

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°45 - mai 96

essais vaccinaux

Tentative de prise en compte de l'effet d'un éventuel vaccin sur la contagiosité du VIH

Dominique Costagliola

Inserm SC4 et U444, Institut fédératif Saint-Antoine de Recherches en Santé
(Paris)

**Assessing
HIV vaccine
effects**
Koopman J.S.,
Little R.J.
American
Journal of
Epidemiology,
1995, 142,
1113-1120

Dans le but de considérer l'effet partiel d'un vaccin sur la contagiosité, J.S. Koopman et R.J. Little proposent un plan d'expérience pour les essais vaccinaux de phase III permettant d'évaluer l'effet du vaccin à la fois sur la susceptibilité à l'infection et sur la contagiosité. Mais il serait probablement difficile d'interpréter les résultats d'une telle étude, dont la réalisation pratique nécessiterait de surcroît des nombres de sujets bien plus importants que le chiffre très optimiste des auteurs.

Pour évaluer l'efficacité d'un vaccin, il faut préciser quel en est l'effet attendu car celui-ci conditionne l'ensemble du protocole d'étude (organisation, critères de jugement, mesures au cours de l'étude, durée de l'étude et nombre de sujets

nécessaire). Plusieurs types d'effets non mutuellement exclusifs sont théoriquement possibles : la prévention de l'infection initiale, la prévention de la maladie ou la prolongation de la durée d'incubation et la diminution, voire la suppression de la contagiosité (1,2,3).

C'est à l'importance de ce troisième mode d'action d'un éventuel vaccin anti-VIH que s'attache l'article de Koopman et Little. L'article repose donc sur deux hypothèses, d'une part le fait qu'un éventuel vaccin -même imparfaitement efficace pour la prévention de l'infection- pourrait supprimer quasiment ou au moins fortement diminuer le pic de virémie au cours de la primo-infection et, d'autre part, sur le fait que ce pic joue un rôle primordial dans la diffusion de l'épidémie et que l'essentiel de la contagiosité d'un sujet infecté est liée à ce pic initial de virémie. Les auteurs proposent donc un plan d'expérience pour les essais vaccinaux de phase III permettant d'évaluer l'effet du vaccin à la fois sur la susceptibilité à l'infection (effet prévention de l'infection) et sur la contagiosité (effet prévention de la transmission secondaire).

Les auteurs rappellent tout d'abord la mesure classique de l'efficacité vaccinale. Elle se définit comme la diminution relative de l'incidence, c'est-à-dire l'incidence dans le groupe non vacciné moins l'incidence dans le groupe vacciné divisé par l'incidence dans le groupe non vacciné. Pour estimer l'efficacité vaccinale, il faut donc connaître le nombre de nouveaux cas (d'infection dans la première situation, de maladie par exemple dans la deuxième) dans chaque bras (vacciné et non vacciné) pendant la période de l'étude.

Cette définition a été développée dans le cadre théorique d'un vaccin qui a un effet en «tout ou rien» : soit le sujet vacciné est entièrement protégé, soit il ne l'est pas, et la fraction des sujets vaccinés qui sont protégés peut s'estimer par l'efficacité vaccinale qui vient d'être définie. Un modèle plus réaliste d'effet partiel (4) correspond au cas où le risque de comptage d'un sujet vacciné est réduit d'un facteur constant lors de chaque exposition. Jusqu'à présent, dans les articles présentant ce modèle partiel, les auteurs n'avaient considéré que l'effet sur le risque d'infection, et l'originalité du présent travail est de considérer également l'effet partiel d'un vaccin sur la contagiosité.

La modélisation générale des épidémies (5) permet aux auteurs d'illustrer simplement les implications d'un tel modèle d'effet partiel du vaccin. Dans une population atteinte par une épidémie dans laquelle chaque sujet infecté en infecte en moyenne quatre, un équilibre endémique s'établit lorsque les 3/4 de la population ont été infectés. A ce moment, chaque cas n'infecte plus qu'un seul sujet. Dans cette population, on vaccine l'ensemble des sujets avec un vaccin qui fonctionne selon le modèle «tout ou rien», avec une efficacité vaccinale de 50 %.

Dans cette situation, chaque cas n'infecte plus que 2 personnes (puisque la moitié des sujets sont protégés par le vaccin) et l'équilibre endémique s'établit alors lorsque 25 % de la population est infectée. La réduction est donc de 67 % (passage de 75 % à 25 %) pour un vaccin d'efficacité 50 % : ceci est dû à l'effet indirect du vaccin (dû à l'immunité grégaire), c'est-à-dire que la vaccination fait diminuer la circulation de l'agent infectieux et diminue aussi le risque d'acquérir l'infection, y compris pour ceux qui ne sont pas vaccinés. Dans le cas d'un vaccin selon le modèle partiel, dont l'efficacité sur l'infection est de 50 % et qui réduit de plus la contagiosité de 40 %, le nombre de sujets infectés en moyenne par un cas passe de 4 à 1,6 (réduction de contagiosité de 40 %) et de 1,6 à 0,8 (réduction du risque d'infection de 50 %); dans ce cas, l'épidémie (nombre de cas secondaires inférieur à un) ne peut se maintenir.

Le plan d'expérience proposé consiste à inclure des couples indemnes dont l'un ou les deux sont à risque d'infection en dehors du couple.

Dans une telle étude, l'effet du vaccin sur la susceptibilité à l'infection serait estimé à partir de la proportion des couples vaccinés et non vaccinés dont les deux partenaires sont indemnes à la fin de l'étude. L'estimation de l'effet sur la contagiosité fait de plus intervenir la proportion des couples vaccinés et non vaccinés dont les deux partenaires sont infectés. Les équations sont données dans le cas d'un risque de transmission symétrique ou dissymétrique entre les deux partenaires du couple. D'après les auteurs, ce type d'essai pourrait être organisé dans des zones où le partenariat multiple en parallèle est fréquent (relations de couples et partenaires en dehors du couple en parallèle).

→ L'idée de ce plan est a priori séduisante puisque dans l'exemple numérique choisi par les auteurs avec une incidence de 1 %, une étude classique nécessiterait l'inclusion de deux fois 10 773 sujets alors que l'approche proposée ne nécessiterait que deux fois 615 couples, soit près de 10 fois moins, mais ceci n'est possible qu'avec les hypothèses extrêmes choisies : probabilité d'infection au sein d'un couple au cours de la primo-infection de 60 %, réduction de la contagiosité de 90 % !

De plus, cette idée repose sur des postulats peu discutés par les auteurs. Le premier est l'effet du vaccin sur le pic de virémie initial et le rôle que jouerait cette éventuelle réduction sur la contagiosité. Il n'est en effet pas sûr du tout qu'une diminution de la virémie initiale ferait diminuer la contagiosité autant que le pensent les auteurs (de 90 %).

Ainsi, l'analyse complémentaire de l'essai ACTG076/ANRS024 sur la prévention de la transmission mère-enfant, présentée au congrès de Washington (6), montre-t-elle que l'effet obtenu ne s'explique pas entièrement par l'effet sur la charge virale. L'autre postulat fort critiquable est la place quasi exclusive de la primo-infection dans la contagiosité, alors même que le risque d'infecter un partenaire est plus élevé quand le partenaire infecté est à un stade avancé de l'infection (7). Enfin, la présentation est uniquement théorique et les aspects pratiques de mise en œuvre ne sont pas du tout discutés dans l'article.

Au delà des problèmes déjà souvent discutés dans les articles consacrés aux essais vaccinaux anti-VIH (1,2,3) -la levée de l'aveugle, les modifications d'exposition au risque liées à la participation à l'essai, les difficultés de l'information aux participants et du recueil du consentement, l'impact des mesures de prévention, éthiquement indispensables, le suivi au long cours des sujets afin d'appréhender les effets à long terme du vaccin-, il existe des problèmes spécifiques au plan proposé ici. Que fera-t-on si l'un des deux partenaires du couple est perdu de vue, si le couple se dissout ? Dans la mesure où les couples seront suivis et où leur statut vis-à-vis de l'infection sera régulièrement évalué, les mesures de prévention devront particulièrement cibler le risque d'infection au cours de la primo-infection et ceci modifiera (on peut l'espérer) le risque d'infection pendant la primo-infection au sein d'un couple. Or, comme seuls les couples

concordants vis-à-vis de l'infection sont informatifs pour l'estimation de l'efficacité vaccinale, on peut penser que beaucoup de couples ne seront pas informatifs. D'ailleurs, le fait que l'ensemble de l'information sur l'ensemble des couples ne soit pas exploitée constitue une perte d'information et une source de biais, puisque rien ne garantit la comparabilité des couples que seront finalement utilisés pour l'analyse.

Ces quelques remarques montrent qu'il serait probablement difficile d'interpréter les résultats et que la réalisation pratique nécessiterait des nombres de sujets bien plus importants que le chiffre très optimiste des auteurs, même si leurs hypothèses étaient respectées. Au final, cet article n'est sans doute pas autre chose qu'un exercice académique sans grande portée pratique dans l'état actuel de sa formulation. -

Dominique Costagliola

1 - Dixon DO, Rida WN, Fast PE, Hoth DF

«HIV vaccine trials : some design issues including sample size calculation»

J Acq Immun Defic Syndrome, 1993, 6, 485-496

2 - Rida W, Meler P, Stevens C

«Efficacy trial working group. Design and Implementation of HIV vaccine efficacy trials : A working group summary»

AIDS Res Hum Retroviruses, 1993, 9 (suppl 1), S59-S63

3 - Rida WN, Lawrence DA

«Prophylactic HIV vaccine trials»

In «AIDS clinical trials» edited by D.M. Finkelstein, Schoenfeld D.A. Wiley-Liss, New-York, 1995, pp 319-347

4 - Smith PG, Rodrigues LC, Fine PEM

«Assessment of the protective efficacy of vaccine against common diseases using case-control and cohort studies»

Int J Epidemiol, 1984, 13, 87-93

5 - Balley NTJ

«The mathematical theory of infectious diseases and its applications»

Griffin, Londres, 1975

6 - Sperling RS, Shapiro DO, Coombs R et al.

«Maternal plasma HIV-1 RNA and the success of Zidovudine in the prevention of mother-child transmission»

3rd Conference on Retrovirus and opportunistic infections, Washington, 1996

7 - De Vincenzi I

«A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV»

N Engl J Med, 1994, 33, 341-6