EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Le vaccin papillomavirus dirigé contre les génotypes 6, 11, 16, 18 (Gardasil®) est commercialisé en Europe pour la prévention des infections à papillomavirus, infections sexuellement transmissibles associées à la survenue de cancers du col utérin. Son évaluation a tout d'abord concerné des adolescentes et des femmes jusqu'à 26 ans. Un nouvel essai chez des femmes plus âgées a conduit à modifier le Résumé des caractéristiques du produit (lire aussi dans ce numéro page 11). Pour vous exercer à lire de manière critique certaines données d'évaluation des vaccins, l'équipe Prescrire vous propose de lire des extraits du compte rendu publié d'une analyse intermédiaire de cet essai puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.
Quelques connaissances sur les infections à papillomavirus humain (HPV) sont utiles pour interpréter cet essai et répondre aux questions posées. C'est pourquoi nous reproduisons, après les extraits du compte rendu de cet essai, un article paru dans *Prescrire*, consacré à l'épidémiologie et à l'histoire naturelle de ces infections.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial

Introduction

Studies of the natural history of human papillomavirus (HPV) infection and disease have shown that the peak incidence of HPV infection occurs in most populations within 5-10 years of first sexual experience (age 15-25 years). Women older than 25 years clearly remain at substantial risk for acquisition of HPV infections, although the extent to which infections occurring in mid-adult life are associated with subsequent risk of pre-cancer and cancer is unclear. In a cohort of 1600 women from Bogota, Colombia, the 5-year cumulative risk of cervical HPV infection of any type decreased from 42.5% in women aged 15-19 years to 22.0% in those aged 30-44 years, showing a reduced, but not insignificant risk in the older cohort. A second peak in HPV DNA prevalence has been recorded in women in the fourth and fifth decades of life. Whether this second peak is due to reactivation of latent infections, a cohort effect, or new HPV infections is not clear; however, the cohort study from Colombia lends support to the possibility of new HPV infections. The curve of incident HPV infections in these women showed a first peak in those younger than 25 years and a second peak after menopause.

Changes in sexual behaviour during the past 30 years, characterised by rising age at first marriage and an increase in divorce rates, have led to more widespread

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Sécurité, immunogénicité et efficacité d'un vaccin papillomavirus humains quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant chez les femmes âgées de 24 à 45 ans : un essai randomisé en double aveugle

Introduction

Les études concernant l'histoire naturelle des infections et des lésions à papillomavirus humains (HPV) ont montré que le pic d'incidence des infections à HPV survient dans la plupart des populations entre 5 et 10 ans après la première expérience sexuelle (à l'âge de 15 à 25 ans). Les femmes âgées de plus de 25 ans gardent clairement un risque important de contracter des infections à HPV, quoique le lien entre les infections survenant au milieu de la vie et un risque ultérieur de précancer ou de cancer demeure incertain. Dans une cohorte de 1 600 femmes de Bogota, en Colombie, le risque cumulé à 5 ans d'infection cervicale à HPV de tout sérotype a diminué de 42,5 % chez les femmes âgées de 15 à 19 ans à 22 % chez celles âgées de 30 à 44 ans, soit un risque réduit mais non négligeable dans la cohorte la plus âgée. Un second pic de prévalence de l'ADN des HPV a été observé dans les quatrième et cinquième décennies de la vie des femmes. On ne sait pas avec certitude si ce second pic est lié à la réactivation d'infections latentes, à un effet de cohorte ou à de nouvelles infections à HPV ; cependant l'étude de la cohorte de Colombie est en faveur de nouvelles infections à HPV. La courbe des nouvelles infections à HPV chez ces femmes a montré un premier pic chez celles âgées de moins de 25 ans et un second pic après la ménopause.
Les changements de comportement sexuel au cours des 30 dernières années, caractérisés par une augmentation de l'âge au premier mariage et une aug-

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

premarital sexual intercourse and acquisition of new sexual partners around middle age, respectively. Published work suggests that in the USA, nearly 40% of men and women have married and divorced by 55 years of age, and that more than 25% of these people have remarried at least once. As the potential for HPV infection and disease exists in women in their third, fourth, and fifth decades of life, these women could benefit from prophylactic HPV vaccination.

Recent phase III trials (FUTURE I and II) undertaken in about 15000 women aged 16-26 years from North America, Latin America, Asia, and Europe have shown that a prophylactic quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle (VLP) vaccine adjuvanted with amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate to be highly effective in prevention of cervical, vulvar, or vaginal intraepithelial neoplasia related to HPV 6, 11, 16, or 18, as well as adenocarcinoma in situ in women who were naive to the respective HPV types at enrolment. A high efficacy against genital warts related to HPV 6 and 11 was also seen. Data from these trials indicated that women who were naive to all four vaccine HPV types (negative by both serological and DNA testing) before vaccination derive full benefit (ie, protection from disease caused by all four vaccine HPV types), whereas women who are infected with one or more vaccine HPV types before vaccination will derive partial benefit (ie, protection from the types that the participants were not infected with at time of vaccination).

We undertook a phase III trial to assess the efficacy, safety, and immunogenicity of the prophylactic quadrivalent HPV vaccine in women aged 24-45 years.

Methods

Study design and participants

Between June, 18, 2004, and April 30, 2005, 3819 women between the ages of 24 years and 45 years were enrolled from 38 international study sites into an ongoing randomised, placebo-controlled, double-blind safety, immunogenicity, and efficacy study. Participants were enrolled from community health centres, academic health centres, and primary health-care providers in Colombia, France, Germany, Philippines, Spain, Thailand, and the USA. For all women enrolled, the duration of the study will be roughly 4 years. The present report represents a mean follow-up time of 2.2 years.

(…)

mentation du taux de divorces, ont conduit d'une part à des rapports sexuels préconjugaux plus largement répandus et d'autre part à la rencontre de nouveaux partenaires sexuels vers le milieu de la vie. Une étude publiée suggère qu'aux États-Unis d'Amérique, près de 40 % des hommes et des femmes se sont mariés et ont divorcé avant 55 ans, et que plus de 25 % de ces personnes se sont remariées au moins une fois. Comme un risque d'infection et de lésion à HPV existe chez les femmes durant la troisième, quatrième et cinquième, décennie de leur vie, ces femmes pourraient bénéficier d'une vaccination préventive contre le HPV.

Des essais de phase III récents (FUTURE I et II), réalisés chez environ 15 000 femmes âgées de 16 à 26 ans originaires d'Amérique du Nord, d'Amérique latine, d'Asie et d'Europe, ont montré qu'un vaccin préventif HPV quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18) à base de pseudo particules virales de type L1 (VLP) et ayant comme adjuvant du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe est très efficace pour la prévention des néoplasmes intraépithéliaux cervicaux, vulvaires ou vaginaux liés aux HPV 6, 11, 16 ou 18, ainsi que des adénocarcinomes in situ chez les femmes qui étaient naïves vis-à-vis de ces types de HPV lors de l'inclusion dans l'essai. Il a aussi été observé une efficacité élevée contre les condylomes génitaux liés aux HPV 6 et 11. Les résultats de ces essais ont indiqué que les femmes qui étaient naïves vis-à-vis de l'ensemble des 4 types de HPV vaccinaux (négatives à la fois pour les tests sérologiques et la recherche de l'ADN) avant la vaccination bénéficient pleinement (c'est-à-dire ont une protection pour les maladies causées par l'ensemble des 4 sérotypes du HPV) de la vaccination, alors que les femmes qui sont infectées par un ou plusieurs des types de HPV vaccinaux en tireront un bénéfice partiel (c'est-à-dire une protection vis-à-vis des types par lesquels elles ne sont pas infectées lors de la vaccination).

Nous avons entrepris un essai de phase III pour évaluer l'efficacité, les effets indésirables et l'immunogénicité du vaccin HPV tétravalent préventif chez les femmes âgées de 24 à 45 ans.

Méthodologie

Plan de l'essai et participantes

Entre le 18 juin 2004 et le 30 avril 2005, 3 819 femmes âgées de 24 ans à 45 ans ont été recrutées à partir de 38 sites d'étude internationaux dans un essai d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité, randomisé en double aveugle, qui est encore en cours. Les participantes ont été recrutées dans des centres de santé locaux, des centres de santé universitaires et dans des consultations de premier recours en Colombie, France, Allemagne, Philippines, Espagne, Thaïlande et États-Unis d'Amérique. Pour chaque femme recrutée, la durée de l'essai sera d'environ 4 ans. Ce compte rendu correspond à une durée moyenne de suivi de 2,2 ans.

(…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Procedures

Participants were stratified into two age groups (≤34 years and ≥35 years) and randomly assigned in an approximate 1:1 ratio to receive either (…) quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) (…) or visually indistinguishable aluminium-containing placebo at day 1, and months 2 and 6. Details of the composition and production of the quadrivalent HPV vaccine have been published previously.

A computer-generated allocation schedule was generated by the sponsor's Clinical Biostatistics department. After informed consent had been obtained and determination that all entry criteria were met, eligible women were randomly assigned to a vaccination group, stratified in roughly equal proportions between the two age groups within each study centre, by an interactive voice response system. All study site investigators and personnel, study participants, monitors, and central laboratory personnel were blinded to treatment allocation throughout the study; the treatment allocation was revealed to the study researchers after data collection and analyses were complete at end of study (last patient visit was completed in April, 2009).

The coprimary efficacy endpoints were the combined incidence of infection of at least 6 months' duration and cervical and external genital disease (including cervical, vulvar, or vaginal intraepithelial neoplasia; adenorcarcinoma in situ; cervical, vulvar, or vaginal cancer, and genital warts) related to HPV 6, 11, 16, or 18; and to HPV 16 or 18 alone. The secondary efficacy endpoint was the combined incidence of infection related to HPV 6 or HPV 11 of 6 months' or more duration and cervical and external genital disease. (…)

Infection of 6 months' or more duration was defined as detection of the same HPV type in cervicovaginal or anogenital swabs at two or more consecutive visits spaced at least 6 months apart (1 month visit windows); or presence of cervical or genital disease associated with the relevant type with type-specific HPV DNA detected in cervicovaginal or anogenital swabs at the visit directly before or after the biopsy sample was taken. Disease was defined as a tissue sample diagnosed as cervival, vulvar, or vaginal intraepithelial neoplasia; adenocarcinoma in situ; genital warts; or cervical, vulvar, or vaginal cancer with type-specific HPV DNA detected as described previously.

(…)

Statistical analysis

Primary tests or efficacy hypotheses were based on HPV type-specific per-protocol efficacy (PPE) analyses. To be eligible for this population, women must have

Procédure

Les participantes ont été stratifiées en 2 groupes d'âge (≤34 ans et ≥35 ans) et réparties au hasard, dans un rapport de 1 : 1 environ, pour recevoir, au premier jour et à 2 et 6 mois, soit (…) le vaccin quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) (…) soit un placebo non distinguable à l'œil, renfermant de l'aluminium. La composition détaillée du vaccin quadrivalent et son mode de production ont été publiés antérieurement.

Une table d'allocation générée par ordinateur a été réalisée par le service de biostatistiques cliniques du promoteur. Après que le consentement éclairé ait été obtenu et que tous les critères d'inclusion aient été validés, les femmes éligibles ont été assignées par tirage au sort à un groupe vaccinal, stratifié dans des proportions à peu près égales entre les 2 groupes d'âges au sein de chaque centre, grâce à un système interactif de réponse vocale. Tous les investigateurs et les personnels des sites de l'essai, les participants à l'essai, les contrôleurs et le personnel du laboratoire central ignoraient le traitement attribué durant l'essai ; le traitement attribué a été révélé aux chercheurs de l'essai après que le recueil des données et leur analyse ont été terminés en fin d'essai (la dernière visite de patiente a eu lieu en avril 2009).

Les critères primaires d'évaluation ont été l'incidence combinée des infections ayant duré au moins 6 mois et des lésions cervicales ou génitales externes (y compris les néoplasmes intraépithéliaux cervicaux, vulvaires ou vaginaux ; les adénocarcinomes in situ ; les cancers cervicaux, vulvaires ou vaginaux et les condylomes génitaux) liés aux HPV 6, 11, 16 ou 18 ; et ceux liés aux HPV 16 ou 18 seulement. Le critère secondaire d'efficacité a été l'incidence combinée des infections liées aux HPV 6 ou HPV 11 d'une durée d'au moins 6 mois et des lésions cervicales ou génitales externes. (…)

L'infection d'une durée de 6 mois ou plus a été définie comme la détection du même type HPV dans un prélèvement cervicovaginal ou anogénital par écouvillon lors d'au moins 2 examens consécutifs espacés d'au moins 6 mois (fenêtre de 1 mois pour chaque consultation) ; ou comme la présence de lésions cervicales ou génitales associées à un ADN spécifique d'un type de HPV détecté dans un prélèvement cervicogénital ou anogénital à la visite juste avant ou après la réalisation de la biopsie. Une lésion a été définie comme un diagnostic, sur un prélèvement tissulaire, de néoplasme intraépithélial cervical, vulvaire ou vaginal ; d'adénocarcinome in situ ; de condylome génital, ou de cancer cervical, vulvaire ou vaginal avec un ADN spécifique d'un type de HPV détecté comme il a été décrit précédemment.

(…)

Analyse statistique

L'analyse primaire d'efficacité a été fondée sur les analyses per protocole d'efficacité (PPE), spécifiques à chaque type de HPV. Pour être admissibles dans cette

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

been seronegative to the relevant HPV type at day 1 and PCR negative to that type in cervicovaginal swabs or biopsy samples, or both, from day 1 until month 7. Additionally, to be included in the PPE assessment, participants must have received all three vaccinations within 1 year, and have one or more follow-up visits after month 7. Protocol violators were not included. Cases were counted starting at month 7. The statistical criterion for study success required that the lower bound of the confidence interval for vaccine efficacy excluded 0% for each of the primary and secondary efficacy analysis. Analyses were also undertaken in two supportive populations: a population naive to the relevant type (NRT) and an intention-to-treat (ITT) population. The NRT population was a modified PPE population that included women who were naive to a vaccine HPV type at day 1, received at least one dose of vaccine or placebo, and had one or more follow-up visits after day 1. Cases were counted starting at day 1. The ITT population included all women who received at least one dose of vaccine or placebo and had one or more follow-up visits after day 1. Both protocol violators and those with pre-existing HPV infections were included in intention-to-treat analyses. Cases were counted starting at day 1.
(…)

Results
(…) Vaccine effectiveness in the prevention of vaccine-type-related disease alone (cervical intraepithelial neoplasia and external genital lesions) in the NRT and ITT populations was 82.0% (47.0-95.5) and 29.7% (-11.4 to 56.1), respectively (NRT population: four vaccine and 22 placebo cases; ITT population; 34 vaccine and 48 placebo cases).
(…)

Discussion
(…) We also detected high efficacy in the PPE population when an analysis of vaccine-type-related disease alone (cervical intraepithelial neoplasia and external genital lesions) was done. However, most of the cervical HPV-related disease was diagnosed as CIN 1, which is considered a morphological manifestation of productive HPV infection. (…)

Our study has several limitations. First, the amount of disease that will be prevented by vaccinating women between the ages of 25 years and 45 years outside of a clinical trial is unknown. HPV infections that occur in women of this age could lead to high-grade lesions and cancer at different rates than might infections that occur shortly after first sexual experience. Second,

population, les femmes devaient être séronégatives pour le type de HPV concerné à J1 et PCR négatives pour ce type dans les frottis cervicovaginaux ou les fragments de biopsie, ou les deux, du 1er jour au 7e mois. De plus, pour être incluses dans l'analyse PPE, les participantes devaient avoir reçu les 3 vaccinations en moins d'un an et avoir eu au moins une visite de suivi après le 7e mois. Les participantes n'ayant pas respecté le protocole n'ont pas été incluses. Les cas ont été comptés à partir du 7e mois. Le critère statistique pour le succès de l'essai requérait que la limite inférieure de l'intervalle de confiance pour l'efficacité du vaccin exclue 0 % pour chacune des analyses primaire et secondaire d'efficacité. Des analyses ont aussi été effectuées dans deux autres populations : une population "naïve" pour un type de HPV considéré (NRT) et une population en intention de traiter (ITT). La population NRT a été une population PPE modifiée pour inclure des femmes qui étaient "naïves" pour un HPV de type vaccinal au 1e jour, avaient reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et avaient eu au moins 1 visite de suivi après le 1er jour. Les cas étaient recensés à partir du 1er jour. La population ITT a inclus toutes les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ayant eu au moins une visite de suivi après le 1er jour. Les participantes n'ayant pas respecté le protocole et celles ayant des infections à HPV préexistantes ont été incluses dans l'analyse en intention de traiter. Les cas ont été recensés à partir du 1er jour.
(…)

Résultats
(…) L'efficacité du vaccin en prévention des lésions liées à un HPV de type vaccinal (néoplasmes cervicaux intraépithéliaux et lésions génitales externes) dans les populations NRT et ITT a été de 82,0 % (47,0 - 95,5) et 29,7 % (- 11,4 à 56,1) respectivement (population NRT : 4 cas sous vaccin et 22 cas sous placebo ; population ITT : 34 cas sous vaccin et 48 cas sous placebo).
(…)

Discussion
(…) Nous avons aussi mis en évidence une grande efficacité dans la population PPE quand une analyse a été limitée aux lésions liées aux types vaccinaux (néoplasmes cervicaux intraépithéliaux et lésions génitales externes). Cependant la plupart des lésions cervicales liées au HPV ont été diagnostiquées à un stade CIN1, qui est considéré comme une manifestation morphologique d'une infection HPV productive. (…) Notre essai a plusieurs limites. Premièrement, le nombre de lésions qui seront prévenues en vaccinant les femmes entre les âges de 25 ans et 45 ans en dehors d'un essai clinique est inconnu. Les infections HPV qui surviennent chez les femmes de cet âge pourraient conduire à des lésions de haut grade et à des cancers dans des proportions différentes des infections surve-

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Table 3 [extraits]**: Efficacy against the combined incidence of vaccine-type-related infections of at least 6 months' duration, cervical intraepithelial neoplasia, and external genital lesions**

	Vaccine (n = 1910)			Placebo (n = 1907)			Efficacy (95% CI)	p value
	N	Cases	Rate	N	Cases	Rate		
Per protocol population								
HPV 6/11/16/18-related	1615	4	0.1	1607	23	0.9	90.5% (73.7 to 97.5)	<0.0001
HPV 16/18-related	1601	4	0.1	1579	23	0.9	83.1% (50.6 to 95.8)	0.0001
Naïve to the relevant type population								
HPV 6/11/16/18-related	1841	20	0.5	1833	77	2.0	74.6% (58.1 to 85.3)	
HPV 16/18-related	1823	14	0.4	1803	48	1.2	71.6% (47.6 to 85.5)	
Intention-to-treat population								
HPV 6/11/16/18-related	1886	108	2.7	1883	154	3.9	30.9% (11.1 to 46.5)	
HPV 16/18-related	1886	90	2.2	1883	115	2.9	22.6% (-2.9 to 41.9)	

Tableau 3 [extraits]**: Efficacité vis-à-vis de l'incidence combinée des infections d'une durée d'au moins 6 mois, des néoplasmes cervicaux intraépithéliaux et des lésions génitales externes liés aux types vaccinaux**

	Vaccin (n = 1 910)			Placebo (n = 1 907)			Efficacité (IC 95 %)	Valeur de p
	N	Cas	Taux	N	Cas	Taux		
Population per protocole								
Liées à HPV 6/11/16/18	1 615	4	0,1	1 607	23	0,9	90,5 % (73,7 to 97,5)	<0,0001
Liées à HPV 16/18	1 601	4	0,1	1 579	23	0,9	83,1% (50,6 to 95,8)	0,0001
Population "naïve" pour les types vaccinaux								
Liées à HPV 6/11/16/18	1 841	20	0,5	1 833	77	2,0	74,6 % (58,1 to 85,3)	
Liées à HPV 16/18	1 823	14	0,4	1 803	48	1,2	71,6 % (47,6 to 85,5)	
Population en intention de traiter								
Liées à HPV 6/11/16/18	1 886	108	2,7	1 883	154	3,9	30,9 % (11,1 to 46,5)	
Liées à HPV 16/18	1 886	90	2,2	1 883	115	2,9	22,6 % (-2,9 to 41,9)	

because only 50-70% of HPV infections result in detectable anti-HPV responses, the baseline serology test could have underestimated previous exposure to HPV 6, 11, 16 or 18 in the current study population.
(…)

Our results are generalisable to women aged 24-45 years in the general population who have had no (recent) cervical disease and no previous history of external genital disease. Generalisability in this population is supported by the standard screening and management procedures that were used, and by the fact that the number of lifetime sexual partners was not an inclusion or exclusion criterion. »

1- Munoz N et coll. "Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years : a randomised, double-blind trial" *Lancet* 2009 ; **373** : 1949-1957.

nant peu après une première expérience sexuelle. Deuxièmement, parce que seulement 50 % à 70 % des infections à HPV conduisent à des réponses anti-HPV décelables, la sérologie initiale pourrait avoir sous-estimé une exposition précédente aux HPV 6, 11,16 ou 18 dans la population de l'essai.
(…)
Nos résultats sont généralisables aux femmes âgées de 24 à 45 ans dans la population générale qui n'ont pas eu de lésion cervicale (récente) et qui n'ont pas d'antécédent de lésion génitale externe. L'utilisation de procédures standards de dépistage et de prise en charge et le fait que le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie n'était pas un critère d'inclusion ni d'exclusion sont des arguments pour penser que ces résultats sont généralisables à cette population. »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Histoire naturelle des cancers du col de l'utérus

● **Les cancers du col de l'utérus sont principalement dus à une infection chronique par certains papillomavirus humains à potentiel cancérogène élevé, transmis par contact sexuel.**

● **L'infection provoque, dans certains contextes défavorables, l'apparition de lésions précancéreuses, détectables par l'analyse d'un prélèvement de cellules du col de l'utérus.**

● **L'évolution vers un cancer invasif du col de l'utérus est lente et rare. Lorsque le cancer est encore localisé au moment du diagnostic, le pronostic après traitement est le plus souvent favorable.**

Le cancer invasif du col de l'utérus est un cancer épidermoïde dans 80 % des cas (1). Dans la plupart des autres cas, il s'agit d'adénocarcinomes.

Certains HPV en cause. Les cancers, épidermoïdes et adénocarcinomes du col de l'utérus, sont dus à une infection chronique du col par certains papillomavirus humains (HPV) à potentiel cancérogène élevé (1,2).

Les infections par ces HPV sont transmises par voie sexuelle. Elles provoquent chez certaines femmes des lésions intraépithéliales, à type de dysplasie (2).

En France, au début des années 2000, une infection par un HPV à potentiel cancérogène élevé a été détectée chez 18 % à 25 % des femmes âgées de 20 ans à 30 ans (3).

Une étude de génotypage des HPV dans des prélèvements effectués en France à partir de 2006 a identifié une infection par au moins un génotype de HPV dans plus de 90 % des échantillons provenant de femmes ayant soit un condylome acuminé génital, soit une lésion intraépithéliale au frottis, soit une dysplasie modérée ou sévère, soit un cancer (400 à 500 échantillons par groupe) (**a**) (4). Parmi les génotypes cancérogènes, le plus fréquent a été le HPV-16, retrouvé chez 73 % des patientes ayant un cancer, 62 % en cas de lésion intraépithéliale de haut grade, 21 % en cas de lésion de bas grade et 9 % en cas de condylome. Par ordre de fréquence, venaient ensuite les HPV-18 et HPV-31 (**b**).

Persistance de l'infection et cancérisation sont rares. Cependant, l'évolution d'une infection par un HPV vers un cancer est rare : moins de 0,3 % des infections (3). L'infection est le plus souvent transitoire, durant de 8 mois à 18 mois, notamment chez les femmes jeunes (2,5,6). Rarement, l'infection provoque l'apparition d'une lésion précancéreuse, qui semble favorisée par la persistance de l'infection durant plusieurs années (5).

Beaucoup de régressions, quelques aggravations lentes des lésions. Peu de lésions intraépithéliales évoluent vers un cancer. Lorsque c'est le cas, l'évolution vers un cancer invasif est le plus souvent lente, de l'ordre de plusieurs années voire de dizaines d'années (2,7).

Seulement environ 10 % des lésions intraépithéliales de bas grade évoluent vers un grade plus élevé, et environ 1 % vers un cancer invasif (3,8). Une régression est observée dans environ 55 % des cas (9).

Environ 20 % des lésions intraépithéliales de haut grade ou dysplasies modérées évoluent vers un grade plus élevé, et 5 % vers un cancer épidermoïde invasif ; mais 45 % régressent (8).

Les dysplasies sévères (CIN 3), qui ne peuvent être distinguées d'un carcinome in situ, évoluent dans environ 12 % des cas vers un cancer invasif ; mais environ 30 % régressent (8).

Évolution lente des adénocarcinomes. L'évolution d'une dysplasie glandulaire vers un adénocarcinome est mal établie (9). L'évolution semble au moins aussi lente que pour les cancers épidermoïdes. Dans une étude de 5 845 adénocarcinomes, l'âge moyen de diagnostic d'un adénocarcinome localisé (alias adénocarcinome in situ) a été d'environ 39 ans, et l'âge moyen de diagnostic d'un adénocarcinome invasif d'environ 52 ans (9).

Évolution maligne favorisée par l'immunodépression, notamment par le HIV. L'immunodépression favorise la persistance des HPV et les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Chez les femmes infectées par le HIV, on observe une forte prévalence de lésions intraépithéliales cervicales, le plus souvent de grade élevé, même avec un nombre correct de lymphocytes CD4+ (3).

D'autres facteurs de transformation maligne ont été mis en évidence : notamment le tabagisme, diverses causes d'inflammation du col (cervicites) (3).

Pronostic lié au stade. Le pronostic des cancers invasifs du col de l'utérus est fortement dépendant du stade de découverte. Lorsque le cancer est localisé (stade I), la survie après traitement à 5 ans est environ de 85 %. Elle est d'environ 60 % lorsque le cancer s'étend peu au-delà de l'utérus (stade II), mais de 7 % seulement s'il est très étendu ou métastasé (stade IV) (1).

©Prescrire

a- Pour les classifications des anomalies cellulaires, lire en encadré page 196.

b- Les HPV-18 et HPV-31 sont les génotypes de HPV à fort potentiel cancérogène les plus fréquents après le HPV-16. Un HPV-18 a été détecté chez 19 % des patientes ayant un cancer, 4 % en cas de lésion de haut grade, 8 % des en cas de lésion de bas grade et 3 % en cas de condylome. Un HPV-31 a été retrouvé chez 7 % des patientes ayant un cancer, 15 % en cas de lésion de haut grade, 7 % en cas de lésion de bas grade et 3 % en cas de condylome. Dans les prélèvements sur condylome acuminé génital, les génotypes de HPV les plus fréquents, à faible potentiel cancérogène, ont été : HPV-6 dans 69 % des échantillons et HPV-11 dans 16 %. Ces deux génotypes ont été détectés, respectivement, dans 1 % à 7 % et 0 % à 1 % des échantillons des autres groupes (réf. 4).

1- Prescrire Rédaction "Traitement des cancers invasifs du col utérin : chirurgie, et radio- voire chimiothérapie parfois" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (296) : 446-450.
2- National Cancer Institute "Cervical Cancer screening (PDQ®). Health professional version" National Cancer Institute, 8 décembre 2009 : 12 pages.
3- Prescrire Rédaction "Les papillomavirus humains. Beaucoup de troubles bénins, quelques cancers" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 112-117.
4- Jacquard AC et coll. "Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études Edith" *BEH* 2009 ; (29) : 313-317.
5- Provencher DM et Murphy KJ "The role of HPV testing" *JOGC* 2007 ; **29** (8 suppl. 3) : 15-21.
6- American College of Obstetricians and Gynecologists "Cervical Cytology Screening" *ACOG Practice Bulletin* 2009 ; (109) : 12 pages.
7- Institut national du cancer "État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France" septembre 2007 : 65 pages.
8- Duport N "Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Actualisation 2008" Institut de veille sanitaire ; 30 pages.
9- Tranbaloc P "Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin" *Gynécol Obstét Fertil* 2008 ; **36** : 650-655.

Tiré de *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (317) : 195.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Questions

Question n° 1

Quel est l'objectif de cet essai ?

Question n° 2

Selon les données qui étaient disponibles début 2010, parmi les 4 génotypes des papillomavirus humains (HPV) inclus dans le vaccin quadrivalent, lesquels ont le plus fort potentiel cancérogène ? Tous les génotypes des HPV impliqués dans des cancers du col utérin sont-ils inclus dans ce vaccin ?

Question n° 3

Quelle méthode de randomisation a été utilisée ? Vous paraît-elle satisfaisante ?

Question n° 4

Quels sont les principaux facteurs qui peuvent expliquer la différence d'efficacité constatée entre les populations dites "per protocole" et "en intention de traiter" ?

Question n° 5

L'analyse statistique a porté sur 3 populations différentes. Quelle est celle qui vous paraît la plus intéressante pour une éventuelle application dans la pratique quotidienne ?

Question n° 6

Les résultats présentés sur les lésions du col permettent-ils d'estimer l'efficacité de ce vaccin en termes de prévention des cancers du col ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'objectif de cet essai est d'évaluer les effets indésirables, l'immunogénicité et l'efficacité d'un vaccin papillomavirus quadrivalent chez des femmes âgées de 24 ans à 45 ans, en termes de prévention des infections durables et des lésions liées aux génotypes 6, 11, 16, et 18 des papillomavirus humains (HPV).

Question n° 2

Selon les données qui étaient disponibles début 2010, les génotypes 16 et 18 des HPV, contenus dans le vaccin, ont un potentiel cancérogène relativement élevé et sont détectés dans la majorité des cancers du col utérin observés en France. Les génotypes 6 et 11 ont un plus faible potentiel cancérogène. D'autres génotypes des HPV qui ont un potentiel cancérogène considéré comme élevé, notamment le génotype 31, ne sont pas inclus dans le vaccin.

Question n° 3

Pour chaque centre participant, le tirage au sort (alias randomisation) a été effectué de manière centralisée, à partir d'une table d'attribution générée par informatique de manière indépendante des investigateurs locaux. Cette méthode de randomisation est tout à fait satisfaisante.

Question n° 4

La différence d'efficacité entre les populations per protocole et en intention de traiter (90,5 % versus 30,9 %) s'explique par le fait que le vaccin apparaît efficace surtout, et peut-être uniquement, chez les femmes non infectées par un génotype vaccinal. De plus, dans la population en intention de traiter, certaines femmes n'ont pas eu la vaccination complète et par conséquent risquent d'avoir été moins bien protégées.

Question n° 5

La population la plus intéressante pour une éventuelle application dans la pratique quotidienne est la population dite en intention de traiter (ITT). Les autres populations excluent de l'analyse certaines participantes sur des critères qui ne sont pas utilisés en pratique clinique courante (sérologie pour certains sérotypes des HPV, PCR sur prélèvement cervicovaginal). La population en ITT correspond à l'ensemble des participantes vaccinées ou ayant reçu le placebo, sous réserve de leur venue à au moins une consultation de suivi.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 36 : **Efficacité en poupées russes**

Question n° 6

La plupart des lésions du col observées ont été des dysplasies de bas grade (CIN 1). Seulement 1 % de ces lésions sont susceptibles d'évoluer vers un cancer invasif. En l'absence de résultats en termes de lésions graves, qui seraient un critère d'évaluation intermédiaire acceptable, il n'est pas rigoureux d'estimer l'efficacité en termes de prévention des cancers du col.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 2. Avant de lire les résultats d'une étude, il importe toujours de se demander si la question à laquelle cherche à répondre cette étude est pertinente pour les patients. Ce que les femmes candidates à la vaccination attendent surtout est une protection principalement contre les cancers du col (et non pas contre les infections latentes), quel que soit le génotype de papillomavirus en cause. Dans cet essai, l'efficacité est définie de manière large, mais incomplète.
Le critère principal d'évaluation comporte à la fois des infections persistantes, les condylomes acuminés (lésions génitales externes) et les dysplasies du col quel qu'en soit le grade. Or ces situations sont de gravité et de pronostic très différents : peu d'infections et peu de lésions de bas grade évoluent vers un cancer, et les infections par les génotypes 6 et 11 des HPV évoluent plus rarement vers un cancer que les infections par les génotypes 16 et 18. Le regroupement de ces items dans un seul critère a pour but de rendre la comparaison statistique plus sensible. Une petite différence en faveur du vaccin versus placebo sur plusieurs de ces items se traduit par une différence cumulée qui a plus de chances d'être détectée sur le plan statistique.
Le critère d'efficacité est incomplet : l'essai ne s'intéresse qu'aux infections et lésions causées par les génotypes contenus dans le vaccin. L'efficacité du vaccin sur l'ensemble des infections à HPV, ou au moins sur l'ensemble des infections aux HPV à potentiel cancérogène élevé est un critère d'efficacité manquant. En s'intéressant à l'ensemble des infections durables dues à 4 génotypes des HPV, et à l'ensemble des lésions qu'ils provoquent, cet essai ne propose qu'une réponse assez éloignée de la question la plus pertinente pour les femmes candidates à la vaccination.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. La méthode utilisée pour le tirage au sort (alias randomisation) doit garantir le secret de l'assignation, pour éviter un biais au moment de la répartition des patients dans les groupes : si l'investigateur peut deviner quel traitement sera alloué à quel patient, il risque (consciemment ou non) d'avoir tendance à sélectionner certains patients pour tel ou tel groupe. Le tirage au sort effectué par un logiciel informatique conçu et hébergé par une équipe indépendante des investigateurs de l'essai est la méthode la plus à même de garantir le secret de l'assignation. Les méthodes de randomisation où l'investigateur effectue lui-même le tirage au sort (par exemple, à pile ou face) ne sont pas satisfaisantes, car des "tricheries" sont possibles. D'autres systèmes que l'on voit parfois encore utilisés, tels que l'attribution en fonction de l'ordre d'inclusion, ou l'attribution en fonction de l'initiale du nom, ne sont pas des tirages au sort. Avec ces systèmes, l'investigateur connaît avant l'inclusion le groupe auquel sera assigné le patient.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 4 et 5. Dans cet essai, le vaccin a été très efficace (efficacité de 90,5 %) pour prévenir les infections durables liées aux génotypes vaccinaux, chez les femmes non infectées préalablement par ces génotypes des HPV, et qui ont reçu la vaccination complète (population per-protocole). Mais l'efficacité en termes de prévention des infections durables liées aux génotypes vaccinaux n'est que de 30,9 % si l'on prend en compte l'ensemble des participantes, qu'elles aient paru ou non infectées auparavant par les génotypes vaccinaux des HPV, et qu'elles aient reçu ou non la vaccination complète (analyse en intention de traiter). Ceci est un facteur limitant l'utilité de cette vaccination dans une population de femmes âgées de 24 à 45 ans, car la plupart des infections à HPV surviennent dès les premières années de vie sexuelle.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaire de la Rédaction sur la question 6.
Les dysplasies du col utérin ne sont qu'un critère intermédiaire par rapport à l'objectif final de la vaccination : la prévention des cancers invasifs du col. L'intérêt d'un critère intermédiaire est d'avoir plus rapidement des résultats d'évaluation, encore faut-il qu'il y ait une forte corrélation entre la survenue de ce critère intermédiaire et l'objectif visé. Ce qui n'est pas le cas ici.

Commentaires sur l'ensemble de l'exercice.
Une efficacité vaccinale de 90,5 % est à première vue un résultat très impressionnant, susceptible d'inciter à proposer cette vaccination aux femmes âgées de 24 à 45 ans. Mais, comme avec un jeu de poupées russes, à chaque fois que l'on cherche à y voir de plus près, l'efficacité se révèle plus faible. Elle n'est plus que de 30,9 % dans la population en intention de traiter. Et si on ne s'intéresse qu'à l'efficacité vis-à-vis des deux génotypes des HPV ayant un fort potentiel cancérogène (les génotypes 16 et 18), l'efficacité n'est plus que de 22,6 % dans cette population, et n'est pas statistiquement significative : l'intervalle de confiance comprend la valeur zéro. Et il s'agit ici de l'efficacité vis-à-vis des infections persistantes et des lésions génitales, pas des cancers.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Concepts et méthodes. Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
– Prescrire Rédaction "Concept. Le secret de l'assignation dans les essais cliniques" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (220) : 632-633.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,5,13,17,18,21.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement