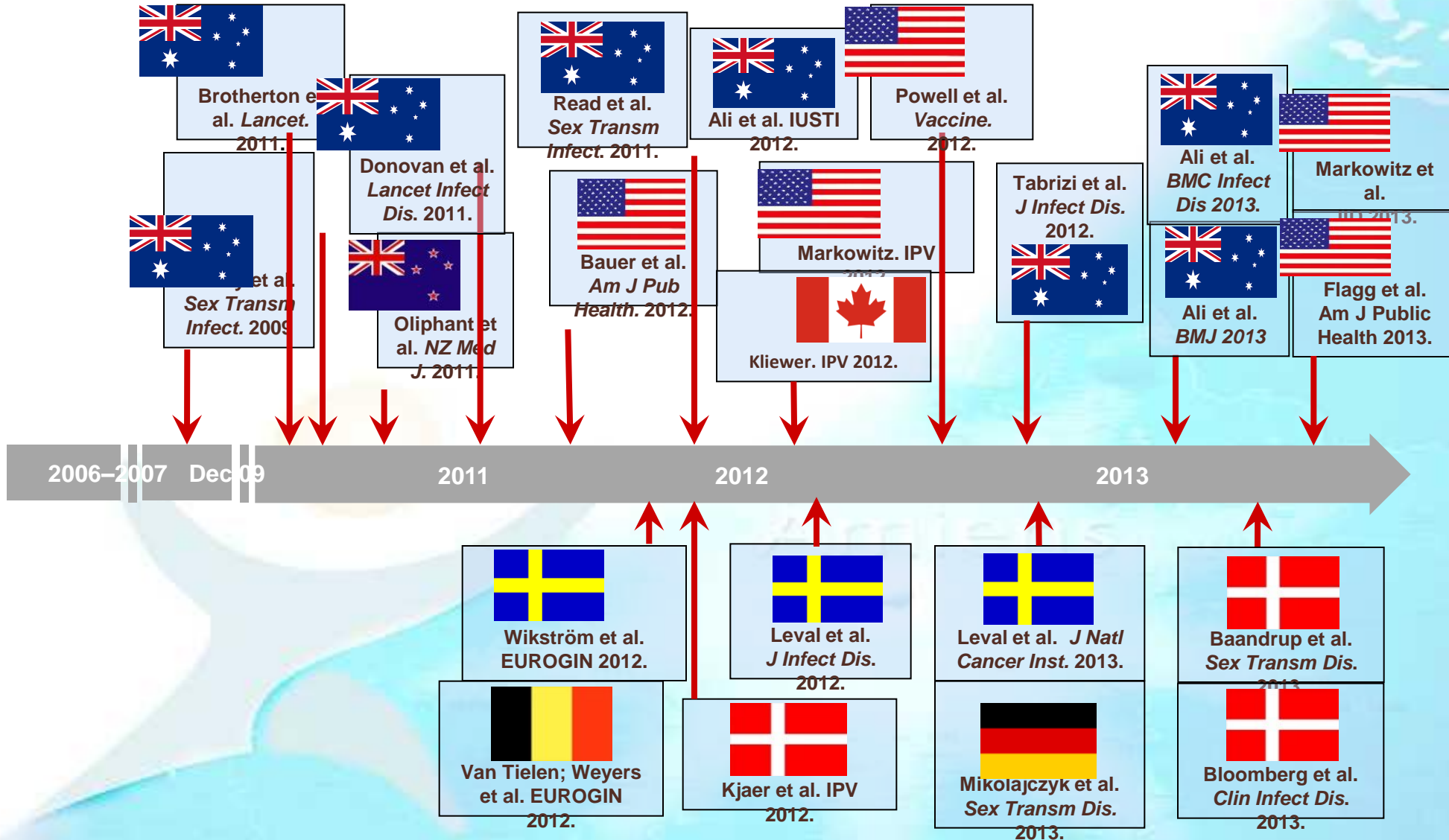
Âge moyen: 15

Âge moyen: 20-25
HPV 6/11 : 90%

Âge moyen : 35-40 ans
HPV 6/16/18 50%

Âge moyen : 51
HPV 16/18 : 70-80%

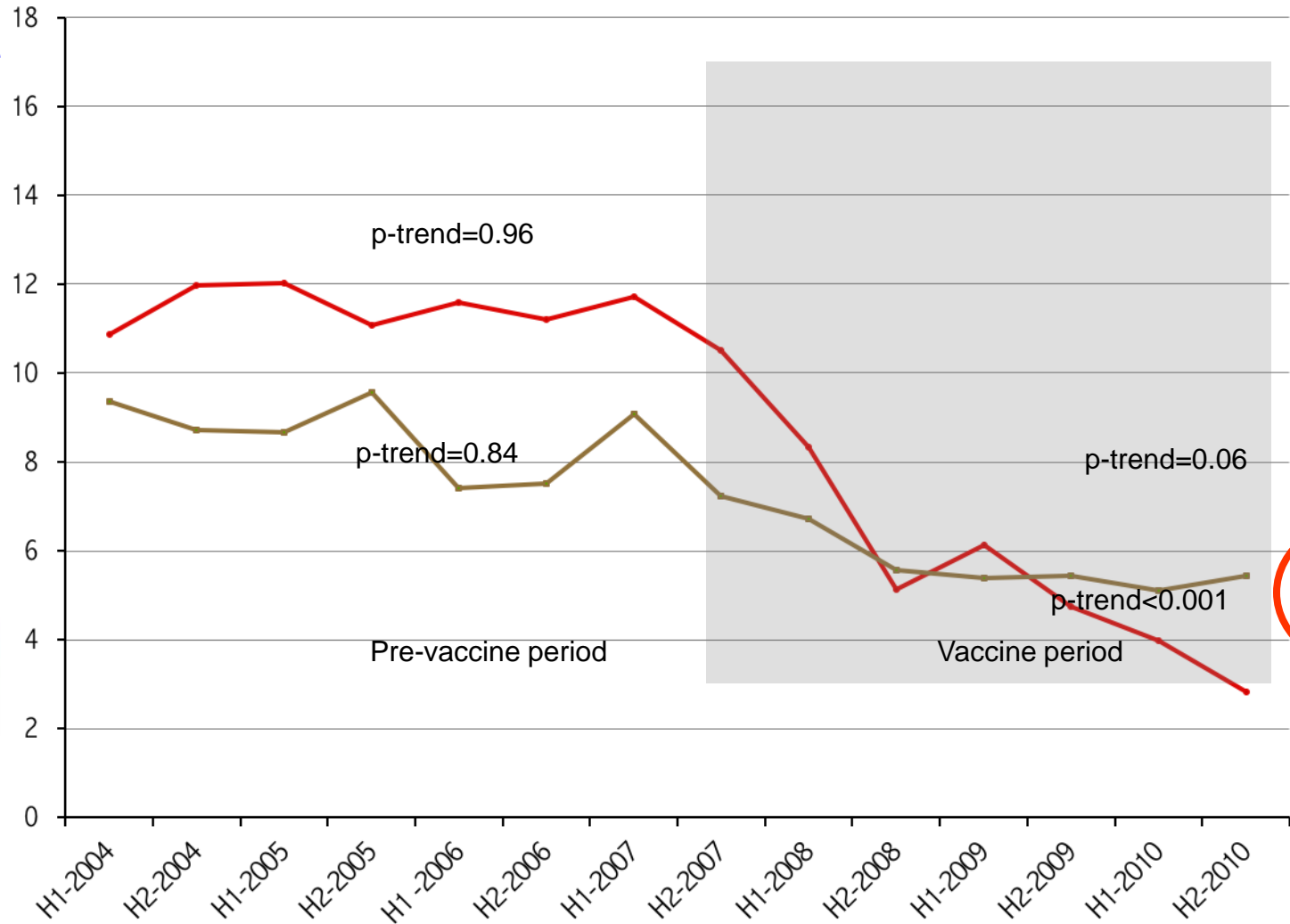
Les données d'impact s'accumulent dans le monde



Influence de la vaccination HPV sur la prévalence des infections HPV/Type vaccin

- Le Figaro 16 mars 2018: *L'Australie sur le point d'éradiquer le cancer du col de l'utérus*
- la proportion des femmes âgées de 18 à 24 ans porteuses des deux principaux types du virus responsables de la maladie a chuté de **23 % à 1 %** entre 2005 et 2015! C'est le résultat d'une campagne de vaccination gratuite lancée depuis 2007 auprès des jeunes filles de 12-13 ans et depuis 2013 auprès des garçons dans les collèges.
- Même les populations non vaccinées ne sont plus infectées
- Avec une **couverture vaccinale qui atteint maintenant 80 % des Australiennes et 75 % des Australiens de 15 ans**, la circulation du virus, et donc tout nouveau risque d'infection et de cancers du col de l'utérus, devrait cesser

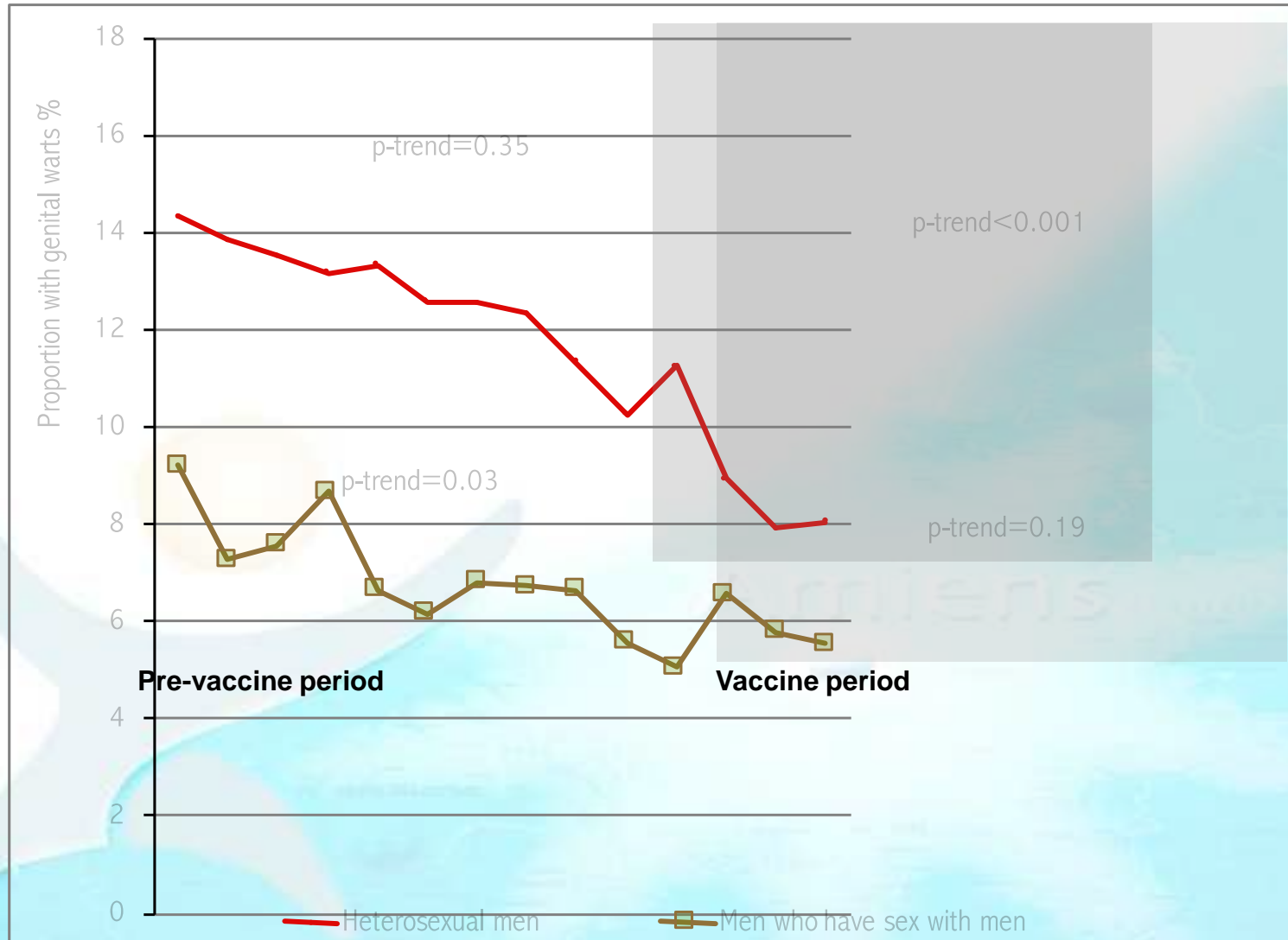
Proportion de femmes ayant été éligibles au programme de vaccination quadrivalente, diagnostiquées avec des verrues génitales, par sta



-73%

Un impact indirect chez les hommes

Proportion d'hommes consultant pour verrues génitales, 2004-2010



- 35%

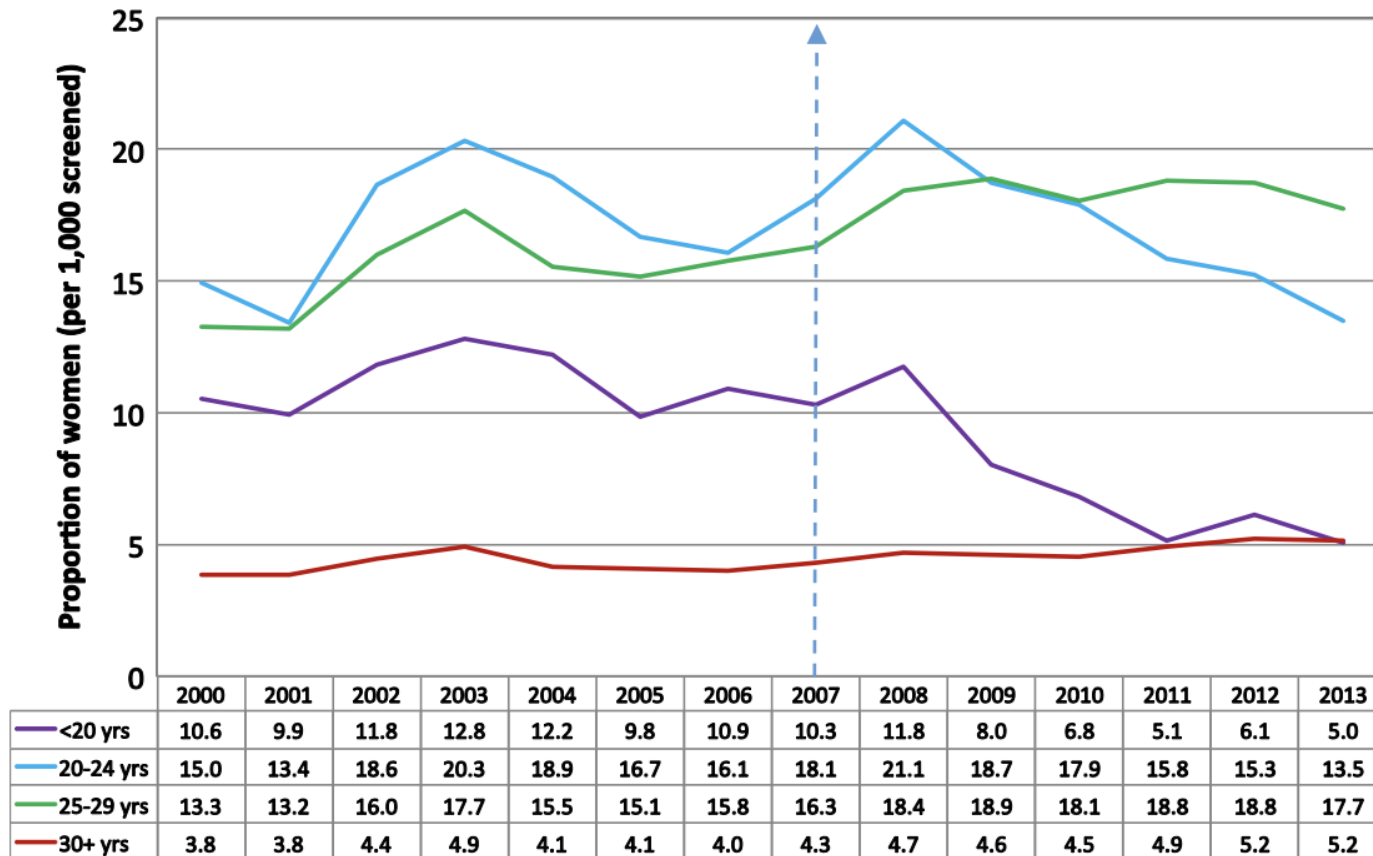


Fig. 1 Trends in high-grade cervical abnormalities (histologically confirmed) by age group, 2000–2013, Victorian Cervical Cytology Registry (Data as held on 20 May 2014. The National HPV Vaccination Program commenced in April 2007)

Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia

Julia M. L. Brotherton¹ • A. Marion Saville¹ • Cathryn L. May¹ • Genevieve Chappell¹ • Dorota M. Gertig¹

Effacité v9 HPV

- Etude 001 : RCT double aveugle pivotale :
 - 14,204 F. de 16-26 ans
 - suivi de 67 mois après dose 3
 - randomisation v4 HPV (n = 7,105) vs v9 HPV (n = 7,099)
- Population Per Protocole
 - HPV neg et Séro neg de J1 à M7
 - schéma respecté : M0 - M2 - M6
 - sorties d'étude : 96.5% et 96.4%

Efficacité Per Protocole :

résultats

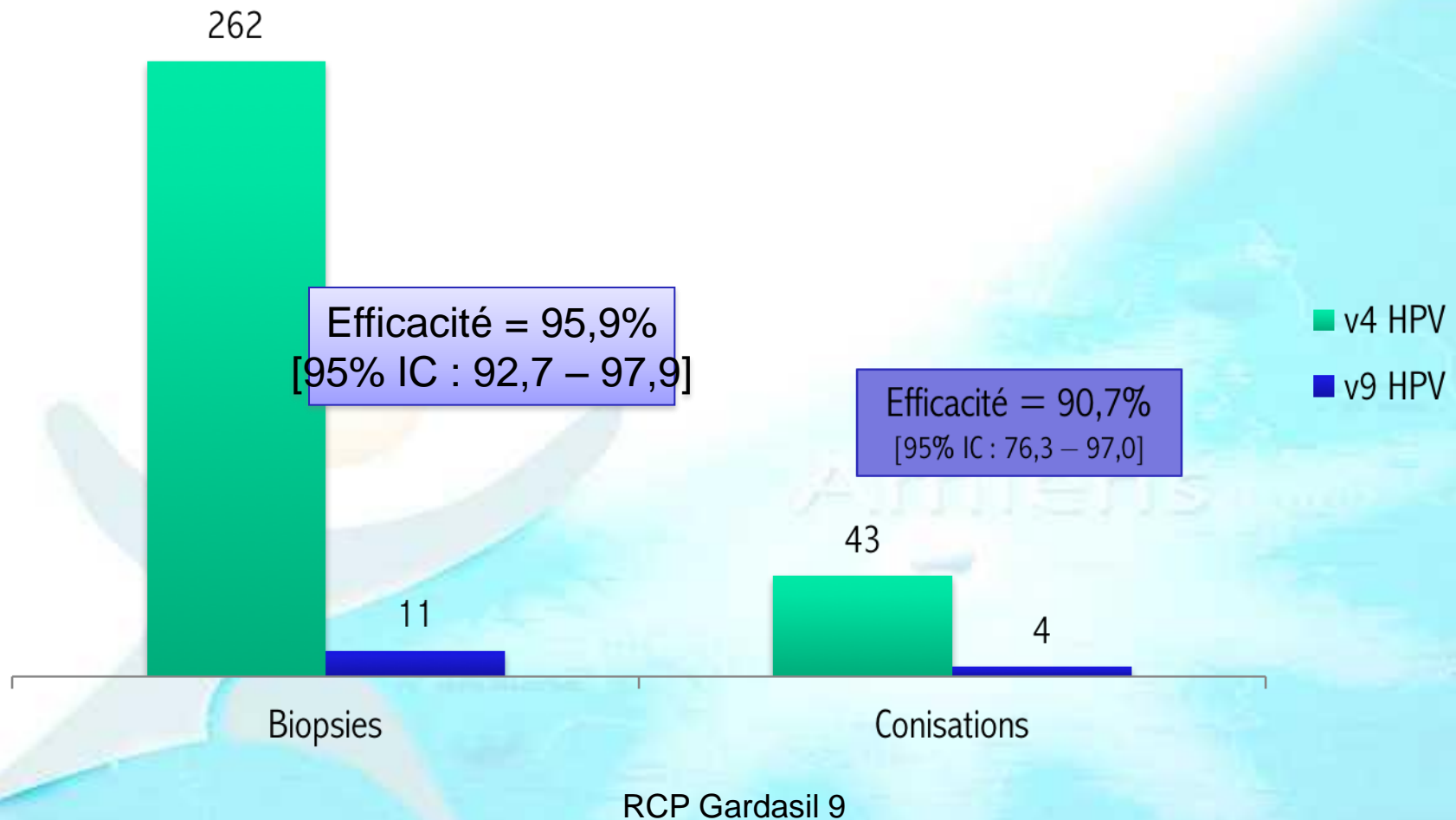
Dus à HPV [31 33 45 52 58]	v9 HPV n = 7,099	v4 HPV n = 7,105	Réduction Risque % [95% IC :]
Infection Persistante 12 mois +	21	544	96,3 [94,4 – 97,7]
Col Vagin Vulve			
Bas Grade	2	82	97,6 [91,7 – 99,6]
Haut Grade	1*	30	96,7 [80,9 – 99,8]
Col			
Bas Grade	1	69	98,6 [92,4 – 99,9]
Haut Grade	1*	27	96,3 [79,5 – 99,8]
Vulve et Vagin			
Condylomes	0	3	100 [- 71,6 - 100]
Bas Grade	1	12	91,7 [51,3 – 99,6]
Haut Grade	0	3	100 [- 71,5 - 100]

• : 1 CIN2 chez une patiente co-infectée à BL par HPV 56.

Effacité : résultats en mITT*

Dus à HPV [31 33 45 52 58]	v9 HPV n = 7,099	v4 HPV n = 7,105	Réduction Risque % [95% IC :]
Col Vagin Vulve Haut Grade			
Toutes	340	344	0,7 [-15,7 – 14,8]
HPV neg BL	26	46	42,5 [7,9 – 65,9]
HPV pos BL	314	298	- 4,8 [-23,3 – 10,8]
Réduction Lésions de Haut Grade entre HPV neg BL et HPV pos BL			19,0 [-1,6 – 35,3]
Col Haut Grade			
Toutes	325	326	-0,3 [-17,3 – 14,3]
HPV neg BL	26	44	39,7 [1,8 – 64,3]
HPV pos BL	299	282	-5,3 [-24,1 – 10,8]
Réduction Lésions de Haut Grade entre HPV neg BL et HPV pos BL			17,1 [-4,2 – 34,0]

Efficacité Per Protocole : gestes



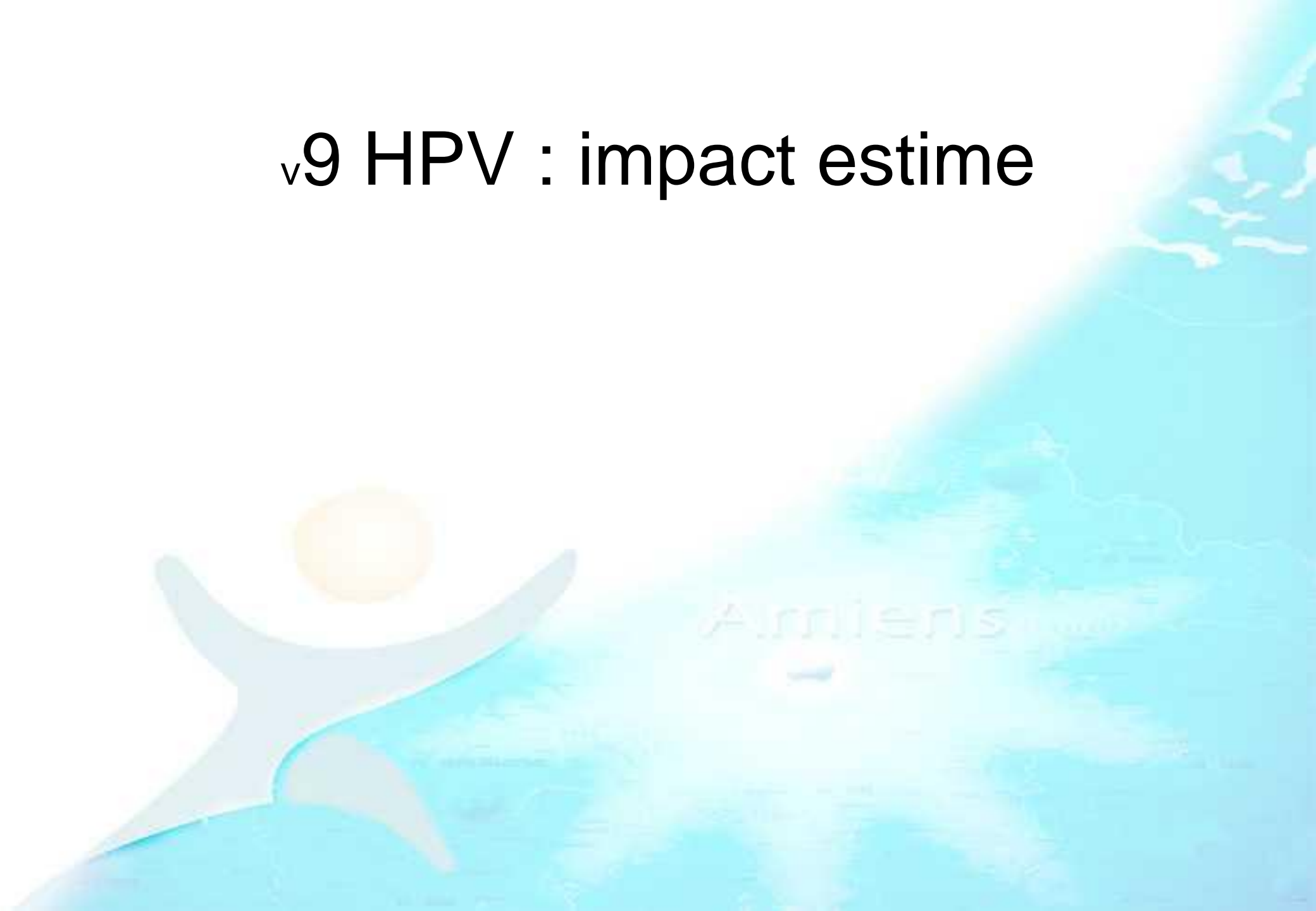
v9 HPV : efficacite & tolerance

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

Tolérance J1- J15 post vaccin: *v9 HPV* = *v4 HPV*

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)	

v9 HPV : impact estime

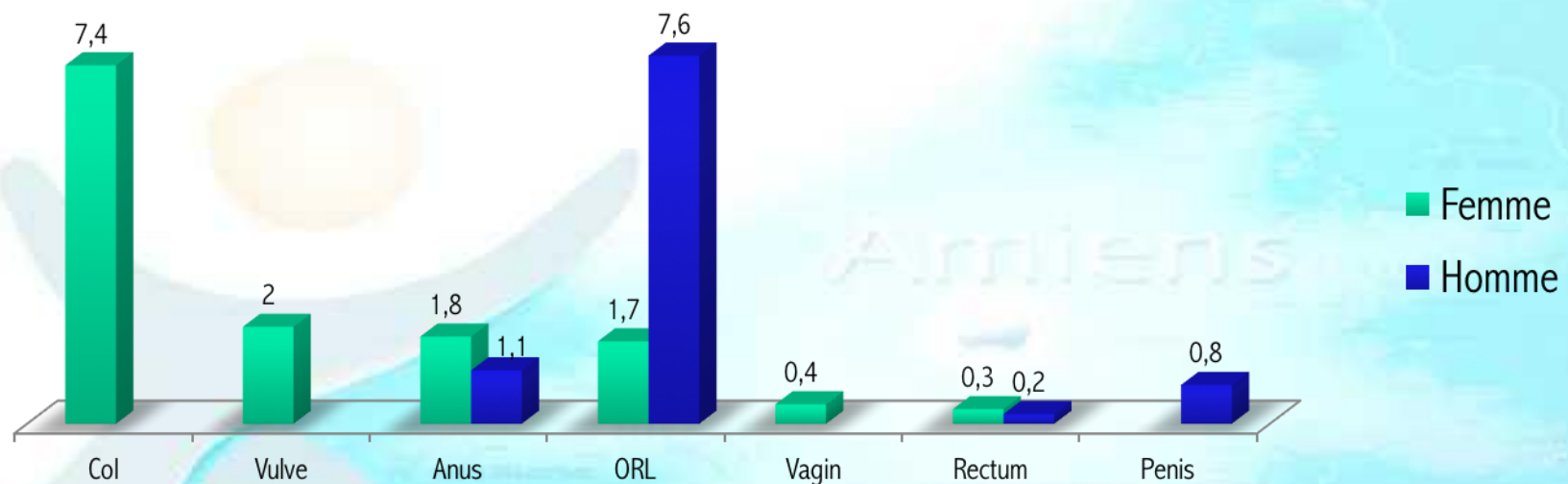


Cancers HPV-induits : SEER

2008-12

11,7 / 100,000 Sujets / an de K associés :

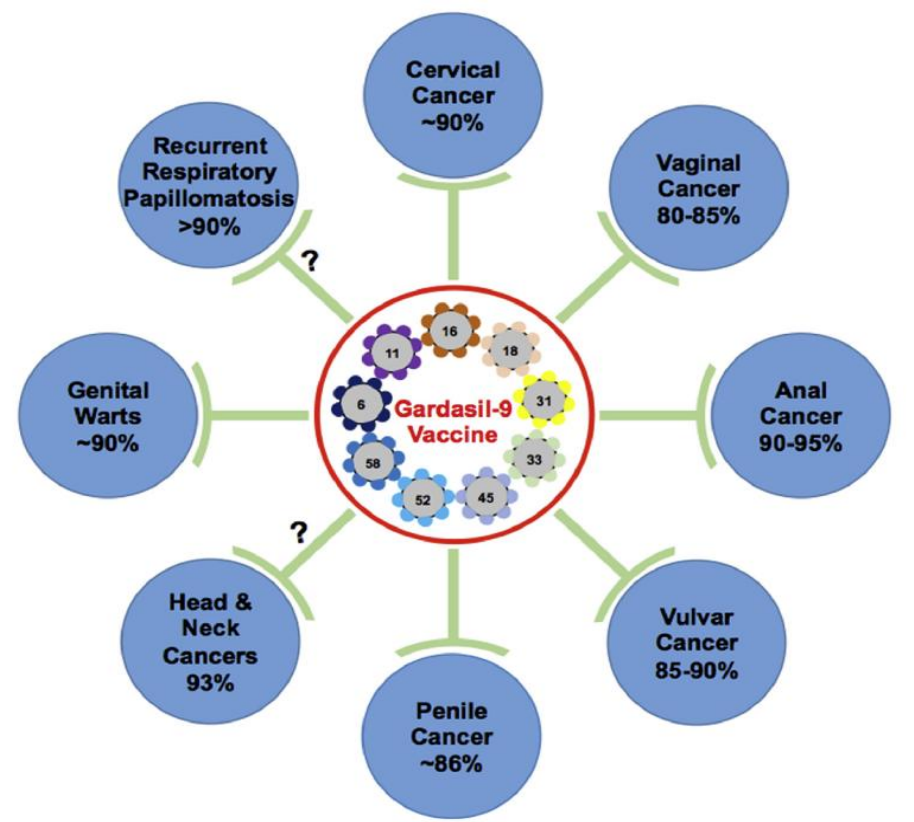
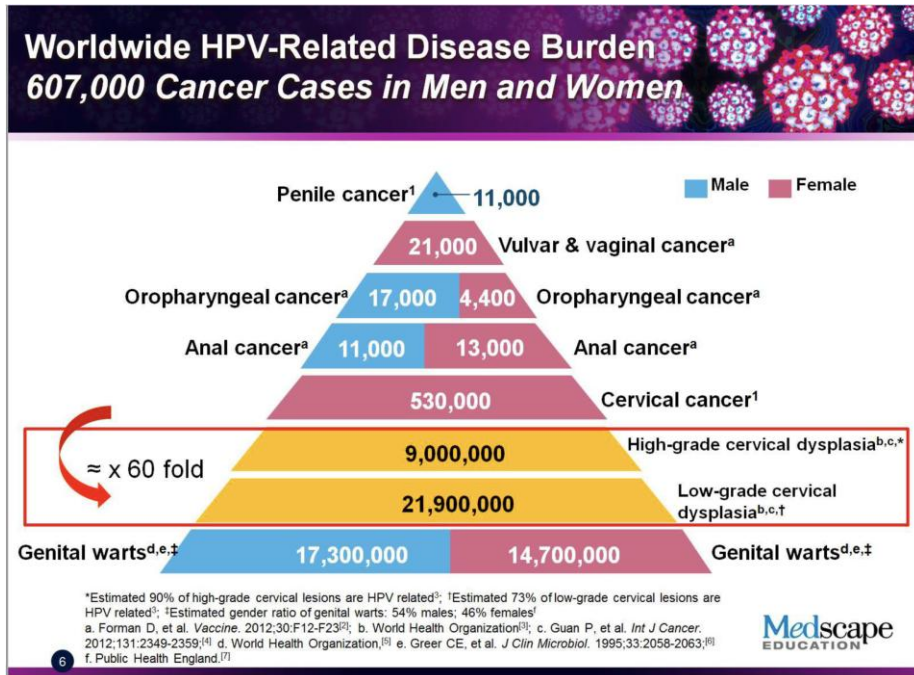
- FEMMES = 13,5 > Hommes = 9,7
- 70% dus à HPV 16 & 18










Pas de Prévention
l'aire

Viens LJ. MMWR 2016

Poids de HPV [6 11 16 18 31 33 45 52 58]



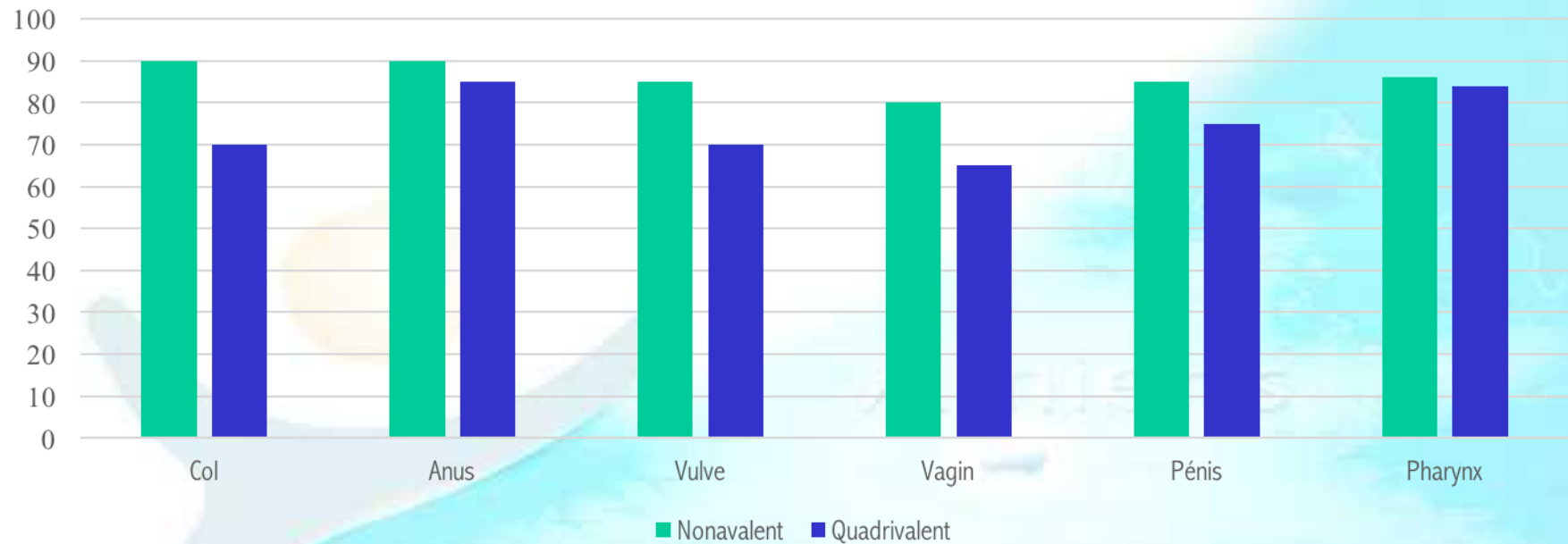
Vaccination Boys

							
R 11-12 ans CU 13-21	R 12-13 CU 14-15	R 9-13 CU ...26	R 9-12 CU 13-15	12-17	12	11-26	R : id girls =12
2011	2013	2013	2014	2013	2014		
		6 provinces			9 régions		

R: Routine
CU: Catch Up

PREVENTION DES K HPV induits

Titre du graphique



Government Funded HPV Immunization Programs: 83 (does not include GAVI Demos)

Female only program: 68 Countries; Gender-neutral: 15 countries

*G9 specific programs detailed on next slide

3

- North America**
 Canada**
 Mexico
 USA**

13

- Caribbean & Central America**
 Antigua** (2017)
 Aruba
 Belize
 Bahamas
 Barbados
 Bermuda** Cayman Islands
 Dominican Republic
 Honduras (GAVI grad)
 Panama**
 Puerto Rico**
 Trinidad & Tobago
 St Martin (COM – part of EU)

12

- South America**
 Argentina** (2017)
 Brazil** (2017)
 Bolivia (GAVI grad)
 Chile
 Colombia
 Ecuador
 French Guiana
 Guyana (GAVI grad)
- Paraguay**
 Peru
 Surinam
 Uruguay

12

- Middle East & Africa**
 Botswana
 Israel**
 Kazakhstan
 Kuwait
 Lesotho
 Libya
 Rwanda (GAVI)
 Seychelles
 South Africa
 UAE
 Uganda (GAVI)
 Uzbekistan (GAVI)

29

- Europe**
 Austria**
 Belgium
 Bulgaria
 Croatia**
 Cyprus
 Czech Republic
 Denmark
 Finland
 France
 Germany
 Greece
 Hungary
 Iceland
 Ireland*
 Italy (61% G9)**
 Latvia
 Liechtenstein**
 Lithuania
 Luxemburg
 Macedonia
 Netherlands
 Norway
 Portugal*
 Romania
 Slovenia
 Spain
 Sweden
 Switzerland**
 United Kingdom

- GAVI Demo Projects- Global (30)**
 Armenia, Bangladesh,
 Benin, Burkina Faso,
 Burundi, Cambodia
 Cameroon, Cote d'Ivoire,
 Ethiopia, Gambia, Georgia,
 Ghana, Indonesia, Kenya,
 Laos, Liberia, Madagascar,
 Malawi, Mali, Moldova,
 Mozambique, Nepal, Niger,
 Sao Tome, Senegal, Sierra Leone, Solomon Islands,
 Tanzania, Togo, Zimbabwe

14

- Asia Pacific**
 Australia**
 Brunei
 Hong Kong^
 Punjab, India^
 Indonesia^
 Japan
 Macau
 Malaysia
 New Zealand*

- Philippines**
 South Korea
 Sri Lanka (GAVI)
 Taiwan^
 Thailand

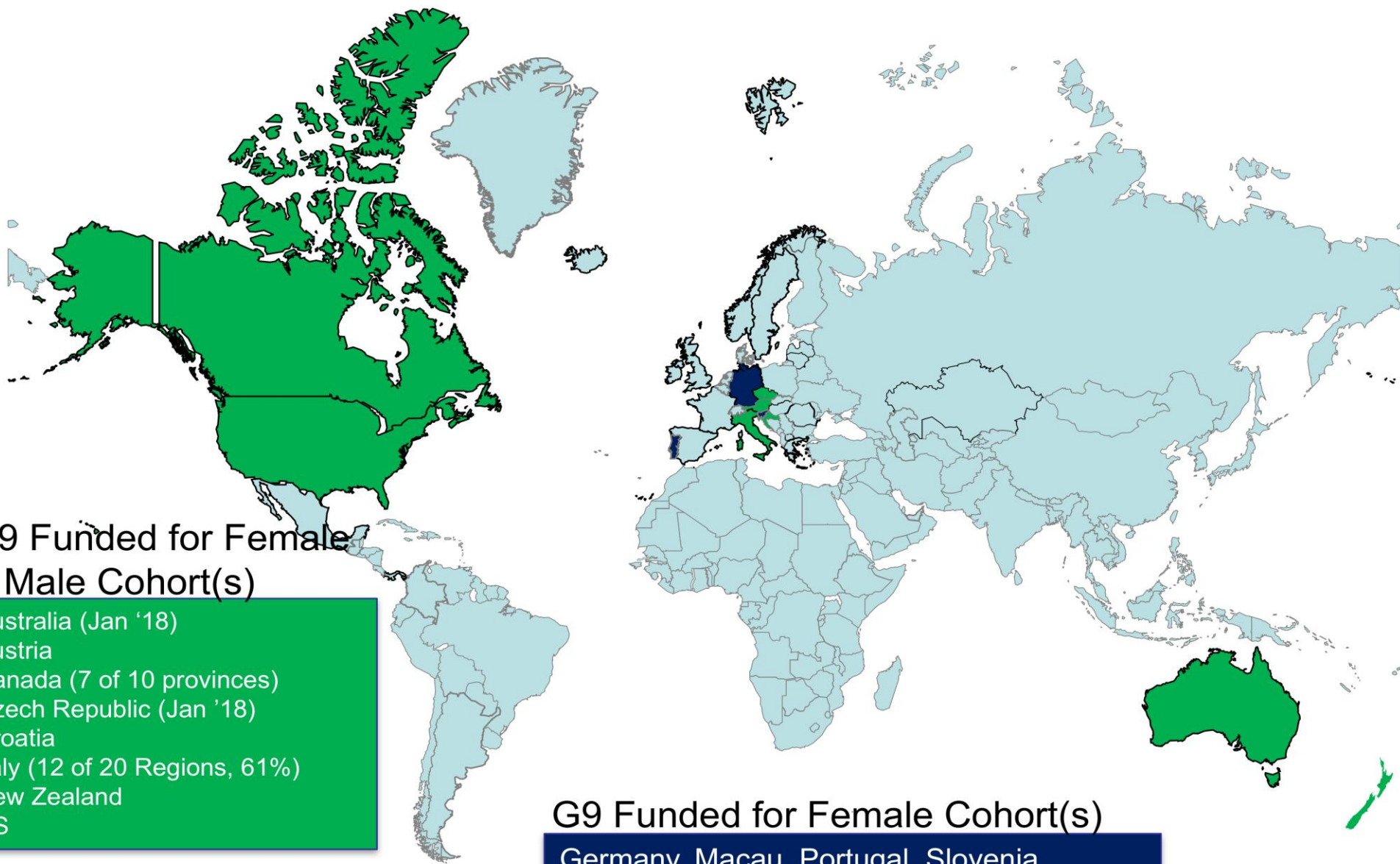


FUNDING: 4v/9vHPV Only 2vHPV Only Both vaccines
 *Male Recommendation **Male Reco & Funding ^sub-national (<50%)

Last update Aug 29, 2017

Government Funded Gardasil 9 Immunization Programs: 12

Gender-neutral: 8 countries; Female only program: 4 Countries



G9 Funded for Female & Male Cohort(s)

Australia (Jan '18)
Austria
Canada (7 of 10 provinces)
Czech Republic (Jan '18)
Croatia
Italy (12 of 20 Regions, 61%)
New Zealand
US

G9 Funded for Female Cohort(s)
Germany, Macau, Portugal, Slovenia

Dépistage après vaccination

- Thus, there are no data at this time that support changes in the age when screening is to be initiated or in the screening interval for US women who have been vaccinated. The same recommendation applies to the individual woman who reports having been vaccinated.

American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.

CA Cancer J Clin. 2012 May-Jun;62(3):147-72. doi: 10.3322/caac.21139. Epub 2012 Mar 14.

Saslow D and al.

- Current US guidelines for screening were inefficient in HPV-vaccinated women.

Dépistage après vaccination

	Age début	Fréquence	Mode
Di ou Quadrivalent	25 ou 30	5 ans	Pap ou HPV
Nonavalent	25 ou 30	10 ans	HPV

*Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus.
J Natl Cancer Inst. 2016 Oct 18;109(2) Kim JJ and al.*

CONCLUSION

- L'histoire de la vaccination contre les K liés à l'HPV a commencé en 2007
- 11 ans après un nouveau cap est franchi
- Il y a tout lieu de penser que d'ici 10 ans tout aura encore changé
- Et que l'éradication de l'HPV est du domaine du possible
- **MAIS IL FAUDRAIT PEUT-ETRE COMMENCER A VACCINER AVEC LES**