

# RESUME

Titre complet	Efficacité d'un vaccin HPV nonavalent dans le traitement des verrues palmo-plantaires difficiles à traiter
Acronyme/référence	VAC-WARTS
Investigateur coordonnateur	Titre, Nom et Prénom du Coordonnateur : Dr Johan CHANAL Service : Dermatologie Nom de l'hôpital : Hôpital Cochin – Site Port Royal Téléphone : 01 58 41 18 25 <i>E-mail</i> : <a href="mailto:johan.chanal@hotmail.fr">johan.chanal@hotmail.fr</a>
Responsable Scientifique	Titre, Nom et Prénom du Responsable Scientifique : Pr Olivier CHOSIDOW Service : Dermatoses faciales Nom de l'hôpital : Hôpital Pitié-Salpêtrière Téléphone : 01 49 81 21 11 <i>E-mail</i> : olivier.chosidow@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Les verrues virales cutanées sont très courantes et sont causées par un virus de type papillomavirus humain (HPV). La plupart des gens attrapent des verrues sous une forme ou une autre à un moment de leur vie. Les verrues cutanées sont liées à différents types d'HPV. Pour les palmaires et les plantaires, le HPV 2 a été le plus fréquemment trouvé mais les HPV 1, 4, 27 et 57 ont également été décrits. Les traitements habituels ont montré très peu d'efficacité par rapport au placebo. Même si les verrues palmo-plantaires sont des lésions bénignes, elles peuvent entraîner des douleurs, des troubles fonctionnels, de l'anxiété et de l'exclusion sociale lorsque tous les traitements ont échoué à les guérir. En France, il existe deux vaccins anti-HPV homologués : le vaccin bivalent contre les HPV-16 et -18 (Cervarix® ; GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique) et le vaccin nonavalent (nHPV) contre les HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 (Gardasil 9®, Merck and Co., Kenilworth, NJ). Il y avait aussi le vaccin quadrivalent (qHPV) contre les HPV de types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil® ; Merck and Co., Kenilworth, NJ) mais ce vaccin n'est plus commercialisé.</p> <p>Ces vaccins sont constitués de particules pseudo-virales sans ADN, produits par l'expression du principal gène de structure L1 des différents types d'HPV. Ils ont été conçus et ont montré leur efficacité dans la prévention des verrues génitales externes, des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus chez des patientes naïves. Le vaccin contre les HPV est sûr et bien toléré dans la population cible. Dans la littérature, 80 patients avec des verrues cutanées traitées par qHPV ou nHPV avec plus de 50 % d'efficacité ont été rapportés. Notre hypothèse est que la vaccination par un vaccin nonavalent contre les HPV pourrait conduire à une rémission complète des verrues palmo-plantaires difficiles à traiter chez les patients de plus de 15 ans et 3 mois.</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p><u>L'objectif principal</u> est d'évaluer si le vaccin anti-HPV nonavalent, en comparaison au placebo, conduit à une rémission complète des verrues palmaires ou plantaires difficiles à traiter (échec de deux traitements avant inclusion) un mois après la troisième injection chez les patients immunocompétents.</p> <p><u>Critère de jugement principal</u> : Rémission complète des verrues cutanées 7 mois après la première injection du vaccin</p>

<p>Objectifs et critères d'évaluation secondaires</p>	<p><u>Objectifs secondaires :</u>          Evaluer l'amélioration de la qualité de vie          Evaluer l'amélioration de la douleur          Evaluer l'amélioration des troubles fonctionnels de la marche et de la main          Evaluer si le vaccin anti-HPV nonavalent conduit à une rémission partielle des verrues palmaires ou plantaires difficiles à traiter un mois après la troisième injection chez les patients immunocompétents.          Evaluer le nombre de nouvelle verrues.</p> <p><u>Critère d'évaluation secondaire :</u>          - La qualité de vie sera évaluée avec le questionnaire QDV (DLQI) à M0, M2, M6, M7          - La douleur sera évaluée à l'aide de l'EVA à M0, M2, M6, M7.          - L'inconfort fonctionnel pour la marche et l'incapacité fonctionnelle des mains seront évalués à l'aide de l'index de fonction du pied révisé ou de l'échelle de fonction de la main de Cochin respectivement à M0, M2, M6, M7.          - Rémission partielle des verrues cutanées 7 mois après la première injection du vaccin.          - Nombre de verrues apparues à M2, M6, M7</p>
<p>Schéma expérimental</p>	<p>Essai clinique national multicentrique, de phase III, randomisés (en ratio 1:1) en 2 groupes parallèles.          Essai clinique en double aveugle évaluant l'efficacité du vaccin anti-HPV nonavalent (Gardasil 9®) par rapport à un placebo pour des patients présentant des verrues palmo-plantaires difficiles à traiter (échec de deux lignes de traitement : acide salicylique topique et cryothérapie).</p> <p>Groupe Gardasil 9® : Injection intramusculaire de 0,5 ml administrées à M0, M2 et M6</p> <p>Groupe Placebo (NaCl 0.9 %) : Injections intramusculaires de 0,5 ml administrées à M0, M2 et M6.</p>
<p>Population concernée</p>	<p>Patients immunocompétents de plus de 15 ans et 3 mois présentant des verrues palmaires ou plantaires difficiles à traiter (incluant les verrues péri-unguéales et ceux du dos de la main ou du pied)</p>
<p>Critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients d'âge ≥ 15 ans et 3 mois présentant des verrues palmaires ou plantaires (incluant les verrues péri-unguéales et ceux du dos de la main ou du pied) depuis plus d'un an avec :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 5 verrues (X palmaire et X plantaire) ou</li> <li>- ≥ 4 cm<sup>2</sup> de surface totale pour les verrues (Y cm x Z cm).</li> </ul> </li> <li>- Les patients doivent avoir reçu deux lignes de traitement au cours de l'année précédant l'inclusion, le dernier traitement doit être à 3 semaines maximum avant l'inclusion :</li> <li>- Au total un mois d'application d'acide salicylique topique avec minimum 3 semaines continues.</li> <li>- Au moins deux applications d'azote liquide (2 applications à la même session, ou à différentes sessions avec quelques jours d'intervalles).</li> <li>- Verrues douloureuses (EVA ≥ 4) ou inconfort fonctionnel (Revised foot function index (RFFI) or Cochin Hand Function Scale (CHSF) or social discomfort (DLQI)).</li> <li>- Aucun médicament immunosuppresseur/immunomodulateur topique ou systémique</li> <li>- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif et une contraception efficace (V1) et ce jusqu'à la fin de la période de vaccination, à 6 mois ;</li> <li>- Les personnes affiliées à un régime de sécurité sociale ;</li> <li>- Les personnes capables de participer et d'assurer un suivi pendant la période d'étude.</li> </ul>

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion de COVID, avec confirmation par autotest.</li> <li>- Toutes causes d'immunosuppression : receveurs de greffe d'organe, greffe de moelle osseuse, schémas immunosuppresseurs pour toutes maladies, séropositivité.</li> <li>- Les femmes ou les hommes qui ont reçu le vaccin anti-HPV avant l'étude ;</li> <li>- Toute maladie grave chronique ou évolutive selon le jugement de l'investigateur ;</li> <li>- Individus ayant des antécédents d'allergies/hypersensibilité connues à l'un des composants du vaccin à l'étude ;</li> <li>- Les personnes qui ont une malignité ou un trouble lymphoprolifératif ;</li> <li>- Individus présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation contre-indiquant les injections intramusculaires ;</li> <li>- Patient sous traitement anticoagulant</li> <li>- Individus avec une température corporelle &gt; 38,0 degrés Celsius ou/et une maladie aiguë dans les 3 jours précédant la vaccination prévue pour l'étude ;</li> <li>- Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer n'ayant pas utilisé ou n'envisageant pas d'utiliser des mesures contraceptives acceptables, pendant les 6 premiers mois ½ de l'étude ;</li> <li>- Les personnes sous mesure de protection légale ou incapables de consentir ;</li> <li>- Individus participant à un essai clinique avec un autre produit expérimental 28 jours avant la première visite d'étude ou ayant l'intention de participer à une autre étude clinique à tout moment pendant la conduite de l'étude.</li> <li>- Participation à une autre étude interventionnelle impliquant des participants humains ou étant en période d'exclusion à la fin d'une étude précédente impliquant des participants humains, le cas échéant</li> <li>- Patient sous AME (aide médicale de l'Etat) (sauf dispense d'affiliation).</li> <li>- Patient souhaitant se faire vacciner avec Gardasil 9® dans les 6 mois (conformément à l'homologation du vaccin) ou refusant le principe du report de la vaccination.</li> <li>- Traitement immunosuppresseur comprenant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou de médicaments immunosuppresseurs chroniques (plus de 14 jours)</li> </ul>
Traitement(s) à l'essai	<p>Gardasil 9® : suspension injectable pour administration intramusculaire. Chaque 0,5 ml de vaccin contient environ 30 mcg de protéine HPV 6 L1, 40 mcg de protéine HPV 11 L1, 60 mcg de protéine HPV 16 L1, 40 mcg de protéine HPV 18 L1, 20 mcg de protéine HPV 31 L1, 20 mcg de protéine HPV 33 L1, 20 mcg de protéine HPV 45 L1, 20 mcg de protéine HPV 52 L1 et 20 mcg de protéine HPV 58 L1.</p> <p>Injections intramusculaires de 0,5 ml administrées à M0, M2 et M6</p>
Traitement de référence	<p>Placebo : solution injectable de NaCl à 0,9 %</p> <p>Injections intramusculaires de 0,5 ml administrées à M0, M2 et M6</p>
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	<p>En termes de bénéfice pour les patients, être vacciné pourrait faire disparaître leurs verrues et améliorerait leur qualité de vie avec un soulagement de la douleur et une amélioration des activités fonctionnelles avec les mains ou les pieds. Le patient aurait également une meilleure image de soi et une plus grande acceptabilité sociale (les patients présentant des verrues palmo-plantaires étendues ont fréquemment une faible estime de soi). De plus, la vaccination anti-HPV limiterait le risque de développer des maladies liées au HPV dans l'indication principale du vaccin (condylomes, lésions précancéreuses ou cancéreuses des muqueuses) et ferait office de vaccination de rattrapage pour les patients qui auraient manqué le calendrier vaccinal.</p> <p>En termes de santé publique, l'essai améliorera la confiance dans le vaccin anti-HPV en France, où le respect du calendrier vaccinal est très faible (environ 20% de la population cible est actuellement vaccinée par Gardasil</p>

	9®). De plus, cela montrera que la vaccination contre le HPV peut protéger de manière croisée d'autres génotypes HPV et conduire à d'autres recherches futures dans le domaine.
Risques ajoutés par la recherche	Le processus d'injection lui-même peut infliger des douleurs, des hématomes. Chez les patients recevant le vaccin à l'étude, les principaux effets indésirables attendus sont des réactions locales au point d'injection : des douleurs et, exceptionnellement, des pertes de conscience temporaires consécutives à la douleur ont été décrites et peuvent être plus fréquentes chez les patients recevant le vaccin proprement dit.
Déroulement pratique	Les patients inclus dans l'étude effectueront 4 visites sur site et 3 contacts téléphoniques : - Visite d'inclusion V1 (M0) : Consentement éclairé, critères d'inclusion/non-inclusion, randomisation, première vaccination Gardasil9® ou Placebo. - Contact téléphonique : M1 (M0 + 1 mois ± 7 jours) - Visite de suivi V2 : M2 (M0 + 2 mois ± 7 jours) · Deuxième vaccination Gardasil9® ou Placebo - Contact téléphonique : M4 (M0 + 4 mois ± 7 jours) - Visite de suivi V3 : M6 (M0 + 6 mois ± 7 jours) · Troisième vaccination Gardasil9® ou Placebo - Visite sur site V4 (ou visite d'arrêt prématuré) : M7 (M0 + 7 mois ± 7 jours) - Fin d'étude – Contact téléphonique: Statut à M12 (M0 + 12 mois ± 7 jours)  Si le patient souhaite recevoir le vaccin HPV (Gardasil 9®) (dans la limite de son autorisation officielle en France), le patient arrêtera l'étude et le bras dans lequel il a été randomisé sera précisé seulement au patient. Cette divulgation suivra une procédure stricte pour garder l'investigateur en aveugle du traitement reçu.
Nombre de sujets sélectionnés	146 patients
Nombre de centres	Essai clinique national. 14 centres ( 5 APHP)
Durée de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée d'inclusion: 36 mois</li> <li>- Durée de participation (traitement + suivi): 12 mois</li> <li>- Durée totale : 48 mois</li> </ul>
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0.28 inclusion par centre et par mois.
Analyse statistique	<p><b>- Critère principal</b> Le taux de rémission complète 7 mois après la première injection sera analysé par test de Chi-2.</p> <p><b>- Critères secondaires</b></p> <p>Le profil temporel des changements de qualité de vie, de douleur et d'inconfort fonctionnel pour la marche et l'incapacité fonctionnelle des mains entre M0 et M7 sera analysé par le modèle mixte de l'ANOVA. Des transformations de normalisation seront utilisées si nécessaire et une ANOVA de rang sera utilisée si les hypothèses de validité des méthodes paramétriques ne sont pas remplies même après les transformations. Le taux de rémission partielle 7 mois après la première injection sera analysé par test de Chi-2. Le nombre de</p>

	<p>verrues apparu sera analysé par un model de regression binomial negative.</p> <p>Nous supposons que l'effet placebo conduira à une guérison des verrues de 25 % à M7 dans le groupe placebo et faisons l'hypothèse d'une guérison des verrues dans le groupe expérimental de 50 %. En considérant une puissance de 80 % et un taux d'erreur de type I bilatéral de 5 % cela conduirait à recruter 58 patients par groupe. Anticipant un taux d'abandon (ou de perdus de vue) de 20 %, nous prévoyons de recruter 73 patients par groupe.</p> <p>Aucune analyse intermédiaire ne sera faite pour cette étude.</p>
Source de financement	PHRC N 2019
Comité de Surveillance Indépendant prévu	Oui