

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mars - Avril 2020

Année MMXX

769

**Prévention et traitement des lésions cervicales de bas grade
causées par l'HPV: résultats d'un gel vaginal à base de Coriolus
versicolor**

Communication orale - XVII Jornadas Nacionales HM Gabinete Velázquez.

Février 2020

*Dexeus Damián, Agüera Javier, Calderón María Angeles, Centeno Crisitina, Coronado Pluvio,
De la Fuente Jesús, De Santiago Javier, Donaire Maria Concepción, Fiol Gabriel,
Garcia Carmen, González Silvia, Gurrea Marta, Hernández Juan José, Lago Victor,
Lobo Ignacio, López Andrés Carlos, López José Antonio, Losa Fernando, Lubrano Amina,
Mancebo Gemma, Palacios Santiago, Quesada Alfonso, Riera Margarita,
Rodríguez Inmaculada, Serrano Luis, Solé-Sedeno Josep Maria, Valenzuela Orlando,
Vanrell Cristina, Mallafré Anna, Cortés Javier*

Introduction par Dr. Charles Redman (UK)
Ancien président de la Fédération Européenne de
Colposcopie (EFC)



Dr. Charles Redman

*Ancien président de la Fédération Européenne
de Colposcopie (EFC)*

Département d'Obstétrique et Gynécologie

Hôpital Universitaire du North Staffordshire

Stoke-on-Trent, Royaume-Uni ST4 6QG

Tél. : + 44 (0) 1782 672794

Courriel : cweraf@icloud.com

INTRODUCTION

Les progrès scientifiques et technologiques ont permis de détecter plus d'infections par le virus du papillome humain (HPV) à haut risque et de femmes atteintes de néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) que jamais auparavant mais, jusqu'à présent, les options traditionnelles restent soit une simple surveillance soit une intervention chirurgicale.

Nous savons que presque tous les adultes sexuellement actifs acquerront l'HPV à un moment donné de leur vie¹. La grande majorité de ces infections sont transitoires et 90 % d'entre elles seront spontanément éliminées ou deviendront inactives dans les 12 à 24 mois suivant l'exposition au virus^{2,3,4}. Néanmoins, chez certaines femmes, les infections persistent et il existe chez elles un risque de développement précancéreux.

Il est reconnu que la probabilité d'une persistance est liée au type d'HPV. Plus de 150 sous-types d'HPV ont été identifiés, pouvant être classés en 2 groupes selon leur potentiel oncogénique, à savoir les virus à bas risque de progression vers des lésions cancéreuses (HPV-BR) et les virus à haut risque de progression vers un cancer du col de l'utérus (HPV-HR). Les principaux sérotypes de ce groupe sont 16, 18 et 31, et ils sont plus directement associés à une persistance du virus. Une infection persistante de type oncogène ou HPV-HR est le principal facteur de risque de détection d'un CIN pouvant aller de CIN1 à CIN3 et, finalement, à un cancer^{3,5,6}.

Le fardeau potentiel pour la santé lié à l'HPV est immense. En Europe, environ 60 000 femmes reçoivent un diagnostic de cancer du col de l'utérus chaque année, dont environ 26 000 mourront de la maladie⁷, et pourtant elles ne représentent qu'une infime proportion de celles ayant été infectées par l'HPV. Chez une fraction seulement des femmes infectées, le virus persistera et développera une CIN. Même alors, une proportion importante des cas se résoudront, en particulier chez les femmes jeunes. Jusqu'à 70 % des femmes de 30 ans ou moins présentant un CIN2 régresseront spontanément⁸ et les colposcopistes hésitent de plus en plus à soumettre les femmes jeunes à un traitement cervical potentiellement dangereux et associé à une morbidité obstétricale reconnue⁹.

Ces considérations posent un réel problème aux programmes de dépistage du cancer du col utérin, en particulier en cas de dépistage primaire de l'HPV. De nombreuses femmes bien portantes et asymptomatiques auront un dépistage positif, avec toute l'anxiété associée^{10,11} mais avec toujours un risque relativement faible de développer un cancer du col de l'utérus ou de nécessiter le traitement d'une CIN. Dans certains cas, en particulier si les autres tests sont normaux ou de bas grade, une gestion conservatrice sera conseillée même en cas de référence pour colposcopie. Étant donné qu'une telle approche peut durer des mois, elle peut être difficile pour la patiente comme pour les cliniciens. Il s'ensuit que, dans ces circonstances, il existe une demande pour un traitement sûr et non chirurgical qui puisse favoriser la clairance virale.

L'infection par l'HPV n'est à elle seule pas l'unique déterminant du pronostic. D'autres facteurs, tels que l'immunité individuelle, la structure histologique de l'exocol et de la zone de transformation, ainsi que l'état du microbiote vaginal, jouent tous un rôle, encore mal défini mais qui peut être essentiel pour la progression ou la régression de l'infection¹². Le fait d'influencer certains de ces facteurs peut permettre d'améliorer la clairance du virus et réduire le risque.

RÉFÉRENCES

1. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S and Marovitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41:660-664.
2. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Booth E, Phibbs ED, and Smith JR. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 1982;50:377-387.
3. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117:S5-S10.
4. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016;138:2428-2438.
5. Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:206-224.
6. Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW et al. The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. *Viruses* 2018;10(2):80.
7. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 17 June 2019. [01 June 2020].
8. Taino K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, Hernandez A et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:1499.
9. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons-Smit AM, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Metaanalysis. *BMJ* 2008;337:798-803.
10. Hellsten C, Sjöström K, Lindqvist PG. A longitudinal 2-year follow-up of quality of life in women referred for colposcopy after an abnormal cervical smear. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:221-225.
11. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer TF, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, et al. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:391-398.
12. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:324-35.

Original

Prévention et traitement des lésions cervicales de bas grade causées par l'HPV: résultats d'un gel vaginal à base de Coriolus versicolor.

Communication orale - XVII Jornadas Nacionales HM Gabinete Velázquez. Février 2020

Dexeus D¹, Agüera J², Calderón MA³, Centeno C⁴, Coronado P⁵, de la Fuente J⁶, De Santiago J⁷, Donaire MC⁸, Fiol G⁹, García C¹⁰, González S¹¹, Gurrea M¹², Hernández JJ¹³, Lago V¹⁴, Lobo I¹⁵, López AC¹⁶, López JA¹⁷, Losa F¹⁸, Lubrano A¹⁹, Mancebo G²⁰, Palacios S²¹, Quesada A²², Riera M²³, Rodríguez I²⁴, Serrano L²⁵, Solé-Sedeno JM²⁶, Valenzuela O²⁷, Vanrell C²⁸, Mallafre A²⁹, Cortés J³⁰

- 1 Womens Health Institute, Barcelona. damiandexeus@gmail.com
- 2 Hôpital de Manacor, Îles Baléares. jaguera@hmanacor.org
- 3 Hôpital Virgen de las Nieves (FIBAO), Grenade. mangeles00@gmail.com
- 4 Clinique Diatros, Barcelone. criscenit@telefonica.net
- 5 Hôpital Clinique San Carlos, Madrid. pcoronadom@gmail.com
- 6 Hôpital Infanta Leonor, Madrid. delavalero@gmail.com
- 7 MD Anderson, Madrid. jsantiagoo@hotmail.es
- 8 Hôpital Général Universitaire d'Alicante. conchi-don@gmail.com
- 9 Hôpital Universitaire de Torrecárdenas, Almería. gabrielfiol@sego.es
- 10 Centre gynécologique, HM San Francisco. León. carmengarciaferreiro@yahoo.es
- 11 Cabinet HM Velázquez, Madrid. luiserranocogollor@gmail.com
- 12 Hôpital Universitaire et Polytechnique La Fe, Valence. martagurrea@gmail.com
- 13 Hôpital Universitaire Infanta Leonor, Madrid. jhemandez@salud.madrid.org
- 14 Hôpital Universitaire et Polytechnique La Fe, Valence. victor.lago.leal@hotmail.com
- 15 Hôpital de Basurto, Bilbao. ilobol@hotmail.com
- 16 Hôpital Quirónsalud, Malaga. aclopezdiaz@gmail.com
- 17 Hôpital Général Universitaire d'Alicante. lopez_josfer@gva.es
- 18 Clinique de la Sagrada Familia, Barcelone. losa.fernando@gmail.com
- 19 Complexe Hospitalier Universitaire Insulaire de la Mère et de l'Enfant. Las Palmas de Gran Canaria. alubranrosales@gmail.com
- 20 Hôpital del Mar, Barcelone. gmancebo@psmar.cat
- 21 Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid spalacios@institutopalacios.com
- 22 Hôpital Universitaire Notre Dame de Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife. aquelop@gmail.com
- 23 ASSIR Hospitalet de Llobregat mrierablasco@hotmail.com
- 24 Hôpital Universitaire Virgen Macarena, Séville, Rodriguezjimenezinmaculada@gmail.com
- 25 HM Gabinete Velázquez, Madrid. luiserranocogollor@gmail.com
- 26 Hôpital del Mar, Barcelone. jsolé@psmar.cat
- 27 Hôpital Álvaro Cunqueiro, Vigo. orvabe@hotmail.com
- 28 Hôpital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelone. cvanrell@santpau.cat
- 29 Procure Health Iberia, Castelldefels. meshfre.a@procurehealth.com
- 30 Pratique privée, Palma de Majorque. cortes@oceas.es

CORRESPONDANCE:

Damián Dexeus
Womens Health Institute
Barcelona.
damiandexeus@gmail.com

INTRODUCTION

Actuellement, l'impact du virus du papillome humain (HPV) et des lésions cervicales est extrêmement important en France. Chaque année, quelque 235 000 cytologies anormales et près de 3000 cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués dans notre pays¹. Cependant, le fait le plus marquant est que plusieurs millions de femmes sont porteuses d'un HPV. L'ampleur du problème de l'HPV dans la société se reflète clairement dans cette pyramide, le cancer du col de l'utérus étant une complication rare et

évitable d'une infection très fréquente (figure 1).

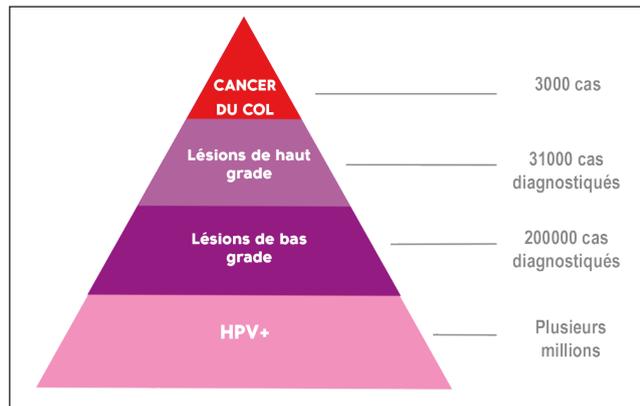


Fig.1. Pyramide d'incidence de l'HPV en France (d'après INCA)¹

L'infection par l'HPV est la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente au monde et le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent au monde chez la femme². On sait qu'il existe plus de 150 sous-types d'HPV, dont quelque 40 à 50 peuvent produire des lésions génitales. Selon Bouvard, ces virus peuvent être classés en deux groupes en fonction de leur potentiel oncogénique : les virus à bas risque de lésions cancéreuses (HPV-BR) et les virus à haut risque de cancer du col de l'utérus (HPV-HR); dans ce dernier groupe, il convient de souligner les génotypes HPV 16, 18 et 31, qui sont les plus directement liés à une persistance et au cancer du col utérin³.

Chez la femme de moins de 30 ans, il a été démontré qu'il existe une forte prévalence de l'HPV et en même temps un taux élevé de clairance de l'HPV. Cependant, la clairance de l'HPV-HR à 6 et 18 mois est respectivement de 29 % et 41 %. Si seul l'HPV-16 est pris en compte, la clairance n'est que de 9 % à 6 mois et de 19 % à 18 mois, beaucoup plus faible que celle des autres génotypes, ce qui correspond au potentiel oncogène de ce génotype⁴.

Aujourd'hui, nous savons que l'infection par l'HPV est une condition nécessaire mais non suffisante pour développer la maladie. La connaissance du génotype de l'HPV responsable de l'infection n'est pas le seul déterminant de l'évolution de la maladie. D'autres facteurs, tels que l'immunité de l'hôte, la structure histologique de l'exocol et de la zone de transformation, et l'état du microbiote vaginal, jouent également un rôle, encore mal défini aujourd'hui, mais très probablement fondamental dans la progression ou la régression de l'infection⁵.

GEL VAGINAL À BASE DE CORIOLUS VERSICOLOR

Avec cette approche initiale on a commencé à évaluer un gel vaginal (Papilocare[®], Procure Health) composé d'ingrédients pouvant, de manière synergique, influencer positivement ces facteurs modifiables: améliorer l'épithélialisation du col de l'utérus pour minimiser la fenêtre d'opportunité pour l'entrée du virus, améliorer le microbiote pour l'amener à un état moins favorable à une persistance virale et générer des conditions favorables à l'immunité naturelle, responsables de la clairance virale et de la réparation des lésions.

Le développement clinique de ce produit consiste en plusieurs études et essais réalisés ces dernières années, dont un premier avec des patientes sans HPV chez lesquelles une amélioration significative de l'épithélialisation cervicale et de la santé vaginale a déjà été observée⁶. La première des études chez des femmes HPV+ était l'étude pilote EPICERVIX⁷, qui comprenait un échantillon de 21 patientes avec un test HPV+ sans lésion cytologique et avec une colposcopie normale, chez lesquelles a été évalué de manière exploratoire l'effet d'une application vaginale du gel, quotidiennement pendant 21 jours, sur l'épithélialisation du col de l'utérus et sur le microbiote vaginal.

Le niveau d'ectopie a été évalué par colposcopie et classé par l'investigateur selon une échelle de type Likert, de 1 = « ectopie grave et saignement » à 5 = « pas d'ectopie ». La composition du microbiote a été déterminée par pyroséquençage du gène ADNr 16S (séquençage Illumina MiSeq). Les changements dans la biodiversité ont été évalués avec l'indice de Shannon (<2 faible biodiversité, 23 normale et >3 haute biodiversité) et avec la proportion de micro-organismes présents dans le vagin.

Chez 52,6 % des patientes, l'épithélialisation du col de l'utérus a été améliorée et elle est restée stable chez 47,7 %. Aucune patiente ne s'est détériorée. À la fin de l'étude, 63,2 % des patientes présentaient une épithélialisation normale du col de l'utérus, contre 38,1 % au départ. Concernant le microbiote vaginal, des changements importants dans sa composition ont été observés à la fin de l'étude. La biodiversité a diminué de manière significative, tandis que la concentration d'espèces non pathogènes augmentait et que celle de pathogènes diminuait, comme le montre la figure 2.

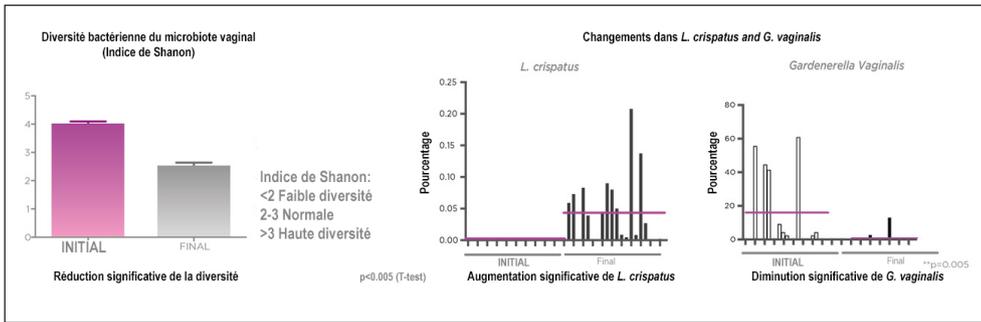


Fig.2. Résultats dans le microbiote vaginal de l'étude Epicervix⁷

L'étude EPICERVIX a montré une amélioration significative de l'épithélisation du col de l'utérus dans la population HPV+ en l'absence de lésions et a confirmé la capacité de modifier la composition du microbiote, réduisant la biodiversité élevée associée aux états de dysbiose vaginale et augmentant la concentration de lactobacilles.

Pour faire avancer le développement du produit et confirmer ces résultats, une autre étude clinique de plus grande envergure a été lancée : l'essai clinique PALOMA.

ESSAI CLINIQUE PALOMA

Méthodologie

L'essai clinique PALOMA⁸⁻¹⁰ est un essai clinique randomisé, multicentrique, ouvert, en groupes parallèles avec un groupe témoin, destiné à explorer l'efficacité du gel Papilocare® dans la réparation des lésions de la muqueuse cervicale liées à l'HPV.

Des patientes âgées de 30 à 65 ans, positives pour l'HPV, avec un résultat cytologique ASCUS ou LSIL positif et une image colposcopique concordante, ont été incluses.

Les critères d'exclusion étaient un antécédent de vaccination contre l'HPV, la grossesse et la présence d'anomalies cliniquement significatives telles que des états d'immunosuppression ou des saignements génitaux anormaux.

Les patientes incluses ont été randomisées en trois bras : deux bras de traitement avec des schémas de Papilocare® différents et un troisième bras contrôle (pratique clinique standard - sans traitement) (figure 3).

La principale variable de l'étude était le pourcentage de patientes présentant une réparation des lésions cervicales à la cytologie avec une colposcopie concordante, 6 mois après le début du traitement.

Les variables secondaires analysées étaient, entre autres, le pourcentage de patientes présentant une clairance de l'HPV, mesurée par génotypage par PCR (Clart HPV4®), et l'évolution du stress perçu par la patiente, selon le questionnaire PSS-14.

Enfin, la tolérance, la satisfaction et l'observance du traitement par gel Papilocare® ont été

évaluées.

La détection et l'identification de l'HPV et l'évaluation des cytologies ont été réalisées de manière centralisée, dans des conditions d'évaluation en aveugle par des tiers, au laboratoire de l'Instituto de Estudios Celulares y Moleculares (ICM) de Lugo, Espagne.

L'analyse principale a été réalisée entre deux groupes : le groupe traitement (les deux bras) par rapport au groupe témoin. La population en intention de traiter a été analysée : patientes de l'étude ayant reçu au moins une application du produit expérimental et disposant au moins des valeurs de référence et d'une valeur post-traitement pour la variable principale.

De même, une sous-analyse de la réparation des lésions et de la clairance a été réalisée dans la population infectée par l'HPV-HR, comprenant les sérotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68.

Résultats

Au total, 91 patientes ont été recrutées, dont 84 ont passé la dernière visite à 6 mois de traitement. L'âge moyen des patientes était de 41,3 ans dans le groupe traitement et de

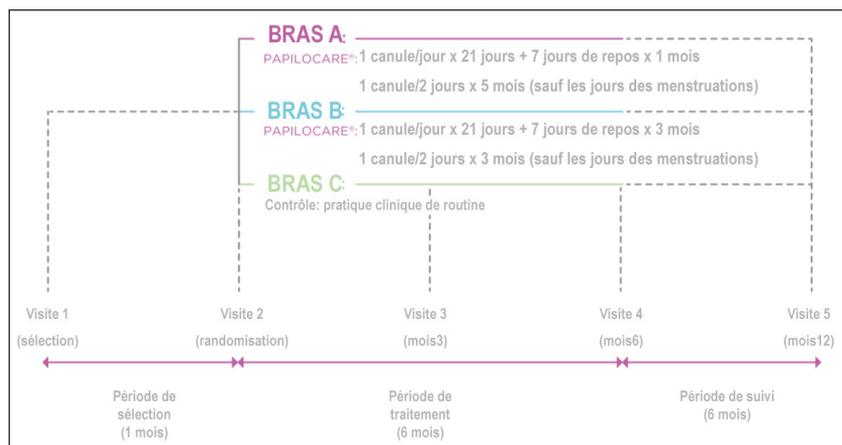


Fig.3. Schéma du modèle de l'essai clinique PALOMA⁸

39,2 ans dans le groupe témoin. La proportion d'HPV-HR dans les deux groupes était de 75 %. Les deux groupes étaient homogènes pour toutes les caractéristiques de base.

À 6 mois, dans la population totale (n=84), la réparation des lésions (normalisation des cytologies ASCUS/LSIL avec coloscopie concordante) était de 85 % dans le groupe traité contre 65 % dans le groupe témoin, alors que dans la population HPV-HR (n=66), la réparation des lésions était de 88 % contre 56 % dans les groupes Papilocare® et contrôle, respectivement. Dans les deux cas, les différences étaient significatives (figure 4).

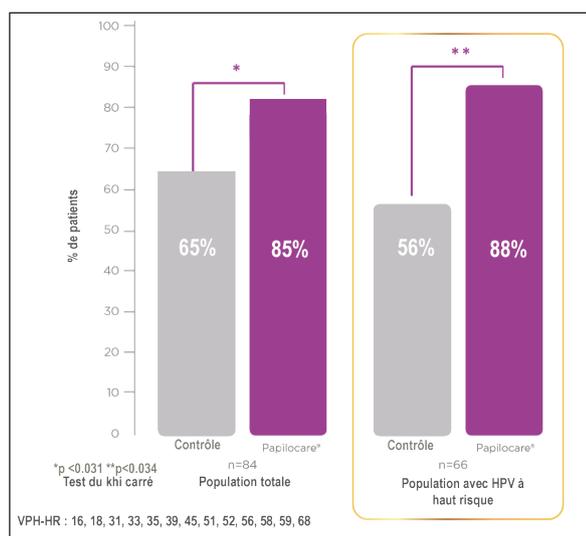


Fig.4. Réparation des lésions cervicales utérines à 6 mois dans l'essai clinique PALOMA⁹

En ce qui concerne la clairance du HPV-HR, il convient de noter que 63 % des patients du groupe traité avec Papilocare® ont éliminé le virus à 6 mois, alors qu'ils n'ont été que 40 % dans le groupe témoin, ce qui signifie une majoration de 57 % de la clairance (figure 5).

Un autre aspect très important a été l'évolution du stress au cours de ces 6 mois. Une tendance vers une plus grande réduction du stress a été observée à la fois par l'évolution différente du score PSS-14 moyen dans les deux groupes et par le pourcentage de patientes qui ont amélioré ledit score: 58 % contre 39 % des patientes ont amélioré leur sensation de stress dans les groupes Papilocare® et contrôle, respectivement.

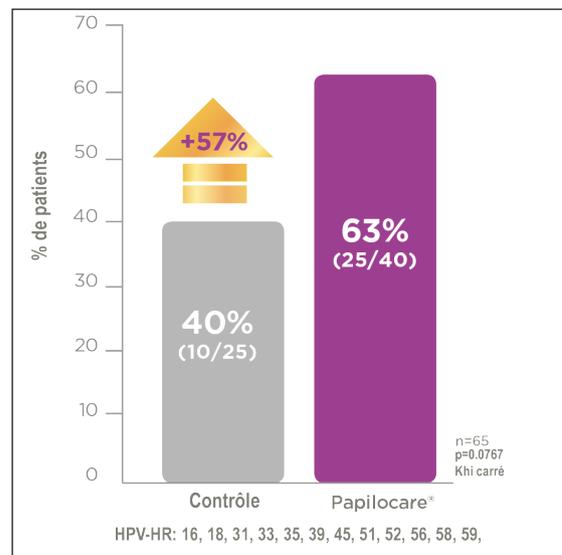


Fig.5. Clairance de l'HPV à haut risque à 6 mois dans l'essai PALOMA⁹

De même, Papilocare® a montré un bon profil de tolérance et de sécurité: aucun effet grave ou inattendu lié à l'utilisation du produit n'a été rapporté. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des démangeaisons ou de l'irritation. En outre, 87 % des patientes ont déclaré divers degrés de satisfaction et il convient de noter la forte observance du traitement: 93,4 % de la population étudiée ont réalisé une observance thérapeutique correcte à 6 mois.

DONNÉES DE LA VIE RÉELLE

Suite au plan de développement du produit, une étude a été développée, appelée PAPILOBS, destinée à la pratique clinique quotidienne¹¹.

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, non comparative, actuellement en cours, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de Papilocare® dans la réparation des lésions cervicales de bas grade causées par l'HPV (normalisation des anomalies cytologiques ASCUS ou LSIL, avec image coloscopique concordante) chez des femmes de plus de 25 ans avec un test HPV positif. De même, la clairance totale ou partielle de l'HPV a été établie comme objectif secondaire. Les patientes sont traitées selon le schéma Papilocare® habituel (1 canule par jour le premier mois, puis 1 canule tous les deux

Les taux de réparation des lésions et de clairance virale atteints à 6 mois chez des patientes HPV-HR, en plus de la réduction du niveau de stress et du bon degré de satisfaction et de tolérance du traitement montré dans les études susmentionnées, ouvrent la possibilité d'offrir un traitement aux patientes HPV+ présentant des lésions cervicales à faible risque (ASCUS ou LSIL), contre l'option de suivre la pratique clinique habituelle basée sur des contrôles de type « attendre et voir ».

Afin d'approfondir les connaissances et l'ampleur des effets du gel vaginal Papilocare®, un important plan de développement clinique est en cours de réalisation au niveau international, avec plus de 1000 patientes dans diverses études en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandations et référentiels, Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Institut National du Cancer. 2016;p8.
2. Campins M, Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X et al. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. AEPCC. 2014 p.1-46.
3. Puig Tintoré LM. Neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN). Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En: Cabero Roura, L. editor. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. SEGO. Madrid. 2003 p.1544-58.
4. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Snijders PJ, Meijer CJ. Br J Cancer. 2007;96(9):1419–24.
5. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Am J Obstet Gynecol. 2019 Apr;220(4):324-35.
6. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. BMC Women's Health. 2017;17:21.
7. Serrano L, González S, Gálvez J, Rodríguez Nogales A, Vezza T, Garrido Mesa J, Algeri F, Rodríguez Cabezas ME. Effect of a Coriolus Versicolor-Based Vaginal Gel in HPV+ Women With No Colposcopy Cervical Lesions [Abstract]. A Pilot Study. J Low Genit Tract Dis. 2018 Apr; 22(2S): S22.
8. Palacios S, Dexeus D, Serrano L, González S, López AC, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández J, Vanrell C, Cortés J. Design of a phase 2 randomised, controlled, parallel-group, open-label, multicenter trial to explore the effectiveness of a Coriolus versicolor-based gel on restoration of cervicovaginal mucosal lesions caused by human papilloma virus (The Paloma Clinical Trial.) ClinicalTrials.gov Identifier NCT04002154.
9. Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Cortés J. Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance. [Abstract]. Int J Gynecol Cancer 2019;29:A206-07.
10. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C,. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in HPV+ women: cervical reepithelization, stress and tolerability. [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S16. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
11. Emsellem C, Cortés J, De Santiago J, Cos A, Lago I, Espinosa G, Olalla MA, Fiol G, Lozada C, García C, Agenjo M. Efficacy of a multi-ingredient vaginal gel in repairing HPV-dependent cervical lesions in real-life: interim analysis. [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S16-S17. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
12. Riera Blasco MR, Rupérez Pérez B, Lázaro Vicario I, Felgueroso A, Fontanet Pérez E, Aguayo Alba A. Coriolus versicolor and treatment of high-risk HPV. [Abstract]. J Low Genit Tract Dis. 2018 April; 22(2S):S9.
13. Marín Ortiz E, Vázquez Caamaño MP, Porto Quintans M, Valenzuela Besada O, Gil Andrés M, Iñarrea Fernández A. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in high-risk HPV+ women. Preliminary results. [Abstract]. International Papillomavirus Conference, IPVC 2018. Sydney, Australia. Disponible en: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf
14. Gajino Suárez C. Use and results of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV+

- and/or abnormal pap smear attended in a regional Spanish hospital. Preliminary analysis. [Abstract]. International Papillomavirus Conference, IPVC 2018. Sydney, Australia. Disponible en: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf
15. Minniello G. Prevenzione e Trattamento Coadiuvante delle Lesioni della Cervice Uterina indotte da HPV: un'Esperienza di "Real Life". *Momenti di Medicina e Chirurgia*. 2018 Dec;4(1):1-18.
 16. Riera M, Rupérez B, Lázaro I, Felgueroso A, Fontanet E, Tena Y, Combalia J. Effect of a Multi-Ingredient Vaginal Gel on Clearance and/or Cytology Normalization in High-Risk HPV Positive Patients [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 April; 24(1S):S16. doi: 10.1097/LGT.0000000000000538
 17. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, Palacios S, Serrano L, Seydoux G, Gajino C, Marín E, Riera M. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in high-risk HPV infected patients: results of different studies [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 April; 24(1S):S15-S16. doi: 10.1097/LGT.0000000000000538.

ESSAI CLINIQUE

PALOMA

ClinicalTrials.gov NCT 04002154



NOUVEAUX FORMATS

▶ MEILLEURE OBSERVANCE
▶ PLUS ÉCONOMIQUES

PAPILOCARE®

1^{ER} TRAITEMENT POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES LÉSIONS CERVICALES CAUSÉES PAR L'HPV



NOUVEAU
FORMAT 21
UNIDOSES

21 unidoses de 5 ml



7 unidoses de 5 ml



2 tubes de 40 ml
avec applicateurs



DURÉE DE TRAITEMENT RECOMMANDÉE : 6 MOIS



Commencer le traitement dès la fin de la période menstruelle.
Introduire le contenu d'une canule unidosé dans le vagin, de préférence au coucher.
Arrêter durant les règles.



REPARATION DES LÉSIONS
CERVICALES HPV DÉPENDANTES
88%**
de la population avec HPV
à haut risque à 6 mois vs 56 %
dans le groupe contrôle

CLAIRANCE DE L'HPV
63%
de la population avec HPV
à haut risque à 6 mois vs 40 %
dans le groupe contrôle

**p=0,0034

HPV à haut risque : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Essai clinique de phase II, randomisé et contrôlé en ouvert, évaluant l'efficacité du gel PAPILOCARE® dans la réparation de la muqueuse cervico-vaginale avec lésions dues à l'HPV^{1,2}



1. Serrano L, López A, González S, Palacios P, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Combalia J and Cortés J. EP274 Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance. International Journal of Gynecologic Cancer 2019;29:A206. 2. Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Cortés J. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in normalizing HPV+ dependent cervical lesions and clearance. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(1S):S9-S25. doi: 10.1097/LGT.