Exercice n° 4 : **Distinguer évaluation de l'efficacité et évaluation de l'utilité**

Le *vaccin papillomavirus 16,18* (Cervarix°) est destiné à la prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales de grades 2 et 3 (dites CIN 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux papillomavirus humains (HPV) de types 16 et 18 (lire dans ce numéro page 91). Son dossier d'évaluation clinique repose sur 3 essais comparatifs randomisés. L'un deux a comparé ce vaccin versus un *vaccin hépatite A*. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de répondre à quelques questions après avoir lu des extraits d'une version publiée d'un compte rendu de cet essai, et leur traduction en français. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAIT
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI

(…) The aim of this prespecified interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial is to assess the efficacy ot this vaccine [NDLR : vaccin papillomavirus 16,18] *against CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ, and invasive carcinoma associated with HPV16 or HPV18-a surrogate endpoint for cervical cancer-and against persistent infections with HPV16, HPV18, and other oncogenic HPV types.*

Methods
(…) Healthy women aged 15-25 years who reported no more than six lifetime sexual partners before study enrolment (in some countries this criteria was not considered for minors), who agreed to adequate contraception (barrier methods in combination with a spermicide or hormonal contraception) over the vaccination period, and had an intact cervix, were eligible for inclusion. Exclusion criteria were limited to women with a history of colposcopy, who were pregnant or breastfeeding, or who had chronic or autoimmune disease or immunodeficiency.
All participants provided written informed consent, or informed assent with written consent from a parent or legal representative (if below the legal age of consent). All recruitment materials, informed consent/assent forms, protocols, and amendments were approved by independent ethics committees or institutional review boards. (…)

Procedures
Women were randomised in a 1:1 fashion to receive either the adjuvanted HPV16/18 vaccine or, to provide a health benefit and ensure double-blinding, a control hepatitis A vaccine (…). Allocation of treatment numbers was stratified by study site and by age. (…) The vaccines were identical in appearance, provided in pre-

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

(…) Le but de cette analyse intermédiaire programmée d'un essai de phase III comparatif en double aveugle est d'évaluer l'efficacité de ce vaccin [NDLR : vaccin papillomavirus 16, 18] *contre les dysplasies CIN2, CIN3, les adénocarcinomes in situ et les carcinomes invasifs associés aux papillomavirus HPV16 ou HPV18 - un critère intermédiaire pour le cancer du col - et contre les infections persistantes à HPV16, HPV18, et autres génotypes HPV oncogènes.*

Méthode
(…) Des femmes en bonne santé, âgées de 15 ans à 25 ans, déclarant ne pas avoir eu dans leur vie plus de 6 partenaires sexuels avant l'entrée dans l'essai (dans certains pays ce critère n'était pas requis chez les mineures), qui acceptaient de suivre une contraception (méthode locale mécanique associée à un spermicide ou contraception hormonale) durant la période de vaccination, et ayant un col utérin indemne, pouvaient être incluses. Les critères d'exclusion ont été limités aux femmes ayant un antécédent de colposcopie, aux femmes enceintes ou allaitantes, ou aux femmes ayant une maladie chronique ou auto-immune ou un déficit immunitaire.
Toutes les participantes ont été informées et ont donné leur consentement, ou leur assentiment avec un consentement écrit d'un parent ou d'un représentant légal (pour les mineures). Tous les documents servant au recrutement, aux consentements et aux assentiments, le protocole et ses modifications ont été approuvés par des comités d'éthique indépendants ou des commissions ad hoc.

Procédure
Les femmes ont été réparties par tirage au sort pour recevoir en nombre égal, soit le vaccin HPV16/18, soit un vaccin hépatite A, pour réaliser l'essai en double aveugle et procurer un bénéfice en termes de santé, (…). L'attribution des traitements a été stratifiée par centre d'essai et par âge (...) Les vaccins avaient une

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

Exercice n° 4 : **Distinguer évaluation de l'efficacité et évaluation de l'utilité**

filled syringes, and 0,5 ml was administered into the deltoid muscle on a 0, 1, and 6-month schedule.
(…) The primary objective was to assess vaccine efficacy against CIN2 + associated with HPV16/18 in women who were seronegative and DNA negative for the corresponding vaccine type at month 0. Association with HPV16/18 was based on DNA detection in the lesion. Secondary objectives included efficacy against CIN1+ (CIN1 and CIN2+) associated with HPV16/18, persistent infection with HPV16/18 (at 6 and 12 months) or other oncogenic HPV types (at 6 months), immunogenicity, and safety (…)»

1- Paavonen J et coll. "Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial" *Lancet* 2007 ; **369** : 2161-2170.

apparence identique, étaient fournis en seringues préremplies, et 0,5 ml ont été administrés dans le muscle deltoïde selon un schéma 0,1, 6 mois.
(…) L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vaccin contre les dysplasies au moins de grade CIN2 associées aux HPV 16 ou 18 chez les femmes séronégatives et ADN viral négatives pour les souches vaccinales lors de l'inclusion. Une association avec le HPV16 ou 18 était étayée par la mise en évidence de l'ADN viral dans les lésions. Les objectifs secondaires incluaient l'efficacité contre les dysplasies CIN1 et CIN2 associées aux HPV 16 ou 18, les infections persistantes (à 6 mois et 12 mois) par HPV 16 ou 18 ou d'autres génotypes d'HPV oncogènes (à 6 mois), l'immunogénicité et les effets indésirables (…) »

Traduction ©La revue Prescrire

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

Table 1. [Tableau 1 ; extraits]
Demographic characteristics of the total vaccinated cohort
[Caractéristiques démographiques de l'ensemble des personnes vaccinées]

	Vaccine group [groupe vacciné] (n=9 319)	Control group [groupe témoin] (n=9 325)
Age (mean) (years) [Âge (moyen) (années)]	20,0	20,0
Number of sexual partners in the past 12 months [Nombre de partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois]		
None [aucun]	294 (4 %)	292 (4 %)
One [un]	5 861 (74 %)	5 868 (74 %)
Two [deux]	1 114 (14 %)	1 161 (15 %)
Three or more [trois ou plus]	636 (8 %)	595 (8 %)
No data [pas de données]	1 414 [15 %] (**a**)	1 409 [15 %] (**a**)
Compliance with vaccination [vaccination effectuée]		
Received only one dose [seulement 1 dose reçue]	295 (3 %)	266 (3 %)
Received only two doses [seulement 2 doses reçues]	490 (5 %)	487 (5 %)
Received all three doses [vaccination complète : 3 doses]	8 534 (92 %)	8 572 (92 %)
Study visit completion [respect du protocole de suivi]		
Attended month 18 study visit [visite à 18 mois réalisée]	6 566 (70 %)	6 480 (69 %)
Dropouts in total vaccinated cohort [sorties d'essai prématurées]	496 (5 %)	458 (5 %)
Non-serious adverse event [évènement indésirable non grave]	6 (1 %)	3 (0,7 %)
Serious adverse event [évènement indésirable grave]	3 (0,6 %)	5 (1 %)
Women lost to follow-up [perdues de vue]	231 (47 %)	215 (47 %)
Other [autres (raisons ayant conduit à une sortie d'essai prématurée)]	256 (52 %)	235 (51 %)

a- *Le pourcentage entre crochets [15 %] n'est pas rapporté dans le tableau d'origine.*

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

Exercice n° 4 : **Distinguer évaluation de l'efficacité et évaluation de l'utilité**

Questions

Question n° 1

Quels sont les objectifs de cet essai ?

Question n° 2

Le critère d'évaluation principal retenu vous semble-t-il pertinent pour établir l'efficacité du vaccin ? Pour établir son utilité ?

Question n° 3

Comment a été traité le groupe témoin ? Ce choix vous paraît-il justifié pour le maintien du double aveugle ? Ce choix peut-il être source de biais pour l'évaluation des résultats ?

Question n° 4

Cet essai vous paraît-il éthique ?

Question n° 5

Parmi les caractéristiques démographiques décrites des femmes incluses dans cet essai, quelles sont les 2 sources de biais qui vous paraissent les plus importantes ?

Question n° 6

Quelle est la principale information manquante dans le tableau, concernant les facteurs de risque de cancer du col de l'utérus ?

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

Réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cet essai a deux objectifs : d'une part, évaluer l'efficacité du vaccin pour la prévention des dysplasies de haut grade (CIN2, CIN3), des adénocarcinomes in situ, et des carcinomes invasifs associés aux papillomavirus HPV16 et HPV18, et d'autre part évaluer l'efficacité du vaccin contre les infections persistantes à HPV16, HPV18 et autres génotypes oncogènes.

Question n° 2

Le critère d'évaluation principal est pertinent pour établir l'efficacité préventive du vaccin sur les dysplasies de grade au moins CIN2 avec présence d'un virus HPV16 ou 18 chez les femmes "séronégatives" et ADN négatives pour ces 2 génotypes en début d'essai. Ce critère d'évaluation ne correspond pas totalement aux objectifs car il est restreint aux femmes non infectées (par ces papillomavirus) en début d'essai. Et bien qu'incluses comme participantes à l'essai, les femmes déjà infectées ne sont pas prises en compte dans les résultats.
D'autre part pour juger l'utilité du vaccin, ce qui intéresse particulièrement les soignants et les jeunes femmes est de savoir si le vaccin protège réellement contre les cancers du col dus à l'ensemble des papillomavirus oncogènes. Le critère choisi n'est pas pertinent pour cela.

Question n° 3

Le groupe témoin a reçu un vaccin hépatite A. Le choix d'un faux placebo (alias placebo "impur") contribue à maintenir le double aveugle : l'aspect et le mode d'administration des 2 vaccins étant identiques. Dans les 2 groupes, on attend une probable survenue d'effets indésirables habituels avec des vaccins (fièvre, réaction au point d'injection). Par contre, il est peu probable que la protection contre le virus de l'hépatite A confère une protection vis-à-vis des papillomavirus, ce qui limite ici le risque de biais.

Question n° 4

Hormis une éventuelle discussion du choix optimal du comparateur (ici les patientes du groupe témoin ont reçu un vaccin dont la balance bénéfices-risques est favorable), cet essai paraît éthique. Un consentement éclairé a été exigé des patientes majeures ou des parents pour les patientes mineures. Pour ces dernières, leur accord pour participer à l'essai a été sollicité. Le protocole a été soumis à des comités d'éthique indépendants.

Question n° 5

Le nombre de partenaires sexuels n'est pas renseigné pour un nombre important de femmes : environ 15 %. On ne sait donc pas si les groupes sont similaires vis-à-vis d'un facteur de risque important de contamination par un papillomavirus. Par ailleurs, 30 % des patientes n'ont pas été vues à la consultation du 18e mois, ce qui peut fausser les résultats.

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

Exercice n° 4 : **Distinguer évaluation de l'efficacité et évaluation de l'utilité**

Question n° 6

Le risque d'infection à papillomavirus est lié à l'activité sexuelle. Or, la lecture du compte rendu de cet essai ne permet pas de savoir si durant l'essai les 2 groupes sont restés similaires en termes de nombre de partenaires sexuels, de fréquence des rapports sexuels, et de fréquence d'usage du préservatif. Certes le tirage au sort et le double aveugle limitent a priori les risques d'une différence entre les groupes, mais il est préférable de vérifier que cela a bien été le cas.

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

Commentaires de la Rédaction

• Il est très important que les investigateurs d'un essai fixent un seul objectif, ou un objectif principal clairement défini. Par ailleurs, l'essai aurait été plus rigoureux si le protocole avait déterminé 2 "strates" avant tirage au sort : les femmes "séropositives" et les femmes "séronégatives" vis-à-vis de l'infection par HPV 16 et/ou HPV 18. À l'intérieur de chaque strate on aurait opéré un tirage au sort pour attribuer aux participantes soit le vaccin papillomavirus, soit le vaccin hépatite A. De cette manière, on aurait évalué avec un meilleur niveau de preuves l'efficacité de la vaccination sur l'ensemble de la population, sur la population des femmes "séronégatives", et sur celle des femmes "séropositives" lors de l'inclusion.

• Cet essai a été réalisé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Pas dans un but de soins. Le compte rendu de l'essai indique que le vaccin est efficace à 90 % vis-à-vis des dysplasies à HPV16 ou HPV18, mais il ne précise pas l'efficacité du vaccin vis-à-vis de l'ensemble des dysplasies dues aux papillomavirus oncogènes, qui est pourtant le résultat qui intéresse le plus les femmes et les soignants.

• La principale justification du recours à un placebo "impur", avec une certaine activité, est le maintien du double aveugle lorsque le médicament évalué a des effets indésirables fréquents qui risquent de conduire à son identification par les malades ou les soignants dans un grand nombre de cas. Dans ce cas, il est tentant de traiter le groupe témoin par une substance ayant des effets indésirables attendus proches du médicament évalué. Mais il faut s'assurer alors que ce "placebo impur" n'ait pas d'activité pharmacologique correspondant à l'effet thérapeutique du médicament évalué ou ayant l'effet inverse.

• Juger du caractère éthique d'un essai est très important. Le fait que l'essai ait inclus des mineures rend bien entendu les choses plus délicates. Outre l'obligation d'un consentement éclairé des parents, il est capital d'obtenir l'adhésion des adolescentes à l'essai.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Les papillomavirus humains. Beaucoup de troubles bénins, quelques cancers" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 112-117 + (282) : II de couv.
– Prescrire Rédaction "Préservatif et papillomavirus : moins d'infections, et parfois régression des infections" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 129-130.
– Prescrire Rédaction "Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 542-543.
– Prescrire Rédaction "Essais cliniques : de nouvelles règles pour la protection des personnes" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 858-863.

©La revue Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1-2-3-4-6-7-8-10-13-14-17-18-21.

■

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