

CONCLUSION



Cette synthèse méthodique d'études incluant des adultes (âgés de 16 à 65 ans), en bonne santé, montre que l'amantadine et la rimantadine n'ont plus aucune place dans la prophylaxie et le traitement de l'influenza. Les, plus récents, inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) sont efficaces sur la sévérité et la durée des symptômes, s'ils sont administrés très rapidement (dans les 48 heures après l'apparition des premiers symptômes). Ils ne préviennent cependant qu'insuffisamment l'extension du virus. Il n'est pas utile d'employer (pour la prophylaxie et pour le traitement) les inhibiteurs de la neuraminidase à grande échelle en cas d'influenza saisonnier, au vu du risque de sur traitement, d'apparition de résistance, d'un coût élevé et d'effets indésirables. La place des inhibiteurs de la neuraminidase en cas de pandémie reste à déterminer. Cette synthèse ne permet aucune conclusion concernant l'intérêt de médicaments antiviraux chez des personnes à haut risque en cas d'influenza. La vaccination et les mesures hygiéniques demeurent la stratégie préventive principale.

Références

- Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
- Essen GA, Sorgedragger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6. (Update 1996: à consulter sur <http://nhg.artsenet.nl>).
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-42.
- Govaerts F, De Meyere M. Inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention et le traitement de l'influenza. *MinervaF* 2005;4(2):23-6.
- Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-41.
- Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004;171:1169-70.
- Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescrire Int* 2006;15:21-30.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7: 1-170.

Noms de marque

Amantadine: Amantan®; Rimantadine: non disponible en Belgique; Zanamivir: Relenza®; Oseltamivir: Tamiflu®

Vaccination HPV en prévention du cancer du col

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

Analyse: V. Verhoeven, M. Baay

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont, à long terme, l'efficacité et la sécurité d'un vaccin contre le papillomavirus humain (HPV), types 16 et 18, chez des femmes âgées de 15 à 25 ans, en prévention des infections à HPV et des lésions précancéreuses du col de l'utérus ?

Contexte

Différentes études ont montré l'existence d'un lien causal entre une infection persistante à papillomavirus humain, surtout de types 16 et 18, et la survenue d'un cancer du col utérin. Les premiers résultats, à court terme, montraient, grâce à ce vaccin, une réduction de l'incidence et de la persistance des infections et de survenue de lésions précancéreuses d'au moins 90%¹⁻³. Pour être efficace, une protection de longue durée est cependant nécessaire.

Population étudiée

En 2001, 28 centres situés au Canada, aux E.-U. et au Brésil ont recruté 1 113 femmes en bonne santé, d'un âge moyen de 20,5 (ET 2,8) ans. Les critères d'inclusion sont : avoir eu moins de six partenaires, absence d'anamnèse de Pap-test anormal ou de chirurgie du col, absence de traitement en cours pour des condylomes acuminés, séronégativité pour les HPV-16 et 18 et absence de portage de l'ADN d'HPV de type 14 à haut risque².

Protocole d'étude

Cette étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, répartit les femmes dans deux groupes : le premier reçoit trois doses (aux mois 0, 1 et 6) d'un vaccin HPV-16/18 bivalent (n=560), le second trois injections de placebo (n=553). Après un premier



suivi de 0 à 27 mois², l'observation a été poursuivie durant un an. Durant cette période, tous les six mois, des échantillons sériques et des frottis de col ont été prélevés chez 776 patientes.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est l'efficacité du vaccin dans la prévention de nouvelles infections à HPV-16/18. Les critères de jugement secondaires sont : l'efficacité du vaccin dans la prévention d'infections à HPV-16/18 persistantes, de lésions cytologiques associées à une infection à HPV-16/18, et d'infections à HPV à haut risque autre que les HPV 16-18. L'incidence d'infection à HPV-16/18 associée à des lésions histologiques est étudiée *post hoc*. La réponse immunitaire au vaccin et sa sécurité à long terme sont également étudiées. Les analyses sont faites aussi bien en **intention de traiter** que **par protocole**.

Résultats

Un total de 732 femmes est observé durant une période moyenne de 47,7 (ET 3,4) mois. Plus de 98% des femmes effectivement vaccinées restent séropositives pour les HPV 16 et 18 jusqu'à 42 mois en moyenne après un schéma de vaccination complet. En analyse en intention de traiter, le vaccin présente, durant cette période, une efficacité contre l'incidence d'infection à HPV 16 et 18 de 94,4% (IC à 95% de 77,9 à 99,3; $p < 0,0001$), contre une infection persistante à 6 mois de 95,2% (IC à 95% de 69,6 à 99,9; $p < 0,0001$), contre une infection persistante à 12 mois de 100% (IC à

95% de 57,0 à 100,0; $p = 0,0007$). Sur le suivi total de 47,7 mois, le vaccin montre une efficacité de 100% (IC à 95% de 42,4 à 100,0; $p = 0,0035$) en termes de prévention des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN). Une protection contre des lésions associées à d'autres sérotypes à haut risque est également observée (efficacité de 58,7%; IC à 95% de 1,3 à 84,4; $p = 0,0315$). Une protection croisée avec les sérotypes 45 et 31 semble être présente avec une efficacité respective de 94,2% (IC à 95% de 63,3 à 99,9) et de 54,5% (IC à 95% de 11,5 à 77,7). Davantage d'effets indésirables sont rapportés dans le groupe vaccination (98 vs 65, sans analyse statistique). Pas de différence entre les groupes pour les effets indésirables sévères.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le vaccin HPV-16/18, 4,5 ans après son administration, garde une forte immunogénéité et une sécurité persistantes, et protège contre les infections à HPV-16/18 et les lésions cervicales associées. Une protection croisée est même observée.

Financement

GlaxoSmithKline Biologicals.

Conflits d'intérêt

Quatre auteurs sont employés par GlaxoSmithKline et trois autres ont des liens financiers avec cette société. Le premier auteur est contractuellement lié avec Merck&Co et 3M.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

A l'avantage de cette étude, la description précise des procédures, des techniques de laboratoire, du diagnostic anatomopathologique et des tests statistiques. Les informations concernant la population étudiée ont été prépubliées². La mention soigneuse des résultats contribue à la crédibilité d'une étude réalisée par un partenaire intéressé (le producteur du vaccin). Les chercheurs ont réussi à obtenir un taux de réponse important, ce qui représente souvent un problème lorsque le suivi de l'étude est prolongé. Outre les analyses sérologiques, cytologiques et biochimiques, une comparaison est réalisée entre les groupes pour certains co-facteurs importants dans la survenue d'infections à HPV. Cette comparaison est cependant présentée de façon sommaire, avec assez bien de données omises. Le critère de jugement primaire, la prévention de nouvelles infections à HPV-16/18, est d'une pertinence limitée ; une forte majorité de ces infections sont éliminées spontanément par l'organisme. Ce qu'un vaccin doit démontrer, c'est un effet protecteur contre les lésions cervicales, observation moins convaincante dans cette étude. Une réduction claire du nombre de lésions cytologiques est observée, mais il s'agit d'un nombre total faible. Le délai nécessaire pour développer de telles lésions est plus important que la durée du suivi ; la prévention de la survenue de lésions cervicales est, pour cette raison, décrite comme un critère secondaire. L'efficacité dans ce domaine devra donc encore être confirmée lors d'un suivi de plus longue durée. L'autre critère secondaire, la prévention de survenue d'infections persistantes, est

bien pertinent ; les infections persistantes sont un facteur prédictif important de survenue d'une dysplasie de haut grade. Un effet protecteur du vaccin dans ce domaine est un critère intermédiaire acceptable, même s'il s'agit à nouveau d'un nombre limité de cas, avec donc de larges intervalles de confiance.

Pertinence de l'étude

En Belgique, le cancer du col utérin occupe la huitième place des cancers nouvellement diagnostiqués après les cancers du sein, du colon, de l'utérus, du rectum, des poumons, de l'ovaire et le lymphome non Hodgkinien. Chaque année, un peu plus de cent femmes meurent, en Belgique, des suites d'un cancer du col⁴. Au niveau mondial, selon l'OMS, l'incidence annuelle de cancer du col est de 500 000, le deuxième cancer en fréquence chez la femme, après celui du sein⁵. La prévention secondaire d'un cancer du col au moyen d'un frottis de col est, en principe, une stratégie utile, les lésions étant diagnostiquées à un stade précoce. Les décès liés à un cancer du col surviennent principalement dans les groupes qui ne participent pas à ce type de dépistage⁶. La vaccination contre l'HPV, une forme de prévention primaire, est une option attirante pour cette raison, avec un avantage potentiel, s'il est possible qu'elle soit effectuée dans des groupes ne se soumettant pas au dépistage. L'intégration du dépistage HPV dans les protocoles actuels de dépistage cytologique est intéressant surtout si des lésions histologiques sont observées. Un dépistage général fait l'objet de débats ; cinq études randomisées importantes tentent actuellement, en

Europe, de répondre à cette question. Elles sont cependant organisées dans des pays avec dépistage organisé et la question de l'inférence des résultats de ces études à la population belge reste posée. Le dépistage HPV est-il une alternative coût/efficace par rapport à la vaccination ? C'est peu probable, la majorité des infections HPV disparaissant spontanément et ne provoquant pas de cancer du col. Une infection mise en évidence entraînera par contre une augmentation des contacts pour dépistage, beaucoup d'insécurité inutile et peut-être également un traitement, avec les coûts inhérents.

Pour la pratique

L'observation, au-delà d'une protection contre les HPV 16 et 18, d'une protection contre l'HPV-45 (94,2%; IC à 95% de 63,3 à 99,9) et contre l'HPV-31 (54,5%; IC à 95% de 11,5 à 77,7) est un effet secondaire inattendu et favorable. La réponse immunitaire contre le HPV était réputée sérotype spécifique. Sur base de ces résultats, un vaccin efficace le serait théoriquement même à 80% dans la prévention de tous les cas de cancer du col, à condition qu'il assure une protection sur une période suffisamment longue. Cette extrapolation se base sur l'épidémiologie des sérotypes de HPV en cas de cancer du col⁷. Ce raisonnement est correct mais reste une considération théorique. Les effets indésirables de la vaccination sont minimes dans cette étude. Des effets systémiques, tels que céphalées ou fatigue, ne sont pas plus fréquents dans le groupe vaccination que sous placebo. Les femmes vaccinées se plaignent cependant un peu plus fréquemment de symptômes locaux légers à modérés, de douleur, rougeur et gonflement⁸. Les auteurs concluent que leurs résultats ouvrent la voie à une vaccination largement répandue de la vaccination HPV ; c'est aller un pas trop loin. La durée de suivi est trop courte pour déterminer l'efficacité du vaccin.

Questions non résolues

Trop de questions demeurent également sans réponse. L'introduction d'un vaccin contre certains sérotypes viraux ne va-t-elle pas ouvrir une niche pour d'autres types de virus⁹ ? La protection est-elle à vie ? Un booster (ou plusieurs) sera-t-il (seront-ils) nécessaire(s) et dans quel délai ? L'âge précis de la vaccination (pour quel groupe cible ?) n'est pas encore déterminé par consensus¹⁰. En plus des filles, les garçons doivent-ils être vaccinés ? Des simulations sur ordinateur ont calculé, aux E.-U. que la vaccination des fillettes lors de leur douzième année, entraînerait une réduction de 61% de l'incidence de cancer du col de l'utérus. La vaccination des garçons n'apporterait qu'une réduction supplémentaire de 2,2% mais avec un surcoût fort important et ne semble donc pas indiquée¹¹. De tels résultats ne sont cependant pas transposables dans des pays sans dépistage du cancer du col. Des questions demeurent également au sujet de l'information aux patients et concernant l'impact de la vaccination. Le vaccin sera-t-il accepté par les parents et par les enfants^{12,13} ? Quels messages adresser aux patients, la proposition de vaccination insistant sur le fait qu'une infection de survenue fréquente, sexuellement transmissible, cause le cancer du col utérin ? Cette vaccination modifiera-t-elle le comportement, les personnes vaccinées se sentant mieux protégées et s'exposant à des activités sexuelles plus à risque avec les conséquences possibles au niveau des autres MST ? Les femmes vaccinées participeront-elles encore aux examens gynécologiques systématiques, alors qu'une partie substantielle des sérotypes viraux à haut risque ne sont pas inclus dans le vaccin ? Les femmes qui développeront malgré tout un cancer se sentiront-elles stigmatisées ? Malgré ces questions pertinentes, le vaccin HPV quadrivalent a été accepté tant par la FDA aux E.-U. (juin 2006) que par l'EMEA en Europe (septembre 2006) et est désormais disponible en Belgique.

CONCLUSION



Cette étude montre qu'un vaccin bivalent HPV-16/18 est efficace et sûr en termes de prévention des infections à HPV jusqu'à 4,5 ans après la vaccination. Le suivi est cependant trop court pour pouvoir évaluer l'impact complet d'une vaccination généralisée sur l'incidence de cancer du col. En outre, la meilleure stratégie de vaccination n'est pas claire, ni les groupes cibles, ni les conséquences pour une contamination par d'autres sérotypes. Le rapport coût/efficacité en Belgique n'est également pas connu. Pour toutes ces raisons, la place de ce vaccin HPV-16/18 reste à déterminer.

Références

1. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
2. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1-viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
3. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
4. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. www.vvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren.
5. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
6. Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health* 2004;1:145-9.
7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
8. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 3):S114-21.
9. Garnett GP, Waddell HC. Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *J Clin Virol* 2000;19:101-11.

10. Shaw AR. Human papillomavirus vaccines in development: if they're successful in clinical trials, how will they be implemented? *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S246-8.
11. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
12. Olshen E, Woods ER, Austin SB, et al. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health* 2005; 37:248-51.
13. Zimet GD. Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl): S17-23.

Poursuivre le traitement de la dépression majeure des personnes âgées durant deux ans?

Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.

Analyse: M. De Meyere



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité de la poursuite d'un traitement par paroxétine et/ou psychothérapie chez des patients âgés de plus de 70 ans en rémission d'une dépression majeure, sur leur risque de récurrence ?

Contexte

Le taux de récurrence de dépression, endéans les deux ou trois années, est de 50 à 90% chez les personnes âgées. A ce jour, peu d'études ont évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien par antidépresseur et/ou psychothérapie en vue de prévenir une récurrence de dépression (majeure) chez des patients de plus de 70 ans.

Population étudiée

Dans un hôpital universitaire, 363 patients âgés de plus de 70 ans ont été interrogés en vue de rechercher la présence d'une dépression majeure (selon les critères du DSM IV). Un score d'au moins 15 sur la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) comportant 17 items et d'au moins 17 sur le Mini Mental State Examination (MMSE) sont des critères d'inclusion complémentaires. Finalement, un total de 195 patients d'un âge moyen de 77 (ET 5,6) ans (66% de femmes) est inclus dans l'étude. En moyenne, 45% connaissent une récurrence de dépression majeure et le score moyen HRSD à 17 items est de 20,5 (ET 3,6).

Méthodologie

Les 195 patients inclus débutent tous le traitement avec une dose quotidienne de 10 mg de paroxétine (titrée progressivement jusqu'à un maximum de 40 mg) et une séance hebdomadaire de psychothérapie. Chez les 151 (77,4%) patients qui présentent une réponse positive (score HRSD à 17 items entre 0 et 10 durant trois semaines consécutives) lors d'une période initiale de huit semaines, le traitement est poursuivi durant seize semaines. Les 116 (76,5%) patients qui continuent à réagir positivement sont ensuite randomisés en quatre groupes : paroxétine + consultation mensuelle (n=35), paroxétine + psychothérapie interpersonnelle mensuelle (PIP) (n=28), placebo + PIP mensuelle (n=35) et placebo + consultation mensuelle (n=18). Le traitement d'entretien est poursuivi durant deux ans et à chaque consultation (ou session de

psychothérapie) la pression artérielle, le pouls et le poids sont mesurés et le score HRSD-17 items est évalué.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la différence en survenue de récurrence de dépression majeure entre les quatre bras de l'étude, récurrence évaluée d'après les critères du DSM IV et un score HRSD-17 items de plus de 15 avec confirmation par une gérontopsychiatre.

Résultats

Le pourcentage de rechute est différent dans les quatre groupes : 35% pour paroxétine et PIP, 37% pour paroxétine et consultation, 68% pour placebo et PIP et 58% pour placebo et consultation. Paroxétine + PIP présente un score meilleur que placebo + PIP (p=0,03) et que placebo + consultation (p=0,05). Paroxétine + consultation est meilleur que placebo + PIP (p=0,03) mais non supérieur à placebo + consultation (p=0,06). Après correction pour PIP, le NST pour éviter une rechute grâce à l'administration de paroxétine est de 4 (IC à 95% de 2,3 à 10,9). Le RR est de 2,4 (IC à 95% de 1,4 à 4,2) pour une rechute avec placebo versus paroxétine. Lors des six semaines de traitement initial, dix personnes parmi les 195 (5,1%) arrêtent le traitement en raison d'une hyponatrémie, d'une éruption cutanée, de nausées, d'orthostatisme, de trouble de la marche, de confusion ou de paresthésies. Durant les seize semaines de la période d'entretien, cinq patients (3,3%) décrochent en raison de dysfonction sexuelle (n=2), de symptômes gastro-intestinaux (n=2) et de tremblements (n=1). Sur la période totale traitement initial + période d'entretien, deux patients meurent d'infarctus du myocarde. Aucun suicide n'est observé et les effets indésirables ne sont pas mentionnés.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les patients âgés de plus de 70 ans présentant une dépression majeure et qui réagissent bien à un traitement initial par paroxétine et par psychothérapie, courent moins de risque de présenter une rechute s'ils continuent le traitement d'entretien avec paroxétine durant deux ans. Le traitement d'entretien par psychothérapie mensuelle ne diminue pas le nombre de récurrences.