

# VACCINATION

**Collector !** Cette 142<sup>e</sup> édition de *Transcriptases* couvre tant de questions de santé publique qu'elle mérite sans doute une lecture à part. Aux confins de la **vaccination** anti-VIH qui se cherche, de la vaccination anti-H1N1 qui cherche sa cible, et de la singularité française dont on cherche la légitimité en matière de principe de précaution, cette lecture du présent numéro se doit d'être **transversale**.

En préambule, le paradoxe du prix Nobel 2008, soulevé par Brigitte Autran (page 1), qui récompensait deux types de recherches. L'une qui n'a pas abouti, loin s'en faut, à un vaccin opérationnel (contre le VIH), l'autre sur le papillomavirus, qui a déjà bouclé son cycle de recherche jusqu'au vaccin finalisé en bonne et due forme commerciale. **Autre question à prétention transversale**, celle du corrélat de protection immunitaire en matière de recherche vaccinale après l'échec de STEP et les espoirs soulevés par l'essai thaïlandais RV144 (voir page 5). En effet, que dire de cet essai avec ses 26,4 % de protection en intention de traiter (ITT) là où, doit-on le rappeler, TASP (treatment as prevention) procure 92 % de protection statistiquement parlant, le préservatif 80 % dans une méta-analyse Cochrane de 2001 et la circoncision, dans 3 essais menés en Afrique, 60 % ?

**Lecture transversale encore** pour l'enquête Nicolle 2006 (page 17) sur l'image vaccinale et la position des Français sur la vaccination obligatoire, dont on soulignera l'étrange actualité dans le climat H1N1 comme dans la discussion sur la couverture vaccinale des patients VIH développée par Guillaume Le Loup (page 24).

Enfin, **le lecteur appréciera tout particulièrement** l'article de réflexion d'Anne-Claude Crémieux, professeur de maladies infectieuses, certes, mais si habituée des cabinets ministériels, sur la difficulté, du chikungunia au SRAS en passant par le H5N1, de gouverner, en France, face à l'imprévisibilité « *constitutive des crises sanitaires* » (page 29). - Gilles Pialoux



# Cinq questions sur la mise au point d'un vaccin anti-VIH

1

*Brigitte Autran*  
Laboratoire d'immunologie cellulaire,  
Inserm U945, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

**Entre désillusions et espoirs,  
une revue des obstacles  
que le VIH élève devant  
les barrières immunes  
et les résultats obtenus  
avec les principaux candidats  
vaccins élaborés à ce jour.**

Vingt-cinq ans de recherches d'un vaccin anti-VIH ont conduit à maintes désillusions. Un premier signal, ténu mais positif, provenant d'un large essai publié en octobre 2009, suggère qu'il pourrait être possible de vacciner. Pourquoi un si modeste résultat pour le VIH, alors qu'au cours de la même période, un vaccin efficace contre le papillomavirus, virus de découverte quasi contemporaine et couronnée d'un prix Nobel simultané, est déjà largement répandu ? En quoi le VIH diffère-t-il des autres infections et pourquoi ces modèles de vaccins si efficaces ne le sont-ils pas contre le VIH ?

## **1. Quels obstacles le VIH oppose-t-il à l'élaboration de vaccins efficaces ?**

Par sa physiologie et sa capacité à infecter le système immunitaire, le VIH élève trois ordres d'obstacles contre des vaccins.

La plupart des vaccins efficaces bloquent les virus à leur porte d'entrée ou en limitent la dissémination. Ceci s'avère particulièrement difficile pour le VIH qui pénètre dans les muqueuses

en utilisant des cellules immunes, les cellules dendritiques, le conduisant au tissu lymphoïde de drainage où il infectera des lymphocytes CD4 et pourra essaimer à l'ensemble du tissu lymphoïde en 24 heures. Comment une immunité vaccinale pourrait-elle être à ce point efficace ? Ce rétrovirus s'intègre immédiatement dans les gènes des cellules immunes capables de rester des années au repos et de garder le provirus invisible aux défenses immunitaires, puis de s'activer et libérer des milliards de particules virales à l'occasion d'une activation antigénique. On peut donc comparer le VIH à un « Cheval de Troie » du système immunitaire. Une deuxième série d'obstacles est liée à la faible efficacité des anticorps neutralisants. En effet les vaccins antiviraux efficaces protègent grâce à des anticorps, généralement neutralisants bloquant la pénétration des virus dans leurs cellules cibles. Or ces anticorps ont un accès très limité aux rares régions conservées (fixes) que sont les sites de liaison du VIH à ses récepteurs CD4 ou CCR5, le corécepteur utilisé de façon majoritaire. Quelques anticorps neutralisants protecteurs dirigés contre ces sites de liaison ont pu être isolés chez des patients, mais aucune formulation vaccinale n'a

2

pu à ce jour induire de tels anticorps. Un premier prototype, élaboré d'après les travaux de cristallographie nord-américains, pourrait cependant être en passe de succès, mais ceci reste à confirmer.

Un troisième obstacle majeur est lié à l'exceptionnelle variabilité génétique du VIH, virus à ARN doté d'une transcriptase inverse faisant de très fréquentes erreurs de copies. La variabilité du gène de l'enveloppe du VIH d'un seul individu infecté est comparable à la variabilité du virus influenza observée en un an sur toute la planète ! On peut imaginer la gageure que cela représente pour les vaccinologues.

Ainsi, tout concourt à rendre inefficaces les stratégies vaccinales conventionnelles.

## **2. Quelles stratégies vaccinales peuvent être élaborées à partir des études de l'immunité anti-VIH ?**

L'immunité peut-elle protéger contre le VIH ? La question mérite d'être posée face à l'absence de guérison spontanée de cette infection, alors que les vaccins conventionnels sont dirigés contre des pathogènes pouvant induire une immunité protectrice et des guérisons spontanées. Deux séries d'observations semblent indiquer néanmoins qu'une immunité partiellement protectrice pourrait être élevée contre le VIH :

- Une prémunition contre l'infection est suggérée par plusieurs cohortes de sujets hautement exposés mais non infectés, mais semble surtout liée à certains gènes protecteurs, tels la délétion partielle du gène codant pour CCR5, et les mécanismes immuns n'en sont pas clairement identifiés.

- Une protection contre la progression de l'infection observée chez moins de 2 % des patients infectés (les sujets asymptomatiques à long terme (ALT) et les « HIV Controllers »), est associée à de fortes réponses immunes médiées par les lymphocytes T, mais semble aussi dépendre du statut génétique, en particulier le système HLA.

L'analyse approfondie des paramètres de l'immunité anti-VIH au cours de l'infection établie montre par ailleurs deux éléments majeurs :

- les anticorps neutralisants anti-VIH ne semblent avoir qu'un rôle mineur dans la protection

contre la progression de l'infection, mais d'autres anticorps pourraient avoir d'autres fonctions protectrices, encore insuffisamment explorées.

- les lymphocytes T CD8 cytotoxiques semblent jouer un rôle primordial comme l'attestent trois données : d'une part la perte du contrôle de l'infection SIV chez les macaques après élimination de leurs lymphocytes CD8, ensuite la corrélation inverse entre taux de lymphocytes T mémoires CD8 anti-VIH et charge virale après primo-infection, et enfin leur activité fonctionnelle intense chez les sujets non progresseurs. Des taux élevés de lymphocytes T CD4 anti-VIH semblent également associés au contrôle du VIH chez des sujets non progresseurs, mais ceci pourrait n'être que la conséquence et non la cause d'une réplication virale contrôlée...

De ces observations ont découlé les deux postulats que des vaccins de type conventionnel, inducteurs d'anticorps neutralisants anti-VIH, ne seraient pas efficaces, et que seuls des vaccins inducteurs de puissantes réponses T CD8 induiraient une protection.

## **3. Quelles stratégies vaccinales ont été mises à l'épreuve ?**

Toutes ! Les stratégies « pasteuriennes » de vaccins inactivés avaient permis une protection des macaques contre l'infection SIV, mais ceci ne tenait qu'à la production sur cellules humaines de ce vaccin SIV, embarquant avec lui des protéines humaines antigéniques. La protection disparut lorsque le vaccin SIV inactivé fut produit sur cellules de macaques ! La stratégie d'inactivation parut de plus trop peu sécurisée et fut arrêtée.

Alors que la stratégie « jennérienne » d'un vaccin vivant atténué paraissait encore plus hasardeuse, l'injection d'un virus SIV atténué par délétion du gène nef au macaque avait été suivie d'une protection contre la ré-infection par un SIV entier, pathogène. C'est à ce jour la seule protection vaccinale enregistrée contre le SIV, mais elle n'a cependant pas été poursuivie car ce virus atténué induisit un sida en quelques semaines chez les nouveau-nés macaques.

Des stratégies plus novatrices d'induction d'an-

ticorps, testées dès 1984 avec les enveloppes recombinantes ou des peptides de l'enveloppe du VIH, ont induit de premiers résultats encourageants dans un modèle animal non approprié de chimpanzé, non confirmés dans des modèles macaques ou surtout dans un large essai de phase III en Thaïlande.

Cette succession d'échecs terminait les dix premières années de la recherche vaccinale contre le VIH et imposait le recours à de nouvelles stratégies.

#### 4. Pourquoi sommes-nous entrés dans l'ère du prime-boost et des cellules CD8 ?

Le concept de « prime-boost », combinant une première immunisation par un vaccin suivie d'un second vaccin différent dirigé contre les mêmes antigènes viraux, vise à induire des réponses immunes complémentaires : cellules T puis anticorps, ou à amplifier des réponses T, essentiellement CD8.

La stratégie du « tout CD8 » était ouverte, cependant limitée par deux éléments. Les cellules CD8 ne font en effet qu'éliminer des cellules infectées mais n'empêchent pas la pénétration du virus. De plus, l'induction de cellules T CD8 nécessite des vaccins vivants ou des fragments d'ADN « nu » codant pour les antigènes vaccinaux, ou des peptides.

L'ADN nu a l'avantage théorique d'une capacité d'inclusion de larges fractions du génome viral, voire de plusieurs souches, et d'un coût modeste. Cependant, son immunogénicité, raisonnable chez les macaques, s'est avérée modeste chez l'homme, nécessitant de fortes doses. Les peptides, ou mieux lipopeptides, captés par les cellules présentatrices d'antigènes, peuvent induire de meilleures réponses CD8 spécifiques chez l'homme, mais sont de synthèse plus délicate, plus onéreuse, et peuvent difficilement couvrir de larges régions antigéniques.

Les vecteurs viraux recombinants, compromis entre vaccin vivant et ADN nu, ont paru prometteurs. Des fragments d'ADN codant pour le VIH sont incorporés dans le génome d'un autre virus porteur, rendu non pathogène et non répliquatif par génie génétique. Deux familles ont été retenues. Les formes atténuées non répliquatives

de poxvirus issues du virus de la vaccine (les MVA ou Nyvac), ou de la vaccine du canari (canarypox). Ces poxvirus recombinants induisent chez l'homme des réponses CD4 et de modestes réponses CD8, amplifiées par l'administration préalable d'un ADN nu codant pour les mêmes gènes du VIH.

Les adénovirus génétiquement modifiés, non répliquatifs et recombinés avec des gènes du VIH, induisent des titres beaucoup plus élevés de cellules T CD8. Leur forte immunogénicité est cependant limitée par la présence, avant toute immunisation, chez environ 50 % des sujets, d'anticorps neutralisants anti-adénovirus issus de contacts préalables avec ces virus. La multiplication des injections de tous ces candidats vaccins génère elle aussi des anticorps anti-vecteurs, limitant leur immunogénicité. Diverses combinaisons ont protégé les macaques, exposés secondairement au virus pathogène, non contre l'infection mais contre le sida, en limitant la réplication virale. Ainsi est né le concept d'une vaccination de type prime-boost visant non à prévenir l'infection VIH mais à en limiter la sévérité, à l'instar du BCG limitant la gravité de la tuberculose sans prévenir l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*.

#### 5. Comment comprendre les essais STEP et Thai ?

Deux grands essais de phase IIb ou III ont testé l'efficacité protectrice de ces dernières stratégies vaccinales sur des milliers de volontaires sains à haut risque de contamination VIH, évaluant la prévention de l'infection et la limitation de la réplication virale post-infection. L'essai STEP <sup>1</sup> utilisant l'adénovirus-5 (Ad5) recombiné pour les gènes gag, pol et nef, incluait 3 000 sujets aux Etats-Unis, en Amérique du Sud et en Afrique du Sud, déjà porteurs pour la moitié d'anticorps anti-Ad5. Cet essai fut interrompu du fait d'un taux supérieur d'infections chez les volontaires vaccinés par rapport au bras placebo, sans réduction de charge virale. Cet effet ne s'est révélé significatif que chez des hommes non circoncis porteurs d'anticorps anti-Ad5 pré-existants, sans que des critères de protection puissent être identifiés.

Le large essai de phase III conduit sur 16 000 volontaires thaïlandais, très critiqué initialement

1 - Buchbinder S, Mehrotra D, Duerr A et al., « Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial », *Lancet*, 2008, 372, 9653, 1881-93

4

car combinant deux candidats vaccins n'ayant donné que des résultats préalables modestes (le canarypox) ou négatifs (la glycoprotéine gp120 recombinante soluble), a montré cependant une réduction modeste (31 %) mais significative d'infections VIH chez les vaccinés par rapport au groupe placebo<sup>2</sup>. Néanmoins, l'absence de significativité dans l'analyse par protocole (prenant en compte les infections survenues chez les volontaires ayant reçu l'ensemble des injections de vaccin contrairement à l'analyse en intention de traiter) et de corrélats de protection (corrélation entre la protection contre l'infection VIH et une réponse immune caractérisée cellulaire ou humorale par exemple anticorps) limitent la portée de ce résultat. Il faut malgré tout souligner qu'il s'agit du premier signal positif survenu depuis les débuts des recherches sur le vaccin anti-VIH.

### Conclusion

Où en sommes-nous aujourd'hui ? D'autres essais sont en cours avec ce type de vecteurs, notamment en France avec des lipopeptides ; de nouveaux adénovirus chimères évitant les anticorps anti-Ad5 ou des vecteurs réplicatifs sont en cours d'élaboration. Surtout, les résultats négatifs de l'essai STEP ont conduit à la prise en compte dans le schéma des essais d'efficacité des autres modalités de prévention telles que la circoncision, et à la remise en question du « tout CD8 », relançant les stratégies anticorps.

Malgré cette longue série d'échecs, la quête d'un vaccin doit continuer et ne peut être interrompue tant l'urgence est grande face à cette infection dévastatrice. - **Brigitte Autran**

### Bibliographie

Burton DR, « Antibodies, viruses and vaccines », *Nature*, 2002, 2, 706

McMichael AJ, « HIV Vaccines », *Annu Rev Immunol*, 2006, 24, 227-55

Douek DC, Kwong PD, Nabel GJ, « The Rational Design of an AIDS Vaccine », *Cell*, 2006, 124

2 - Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al., « Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand », *N Engl J Med*, 2009 (mis en ligne sur [nejm.org](http://nejm.org) le 20 octobre)

Retrouver également  
sur [vih.org](http://vih.org)  
notre dossier consacré  
à la vaccination



# Essai thaïlandais RV144 : le droit d'espérer

5

Nicolas Vabret  
Institut Pasteur (Paris)

Les premières doses vaccinales ont été injectées le 20 octobre 2003 et le test a été terminé le 30 juin 2009. L'analyse a été communiquée le 24 septembre 2009.

104 900 flacons de solutions vaccinales ont été produits pour cet essai.

Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al., « Vaccination with Alvac and Aidsvax to Prevent HIV-1 Infection in Thailand », *N Engl J Med*, 2009 (mis en ligne sur [nejm.org](http://nejm.org) le 20 octobre)

Rerks-Ngarm S, « Phase III trial of HIV prime-boost vaccine combination in Thailand: result of final analysis », *AIDS Vaccine conference 2009*

Michael NL, « Primary and Subgroup Analyses of the Thai Phase III HIV Vaccine Trial », *AIDS Vaccine conference 2009*

De Souza M, « Immunogenicity of Alvac-HIV® (vCP1521) and Aidsvax® B/E prime boost vaccination in RV144, the Thai phase III HIV vaccine trial », *AIDS Vaccine conference 2009*

Kim J, *Europe annual meeting in Budapest, 2009*

**Comment donner suite au succès inattendu de l'essai RV144 ? Depuis l'annonce de l'obtention d'une immunité partielle contre le VIH, le débat sur les raisons et les conséquences de ce résultat a été lancé, notamment lors de la conférence AIDS Vaccine qui s'est tenue en novembre à Paris.**

Le 24 septembre 2009, des scientifiques de l'armée américaine annonçaient pour la première fois avoir obtenu une protection partielle contre l'infection par le VIH lors d'un essai à grande échelle d'un vaccin contre le sida. Depuis, de nombreuses informations ont circulé à propos de cet essai clinique, et il a pu sembler difficile de cerner les conséquences de ce résultat dans le contexte de la lutte contre le VIH. Certaines interrogations demeurent, mais le débat a été nourri de nombreuses réflexions sur la meilleure façon de donner suite à ce succès inattendu. Les résultats de l'essai thaïlandais ont bel et bien changé la donne, et nous allons essayer d'expliquer pourquoi.

## Carte d'identité de l'essai

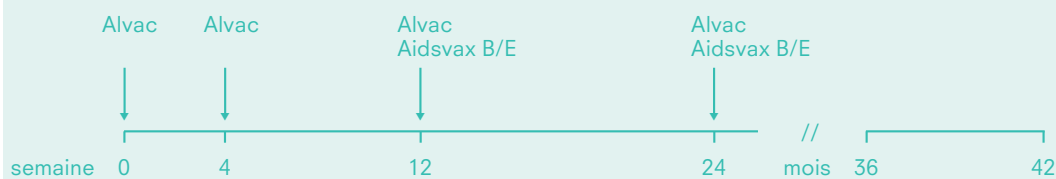
L'essai RV144 est un essai de phase III, réalisé sur 16 402 volontaires âgés entre 18 et 30 ans et séronégatifs le jour du démarrage de l'essai. Il a été conçu pour tester l'efficacité d'une solu-

tion vaccinale contre l'infection par le VIH et contre la progression vers le sida en cas d'infection. Les volontaires, recrutés parmi plus de 60 000 candidats, habitent les régions de Chon Buri et Rayong, dans le sud-est de la Thaïlande. Ces deux régions connaissent une grave épidémie de sida depuis la fin des années 1980, avec un taux de prévalence particulièrement élevé, majoritairement causée par les sous-types B et E du VIH. Les volontaires, pour la plupart hétérosexuels et sans comportement à risque, ont été répartis en 2 groupes, 8 197 recevant la solution vaccinale et 8 198 recevant un placebo.

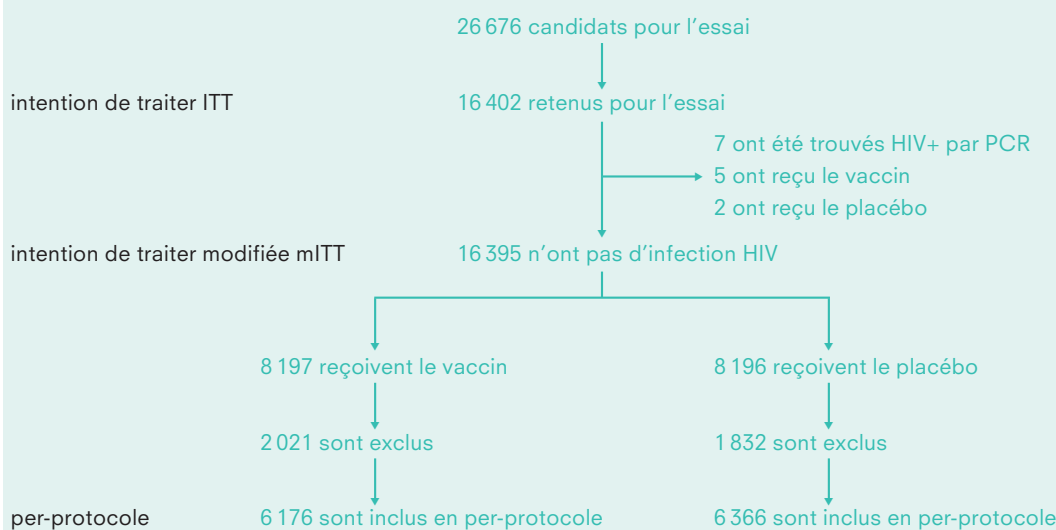
Le vaccin utilisé lors de l'essai RV144 est en réalité une combinaison de deux vaccins différents qui ont précédemment été testés en phase II chez l'homme. Il s'agit des préparations Alvac-HIV et Aidsvax administrées en utilisant le principe du *prime-boost*, c'est-à-dire en préparant la réponse immunitaire par l'administration d'un vecteur recombinant CanaryPox (Alvac) et en la « boostant » par l'injection de la protéine d'enveloppe gp120 (Aidsvax).

L'Alvac-HIV (vCP1521) est un vecteur manufacturé par Sanofi Pasteur, qui exprime les antigènes gag/protéase de clade B (souche LAI) du VIH ainsi que l'enveloppe gp120 d'un virus de clade E associée à la partie transmembranaire de la gp41 de la souche LAI.

**Figure 1. Procédure de vaccination et suivi des patients**



**Figure 2. Résumé de la procédure d'enrôlement des patients de l'essai clinique**



L'Aidsvax B/E, fournie par l'organisation Global Solutions for Infectious Diseases, est une solution de 300 µg de chacune des deux protéines de gp120 solubles clade B (isolat MN) et clade E (isolat CM244) associé à 600 µg d'adjuvant Alum. Ce vaccin avait précédemment été testé seul en phase III chez l'homme et n'avait alors démontré aucune protection.

Le groupe placebo a reçu une solution stérile de chlorure de sodium (0,4 %) contenant le stabilisateur du virus à la place de l'Alvac et 600 µg d'Alum à la place de l'Aidsvax.

La procédure de vaccination a été la suivante (figure 1) : les vaccinés ont reçu quatre injections d'Alvac-HIV aux semaines 0, 4, 12 et 24 ainsi que deux injections d'Aidsvax en « boost » aux semaines 12 et 24. Les volontaires ont ensuite été suivis pour évaluer leur sérologie VIH ainsi que pour analyser leurs réponses immunitaires contre le VIH. Les paramètres de l'essai ont été mis au point afin de pouvoir

détecter une protection contre l'infection supérieure à 25 % et/ou une capacité de diminuer la charge virale supérieure à 50 %.

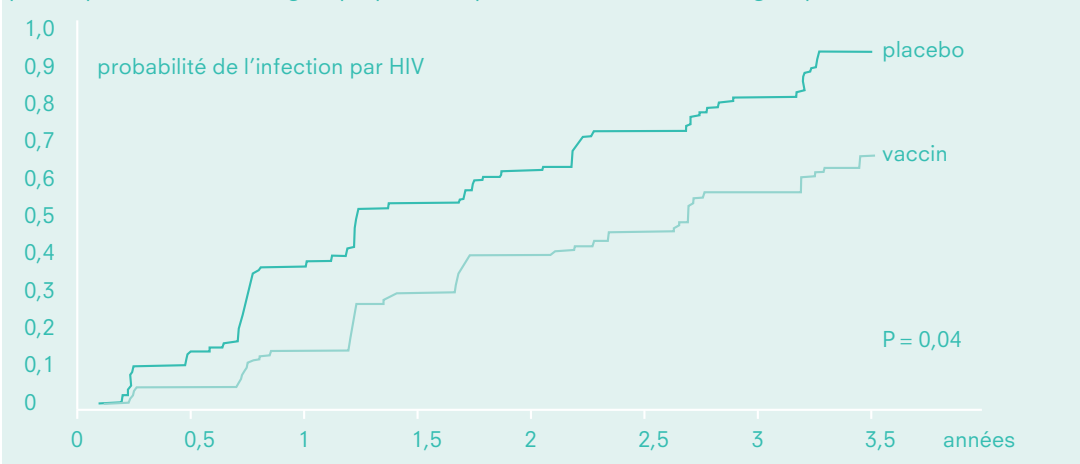
### Résultats de l'essai et analyse de leurs significativités

Les résultats présentés comportent trois analyses différentes. La première analyse concerne l'ensemble des personnes enrôlées dans l'essai et qui ont reçu au moins une injection : c'est le groupe « *Intention de traiter* » (ITT). De ce groupe ont été exclues 7 personnes (5 vaccinés, 2 placebos) car elles ont présenté une séroconversion dans les jours suivant le début de l'essai. Des tests réalisés sur leurs échantillons prélevés au moment de l'enrôlement ont montré qu'elles étaient déjà infectées avant le début de l'essai clinique. L'ensemble des volontaires à l'exclusion de ces 7 patients correspond au groupe « *Intention de traiter modifiée* » (mITT). Enfin, 3 853 patients ont été exclus de



**Figure 3. Analyse intention de traiter modifiée**

Dans cette analyse statistiquement significative, le taux d'infection par le VIH augmente plus rapidement dans le groupe placebo puis devient similaire au groupe vacciné.



l'analyse « *Per Protocole* » (PP) car ils n'ont pas reçu l'ensemble des 6 injections, ou bien à des dates différentes de celles fournies dans le protocole. De plus, les patients ayant été déclarés séropositifs avant la dernière injection de vaccin ont également été exclus de l'analyse PP. Le résumé des différentes analyses est schématisé sur la figure 2.

Les analyses de l'étude rapportent 26,2 % d'efficacité de protection dans le groupe PP, 31,2 % dans le groupe mITT et 26,4 % sur l'ensemble du groupe ITT. Seuls les résultats obtenus lors de l'analyse mITT sont statistiquement significatifs ( $p = 0,039$ ) si l'on suit les normes couramment admises (à savoir  $p < 0,05$ ).

Les analyses des groupes ITT et PP n'avaient pas été initialement décrites à la presse, mais ont été révélées le 20 octobre à la conférence internationale AIDS Vaccine à Paris et publiés dans l'article du *New England Journal of Medicine*. Ces analyses témoignent d'une protection légèrement plus faible que celle qui est obtenue avec le groupe mITT et ne sont pas statistiquement significatives. De plus, alors qu'un effet du vaccin sur l'infection semble se confirmer, les derniers résultats tendent à montrer que la protection offerte diminue avec le temps. En effet, les courbes d'infection des groupes vaccinés et placebo (figure 3) divergent principalement dans les premières semaines après la vaccination pour suivre ensuite un tracé parallèle.

Curieusement, bien que le vaccin offre une protection modeste contre l'infection, il n'a eu

aucun impact sur le développement de la maladie chez les personnes vaccinées qui ont été infectées. Ainsi, aucune différence de charge virale ou de nombre de lymphocytes CD4 n'a été observée entre les séropositifs du groupe vacciné et du groupe placebo, que ce soit lors de la primo-infection ou en phase chronique.

### Une immunogénicité peu convaincante

Maintenant qu'une efficacité partielle a été observée, il appartient aux chercheurs de s'attaquer à l'immense chantier de l'analyse des réponses immunitaires. En effet, le stock limité d'échantillons sanguins congelés va considérablement compliquer la tâche des scientifiques qui consiste à découvrir quelles réponses immunitaires sont associées à la protection observée. Pour l'instant, les tests réalisés sur les lymphocytes circulants prélevés à différents temps après vaccination ont été réalisés sur un petit échantillon de patients (160 vaccinés et 40 placebos). Ils se sont portés d'une part sur les réponses cellulaires (Elispot, marquage intracellulaire de cytokines, et prolifération des lymphocytes dirigés contre le VIH) et d'autre part sur les réponses humorales pour la production d'anticorps contre les gp120B/E et la protéine p24 de la capsid. Ce qui est manifeste d'après les résultats préliminaires, c'est la faiblesse de l'immunogénicité globale du vaccin. Les différences significatives sont observées au niveau de la réponse *Ifn- $\gamma$*  spéci-

8

fique des lymphocytes CD4 dirigée contre l'enveloppe (positive chez 32 % des vaccinés contre 2 % des placebos) et de la lymphoprolifération après stimulation par les antigènes gp120 et p24. Les tests Elispot mettent aussi en évidence une réponse anti-env plus élevée chez les vaccinés. Au contraire, les personnes vaccinées ne développent pas ou peu de réponse cellulaire anti-gag et cette réponse ne semble pas associée à la protection observée. Par ailleurs, tous les vaccinés (99 %) ont produit des anticorps anti-env et plus de la moitié des anticorps anti-gag, mais ceux-ci s'avèrent être des anticorps peu actifs, bien différents de ceux qu'on appelle anticorps neutralisants à large spectre et qui sont très efficaces pour bloquer le VIH dans les expériences *in vitro*.

### Quelles conséquences pour la recherche vaccinale ?

S'il est évident qu'une efficacité aussi modeste ne permettra pas la commercialisation rapide d'un vaccin à grande échelle, il est néanmoins légitime de s'interroger sur une possible amélioration du vaccin dans cette perspective. Une des principales pistes envisagée serait de stimuler une réponse cellulaire cytotoxique efficace afin d'avoir un effet sur la charge virale après infection. Les chercheurs s'interrogent aussi sur la pertinence de revenir à un modèle de primates non humain pour choisir la voie d'immunisation à privilégier et la dose à utiliser lors de la vaccination. Enfin, il est crucial de déterminer quelle part de la protection observée peut être imputée à la stratégie de *prime-boost* utilisée. La protection est-elle assurée par la composition de l'Aidsvax, de l'Alvac-HIV, ou bien de la combinaison des deux ?

Même si elle ne permettra pas de déboucher rapidement sur un vaccin, cette étude va apporter un certain nombre d'informations essentielles à la communauté scientifique. Tout d'abord, elle témoigne du fait que, contrairement à ce que l'on pouvait entendre depuis quelques années, la découverte d'un vaccin prophylactique efficace contre le VIH n'est pas un vœu pieu. Ensuite, si les chercheurs arrivent à déterminer les corrélats de protection de cet essai, c'est-à-dire des réponses immunitaires spécifiques qui sont responsables de la pro-

### Quid de la significativité ?

La p-value est une mesure statistique qui renseigne sur la probabilité qu'un écart observé entre deux valeurs soit due au hasard. Suivant les types d'expériences, une p-value inférieure à 0,01 ou 0,05 est arbitrairement acceptée comme « statistiquement significative ». Ainsi quand les chercheurs américains annoncent avoir obtenu un p-value de 0,039 sur l'analyse mITT, cela signifie qu'il y a 3,9 % de risque que la protection observée soit due au hasard. Une statistique à prendre avec précaution lorsque l'on sait que plus de 30 candidats vaccins contre le VIH sont en cours d'évaluation chez l'homme.

tection observée, ces corrélats représenteront une cible concrète que les prochains candidats vaccins chercheront à atteindre.

### Un premier succès qui en appelle d'autres

Lors de la conférence AIDS Vaccine dans la ville du Cap en 2008, l'attention du public avait été largement monopolisée par l'échec de l'essai vaccinal STEP mené par le groupe pharmaceutique Merck. Le directeur du NIH, Antoni Fauci, avait alors conclu sur l'importance de privilégier la recherche fondamentale plutôt que de multiplier les essais cliniques. Il avait notamment insisté sur le fait que ne devraient être testés chez l'homme que les candidats vaccins qui avaient offert une protection suffisante dans les modèles animaux les plus rigoureux. Lors du discours de clôture de la conférence de Paris, le changement de position du Dr Fauci était perceptible. A la lumière des résultats de l'essai thaïlandais, il a estimé qu'il était désormais nécessaire de poursuivre dans le développement d'essais cliniques tout en maintenant un équilibre avec la recherche fondamentale afin d'améliorer les stratégies de vaccination et la compréhension des protections offertes. Même s'il est trop tôt pour savoir quelles seront les conséquences exactes de l'annonce du 24 septembre, une certitude demeure : l'essai thaï n'a pas encore livré tous ses secrets, et nous n'avons pas fini d'en entendre parler. - **Nicolas Vabret**

# La longue quête d'un vaccin prophylactique

9

*Jean-Daniel Lelièvre*

Service d'Immunologie clinique,  
Centre de vaccination anti-VIH ANRS,  
Hôpital Henri Mondor (Créteil)

**De nombreux obstacles restent à franchir avant la mise au point d'un vaccin anti VIH prophylactique. Cependant, les résultats de l'essai « Thaï »<sup>1</sup> apportent des éléments nouveaux permettant d'envisager avec plus de sérénité l'avenir dans ce domaine de recherche.**

## Quelle protection apportent les vaccins ?

La totalité des vaccins dirigés contre des infections virales disponibles sur le marché induisent la sécrétion par l'organisme d'anticorps neutralisants, c'est-à-dire d'anticorps susceptibles d'empêcher un virus de pénétrer dans sa cellule cible. Ainsi la mise au point d'un vaccin contre un nouveau variant de la grippe repose sur l'aptitude d'un tel vaccin à induire des anticorps neutralisants.

Qu'en est-il de l'infection par le virus VIH ? La réponse immunitaire dans cette infection ne permet pas de protéger contre l'infection naturelle. Si des anticorps neutralisants peuvent être décelés chez des sujets séropositifs pour le VIH, ceux-ci n'empêchent pas la maladie d'évoluer vers un déficit immunitaire en l'absence de traitement.

A l'inverse, la réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD8, bien qu'incapable de per-

mettre l'éradication du virus, est par contre susceptible de contrôler sa réplication. Le niveau de contrôle de la réplication virale par la réponse T CD8 a des effets à l'échelon individuel (plus elle est importante, plus la charge virale est basse et moins la maladie évolue) et à l'échelon collectif (le risque de transmission sexuelle du virus est directement corrélé au niveau de la charge virale dans le sang).

Ces corrélats de protection immunitaire ont conduit à privilégier la mise au point d'un vaccin susceptible d'induire préférentiellement une réponse immunitaire de type cellulaire.

## Quel type de vaccin utiliser ?

Un seul type de vaccin est susceptible d'induire une réponse cellulaire, il s'agit des vaccins vivants atténués (exemple : vaccin anti-polio-myélique oral). Les autres vaccins (vaccins vivants atténués comme celui de la grippe, vaccin protéique anti-hépatite B) s'accompagnent presque uniquement d'une réponse anticorps. Les vaccins vivants atténués sont produits à partir de microorganismes dont on a diminué le pouvoir pathogène *in vitro* au laboratoire en les cultivant de manière itérative.

S'ils sont d'excellents immunogènes, ces vaccins posent le problème d'un possible retour à

1 - Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al., « Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand », *N Engl J Med*, 2009, (mis en ligne sur [nejm.org](http://nejm.org) le 20 octobre)

10

la virulence du microorganisme. Ainsi le vaccin anti-poliomyélitique oral peut entraîner, bien que de manière exceptionnelle, une poliomyélite chez le sujet vacciné. L'utilisation de ce type de vaccin n'est donc pas envisageable dans le cadre de l'infection VIH, et il a été nécessaire de réfléchir à la mise au point de nouveaux vaccins permettant d'obtenir une réponse cellulaire. Cette réponse ne peut être obtenue que si le vaccin pénètre à l'intérieur des cellules qui sont les premiers maillons de la réponse immunitaire, les cellules dendritiques. A l'intérieur de ces cellules, le vaccin est digéré en fragments protéiques, lesquels seront présentés à la surface membranaire et induiront une réponse immunitaire.

Il est possible de faire pénétrer des protéines à l'intérieur des cellules dendritiques en utilisant différents systèmes. Le premier consiste à utiliser un virus vivant non pathogène que l'on a modifié pour lui faire exprimer des protéines étrangères, dans le cas qui nous intéresse des protéines du VIH. Les virus de ce type actuellement utilisés sont des virus de type adénovirus (essai STEP) et des virus dérivés du virus de la variole (essai Thai).

Ces vaccins, étant des virus, sont capables d'induire dans l'organisme une réponse immunitaire contre les protéines qu'on leur a fait artificiellement exprimer mais également contre leurs propres protéines. Des anticorps dirigés contre le vecteur viral peuvent préexister à la vaccination, soit parce que le vecteur utilisé est un virus largement répandu (les adénovirus sont les virus du rhume, et des anticorps contre ces virus sont donc présents chez une grande partie de la population), soit parce qu'il a déjà été utilisé comme vaccin (les individus de plus de 40 ans ont été vaccinés contre la variole et possèdent des anticorps contre les virus de cette famille).

La présence de ces anticorps les rend inefficaces soit en primo-vaccination (préexistence d'anticorps) soit lors des rappels (induction d'anticorps après la première vaccination). Ces limites ont conduit à chercher d'autres modes de vectorisation des protéines leur permettant de s'exprimer dans des cellules dendritiques. La première consiste à utiliser des fragments d'ADN codant pour ces protéines. Ce type

d'approche a été utilisé avec succès en médecine vétérinaire. L'ADN codant est injecté avec des adjuvants lui permettant de pénétrer dans les cellules dendritiques.

L'autre option est de faire pénétrer les protéines, sans recourir à l'étape ADN, dans les cellules dendritiques en les couplant avec un lipide. Ce type de construction appelée lipopeptide est le candidat vaccin développé en France par l'ANRS. Il permet de s'affranchir de la nécessité d'un adjuvant mais est malheureusement assez peu immunogénique.

### Quelles protéines du VIH choisir ?

Les approches vaccinales utilisées ci-dessus ne font pas appel à des virus VIH entiers mais uniquement à certaines protéines virales. Comment choisit-on les protéines à intégrer dans un candidat vaccin ? Ce choix est basé sur deux aspects fondamentaux : leur variabilité, et leur capacité à induire une réponse protectrice. Il n'existe pas un virus VIH mais de très nombreux virus différents, parfois assez éloignés. Si tous ces virus présentent une structure génétique identique, les protéines qui les constituent peuvent avoir des structures assez différentes, impliquant des réponses immunitaires différentes.

Afin de ne pas avoir à développer un grand nombre de vaccins anti-VIH différents, il est nécessaire de choisir des protéines dont la composition ne varie pas trop d'un virus à l'autre. Encore faut-il que ces protéines soient capables d'induire une réponse immunitaire protectrice. Ainsi, on a pu montrer par exemple que si la réponse cellulaire dirigée contre la protéine gag du virus était corrélée à une charge virale plus basse chez les patients infectés, on observait par contre exactement l'opposé concernant la réponse dirigée contre la protéine pol. Les protéines virales actuellement ciblées dans les stratégies vaccinales sont les protéines gag et nef.

### Que nous disent les résultats des essais de phase II/III ?

Trois essais de phase II/III, c'est-à-dire visant à étudier l'effet protecteur d'un candidat vaccin dans une population dite à risque, ont été

2 - Buchbinder S, Mehrotra D, Duerr A et al., « Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial », *Lancet*, 2008, 372, 9653, 1881-93

menés au niveau international. Le plus prometteur semblait l'essai STEP<sup>2</sup>. Cet essai était basé sur l'utilisation d'un candidat vaccin de type adénovirus. Les études initiales avaient montré que ce vaccin induisait une réponse immunitaire chez l'homme et permettait une réduction de la charge virale après infection chez le singe. De manière encore non totalement expliquée, le nombre de volontaires qui se sont infectés par le VIH en cours d'essai s'est avéré supérieur dans le groupe ayant reçu le vaccin comparativement au groupe placebo. Par ailleurs, aucun effet du vaccin sur le niveau de la charge virale chez les volontaires qui se sont infectés durant l'essai n'a pu être observé.

Tout aussi inattendus ont été les résultats de l'essai Thaï. Cet essai reposait sur l'utilisation de deux candidats vaccins administrés de manière séquentielle : l'Alvac-HIV (vecteur « variole ») et le VaxGen gp120 B/E (protéine VIH seule) contenant les mêmes protéines d'enveloppe. Si le premier induit une réponse de type cellulaire, le second n'induit qu'une réponse anticorps. Contrairement au candidat vaccin utilisé dans STEP, l'immunogénicité de ces deux candidats vaccins utilisés seuls paraissait insuffisante au regard des connaissances actuelles.

Cet essai, mené sur 16 402 volontaires thaïlandais, a montré une efficacité de la stratégie vaccinale avec une diminution de 31,2 % des cas d'infections chez les volontaires ayant reçu le vaccin comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Même si le signal positif est faible, il est indéniable et ouvre une brèche dans le mur que semblait réaliser la mise au point d'un vaccin anti-VIH.

### Quelles sont les voies de recherche ?

La première étape est bien évidemment d'analyser en détail les résultats des essais de phase IIa/III. La manière la plus simpliste de conclure est de rejeter le candidat vaccin de STEP et de garder ceux de l'essai Thaï. La réalité est plus complexe.

La première conclusion des résultats de cet essai est la nécessité d'utiliser des stratégies de « *prime-boost* », c'est-à-dire visant à utiliser de manière séquentielle des vecteurs différents,

certains très efficaces mais induisant une réponse immunitaire dirigée contre eux (ici vecteur « variole ») et des vaccins moins puissants (ADN, lipopeptides) mais n'ayant pas ce type d'inconvénient. La supériorité de ce type d'approche a été clairement démontrée dans les modèles simiens.

Le deuxième est également d'ordre immunologique et tend à prouver que l'induction d'une réponse anticorps (probablement la réponse majeure obtenue avec les vaccins « Thaï ») peut participer à la protection.

Le troisième est d'ordre épidémiologique. En effet, si la population sélectionnée dans l'essai STEP comprenait des volontaires majoritairement homosexuels et/ou toxicomanes, celle de l'essai « Thaï » était constituée quasi exclusivement de volontaires hétérosexuels. Or la transmission génitale du virus VIH est bien inférieure aux transmissions anale et sanguine, et l'efficacité d'un vaccin sera évidemment supérieure si la majorité des transmissions se fait par cette voie.

Parallèlement aux décryptages immunologiques et épidémiologiques de ces essais, de nombreux autres axes de recherche sont en cours. Ils visent à mettre au point de nouveaux vecteurs viraux (vecteur CMV) ou des systèmes différents de ciblage des cellules dendritiques (collaboration ANRS/Centre Baylor de Dallas), et à étudier plus en détail les corrélats de protection immunologique au cours de l'infection « naturelle ».

¶ Si les résultats de l'essai Thaï sont encourageants, il est important de garder à l'esprit que de nombreux travaux restent à entreprendre pour parvenir à un vaccin utilisable à grande échelle, et que celui-ci ne sera qu'un des éléments à côté du recours à une prescription plus large d'antirétroviraux et à des mesures comme la circoncision, permettant le contrôle de cette épidémie à l'échelle planétaire. - **Jean-Daniel Lelièvre**

**12**

L'article *Une autre piste dans la recherche d'un vaccin thérapeutique* a été retiré de la version de *Transcriptases* disponible sur internet à la demande de l'auteur.







# Les vaccinations du voyageur vivant avec le VIH

15

*Charles Roncier*  
*Pistes*  
*Guillaume Le Loup*  
*Service des maladies infectieuses et tropicales,*  
*Hôpital Tenon (Paris)*

**Pour le sujet séropositif, le rapport bénéfices-risques de la vaccination va dépendre du statut immunitaire et de la nature de la maladie à prévenir. Dans tous les cas, il est important de faire un point quelques semaines au moins avant tout voyage pour un pays lointain.**

Les sujets infectés par le VIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque notamment). D'une manière générale, l'immunogénicité des vaccins est moindre chez les personnes vivant avec le VIH, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>. C'est encore plus vrai si elle est inférieure à 200/mm<sup>3</sup> et que la charge virale VIH est élevée.

Les vaccins vivants atténués sont en principe contre-indiqués à cause du risque plus élevé de complications, en particulier en cas de déficit immunitaire sévère. Ainsi, dans tous les cas, le BCG est contre-indiqué pour les séropositifs.

## Hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous et plus fortement encore pour un voyage dans un pays à forte prévalence. Il s'agit d'un vaccin inerte et le schéma

vaccinal standard (deux doses espacées d'un mois et un rappel 6 mois plus tard) est applicable chez tous les sujets sans marqueur du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs). Il faut noter que la réponse chez les personnes séropositives est inférieure à celle de la population non infectée par le VIH. Il est envisageable d'administrer jusqu'à trois injections supplémentaires si nécessaire, après contrôle du titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale. Le rapport Yéni recommande un contrôle sérologique annuel afin de proposer une dose de rappel en cas de titre d'anticorps anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml. Des stratégies vaccinales évaluant des schémas renforcés en primovaccination ou chez des patients non répondeurs à une primovaccination sont en cours d'évaluation (essais ANRS HB03 et HB04). Chez le voyageur, si nécessaire, il est possible de réaliser un schéma vaccinal sur un mois, avec 3 injections (J0, J7, J28)

## Hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les patients non-immunisés voyageurs, *a fortiori* s'il y a coinfection. Si les

patients ont une infection B ou C, ils sont déjà immunisés vis-à-vis du VHA, il est donc inutile de vacciner. Elle est également recommandée chez les homosexuels, les usagers de drogues en intraveineux et en cas de voyages en zone d'endémie. Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré malgré une immunogénicité réduite chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>. Le contrôle de la séroconversion après vaccination est donc nécessaire, ainsi qu'éventuellement l'administration d'au moins deux doses de vaccin (le schéma vaccinal comprend systématiquement deux doses à 6-12 mois d'écart). Notons que certains pays, comme le Canada, recommande ce vaccin à tous les sujets séropositifs, le vaccin étant d'ailleurs prise en charge pour les résidents.

#### Fièvre jaune

Le vaccin est obligatoire pour les personnes résidant ou se rendant dans les zones intertropicales (15° de latitude Nord à 15° de latitude Sud) d'Afrique et d'Amérique. Il se pratique uniquement dans les centres de vaccinations internationales. C'est un vaccin vivant atténué et à ce titre, il est contre-indiqué chez les sujets ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, même si l'immunogénicité est bonne chez les patients infectés par le VIH. Dans le cas d'une impossibilité de vaccination, un certificat de contre-indication peut être établi. Il peut ne pas être accepté par certains pays, et expose le voyageur soit à une vaccination immédiate sur place, soit au refoulement.

#### Encéphalite japonaise

La vaccination est recommandée en cas de séjour prolongé (au moins un mois) en zone rurale d'Asie du Sud-Est.

#### Encéphalite à tiques

Ce vaccin doit se prévoir à l'avance, lors d'un séjour en zone rurale d'Europe centrale, orientale et du Nord, au printemps et en été, puisque trois injections sont nécessaires, avec un rappel tous les trois ans. Les deux premières s'effectueront à deux mois d'intervalles, la dernière neuf à douze mois après.

#### Méningite à méningocoques

Cette vaccination est uniquement recommandée en cas de séjour prolongé dans les zones épidémiques, soit la ceinture de la méningite africaine, pendant la saison sèche de décembre à juin.

#### Rage

Pour la vaccination contre le virus rabique, trois injections sont nécessaires, avec un rappel un an plus tard. Cette vaccination est indiquée en cas de séjour dans un pays à haut risque, comme le sous-continent indien et l'Afrique tropicale notamment.

#### Thyphoïde

En cas de séjour prolongé (plus de 15 jours – 3 semaines) et/ou de mauvaises conditions d'hygiène, la vaccination est recommandée.

# Les Français et leurs médecins face à la vaccination

17



Vaccination : perception et attitude

Nicolay N, Lévy-Bruhl D, Fonteneau L, Jauffret-Roustide M, in *Enquête Nicolle 2006 : connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux* Sous la direction de Gautier A, Jauffret-Roustide M, Jestin C Editions Inpes, collection Etudes santé, 2008, p. 85-101

**Une enquête comportementale menée par l'Inpes et l'InVS montre que le grand public et les médecins restent dans leur grande majorité favorables à la vaccination, mais confirme l'émergence de réticences. Ainsi qu'une mauvaise connaissance de l'opinion de leurs patients chez les médecins...**

L'enquête Nicolle 2006 est une enquête déclarative réalisée par téléphone dont les deux échantillons, grand public et médecins, ont été constitués par tirage aléatoire : d'une part, 4 112 personnes âgées de 18 à 79 ans, parlant le français et dont la résidence principale se situe sur le territoire métropolitain, représentent la population générale française ; d'autre part, 2 027 médecins libéraux, généralistes et pédiatres.

Ce travail avait pour objectif de mieux appréhender les connaissances et les comportements face au risque infectieux, les attentes de la population et des professionnels de santé ainsi que les freins à certaines pratiques. L'un des volants de l'enquête concernait la vaccination.

## La perception de la vaccination par la population générale

### Place de la vaccination dans la prévention

« Être à jour dans ses vaccinations » arrive en sixième position (11,6 %) des mesures de pré-

*Aude Segond  
Crips Ile-de-France*

vention citées pour lutter contre les maladies infectieuses, en proportion égale par les hommes et les femmes et quel que soit le niveau de revenu ou le lieu de résidence, mais en proportion croissant avec l'âge et le niveau d'études. Pour 29,6 % des enquêtés, vacciner mieux et davantage est une solution pour parvenir à une maîtrise des risques infectieux.

### Obligation vaccinale

56,5 % des participants sont partisans d'une vaccination obligatoire, 35,4 % le sont « pour certains vaccins seulement » et 7,1 % ne le sont pas. Entre 18 et 24 ans et au-delà de 65 ans, près de deux personnes sur trois y sont favorables alors que, chez les 25-34 ans, une personne sur deux seulement se prononce en faveur de la vaccination obligatoire. Ce pourcentage d'opinions favorables augmente avec le niveau d'études, et les enquêtés des régions du Sud de la France sont plus réticents.

### Intérêt de la vaccination

Les Français sont sensibles à l'importance de la vaccination en termes de contrôle de la propagation des maladies et perçoivent son intérêt de santé publique. Pour près de 95 % des personnes interrogées, se faire vacciner est « très » ou « plutôt » important pour se protéger individuellement et pour éviter de transmettre la maladie.

**Tableau 1. Le point de vue de la population générale**

vaccination anti-VHB	nourrissons	préadolescents
tout à fait justifiée	31,4	37,8
plutôt justifiée	23,3	35,4
plutôt pas justifiée	22,0	13,7
pas du tout justifiée	14,6	7,2
ne se prononce pas	8,7	5,9

**Tableau 2. Le point de vue des médecins**

Vaccination anti-VHB	généralistes		pédiatres	
	nourrissons	préadolescents	nourrissons	préadolescents
tout à fait justifiée	32,6	63,5	52,6	83,1
plutôt justifiée	25,3	18,3	32,3	13,5
plutôt pas justifiée	26,2	12,0	9,6	2,5
pas du tout justifiée	14,6	6,0	4,2	0,7
ne se prononce pas	1,3	0,2	1,3	1,1

18

### Vaccination contre l'hépatite B

Une personne sur deux est globalement favorable à la vaccination des nourrissons, deux sur trois à celle des préadolescents (voir tableau 1). Les hommes sont plus favorables (66,7 %) à cette vaccination anti-VHB que les femmes (53,7 %). Les parents y sont moins favorables que les personnes sans enfants. Cette opinion favorable décroît avec l'âge (83,4 % chez les 18-24 ans contre 52,4 % chez les 35-49 ans) et le niveau d'études.

### La vaccination du point de vue du médecin

#### Place de la vaccination dans la prévention

« Etre à jour dans ses vaccinations » arrive en quatrième position (10,4 % des généralistes et 11,3 % des pédiatres) des mesures de prévention conseillées à leurs patients pour lutter contre les maladies infectieuses.

#### Obligation vaccinale

42,2 % des généralistes et 42,4 % des pédiatres approuvent l'obligation vaccinale. 35,2 % des pédiatres contre 48,8 % des généralistes la préféreraient restreinte à certains vaccins. Seuls 18,3 % des médecins généralistes et 19 % des pédiatres pensent que leurs patients sont en faveur de l'obligation vaccinale (en réalité, 56,5 % d'après cette enquête).

### Intérêt de la vaccination

Plus de 95 % des médecins reconnaissent l'importance de l'immunité de groupe conférée par la vaccination, mais un peu plus de la moitié d'entre eux estiment que cette importance n'est pas perçue par leurs patients (en réalité, 94,9 % d'après cette enquête).

#### Vaccination contre l'hépatite B

Deux tiers des pédiatres pensent que la vaccination anti-VHB des nourrissons est « tout à fait » justifiée *versus* un tiers des médecins généralistes. Huit pédiatres sur dix *versus* cinq généralistes sur dix le pensent pour la vaccination des préadolescents (voir tableau 2).

▮ En conclusion, population générale et médecins restent dans leur très grande majorité favorables à la vaccination, mais l'enquête confirme l'émergence de réticences. La demande d'une plus grande implication personnelle dans le processus de décision vaccinale se dessine. La prise en compte de cette évolution et une meilleure connaissance de l'opinion de leurs patients devraient être encouragées chez les médecins. - **Aude Segond**

## « Le niveau de **critique** de la vaccination risque de continuer à **augmenter** »

19

*propos de Didier Torny  
Institut national de recherche agronomique  
(Paris)  
recueillis par Charles Roncier  
Pistes*

**Depuis le début de la campagne de vaccination contre le virus de la grippe A (H1N1), les discours remettant en cause l'utilité de cette mesure, mais aussi de la vaccination en général, ont fleuri en France et en particulier sur internet.**

Didier Torny, sociologue à l'Institut national de recherche agronomique (Inra) a travaillé sur les controverses vaccinales et nous éclaire sur la défiance face aux vaccins en général et sur ce que cela peut vouloir dire pour un hypothétique vaccin anti-VIH.

**Quelle est la source du discours anti-vaccin qui resurgit dernièrement, en particulier sur internet ?**

Les mouvements anti-vaccinaux ont toujours été très marginaux en France et ils le demeurent. Ils sont partout nés à partir du moment où des recommandations fortes, voire des obligations vaccinales ont été mises en place par des Etats. C'est un effet attendu de la loi elle-même, puisque l'obligation génère des formes de résistance organisée.

Dans les pays anglo-saxons, un compromis a été travaillé sous la forme de la clause de conscience, une construction historique née en

Angleterre à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et qui en France a été reprise par Christine Boutin, dans une proposition de loi en 2007. Ce décalage d'un siècle est dû à une obligation vaccinale beaucoup plus tardive en France, par la loi de santé publique de 1902 contre la variole, puis à diverses obligations dans les années 1940 et 1960.

Parallèlement, les accidents vaccinaux sont petit à petit pris en compte par la loi, avec le renforcement progressif des fonds d'indemnisation en cas d'accident pour vaccination obligatoire, en particulier avec l'obligation anti-poliomyélitique en 1964. Ce régime d'obligation va être progressivement remplacé, en particulier devant le succès d'une recommandation, celle de la vaccination anti-grippe ! Juste après la pandémie de 68-69, le vaccin recommandé pour la grippe se vend très bien. Et les nouveaux vaccins (rougeole-oreillon-rubéole, hépatite B, papilloma virus...) à partir des années 1970 seront tous recommandés et non obligatoires en population générale.

Les vidéos que l'on trouve sur internet aujourd'hui sont pour la plupart anglo-saxonnes. Elles sont axées autour de la problématique de la

20

lutte contre l'imposition d'État, mais aussi de la dénonciation du lobbying des firmes pharmaceutiques. L'idée d'une corruption du politique par les puissances économiques joue un rôle important dans la méfiance de la population française. Elle prend appui sur le fait de l'absence totale de production publique de vaccin en Europe et en Amérique du Nord, à l'exception du NIPH norvégien. Ce choix d'une production déléguée aux firmes s'est fait historiquement par défaut et il existe aujourd'hui des formes de partenariat dont on peut discuter entre la puissance publique et des entreprises privées en situation d'oligopole.

### Comment s'articulent les rapports bénéfices-risques individuels et collectifs dans le discours des anti-vaccins ?

L'épisode des accidents vaccinaux survenus lors de la campagne de vaccination contre la grippe porcine en 1976 aux États-Unis, illustre bien le problème classique du rapport bénéfices-risques. À l'époque, une grande campagne de vaccination a été décidée suite au décès d'un militaire. La question, qui se posait alors et qui est la même aujourd'hui, est : faut-il vacciner de manière préventive, pour prévenir d'un grand danger, avec le risque d'avoir effectivement des effets secondaires (dans le cas d'espèce, le syndrome de Guillain-Barré a été discuté) ou est-ce qu'il faut « attendre » les morts de la grippe ? Les experts et les responsables de santé publique décident des mesures à prendre à partir de modélisations, des expériences étrangères, des épidémies passées mais il faut vacciner avant l'éventuelle épidémie pour être efficace.

Dans cette situation d'anticipation, tout un chacun peut discuter de la validité de ces mesures, parce qu'elles ne sont pas obligatoires, parce qu'elles varient au cours du temps, parce qu'il y a ces deux vaccins, adjuvé et non adjuvé, parce qu'il y a des populations particulières, etc. Cette discussion sort alors des cercles professionnels habituels, sous forme de vidéos, de prises de position, etc. Cela ne veut pas dire pour autant qu'il y a des mouvements anti-vaccins extrêmement forts ou un lobby forcené, juste que le vaccin devient l'objet d'une attention publique forte et que ce qui était considéré

comme technique jusqu'alors (les adjuvants par exemple) devient un objet politique.

D'abord, encore une fois, les mouvements anti-vaccins sont très limités en France, si on raisonne en nombre de militants ou d'adhérents aux associations, qui ne se présentent d'ailleurs pas forcément comme « anti-vaccin » mais « pour la liberté vaccinale ». Au-delà de ces associations, il existe néanmoins des formes de « résistance » plus larges et plus sourdes. C'est une situation comparable à celle du travail : il y a d'un côté des formes de résistance aux contraintes du travail et d'un autre côté, les militants syndicaux. Dans ce contexte, les militants syndicaux, si j'ose dire, sont très peu nombreux. C'est d'ailleurs parmi les professionnels de santé qu'ils sont le plus actifs. Ce sont eux qui vont discuter le plus d'immunologie ou d'épidémiologie, parce qu'ils ont à minima une certaine compétence technique et une légitimité à le faire.

De plus, il existe différents motifs de vaccination. Pour la grippe, il y a la vaccination égoïste et la vaccination altruiste (proches d'un nourrisson de moins de six mois, professionnels de santé), deux objectifs différents pour une même vaccination. C'est compliqué à expliquer de manière générale.

Dans le cas d'une situation plus classique, de vaccination individuelle, contre les effets à court terme d'une maladie infantile ou dans le cas du tétanos, la vaccination est très facile à expliquer. Il suffit de communiquer sur le fait que toutes les personnes sont à risques et que le risque est présent dans l'environnement. C'est de plus une vaccination individuelle sans effet collectif.

Si on prend le cas de la polio, il n'y a aucun cas en France depuis de nombreuses années. Certains peuvent discuter de l'opportunité de recourir au vaccin sans être pour autant contre la vaccination en général. C'est d'autant plus vrai que, dans nos sociétés occidentales, la figure du bénéfice risque individuel a été favorisée. D'un côté, on incite les gens à réfléchir en terme de calcul de risque, de l'autre côté, on leur indique ce qui est bon pour eux ou pour l'ensemble du corps social.

Pour la grippe A (H1N1), comme les représentations les plus partagées ne sont pas celles d'un

danger imminent et qu'en plus, d'éminents professionnels de santé ont minimisé la dangerosité de cette grippe (« c'est une grippette », « une petite grippe », etc.), les personnes ordinaires n'ont pas de raisons particulières d'avoir une démarche très proactive par rapport au vaccin.

### Comment un mouvement anti-vaccin peut-il encore exister, alors que la vaccination a permis l'éradication de maladies comme la variole ?

Les raisons fondamentales sont multiples. Le vaccin anti-variologique est d'ailleurs celui qui a connu la plus forte opposition au XIX<sup>e</sup> siècle, dans un grand nombre de pays (aux États-Unis, en Angleterre, dans les pays scandinaves). Tout d'abord, la vaccination est une opération de santé publique qui touche des personnes saines et non des malades, dans la quasi-totalité des cas. Ce sont souvent des enfants. Ensuite, le mode opératoire est l'introduction d'une substance dite active dans ce corps sain. Ceci crée une situation anthropologiquement problématique, très particulière, qui se rapproche de l'introduction d'un « poison » à des fins de protection.

Par opposition, la plupart des médicaments sont développés dans une logique thérapeutique et sont donc réservés aux malades. Et même si on considère les mesures de prévention en santé publique, la plupart d'entre elles sont beaucoup moins invasives (« Faites du sport », « Mangez ceci », « Ne fumez pas », « brossez-vous les dents », etc.).

La vaccination est donc un cas très particulier.

### Que reproche-t-on aux vaccins ?

Les quatre critiques essentielles sont à peu près toujours les mêmes et accompagnent les vaccins depuis le XIX<sup>e</sup> siècle.

On critique tout d'abord leur efficacité. On critique ensuite leur validité théorique – on va par exemple considérer que l'immunisation naturelle est toujours supérieure à l'immunisation artificielle. On va également estimer que le vaccin est dangereux et provoque des effets secondaires sur le corps. Enfin, l'obligation ou la très forte recommandation associée au système vaccinal peut être vécue comme une contrainte insupportable.

### Comment expliquer une telle résistance parmi le personnel médical, en particulier en ce qui concerne le vaccin contre la grippe A ?

La vaccination contre la grippe des personnels médicaux est une vaccination très largement altruiste et non égoïste. On demande au personnel de santé de se vacciner pour éviter des contaminations secondaires chez des patients dans un certain nombre de services à risques et aussi pour assurer la continuité d'un système de santé en évitant une épidémie chez les soignants.

Les professionnels de santé font partie des deux grandes populations à qui on demande de se vacciner chaque année pour la grippe saisonnière, avec les personnes de plus de 65 ans. D'après les enquêtes, la distribution est très inégale selon les services et on estime de 15 % à 25 % la proportion des professionnels de santé qui se vaccine contre la grippe saisonnière. Il n'y a pas de raison que cela soit différent avec H1N1.

De plus, on se situe face à un vaccin qui a connu un traitement particulier, avec des autorisations de mise sur le marché accélérées, et qui soulève donc des questions, en particulier sur les adjuvants. Des associations comme Revahb<sup>1</sup> ont très souvent discuté des effets du thiomer-sal et de l'hydroxyde d'aluminium, autres adjuvants. Aussi la focalisation sur les adjuvants, et l'existence de vaccins non-adjuvés pour certaines populations, ont renforcé les réticences de certains professionnels de santé.

Si les services de soin étaient saturés, la situation serait certainement très différente.

### Dans l'histoire de ces résistances au vaccin, on constate plusieurs liens avec l'épidémie de sida, en particulier entre la levée de l'évidence de la vaccination du BCG et l'émergence de Bacille de Koch résistant. Comment ces éléments se sont-ils articulés ?

Au début des années 90, particulièrement à New York, la résurgence importante de la tuberculose a lancé de vraies discussions sur comment lutter contre cette maladie, en particulier dans les populations vivant avec le VIH où le BCG est inefficace ou potentiellement dangereux. Une série de mesures de santé publique

1 - Réseau vaccin hépatite B, qui regroupe les victimes du vaccin contre l'hépatite B



contre la tuberculose, soit anciennes, soit relativement nouvelles comme les traitements, a été activée. La vaccination ne permettait plus alors de lutter de manière complète contre cette tuberculose, y compris dans les pays occidentaux. Alors même qu'avec la disparition des sanatoriums, la tuberculose était largement représentée comme un péril du passé.

Le rôle qu'a joué l'épidémie de sida est vraiment lié à cette « réapparition » des maladies infectieuses et la prise en considération de populations différentes. La création de sous-populations en fonction de la situation médicale, clinique et épidémiologique renforce le débat sur les vaccins, qui ne sont plus nécessairement vus comme une panacée, mais comme un outil de prévention efficace dans des circonstances précises et pour des populations déterminées.

### **Le principe de précaution, rendu public avec les drames de la vache folle et du sang contaminé, a-t-il nourri la résistance au vaccin ?**

Le vaccin suit la même tendance que les médicaments, dont l'utilité, les effets secondaires, les intérêts économique et médical, ont été très largement discutés.

Le principe de précaution est le déploiement de mesures adaptées à la connaissance du péril, sans attendre une complétude de la connaissance. Toute la politique française autour du stock d'antiviraux, du stock des masques, de pré-achat des vaccins, est légitimée par ce principe.

Le problème est que si la catastrophe n'arrive pas, ou arrive sous une autre forme, on peut vous critiquer pour un déploiement inutile, superfétatoire de moyens alors que d'autres problèmes de santé publique ne sont pas pris en charge.

Le principe de précaution est un moyen pour déterminer le bon moment pour agir, mais le bon moment pour agir n'est pas nécessairement connu.

Le principe de précaution est par ailleurs utilisable par toutes les parties. En ce qui concerne les femmes enceintes, par exemple, on pourrait décider d'attendre la mise à disposition de vaccin sans adjuvant ou étudier les résultats des études américaines ou de Nouvelle-Zélande.

D'un certain point de vue, le principe de précaution est un argument neutre, qui permet de rediscuter l'ensemble du cadre des décisions et la validité du type d'analyse bénéfice-risque. Ce que certains vont critiquer, c'est l'ampleur des mesures, par rapport à une grippe dont on entend dire par ailleurs que ce n'est pas grand-chose. C'est plutôt la question du rapport entre ce que décide l'Etat et ce qu'il met réellement en œuvre, et l'intérêt, l'efficacité, les effets secondaires de mesures décrétées ou leur articulation par rapport à un cadre un peu plus général de santé publique.

Enfin, plus l'Etat met en scène sa réaction, plus l'intérêt de cette dernière sera discuté. C'est la même chose dans le cas des campagnes anti-tabac ou de lutte contre la toxicomanie.

### **Est-ce la menace du sida qui maintient le vaccin contre le VIH comme une solution attendue par tous ?**

La garantie d'une couverture maximale élevée est liée à la croyance dans l'existence de la menace et dans la croyance de l'efficacité, comme moyen de lutte, de la mesure de santé publique. C'est une situation comparable avec celle du préservatif. Pourquoi les gens mettraient un préservatif ? Ils mettent un préservatif parce qu'ils pensent que le danger existe. Après, cette pratique est incorporée dans les routines ordinaires de la sexualité et les nouvelles générations l'utilisent de manière plus ou moins automatique, tout comme les infirmières ont appris à travailler systématiquement avec des gants.

Pour le VIH comme pour les vaccins, il existe un lien entre affaiblissement de la menace et réévaluation du bénéfice-risque personnel. L'ensemble des actions de santé publique sur le VIH a essayé de sortir de la discussion sur le risque personnel, en disant « vous n'êtes pas capable d'évaluer », seul le test le peut. La question n'est pas une question de confiance entre les partenaires. Si vous commencez à évaluer le risque de contracter le sida dans une population donnée, par exemple hétérosexuelle où le risque collectif est faible, vous rentrez dans une discussion très différente.

On voit bien que pour le vaccin, c'est la même chose. Soit vous êtes dans une logique géné-



rale, populationnelle, avec des mesures simples que vous mettez en place, soit vous rediscutez du bénéfice risque à titre individuel, ce qui dérive l'éthique médicale contemporaine.

Dans une situation intermédiaire, on désigne des populations qui sont plus à risques, dites à « sur-risque », par exemple les professionnels de santé, les femmes enceintes, pour qui il est encore plus important de se vacciner.

### **Le vaccin préventif contre le VIH sera vraisemblablement à efficacité partielle. Comment penser alors ses hypothétiques modalités d'application ?**

Les vaccins à efficacité partielle posent des problèmes de mise en œuvre complexes. Ils battent en brèche la représentation classique de la « magic bullet » vaccinale et obligent toujours à articuler vaccinations et autres actions de santé publique – par exemple la surveillance gynécologique pour le HPV.

On peut ainsi se demander si un vaccin partiellement efficace contre le VIH a un intérêt. Est-il utile de rajouter une telle mesure de prévention à celles utilisées par ailleurs (politique de dépistage, de traitement chez les personnes vivant avec le VIH, mesure barrières type préservatifs, campagnes pour l'abstinence) ? Pour les pays en développement, sans système de santé performant, une telle question recevrait sans doute une réponse positive.

Cette question de l'utilité par rapport à d'autres mesures moins coûteuses ou complémentaires, s'est posée dans le cas du BCG, dont l'efficacité partielle est connue depuis les années 30. Ses promoteurs considéraient que le péril tuberculeux était tel, que c'était très important de vacciner les jeunes enfants pour les protéger. Ses détracteurs préféraient des mesures de repérage des cas, d'éloignement et de traitement.

### **Peut-on rapprocher les mouvements anti-vaccin plus structurés des mouvements négationnistes du sida ?**

La proximité vient d'une représentation comparable de la science. On voit très bien que ces sceptiques ne partagent pas ce qui est le sens commun dans la science aujourd'hui, parce qu'ils n'ont pas le même système de preuve. De

quelle manière évalue-t-on les effets secondaires, l'efficacité ? Est-ce qu'un vaccin à efficacité partielle peut être considéré comme un vaccin ou pas ?

D'autre part, les théories du complot, associées à certains de ces mouvements, ont toujours été présentes, de manière générale. Rappelons-nous que la vaccination contre la polio a même été accusée d'être à l'origine de l'épidémie VIH. Symétriquement, le cas du Vioxx montre bien la capacité des laboratoires à cacher des informations gênantes, voire à mentir.

### **Quelles peuvent être les conséquences sanitaires de ce scepticisme en France ?**

Nous mesurerons bien sûr cela après l'épidémie de grippe. Ce qu'on sait sur le BCG par exemple, c'est que ce n'est pas la parole des anti-vaccinaux qui a fait chuter la couverture vaccinale, mais les prises de paroles d'un certain nombre d'experts et de professionnels de santé.

Ce qui pourrait faire basculement, c'est la mobilisation d'autres corps, par exemple des syndicats infirmiers. Cette parole est beaucoup plus forte que celle des mouvements opposés aux vaccins. En revanche, ces dernières produisent des positions argumentatives sur le vaccin, qui peuvent, dans des circonstances telles que celles que nous connaissons, gagner des espaces de discussion publics plus nombreux et plus larges. Il faut également souligner que le vaccin est en train de rejoindre le corps commun des médicaments et autres produits thérapeutiques, qui font l'objet de discussions permanentes sur leur intérêt thérapeutique, leur coût ou leur sécurité.

Le niveau de critique de la vaccination risque de continuer à augmenter, puisque les nouveaux vaccins concerneront de moins en moins des menaces immédiates et de plus en plus des menaces lointaines. - **propos recueillis par Charles Roncier**

# L'intérêt du vaccin Pneumo 23 en contexte de pandémie grippale

24

*Guillaume Le Loup*  
Service des maladies infectieuses et tropicales,  
Hôpital Tenon (Paris)

**L'infection par le VIH et la grippe sont des facteurs de risque de pneumonie et d'infection invasive à pneumocoques. La survenue de la pandémie grippale à virus Influenza A(H1N1)v a ainsi donné une nouvelle actualité au vaccin polysaccharidique anti-pneumococcique.**

*Streptococcus pneumoniae*, diplocoque gram positif commensal des voies aériennes supérieures, est l'agent des pneumonies et des infections invasives à pneumocoques (IIP), classiquement définies par la présence de la bactérie dans un site normalement stérile (notamment les méninges, le sang, la plèvre). La capsule polysaccharidique, dont 91 types antigéniques différents ont été identifiés, est le principal facteur de virulence de la bactérie. Deux phénotypes, correspondant à deux stratégies de survie des pneumocoques, ont été mis en évidence sur la base d'études épidémiologiques et génétiques : un phénotype « colonisation persistante » et un phénotype « infection invasive »<sup>1</sup>.

L'infection par le VIH et la grippe sont des facteurs de risque définis de pneumonie et d'infection invasive à pneumocoques.

## VIH et pneumococcie

La susceptibilité des patients infectés par le VIH aux infections à pneumocoques, identifiée en 1984<sup>2</sup>, est notamment en relation avec les dysfonctions des lymphocytes B, en particulier des cellules B mémoire, induites par la virémie aux stades avancés de la maladie<sup>3</sup>. Alors que l'incidence des IIP est estimée à 9/100 000 dans la population en bonne santé, elle est de 423/100 000 chez les patients infectés par le VIH. D'autres facteurs de risque, tels que la consommation d'alcool ou la cirrhose du foie, responsables de dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles participant à la réponse immunitaire innée contre l'agent pathogène, peuvent contribuer chez un patient VIH à la susceptibilité aux IIP. Ces infections surviennent même lorsque les CD4+ sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>. La mise en œuvre des tri- ou multi-

1 - Van der Poll T, Opal SM., « Pathogenesis, treatment and prevention of pneumococcal pneumonia », *Lancet*, 2009, 374, 1543-56

2 - Simberkoff MS, El Sadr W, Schiffman G et al., « Streptococcus pneumoniae infections and bacteremia in patients with AIDS with report of a pneumococcal vaccine failure », *Am Rev Respir Dis*, 1984, 130, 1174

3 - Moir S, Fauci AS, « Pathogenic mechanisms of B lymphocytes dysfunction in HIV disease », *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122, 12-19

thérapies antirétrovirales a permis de réduire l'incidence des IIP, mais cette réduction a été inférieure à celle constatée pour les autres agents des infections opportunistes.

### Grippe et pneumococcie

Les virus Influenza, agents de la grippe, sont également des facteurs de risque des infections à pneumocoques. Plusieurs mécanismes sont en jeu. L'atteinte de l'épithélium respiratoire par le virus réduit les capacités de clairance de la bactérie tandis que l'enzyme neuraminase favorise l'adhésion et l'invasion des tissus de l'hôte par le pneumocoque. Au cours des précédentes pandémies grippales, les surinfections bactériennes et en particulier les pneumonies à pneumocoques ont été identifiées comme un facteur majeur de morbidité et de mortalité. Dans le cas de la grippe A(H1N1)v apparue au printemps 2009, une étude des Centers for Disease Control américains<sup>4</sup> a retrouvé dans une population des 77 patients de tous âges (2 mois - 56 ans, moyenne d'âge 31 ans) décédés, une coinfection bactérienne démontrée par l'étude des tissus pulmonaires à l'autopsie dans près de 30 % des cas (22/77). Le principal agent pathogène en cause était le pneumocoque (10/22). Les autres microorganismes étaient *Staphylococcus aureus* (7/10), *Streptococcus pyogenes* (6/10), *Streptococcus mitis* (2/10). Chez 71 % des patients présentant une coinfection bactérienne, les antécédents médicaux justifiaient une vaccination contre le pneumocoque, mais le taux de vaccination était faible.

### Le vaccin polysaccharidique Pneumo 23

La survenue de la pandémie grippale à virus Influenza A(H1N1)v a ainsi donné une nouvelle actualité au vaccin polysaccharidique anti-pneumococcique. Au début de l'été 2009, cet outil de prévention était immédiatement disponible pour les patients et leurs médecins, à la différence du vaccin grippal saisonnier et du vaccin pandémique.

Des études notamment parues au cours des deux dernières années ont permis de répondre aux principales questions posées : dans quels groupes de sujets l'immunogénicité et l'effica-

cité vaccinale conduisent-elles à poser l'indication de la vaccination ? Selon quelles modalités le vaccin doit-il être administré ? Quels effets indésirables potentiels justifient la contre-indication de l'acte ou une surveillance spécifique ? Elles ont permis de définir un cadre consensuel d'utilisation du vaccin polysaccharidique chez le patient infecté par le VIH.

#### a) Le vaccin polysaccharidique

Mis au point au cours des années 1960 et 1970, le vaccin polysaccharidique commercialisé sous le nom de pneumo 23 en Europe est un vaccin inactivé, suscitant au sein des organes lymphoïdes une réponse extrafolliculaire des lymphocytes B matures (synthèse d'IgM, IgG2 et d'IgA), sans participation des lymphocytes T helpers (le rôle des lymphocytes CD4 est cependant discuté) et sans induction des centres germinatifs.

Non adjuvanté, le vaccin est composé de 25 µg d'antigènes capsulaires polysaccharidiques purifiés de 23 sérotypes (sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Ces sérotypes ont été choisis en fonction de l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques dans les pays développés. En 2000, ces 23 sérotypes représentaient 85 % des sérotypes identifiés dans les IIP de l'adulte aux Etats-Unis. Une dose de 0,5 ml est administrée par une injection intra-musculaire de préférence, ou sous-cutanée.

#### b) L'immunogénicité du vaccin chez le patient infecté par le VIH

Chez le patient infecté par le VIH, de nombreuses études ont évalué l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique (c'est-à-dire la réponse en anticorps induite par le vaccin et évaluée par des tests d'opsonophagocytose ou d'avidité dits fonctionnels et par des tests quantitatifs Elisa), en relation avec le taux de lymphocytes CD4+ des patients et la prise d'une trithérapie antirétrovirale. Cependant, les corrélats de protection (c'est-à-dire les seuils d'anticorps permettant d'affirmer qu'un patient est protégé ou susceptible aux infections à pneumocoques) ne sont pas connus.

Chez les patients non traités par antirétroviraux,

4 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC), « Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009 », MMWR, 2009, 158, 1071-74

la réponse au vaccin était diminuée par rapport à celle observée chez les sujets sains. De surcroît, la réponse en anticorps fonctionnels était également moindre et le délai de disparition des anticorps était réduit, les niveaux d'anticorps observés en pré-vaccination étant atteints en 1 à 3 ans après la vaccination.

En revanche, chez les patients traités par anti-rétroviraux, les résultats des études ont été contradictoires. Chez l'enfant, la réponse a été meilleure chez les enfants traités, mais reste inférieure à celle obtenue chez les témoins sains. La réponse en anticorps était d'autant plus forte que le taux de lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> était élevé. Chez la femme enceinte, des données récentes ont mis en évidence l'immunogénicité du vaccin <sup>5</sup>.

### c) L'efficacité du vaccin chez le patient infecté par le VIH

Dans la plupart des études, l'efficacité vaccinale a été évaluée par quatre paramètres : la survenue d'une pneumopathie à pneumocoques, la survenue d'une pneumopathie, quel que soit le germe en cause (critère retenu en raison des difficultés à affirmer l'étiologie pneumococcique d'une pneumopathie non invasive), la survenue d'une infection invasive à pneumocoques, le décès.

Les données produites entre 1995 et 2006 ont été synthétisées par ailleurs <sup>6</sup>. Dans l'essai randomisé contrôlé conduit en Ouganda à partir de 1995, les bénéficiaires du vaccin présentaient un risque significativement réduit de décès comparé aux témoins dans le suivi à 6 ans, mais il n'y avait pas de différence de risque d'infections invasives à pneumocoques entre les deux groupes sur la même période. Par ailleurs, lors du suivi initialement prévu de deux années et demie, il n'y avait pas de différences entre les deux groupes sur ces différents critères.

Les études observationnelles conduites ultérieurement ont apporté des arguments en faveur de la vaccination. C'est particulièrement vrai de quelques études publiées au cours des deux dernières années.

Dans une étude cas-témoins rétrospective réalisée en Espagne <sup>7</sup>, deux facteurs protecteurs d'infections à pneumocoques (pneumonies

et IIP) étaient identifiés en analyse multivariée : l'administration d'un traitement antirétroviral (OR, 0.23 ; IC 95 % : 0.14-0.36) et la vaccination par le vaccin polysaccharidique (OR, 0.44 ; IC 95 % : 0.22-0.98), même chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

De plus, une étude de cohorte américaine a montré que la vaccination réduisait significativement le risque de pneumonies de toutes étiologies (pneumococcique et non-pneumococciques) chez le patient infecté par le VIH <sup>8</sup>. Parallèlement, elle montrait que le tabagisme, l'anémie et un taux faible de lymphocytes CD4 accroissaient significativement le risque dans cette population.

L'étude de cohorte longitudinale de 23 255 patients infectés par le VIH a confirmé l'efficacité du vaccin dans la prévention des pneumonies de toutes étiologies (RR, 0.8 ; IC 95 % : 0.8-0.9), indépendamment du taux de lymphocytes CD4 <sup>9</sup>. Cependant, pour les patients ayant une charge virale VIH supérieure à 100 000 copies/ml, la vaccination n'apportait pas de bénéfices.

Enfin, une étude observationnelle conduite en Espagne a comparé chez des patients hospitalisés pour IIP les variables cliniques en fonction du statut vaccinal pour le vaccin polysaccharidique <sup>10</sup>. Dans les groupes vaccinés et non vaccinés, les sérotypes en cause dans les IIP étaient pour la plupart inclus dans le vaccin. 25 patients sur 162 décédèrent pendant l'hospitalisation, et 21 nécessitèrent un passage en unité de soins intensifs. Tous appartenaient au groupe non vacciné. De plus, la durée d'hospitalisation était significativement plus courte pour les patients vaccinés que pour les patients non vaccinés (8.48 vs 13.27 jours ; p = 0.011). Il faut cependant noter qu'une étude conduite au Brésil, contrastant avec les précédentes, n'a pas retrouvé de différences significatives d'efficacité vaccinale entre adultes vaccinés et non-vaccinés pour la protection contre les IIP <sup>11</sup>.

### d) Un vaccin bien toléré

A ces données d'efficacité s'ajoutent celles relatives à la tolérance du vaccin. Les principales réactions indésirables décrites à la vac-

5 - Almeida V de C, Mussi-Pinhata MM, De Souza CB et al., « Immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected pregnant women and kinetics of passively acquired antibodies in young infants », *Vaccine*, 2009, 27, 3856-61

6 - In Plotkin S, Offit P (eds). *Vaccines*

7 - Peñaranda M, Falco V, Payeras A et al., « Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients : a case-control study », *Clin Infect Dis*, 2007, 45, e82-7

8 - Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S et al., « Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study », *Clin Infect Dis*, 2008, 46, 1093-100

9 - Teshale EH, Hanson D, Flannery B et al., « Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998-2003 », *Vaccine*, 2008, 26, 5830-4

10 - Imaz A, Falcó V, Peñaranda M et al., « Impact of prior pneumococcal vaccination on clinical outcomes in HIV-infected adult patients hospitalized with invasive pneumococcal disease », *HIV Med*, 2009, 10, 356-63

11 - Veras MA, Enanoria WT, Castilho EA, Reingold AL, « Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in Brazil : a case control study », *BMC Infect Dis*, 2007, 7, 119

ination ont été des douleurs et une inflammation locales et modérées, typiquement résolutive en deux jours. Des épisodes de fièvre ont été occasionnellement décrits. Un seul cas de réaction anaphylactique a été décrit, et aucun cas de manifestations neurologiques à type de syndrome de Guillain-Barré n'est mentionné dans la littérature.

### Recommandations récentes et questions de recherche

Ces différentes données expliquent l'évolution récente des recommandations vaccinales chez le sujet infecté par le VIH, explicitées par le rapport Yéni de 2008, et l'addendum de septembre 2009.

Le document de 2008 indique que « le vaccin polysaccharidique est recommandé chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> ; il peut être administré chez les patients avec un taux de CD4+ inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque identifiés, même si le nombre de répondeurs et le taux d'anticorps post-vaccinaux sont plus faibles ». L'addendum de septembre 2009 au rapport Yéni rappelle la recommandation générale de 2008 en affirmant son utilité dans le contexte de la pandémie grippale. Les recommandations françaises rejoignent celles formulées par les CDC américains.

Plusieurs questions restent cependant posées. Les premières concernent la revaccination. Quel est le délai entre deux vaccinations, compte tenu de la probable décroissance rapide des anticorps ? Quel est le bénéfice ou quels sont les inconvénients de la revaccination ? Peu d'études ont documenté la réponse à la revaccination chez le patient infecté par le VIH. Dans l'une d'elles, des patients initialement vaccinés dans l'année suivant la primo-infection VIH étaient revaccinés 5 années plus tard ou davantage. Lors de la revaccination, la réponse en anticorps était inférieure à celle de sujets recevant leur première injection. Dans une autre étude, la revaccination de patients n'ayant pas répondu à une première dose n'apportait pas de bénéfices. Ces résultats, en particulier le premier, peuvent être en relation avec le phénomène d'« hyporesponsiveness » documenté pour les vaccins polysaccharidiques. Par

ailleurs, plusieurs études ont montré que la revaccination précoce (dans les deux années suivant la première vaccination) exposait à un risque accru d'effets indésirables locaux sévères, en particulier de cellulites du bras. La deuxième question concerne l'intérêt d'associer au vaccin polysaccharidique le vaccin conjugué (Prévenar, initialement développé pour l'enfant de moins de 2 ans) pour améliorer la réponse vaccinale et la protection du sujet infecté par le VIH. L'intérêt du vaccin conjugué chez l'enfant VIH a été établi<sup>12</sup>. L'essai ANRS randomisé contrôlé de phase 2 conduit chez 212 patients adultes comparant un schéma associant vaccin conjugué et vaccin polysaccharidique quatre semaines plus tard à un schéma vaccin polysaccharidique seul a montré que la stratégie de type « prime-boost » associant les deux types de vaccins améliorait la réponse vaccinale chez le sujet VIH<sup>13</sup>.

La troisième question concerne le moment optimal de vaccination du sujet infecté par le VIH par rapport à la primo-infection et en fonction du niveau de lymphocytes CD4. Plusieurs essais en cours (informations disponibles sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) permettront d'apporter des réponses à ces interrogations. Dans l'immédiat, la priorité est à l'application par l'ensemble des médecins des nouvelles recommandations vaccinales chez le sujet infecté par le VIH. - **Guillaume Le Loup**

12 - Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN et al., « The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease », *Lancet Infect Dis*, 2008, 8, 67-80

13 - Lesprit P, Pédrone G, Molina JM et al., « Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults », *AIDS*, 2007, 21, 2425-34

Retrouver également sur [vih.org](http://vih.org) notre dossier consacré à la grippe



38,5



# Vaccin contre la grippe A (H1N1) et crises sanitaires : les français sont-ils irresponsables ?

29



Gouverner l'imprévisible  
Pandémie grippale,  
SRAS, crises sanitaires  
Anne-Claude Crémieux  
Editions Tech et Doc,  
15 septembre 2009,  
120 pages

**Face à l'épidémie de grippe A, les Français ont bénéficié d'un double privilège : stock suffisant de vaccins et expansion des cas tardive. Ils ont pourtant hésité à se faire vacciner. Plusieurs facteurs expliquent ce phénomène.**

Pour la première fois dans l'histoire des crises sanitaires modernes, alors qu'une nouvelle épidémie s'étend et fait des victimes, en particulier chez les enfants et les jeunes, nous disposons d'un vaccin efficace pour prévenir la maladie et éviter sa propagation. La France est particulièrement privilégiée pour deux raisons. D'une part elle a acheté un nombre suffisant de vaccins pour protéger à terme l'ensemble de sa population en commençant par les personnes les plus à risques de développer des formes graves. D'autre part, notre pays a été touché tardivement, ce qui nous permet de disposer de vaccins au moment où l'infection s'étend et entraîne des décès. A première vue, la situation pourrait sembler idéale. Qui n'a pas rêvé d'une telle situation lors de l'irruption du SRAS ou de la pandémie du sida ?

*Anne-Claude Crémieux*  
Service des maladies infectieuses et tropicales,  
Hopital Raymond Poincaré (Garches)

Et pourtant les Français ont hésité à se faire vacciner. Même dans les hôpitaux qui reçoivent les patients grippés, la couverture vaccinale des soignants a difficilement atteint 20 %. Les dirigeants ont été critiqués pour n'avoir pas su établir la confiance avec la population. Les experts ont été taxés de connivence avec l'industrie pharmaceutique. La ministre de la santé Roselyne Bachelot, qui avait su préserver la confiance des Français en montrant sa capacité à gérer la crise grâce à son sens politique, des décisions mesurées et une communication claire et transparente, n'a pas été pas non plus épargnée.

Les Français sont-ils irresponsables ? La question pourrait se poser car ni les Américains ni nos voisins européens n'ont semblé réagir de la même manière. Non, les Français ne sont pas irresponsables. Nos concitoyens, relayés par la presse, se posent des questions qui prennent largement racine dans l'histoire récente des crises sanitaires.



### Première question : les pouvoirs publics sur-réagissent-ils ?

A-t-on affaire à une simple épidémie de grippe ou à une véritable crise sanitaire ? Le débat est important. Comment comprendre toute cette agitation politique et médiatique et ces millions d'euros dépensés si tout compte fait, il s'agit d'une simple grippe, c'est-à-dire un phénomène banal qui survient chaque année et pour lequel seules les personnes les plus âgées et les plus fragiles sont habituellement invitées à se faire vacciner ?

30

Les crises sanitaires surviennent lors de l'irruption visible d'un phénomène inhabituel dont l'évolution est incertaine et imprévisible. La grippe A (H1N1) rentre incontestablement dans cette catégorie d'événement, même si on peut penser qu'un tel phénomène n'aurait pas été détecté et n'aurait pas généré de crise il y a seulement dix ans. C'est la mise en évidence de syndromes grippaux inhabituellement sévères chez de jeunes adultes qui a été à l'origine de la première alerte au Mexique en avril 2009 et a permis l'identification rapide d'un nouveau virus. Plus de 6 mois après, toutes les publications scientifiques récentes confirment cette première observation. Même si les décès restent en nombre limité, le nombre de morts infantiles liées à la grippe H1N1 est déjà, aux Etats-Unis, plus du double de celui d'une grippe saisonnière. L'ampleur de l'épidémie semble par contre devoir être relativisée, en partie en raison de l'existence d'une immunité partielle parmi la population la plus âgée vis-à-vis de ce virus, somme toute un peu moins nouveau qu'il le paraissait.

S'il s'agit bien d'une crise sanitaire, comment alors comprendre l'hésitation initiale des Français à se faire vacciner ? Simplement parce que la plupart des infections étant bénignes et la mortalité liée à ce nouveau virus grippale étant faible, la menace perçue par les autorités internationales, grâce à des systèmes de détection de plus en plus sensibles, est peu perceptible à l'échelon du public pour qui cette épidémie ressemble à s'y méprendre à une banale grippe. Au début de la campagne de vaccination, début novembre en France, peu de gens, y compris parmi les professionnels, avaient été confrontés de près à une forme grave ou à un

décès chez un sujet jeune. Les médecins hospitaliers des services directement impliqués dans la prise en charge des patients ont dans leur ensemble largement adhéré à la vaccination, non pas tant sur la base de leur expérience personnelle que sur celle de l'ensemble de leurs collègues à l'échelon planétaire, véhiculée en temps réel par les journaux scientifiques en ligne. Fin novembre, lorsque les médias ont montré les images de jeunes patients hospitalisés en réanimation en France, la perception de l'épidémie s'est brutalement modifiée et les centres de vaccination ont été assaillis tout comme l'avaient été ceux des Etats-Unis après la publication des chiffres de mortalité infantile américaine.

Bien sûr, avec le recul, l'achat de 120 millions de doses peut sembler disproportionné par rapport au besoin réel. Mais peut-on reprocher aux pouvoirs publics cet excès de précaution ? L'« imprévisible » est constitutif des crises sanitaires. Celles-ci prennent en défaut les scientifiques incapables de les prévoir et désarçonnent les politiques obligés d'agir et de communiquer dans l'incertitude. Au fond, s'il est vrai que « gouverner, c'est prévoir », les pouvoirs publics se voient confrontés à un paradoxe : il s'agit pour eux de « gouverner l'imprévisible ». Les premières crises sanitaires du XXI<sup>e</sup> ont introduit une difficulté supplémentaire liée à leur vitesse de diffusion à travers la planète et à leur ampleur. Face à elles, trouver la juste réaction relève d'un pari. Et dans ce domaine, la sous-réaction initiale est plus risquée pour la population et les responsables, et plus difficile à corriger. C'est un des enseignements essentiels des crises récentes, notamment de la canicule en France, du SRAS au Canada et en Chine, de l'ouragan Katrina aux Etats-Unis. La minimisation du risque a été aussi à l'origine d'erreurs dramatiques lors de la crise du sang contaminé ou de la vache folle. Ces traumatismes passés influencent largement la réaction des Etats aujourd'hui.

### Deuxième question : les médias fabriquent-ils la crise ?

Face à la grippe A (H1N1) de 2009, nombreux sont les commentateurs qui ont dénoncé l'emballage médiatique. Or, les médias n'ont fait



que répercuter le seuil d'alerte et de réactivité du système sanitaire.

L'histoire des crises sanitaires est aussi l'histoire d'une baisse continue du seuil d'alerte du système sanitaire. Par exemple, la surveillance en direct de la mortalité liée aux infections respiratoires a été mise en place dans de nombreux pays en réponse au SRAS. Auparavant, les chiffres de mortalité n'étaient connus que plusieurs années après l'événement et diffusés de façon confidentielle, ce qui explique que la pandémie grippale 1969 (30 000 décès en France) n'ait pas déclenché de crise. Autre exemple : la canicule en 2003 n'a pas déclenché de crise dans les pays où la surmortalité n'a pas été détectée au moment de l'événement.

Les crises passées modifient aussi les exigences de l'opinion publique à l'égard des autorités en même temps qu'elle la familiarise avec les moyens de prévention et de traitement. Comme on l'a vu lors de la canicule, les morts qui étaient perçus il y a trente ans comme des « morts naturelles » ou au moins « liées à la fatalité » deviennent des « morts évitables ». Ainsi, le dispositif de lutte contre la grippe A (H1N1) est sur le point de modifier le rapport du public et des professionnels à la grippe saisonnière, et finira sans doute par abaisser le niveau de tolérance du public face à une infection considérée jusqu'à présent comme très banale et ne nécessitant pas de traitement ni de précautions d'isolement.

Au-delà de ces explications, la réactivité actuelle des pouvoirs publics est aussi révélatrice d'une modification profonde dans l'appréhension du phénomène des crises sanitaires. Dans les années 1980-90, les crises du sang contaminé et de la vache folle avaient incité les autorités à renforcer les moyens d'expertise des risques notamment par la création des Agences de sécurité sanitaire, et à prôner le principe de précaution en situation d'incertitude scientifique. L'objectif était de se mettre à l'abri des futures crises. « *L'un des objectifs majeurs de la précaution est bien de prévenir les crises* », peut-on lire dans un rapport remis au premier ministre en 1999<sup>1</sup>. « *Les crises résultent d'événements qui ne sont ni totalement inattendus ni totalement inévitables* » peut-on

aussi lire<sup>2</sup>. S'il y a crise, c'est qu'il y a une erreur, voire un ou des coupables.

Le SRAS, première pandémie du XXI<sup>e</sup> siècle, a constitué un véritable tournant dans l'histoire des crises. Il a traversé la planète en quelques jours à partir d'un seul patient, le Dr K, qui avait séjourné dans un hôtel international à Hong Kong, et avait contaminé des voyageurs repartis les jours suivants dans leur pays par avion. Ni les pandémies des siècles précédents, ni le sida ou la vache folle n'avaient eu cette rapidité. Les premières, en raison de l'absence ou de la faible intensité des voyages aériens, les secondes en raison des modalités de transmission. L'émergence brutale de ce nouveau virus capable de se diffuser en quelques jours et d'entraîner une crise mondiale a révélé « *la vulnérabilité des sociétés modernes face aux risques infectieux* » (selon les termes de l'OMS en 2007) et mis un terme à l'illusion de la prévention des crises sanitaires, qui sont apparues aussi inévitables que l'émergence de ces nouveaux risques infectieux. Le SRAS a aussi révélé l'impréparation des États, notamment la Chine et le Canada qui étaient en première ligne, à faire face à une crise sanitaire brutale et *imprévue*. La crise de la canicule en France, elle aussi d'une exceptionnelle violence, a été, comme le SRAS au Canada, le révélateur de cette totale impréparation. A la suite du SRAS et en France de la canicule, confrontés à l'inévitable, les responsables et les experts qui les conseillaient, largement désarçonnés, ont cherché à anticiper la prochaine crise. La prédiction faite en janvier 2004 par les experts virologues de la probable mutation à brève échéance du virus grippal aviaire H5N1 circulant en Asie du Sud-Est en un virus pandémique mortel, a amené la plupart des États, largement encouragés par l'OMS, à se préparer à une pandémie de grande ampleur. Les États les plus réactifs ont été ceux qui venaient d'être critiqués lors des crises précédentes. Les États-Unis ont ainsi largement accéléré leur préparation à la suite du passage de l'ouragan Katrina fin août 2005 et des critiques d'inertie qui l'ont suivi. La crise actuelle de la grippe A (H1N1) de 2009 est ainsi née de la conjonction de l'anticipation par les autorités sanitaires mondiales d'une pandémie meurtrière avec une référence incessante à la pan-

1 - « Principe de précaution », Ph Kourilsky, Ed. Odile Jacob, p. 54

2 - A. Moreille

démie de 1918, et de l'apparition au Mexique d'un nouveau virus grippal. Paradoxalement, cette pandémie survenue là où on ne l'attendait pas, et avec une virulence bien moindre que ce que l'on prévoyait, a aussi redémontré la nature totalement *imprévisible* des risques infectieux et donc des crises sanitaires qui peuvent en résulter.

### Troisième question : peut-on faire confiance aux décideurs en cas de crise sanitaire ?

32

A la suite de la canicule, des efforts importants ont été faits pour améliorer la préparation de notre pays à des crises de grande ampleur, et un incontestable savoir-faire a été accumulé. Avec la préparation du plan de réponse à la canicule puis à la pandémie grippale d'origine aviaire, et l'engagement important des ministres de la santé successifs, la préparation de la France à une crise sanitaire de très grande ampleur n'a jamais été aussi poussée.

Une des évolutions majeures de ces dernières années a été de se préparer et de *préparer la population au scénario du pire*<sup>3</sup>, ce qui ne s'était jamais fait en matière sanitaire et était à l'opposé de toute la culture politique. On se rappelle que la secrétaire d'Etat Dominique Gillot s'était fait rappeler à l'ordre en 2000 pour avoir osé annoncer quelques dizaines de morts lors de la crise de la vache folle.

Cependant si les politiques ont su tirer les leçons des crises, le système de réponse aux crises n'a pas été revu en profondeur en France. « *La confusion des organisations et les dysfonctionnements régulièrement pointés en ces matières s'expliquent par des conflits de compétences, des défauts de coordination, des lacunes en termes de procédures ou de ressources, des carences dans le pilotage mais aussi par le flou entourant un certain nombre de fonctions et de concepts clés du système de veille, de surveillance, d'alerte et de gestion des crises sanitaires* », peut-on lire dans le rapport d'experts remis en 2006 au ministre de la santé à la suite de la crise du Chikungunya<sup>4</sup>.

Le résultat est que la cohérence de l'ensemble repose sur le responsable politique, c'est-à-dire le ministre, qui se trouve contraint de jouer un rôle de détecteur et de coordonnateur de l'ur-

gence et de la crise. On voit ainsi des cabinets ministériels inflationnistes qui finissent par doubler systématiquement le rôle des experts techniques de l'administration, de peur que celle-ci ne soit pas assez réactive. L'intervention politique est constitutive de toute crise sanitaire importante. A l'inverse, l'intrusion systématique du politique dans toute décision technique n'est pas forcément souhaitable et a même été un des enjeux de la création d'agences sanitaires indépendantes. Il est bon que les responsabilités techniques et politiques soient bien identifiées, de façon à ce que la chaîne de décision soit claire et transparente pour le citoyen.

On peut penser qu'aujourd'hui la défiance de la population française vis-à-vis de la vaccination contre la grippe A est en partie liée à l'histoire de la vaccination en France et notamment celle de la crise de 1998 qui avait amené à suspendre la vaccination généralisée contre l'hépatite B soupçonnée d'entraîner des scléroses en plaque. Cette défiance pourrait aussi être liée à l'absence de transparence pour le citoyen sur la chaîne de décision qui conduit aux recommandations vaccinales en cas de crise. Pour le public, il est difficile de comprendre qui décide : la ministre, des experts, les agences de sécurité sanitaire créées pour garantir l'indépendance de l'expertise, ou bien encore le Directeur général de la santé ? Aux Etats-Unis, la responsabilité technique de la gestion de la crise est clairement assumée par le directeur du CDC qui tient des conférences de presse régulières, et répond aux questions techniques des journalistes. Cette communication technique de crise a fait défaut en France, et elle a été remplacée par des avis très contradictoires d'« experts » interrogés par les médias. Le CDC assure les fonctions de détection et de gestion des crises mais aussi celles d'information et de prévention de la population en dehors des crises. Il est ainsi identifié par la population comme une source crédible d'information, alors même que comme en France il a dû faire face à des campagnes anti-vaccinales violentes, notamment sur le lien supposé entre autisme et vaccinations de l'enfant. Le fait que le CDC recommande depuis quelques années la vaccination des jeunes enfants

3 - « Tout gouvernement responsable doit se préparer au pire et espérer le meilleur » déclare le docteur Margaret Chan, directrice de l'OMS le 29 août 2009 dans le Monde à propos du H1N1 (interrogée par P Benkimoun)

4 - « Rapport de la mission d'évaluation et d'expertise de la veille sanitaire en France », JF Girard, F. Lalande, LR Salmi, S. Le Bouler, L Delannoy, août 2006, p. 5

contre la grippe saisonnière, qui entraîne chaque année une centaine de décès infantiles aux Etats-Unis, a pu aussi faciliter l'adhésion initiale de la population à la vaccination contre la grippe A.

**Quatrième question :**  
**l'argent qui sert à acheter le vaccin aurait-il pu être plus utile ailleurs (dans la lutte contre le cancer ou le sida par exemple) ?**

Agir en situation d'incertitude scientifique est incompatible avec la mesure du risque et encore plus de celle du rapport coût/bénéfice. Pour Dominique Dormont, la sur-réaction est bien consubstantielle de l'incertitude : « Plus l'incertitude scientifique est grande et plus il faut agir large, quitte à réduire progressivement les précautions au fur et à mesure des connaissances. »<sup>5</sup>

Le 25 août 2005, en pleine crise de la grippe aviaire, le président de la République demande au gouvernement d'« appliquer pleinement le principe de précaution » et ce afin que chaque Français « soit protégé ou puisse être soigné en cas d'apparition de la maladie. (...) Aucun obstacle, notamment économique ou financier, ne pourra être opposé à une mesure utile pour protéger la santé des Français. » Cette phrase résume l'attitude actuelle des pouvoirs publics. Faut-il les en blâmer, quand on sait que d'autres responsables ont été mis en examen en France pour avoir pu laisser penser que leur décision avait été influencée par des considérations économiques ? Vouloir que la sécurité sanitaire soit gérée au même niveau que la sécurité inté-

rieure ou militaire suppose aussi des investissements dont la rentabilité est incertaine au moment de la décision. C'est le cas des commandes de vaccin contre le virus A (H1N1). Mais c'est aussi le cas pour les commandes de stocks de médicaments pour faire face aux menaces bioterroristes. La sécurité sanitaire n'a pas de prix.

Malgré, ou peut-être en raison des progrès scientifiques, les crises sanitaires sont amenées à se multiplier à l'avenir. Cette augmentation résulte à la fois de la mondialisation instantanée des risques infectieux, mais aussi de l'abaissement du seuil de détection des nouveaux événements, et de la tolérance de l'opinion publique, en réponse aux crises précédentes.

Brutales, inévitables, imprévisibles, ces crises constituent des défis majeurs pour les Etats modernes. Nous avons vécu avec l'illusion que nous pouvions prévenir la survenue de ces crises ou au moins les planifier, en nous référant aux modèles des crises industrielles. Nous sommes en train de comprendre que le meilleur moyen de les affronter est d'être capable de détecter les signaux inhabituels et de s'adapter en temps réel à l'évolution des crises. C'est un enjeu nouveau, et de taille, pour les systèmes de santé en France comme ailleurs. -

Anne-Claude Crémieux

Inscrivez-vous  
sur [vih.org](http://vih.org)  
et commentez directement  
les articles publiés dans  
*Transcriptases*

Ecrivez à  
[transcriptases@vih.org](mailto:transcriptases@vih.org)  
pour partager avec  
la rédaction vos actualités  
liées au sida  
ou aux hépatites

5 - « Principe de précaution », p. 350 et p. 355

# Le vaccin contre le VHB et les épisodes démyélinisants du système nerveux central : ce que nous disent **les études**

34

*Nicolas Vignier*  
Médecin de santé publique, Institut Pasteur

**Bien que la dernière étude cas-témoin issue de la cohorte Kidsep (enfants atteints de sclérose en plaques) rapporte des résultats rassurants sur l'innocuité du vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB), certains médias l'ont utilisée pour alimenter la polémique sur le lien entre vaccination anti-VHB et développement d'affections démyélinisantes (qui détruisent la gaine de myéline qui entoure les fibres nerveuses) comme la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain-Barré. On retrouve des traces de cette polémique déjà ancienne dans tous les programmes de vaccination en France, mais particulièrement dans la très singulière couverture vaccinale contre le VHB en France.**

On dispose d'un vaccin contre le virus de l'hépatite B depuis 1982. La vaccination contre le VHB s'inscrit dans le cadre d'une

politique mondiale de lutte contre un virus, dont l'homme est le seul réservoir. Elle vise à réduire le nombre de porteurs de l'antigène HBs et à éviter la survenue de complications dont l'hépatite fulminante, la cirrhose mais aussi, pour ce virus particulièrement oncogène, le cancer du foie (CHC) et ce, même en l'absence de cirrhose <sup>1</sup>.

L'utilisation du vaccin dans le monde depuis 1982 fait état d'une bonne tolérance. L'efficacité du vaccin pour prévenir le développement d'une infection aiguë ou chronique est estimée à 95 % chez l'enfant.

L'incidence de l'hépatite B a nettement diminué dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée comme aux Etats-Unis et en Italie. Dans ce dernier pays, elle est passée de 5,4 cas pour 100 000 en 1990 à 2 pour 100 000 en 2000 <sup>2</sup>. Cette baisse de l'incidence est liée en partie à l'adoption de mesures de prévention de la transmission sexuelle du VIH qui a ainsi bénéficié à la lutte contre ce virus VHB transmissible aussi par voie sanguine et sexuelle, dans les années 1990, puis à l'instauration large de la vaccination en 1991.



Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood  
Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S and Tardieu M, Neurology, 2009, 72, 10, 873-80

1- WHO, Hepatitis B, Fact sheet, 2008, 204

2 - Mele A, Stroffolini T, Zanetti AR, Hepatitis B in Italy: where we are ten years after the introduction of mass vaccination, J Med Virol, Jul 2002, 67(3), 440-443

3 - Antona D, L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégie vaccinale, 24<sup>es</sup> Journées nationales de formation continue en hépato-gastro-entérologie, Paris, 18-19 mars 2006

4 - Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004, Bull Epidemiol Hebd, 2007, 6, 45-49

5 - Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination, Brain, Apr 2007, 130(Pt 4), 1105-1110

6 - Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M, Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis, *Arch Pediatr Adolesc Med*, Dec 2007, 161(12), 1176-1182

7 - Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M, Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood, *Neurology*, Mar 10 2009, 72(10), 873-880

8 - Sadovnick AD, Scheifele DW, School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis, *Lancet*, Feb 12 2000, 355(9203), 549-550

9 - Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S, Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group, *N Engl J Med*, Feb 1 2001, 344(5), 319-326

10 - Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, *N Engl J Med*, Feb 1 2001, 344(5), 327-332

11 - Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. [The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination], *Rev Neurol (Paris)*, Mar 2000, 156(3), 242-246

12 - Fourrier A, Begaud B, Alperovitch A, et al. Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders : a comparison between reported and expected number of cases, *Br J Clin Pharmacol*, May 2001, 51(5), 489-490

## Doutes

Dans les années 1990 en France, alors qu'une large campagne de vaccination contre le VHB en milieu scolaire avait été lancée, des doutes ont commencé à émerger sur un lien potentiel entre le vaccin et la survenue d'épisodes aigus démyélinisants (EAD) inflammatoires du système nerveux central (sclérose en plaques (SEP), encéphalomyélite aiguë disséminée, myélites multiples, polyradiculonévrites). Ce questionnement a motivé en France, à l'initiative de Bernard Kouchner, alors ministre de la santé, et dans une application extensive du principe de précaution, l'arrêt de la campagne vaccinale dans les collèges en 1998 avec, cependant, le maintien des recommandations de vaccination des nourrissons et des adolescents.

Des études ont été mises en place, ainsi qu'une enquête nationale de pharmacovigilance, pour mieux renseigner ce risque. Il s'en est suivi une chute de la couverture vaccinale en France chez les adolescents et un maintien de la couverture vaccinale à un niveau faible chez les nourrissons (< 30 %) <sup>3,4</sup>. Les résultats d'une enquête menée en classe de 3<sup>e</sup> en 2003-2004 montrent que la couverture vaccinale a nettement diminué par rapport à celle estimée lors de la même enquête menée en 2000-2001 (générations d'enfants qui avaient bénéficié des campagnes de vaccination en classe de 6<sup>e</sup>) : la couverture est en effet passée de 62,4 % pour 3 ou 4 doses valides à 42,4 % en 2003-2004 <sup>4</sup>.

## De nombreuses études

La grande majorité des études (treize en tout) qui ont été effectuées depuis chez l'adulte et chez l'enfant sur le lien entre vaccination contre le VHB et atteintes démyélinisantes n'ont pas mis en évidence d'associations <sup>5-14</sup>, à l'exception d'une étude anglaise cas témoin effectuée chez l'adulte <sup>15</sup>. Cette dernière étude a été examinée par la Commission nationale de pharmacovigilance qui a conclu que les données disponibles ne permettaient pas de conclure à un tel lien, notamment du fait de biais de sélection et de classement potentiels, de l'absence d'ajustement sur certains facteurs de risque de SEP et d'une faible stabilité statistique <sup>16</sup>.

Le résultat de plus de dix ans de pharmacovigilance n'est pas en faveur d'un rôle de la vaccination contre le VHB dans la survenue d'affections démyélinisantes <sup>16</sup>. Une analyse bénéfique risque avait tranché en faveur de la vaccination dès 2002 <sup>17</sup>. En septembre 2003, s'est tenue sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) une réunion de consensus qui a recommandé la vaccination systématique des nourrissons et des sujets à risques, un rattrapage des enfants et des adolescents, ainsi que des personnes à risque <sup>18</sup>. Ces recommandations ont été confirmées par une audition publique d'experts (Afssaps-Anaes-Inserm) en novembre 2004, et par plusieurs avis du comité technique des vaccinations et du Haut Conseil de la santé publique <sup>19-25</sup>.

Pourtant, aujourd'hui en France, les médecins continuent à émettre des doutes <sup>26</sup> quant à un risque de sclérose en plaques favorisé par la vaccination anti-VHB, s'estimant mal informés et jugeant que la position des administrations sanitaires n'est pas suffisamment claire.

## Une grande enquête cas témoin

La présente étude cas témoin visait à évaluer le lien entre la vaccination contre le VHB et le risque de survenue d'un premier épisode aigu démyélinisant (EAD) du système nerveux central chez l'enfant. Les cas ont été sélectionnés dans la cohorte française Kidsep d'enfants atteints d'EAD. Ils étaient tous âgés de moins de 16 ans, nés en France, inclus entre 1994 et 2003 et avaient présenté au moins un EAD (ce qui incluait les enfants atteints de SEP). Pour chaque cas, jusqu'à 12 témoins ont été sélectionnés de manière aléatoire et appariés à chaque cas selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence. L'exposition était la vaccination contre le VHB avant la date de référence (date du premier accès d'EAD du cas) et était recueillie à l'aide de photocopies du carnet de santé. L'analyse disposait d'une puissance suffisante pour mettre en évidence un Odds Ratio (OR) de 1,5. L'analyse de l'association entre la vaccination contre le VHB (quels que soient son ancienneté, le nombre de doses reçues ou la spécialité vaccinale utilisée) et la survenue d'un EAD a été effectuée par régression logistique



conditionnelle et ajustée sur l'histoire familiale de SEP ou autre maladie auto-immune, la catégorie socioprofessionnelle du chef de famille et le tabagisme passif.

Des analyses secondaires ont été menées en catégorisant la variable d'exposition selon les périodes d'injection, le nombre de doses administrées et la spécialité vaccinale utilisée. Des analyses restreintes à des sous-groupes ont également été réalisées (cas sans antécédents familiaux de SEP ou autre maladie auto-immune, enfants âgés de plus de 3 ans, de plus de 10 ans, enfants ayant « bien respecté les recommandations vaccinales » dits « observants », etc.).

Au total, 349 cas ont été inclus sur 403 éligibles dont 151 présentaient une SEP confirmée et 198 un EAD unique. Ils ont été appariés à un nombre médian de 9 témoins, soit 2 941 témoins sur 4 172 éligibles. On relève dans les caractéristiques des sujets une catégorie socioprofessionnelle du chef de famille plus basse chez les cas et un pourcentage de patients avec antécédents familiaux de SEP plus fréquent chez les cas.

### Un Odds Ratio non significatif

Le résultat de l'analyse principale rapporte un Odds Ratio ajusté (ORa) de présenter un EAD quand on a été vacciné non significativement différent de 1 (ORa = 0,81 [0,62-1,05]).

Cet OR reste non significatif quand on considère la période de la vaccination (ORa = 0,74 [0,54-1,02] pour une vaccination datant de moins de 3 ans et ORa = 0,93 [0,65-1,31] quand elle date de plus de 3 ans), le nombre de doses de vaccin contre le VHB reçues ou la spécialité vaccinale utilisée.

Il n'est pas non plus mis en évidence d'association entre la vaccination et la survenue d'un premier épisode d'EAD dans les analyses restreintes aux cas sans antécédents familiaux de SEP ou de maladies auto-immunes ; aux cas où la catégorie socioprofessionnelle du chef de famille est peu élevée ; aux cas âgés de plus de 3 ans ; à ceux âgés de plus de 10 ans ; à ceux appartenant à l'un ou l'autre groupe de sévérité de la SEP ; et après exclusion des témoins appartenant à un même foyer.

### Analyse des observants

Une dernière analyse restreinte aux sujets considérés comme « observants » à la vaccination a été effectuée. L'observance était définie comme avoir été vacciné par le BCG et avoir reçu au moins une dose du vaccin contre les Rougeole-Oreillon-Rubéole et avoir reçu au moins quatre doses du vaccin contre les Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite au cours des deux premières années de vie. La proportion de patients « observants » ne différait pas entre les cas et les témoins (48 % vs 55 %). Cette analyse restreinte ne changeait pas le résultat observé jusqu'ici (ORa = 1,03 [0,70-1,51]).

Cependant, au sein de cette analyse restreinte aux sujets « observants », les auteurs ont effectué des analyses multiples en faisant varier la définition de l'exposition ou des cas. Or, en introduisant dans le modèle une variable d'exposition à plusieurs classes prenant en compte la période de vaccination, les auteurs ont mis en évidence pour les enfants vaccinés contre le VHB depuis plus de 3 ans un ORa significatif de 1,50 [0,93-2,43]. Quand la variable d'exposition était décomposée en plus de classes (période d'exposition et spécialité vaccinale utilisée), il était observé pour les enfants vaccinés contre le VHB depuis plus de 3 ans par le vaccin EngerixB® un ORa de 1,74 [1,03-2,95]. Quand les auteurs effectuaient les mêmes analyses sur un échantillon restreint aux cas atteints de SEP confirmés et à leurs témoins, il était observé pour les enfants vaccinés contre le VHB depuis plus de 3 ans un ORa = 2,12 [1,00-4,48] et dans le modèle tenant compte de la spécialité vaccinale, un ORa = 2,77 [1,23-6,24] pour les enfants vaccinés contre le VHB depuis plus de 3 ans par le vaccin EngerixB®. Les autres Odds Ratio de ces modèles étaient tous non significatifs (vaccination depuis moins de 3 ans, vaccination par la spécialité GenhevacB®, vaccination par EngerixB® depuis moins de 3 ans, etc.).

### Pas d'association entre vaccination et EAD

Le résultat principal de cette étude rapporte une absence d'association entre la vaccination contre le VHB et la survenue d'un premier EAD chez l'enfant en France. Ce résultat est ren-

13 - Zipp F, Weill JG, Einhaupl KM, No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination, *Nat Med*, Sep 1999, 5(9), 964-965

14 - DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults, *Arch Neurol*, Apr 2003, 60(4), 504-509

15 - Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H, Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study, *Neurology*, Sep 14 2004, 63(5), 838-842

16 - AFSSAPS, Vaccins contre l'hépatite B : résumé des débats de la commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004, 2004

17 - Levy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J, Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination : a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France, *Vaccine*, May 15 2002, 20(16), 2065-2071

18 - Réunion de consensus : Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris : Faculté de médecine Xavier-Bichat, mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003. Texte des recommandations : Anaes-Inserm, 2003

19 - Audition publique : Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux. Paris, 9 novembre 2004. Rapport d'orientation de la commission d'audition : Afssaps-Anaes-Inserm, 2004

20 - Avis du Haut Conseil de la Santé Publique, séances des 14 et 19 mars 2008 - Calendrier vaccinal 2008. Nouvelles recommandations. Bull Epidemiol Hebd, 2008, 16-17

21 - Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à la vaccination contre l'hépatite B du 2 octobre 2008, Haut Conseil de la Santé Publique, 2008

22 - Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008, AFSSAPS, 2008

23 - Avis du Comité Technique des Vaccinations concernant la vaccination contre l'hépatite B. Séance du 14 septembre 2004, 2004

24 - Avis du Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique de France section maladies transmissibles concernant la vaccination contre l'hépatite virale B. Séance du 26 septembre 2004, 2004

25 - Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France du 14 décembre 2007, 2007

26 - Jestin C, Vignier N, Le Lay E. Dépistage et vaccination de l'hépatite B : ce qu'en pensent les médecins, Le Concours Médical, 2009, 11, 410-411

27 - Begue P, La sous-commission « Vaccinations ». La vaccination contre l'hépatite B en France : maintien des recommandations et renforcement de la couverture vaccinale. Communiqué : Académie nationale de médecine, 2008

forcé par les qualités de l'étude qui présente une puissance satisfaisante, qui a un recrutement large des cas basé sur un diagnostic fiable, ayant recruté les témoins en population générale française (bonne validité externe) et qui est basée sur un recueil fiable de l'exposition (carnet de santé).

Pour autant, les quelques résultats statistiquement significatifs présentés dans un deuxième temps par les auteurs et reposant sur des analyses restreintes doivent être interprétés avec prudence. Les multiples analyses de sous-groupe peuvent être à l'origine d'un biais de sélection en créant artificiellement des groupes de comparaison risquant de ne plus être comparables sur un certain nombre de caractéristiques individuelles non contrôlées par l'analyse.

Par exemple quand les auteurs mènent une analyse restreinte aux sujets « observants » et aux cas atteints de SEP confirmée, ils ne travaillent plus que sur 72 cas et 347 témoins. Outre ce risque de biais de sélection et cette perte de puissance, ces analyses de sous-groupes multiples, ainsi que les analyses secondaires faisant varier la définition de l'exposition sont largement critiquables car elles font augmenter le risque alpha de conclure, par le fait du hasard, à une association significative alors que cette dernière n'existe pas. Cette limite est d'ailleurs soulignée par les auteurs dans la discussion. Le choix de travailler sur les enfants « observants » est argumenté par les auteurs comme une méthode utilisée pour contrôler un hypothétique biais de sélection des témoins ayant accepté de participer, les cas et les témoins « observants » étant plus susceptibles, d'après eux, d'avoir un comportement de participation comparable. On peut cependant s'interroger sur la comparabilité de ces cas et témoins sélectionnés de manière arbitraire et non plus aléatoire et sur la légitimité d'exclure des cas et des témoins vaccinés contre le VHB mais ayant complété de manière imparfaite le reste du calendrier vaccinal.

Le résultat principal de cette étude est concordant avec les résultats de la littérature qui ne permettent pas de conclure à un risque augmenté de maladies démyélinisantes suite à une vaccination contre le VHB. Le résultat signifi-

catif mis en évidence dans les analyses de sous-groupes n'est pas cohérent avec la seule étude (Hernan et al.) concluant à un lien, cette dernière réalisée chez l'adulte définissant l'exposition comme une vaccination réalisée depuis moins de 3 ans, alors que dans la présente étude ce sont les enfants vaccinés depuis plus de 3 ans qui seraient à risque.

### La position des experts

Cet article a été évalué par différentes commissions d'experts (la commission nationale de pharmacovigilance<sup>22</sup>, le Haut Conseil de la santé publique<sup>21</sup>, l'Académie de médecine<sup>27</sup> et le Comité de la sécurité vaccinale de l'OMS). Ils soulignent tous que le résultat à retenir est que la vaccination contre le virus de l'hépatite B ne semble pas augmenter le risque de premier EAD chez l'enfant en France. Ils jugent également que le résultat de l'analyse par sous-groupes doit être interprété avec prudence et est probablement un résultat fortuit.

Le calendrier vaccinal 2009 continue de recommander la vaccination contre le VHB28. L'OMS vient de rappeler l'innocuité du vaccin et l'importance de vacciner tous les enfants dans le monde dès la naissance<sup>29</sup>.

### Le rôle des médias

On pouvait citer Libération daté du 26 septembre 2008 où un article d'Eric Favereau titrait « Vaccination contre l'hépatite B : risque non nul chez l'enfant ». Cet article écrit avant la publication de l'article dans la revue Neurology interprétait les résultats comme tel : « Une étude réalisée par l'équipe du professeur Marc Tardieu (hôpital Kremlin-Bicêtre) indique que la vaccination contre le VHB chez l'enfant pourrait être associée à un risque accru de développer une sclérose en plaques (SEP). »

Reste à savoir l'impact de ce type d'études et de leur traduction dans la presse grand public sur les médecins généralistes, déjà méfiants, et sur la population générale qui semblait commencer à dépasser cette polémique<sup>30</sup>. Dans son édition du 30 septembre 2008, Le Quotidien du médecin tenait un discours autre, titrant « Vaccin contre l'hépatite B. Les recommandations sont maintenues » et rappelant la dimension de santé publique de l'hépatite B. L'article

évoquait la notion d'un possible risque dans un sous-groupe et renvoyait aux avis d'experts à venir.

### Une singularité française

Aujourd'hui, nous disposons de plusieurs études bien menées ayant étudié l'association entre les affections démyélinisantes du système nerveux central dont la sclérose en plaques et la vaccination contre le VHB. La quasi intégralité d'entre elles ne met pas en évidence de telle association. Le recul procuré par l'utilisation de plus de 1 milliard de doses dans le monde aurait probablement permis de détecter ce risque s'il existait. La polémique a été et reste aujourd'hui une singularité française. Les positions prises par de nombreuses instances devraient permettre, aujourd'hui, de rassurer les prescripteurs qui continuent à émettre des doutes sous réserve que soit travaillé un accès plus large à l'information scientifique. Ces derniers devraient proposer de manière plus systématique le vaccin contre le VHB aux enfants et aux personnes à risque les consultant et ce, dans une finalité de santé publique aujourd'hui unanimement validée par les experts.

La mise sur le marché du vaccin heptavalent comprenant, entre autres, l'hépatite B et l'élargissement du rattrapage vaccinal aux adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans avec la possibilité d'un schéma vaccinal simplifié devraient favoriser l'applicabilité de ces recommandations. - **Nicolas Vignier**

### Points clés :

L'étude de Mikaeloff et coll. ne retrouve pas d'association significative entre le vaccin contre le VHB et la survenue d'un premier épisode démyélinisant aigu chez l'enfant en France.

Parmi les multiples analyses de sous-groupes, une association significative a été retrouvée entre la réalisation d'une vaccination anti-hépatite B datant de plus de 3 ans et la survenue d'une sclérose en plaques chez des enfants « observants » au calendrier vaccinal. Cette association a été considérée comme probablement fortuite par plusieurs réunions d'experts.

28 - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique, Bull Epidemiol Hebd, 2009, 16-17

29 - Hepatitis B vaccines, Wkly Epidemiol Rec, Oct 1 2009, 84(40), 405-419

30 - Vignier N, Jestin C, Arwidson P, Perceptions de l'hépatite B et de sa prévention. Premiers résultats d'une enquête qualitative, Bull Epidemiol Hebd, 2009, 20-21, 212

Retrouver également  
sur [vih.org](http://vih.org)  
nos dossiers consacrés  
aux hépatites





# Nouvelles parutions

*Aude Segond  
Crips Ile-de-France*

Retrouver sur [vih.org](http://vih.org) les publications disponibles en ligne

## Sur la vaccination

### Dispositif de vaccination contre la grippe A pour les personnes vivant avec le VIH

TRT-5 (Groupe interassociatif traitements et recherche thérapeutique), France, novembre 2009, 6 p.  
[www.trt-5.org](http://www.trt-5.org)

### Vaccination contre la grippe A (H1N1) 2009 des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) : note à l'attention des chefs de service de médecine assurant la prise en charge des personnes vivant avec le VIH

DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins), DGS (Direction générale de la santé), France, novembre 2009, 2 p.  
[www.sfls.aei.fr](http://www.sfls.aei.fr)

Cette note invitant les chefs d'établissements hospitaliers à mettre en place la vaccination contre la grippe A (H1N1) pour les personnes atteintes par le VIH est accompagnée de deux modèles de lettre à envoyer aux patients concernés.

### Recommandations relatives à la vaccination H1N1 des sujets participant ou susceptibles de participer à des essais cliniques

Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), novembre 2009, 1 p.

### Recommandations de l'AFEF concernant la grippe pour les malades ayant une maladie chronique du foie

AFEF (Association française pour l'étude du foie), octobre 2009, 12 p.  
[www.soshepatites.org](http://www.soshepatites.org)

Ce document synthétise les recommandations de l'AFEF en matière de grippe chez les personnes souffrant d'une hépatite virale chronique B ou C, traitée ou non, accompagnée ou non d'une cirrhose.

### Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : addendum aux recommandations 2008 du groupe d'experts lié à la pandémie grippale A (H1N1)

Yeni P., septembre 2009, 6 p.  
[www.sante-sports.gouv.fr](http://www.sante-sports.gouv.fr)  
Cet addendum aux recommandations 2008 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH aborde la prévention (vaccination, traitement préventif, mesures diverses) ainsi que le traitement curatif de la grippe A (H1N1) pour cette population.

### Vaccinations : guide pratique pour le médecin

Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), France, février 2009, 39 p.  
[www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)

Ce guide, destiné aux médecins et accompagné d'une brochure pour les patients, a pour objectif d'aider à mener une démarche éducative auprès des patients susceptibles d'être vaccinés, en les sensibilisant à l'importance de la vaccination tout en respectant leurs choix personnels.

Après avoir fourni quelques informations essentielles sur la vaccination, ce guide passe en revue les principales réticences des patients, la manière de les aborder et d'y répondre. Il détaille particulièrement le cas de la vaccination contre l'hépatite B. Il est enrichi d'une liste de sites accessibles aux patients.

### Questions de vaccinations

Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), France, février 2009, 23 p.  
[www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)  
Destinée au grand public et aux parents, cette brochure a pour objectif d'aider à faire le point sur les attentes et les réticences face à la vaccination. Elle répond aux questions les plus fréquentes et invite au dialogue avec le médecin.

### La vaccination, une passion sans cesse renouvelée !

Guimond C, Grenier J-L, Trudeau G et al., *Le Médecin du Québec*, nov. 2009, 44, 11, 31-71  
[www.fmoq.org](http://www.fmoq.org)

Ce dossier spécial destiné à la formation continue des médecins a pour objectif, d'une part, de leur apporter les connaissances de base en la matière, d'autre part, de leur fournir les éléments nécessaires pour dialoguer avec leurs patients afin de les inciter à se faire vacciner ou à faire vacciner leurs enfants. Sont abordés : les principes de la vaccination et la mémoire immunitaire ; les stratégies vaccinales et les recommandations québécoises ; des études de cas ; l'entretien motivationnel avec le patient.

## Des livres



### Hépatite B

Dhumeaux D, Pawlotsky J-M

Editions EDK, 2009, 538 p.

Cet ouvrage, écrit par les experts français sur le sujet, effectue un état des lieux des connaissances à propos de l'hépatite virale B. La première partie est consacrée à la virologie : le virus de l'hépatite B, sa variabilité génétique, ses modèles d'études, ses mécanismes de résistance aux agents antiviraux.

La deuxième partie s'intéresse à la clinique : épidémiologie, histoire naturelle de la maladie, réponses immunes et immunopathogénèse, fibrogenèse, carcinogénèse, marqueurs virologiques, lésions histopathologiques, évaluation de la sévérité de la maladie hépatique.

La troisième partie aborde la prise en charge de l'hépatite virale B : traitement de première ligne, résistance aux analogues nucléosidiques, traitement de la cirrhose, prise en charge du carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique, manifestations extrahépatiques. Plusieurs chapitres évoquent les coinfections (VHB/VHC, VHB/VHD, VHB/VIH) ainsi que des cas particuliers (enfant, femme enceinte, personnes immunodéprimées).

La vaccination contre l'hépatite B est enfin détaillée : vaccins

disponibles, immunogénicité et protection vaccinale, contre-indications et tolérance, recommandations et taux de couverture vaccinale. L'ouvrage se clôture sur les recommandations de pratiques cliniques de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) à propos de la prise en charge de l'hépatite chronique B.



### Les maladies sexuellement transmissibles

Janier M

Elsevier-Masson, 2009, 220 p.

Pratique, clair et illustré, enrichi d'un index alphabétique, cet ouvrage collectif, rédigé par une équipe de spécialistes, s'articule en quatre parties.



### VIH : complications et comorbidités

Katlama C, dir.

John Libbey Eurotext,

2009, 180 p.

Les antirétroviraux ont transformé l'infection à VIH en une maladie chronique mais l'allongement de la durée de vie des patients a mis à jour une comorbidité importante liée tant au VIH lui-même qu'aux effets à long terme des traitements.

Cet ouvrage rédigé par des experts à la fois dans leur domaine et dans le VIH, effectue un état des lieux de la question, spécialité par spécialité : prévalence, pathogénie, prise en charge curative et préventive.

## Des guides

### Guidelines EACS 2009

EACS (European Aids Clinical Society), France, novembre 2009, 80 p.

[www.europeanaidscinicalsociety.org](http://www.europeanaidscinicalsociety.org)

Ce guide commence par souligner l'importance de la préparation du patient à la mise sous traitement. La première partie aborde la prise en charge de la primo-infection, les associations d'antirétroviraux recommandées, les cas particuliers (patient naïf, échec virologique, femme enceinte), la prophylaxie post-exposition. Sont ensuite évoqués la prise en charge des atteintes métaboliques (hyperglycémie, hyperlipémie, lipodystrophie, hyperlactatémie), la prévention des maladies cardiovasculaires, les coinfections VIH/VHC et VIH/VHB.

### Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse

Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), Crips (Centre régional d'information et de prévention du sida), France, juillet 2009, 72 p.

[www.inpes.fr](http://www.inpes.fr)

Ce manuel est destiné aux professionnels de santé en relation avec des usagers

de drogues par voie intraveineuse pour les informer des risques infectieux encourus.

**AASLD practice guidelines : chronic hepatitis B, update 2009**

American Association for the Study of Liver Diseases, septembre 2009, 36 p.  
[www.aasld.org](http://www.aasld.org)

Ce guide rassemble les recommandations de l'AASLD destinées à aider les praticiens dans le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique B.

**Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection**

NIH (National Institutes of Health), HRSA (Health Resources and Services Administration), François-Xavier Bagnoud Center, Etats-Unis, février 2009, 140 p.  
[www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)

Destiné aux médecins prenant en charge des enfants et des adolescents infectés par le VIH, ce guide commence par rappeler les éléments du diagnostic, du suivi ainsi que les recommandations de traitement. Il approfondit des cas particuliers liés à l'adolescence : contraception, grossesse. Il détaille les facteurs influençant l'observance ainsi que la gestion des effets secondaires. Pour chaque chapitre, un encart regroupe les recommandations des experts du groupe de travail.

**La prévention Poz : connaissances et pratiques en matière de prestation de services de santé sexuelle**

**aux hommes gais vivant avec le VIH au Canada**

Toronto People with AIDS Foundation, Catie (Canadian AIDS Treatment Information Exchange), 2009, 60 p.  
[library.catie.ca](http://library.catie.ca)

Ce guide s'adresse aux personnes susceptibles d'offrir des programmes de prévention positive, notamment des services de santé sexuelle, aux hommes gais vivant avec le VIH. La prévention positive vise à aider les personnes à se prendre en charge, à promouvoir des relations saines avec leurs partenaires et à améliorer leurs conditions, leur santé sexuelle ainsi que leur bien-être. Elle vise aussi à réduire les risques de nouvelles infections par VIH et d'autres infections transmises sexuellement.

Ce guide définit la prévention positive et les principes sur lesquels elle repose. Il fournit les bases de connaissances nécessaires pour mettre en place ce type de services. Il évoque la culture gaie, les risques de transmission du VIH et les infections sexuellement transmissibles.

Chaque partie est enrichie d'une bibliographie et d'un encadré rassemblant les points clés.

**Des rapports**

**Dépistage VIH : témoignages des usagers auprès de Sida Info Service**

Sida Info Service, France, novembre 2009, 5 p.  
[www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org)

Ce document synthétise les données des appels reçus par

Sida Info Service en 2008 et concernant le dépistage du VIH. Les principaux questionnements abordent les raisons incitant au dépistage, le déroulement et la fiabilité des tests, la remise des résultats.

**Dépistage de l'infection par le VIH en France, stratégies et dispositif de dépistage : argumentaire**

HAS (Haute autorité de santé), Cresge (Recherche et études, politique sociale, santé et habitat), Centre hospitalier de Tours, InVS (Institut de veille sanitaire)  
HAS, octobre 2009, 235 p.  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Ce document effectue un état des lieux de la question du dépistage de l'infection à VIH en France. Il commence par présenter les stratégies actuelles du dépistage VIH puis décrit la méthodologie du travail. Il s'intéresse ensuite les bénéfices associés au dépistage du VIH en termes de morbi-mortalité ainsi qu'en termes de comportements de prévention et de transmission secondaire. Il détaille l'activité et les pratiques de dépistage en insistant sur le retard au dépistage. Il évoque l'acceptabilité et l'efficacité des différentes stratégies à travers une revue de la littérature internationale et une modélisation de la situation française. Il propose des pistes d'évolution en termes de dépistage ciblé et de dispositif élargi. Ce rapport se termine par l'énoncé de recommandations en la matière.

**VIH, emploi et handicap : avis suivi de recommandations sur la prise en compte des personnes vivant avec le VIH dans les politiques du handicap**

CNS (Conseil national du sida), France, septembre 2009, 35 p.  
[www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)

En dépit de l'amélioration de leur état de santé, une proportion importante des personnes atteintes par le VIH reste confrontée à des difficultés d'accès, de maintien ou de retour à l'emploi.

Ce rapport rend compte des réflexions du Conseil national du sida sur la nature des barrières à l'activité des personnes touchées et les moyens de les lever.

**Tests phénotypiques et tests génotypiques de détermination du tropisme du VIH-1 et traitement par antagoniste du récepteur CCR5 : avis sur les actes**

HAS (Haute Autorité de Santé), France, juillet 2009, 16 p.  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Après avoir rappelé le mécanisme d'entrée du VIH et l'importance du tropisme viral dans l'utilisation du maraviroc (Celsentri®), ce rapport présente les résultats de l'évaluation des tests de tropisme phénotypiques et génotypiques du VIH-1, précise ses indications dans le suivi d'un traitement antirétroviral.

**Enquête sur les discriminations à l'encontre des personnes vivant avec le VIH, 2009**

Sida Info Service, France, 2009, 12 p.  
[www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org)

Ce document présente les

résultats émaillés de témoignages d'une enquête réalisée de novembre 2008 à février 2009 auprès de 273 personnes séropositives appelant les lignes d'écoute de Sida Info Service. Près de 55 % des appelants déclarent avoir été victimes de discrimination ou d'exclusion dans le cadre de la vie sociale, des services de santé, du travail, des assurances, de la part de leur entourage amical et familial ou de leur partenaire.

**Impact des lipodystrophies sur la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH**

Sida Info Service, France, 2009, 12 p.

[www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org)

Ce rapport rend compte des résultats d'une enquête réalisée au premier trimestre 2009 auprès de 97 personnes infectées par le VIH à propos des troubles de répartition des graisses. Après une présentation du profil des participants et des aspects médicaux des lipodystrophies en cause, il aborde l'impact sur l'observance, pointe le besoin important d'information ressenti par les patients, décrit l'impact des lipodystrophies sur la vie quotidienne et le bien-être, évoque les traitements reçus.

**Mapping of HIV/STI behavioural surveillance in Europe**

European Centre for Disease prevention and Control, Stockholm  
ECDC, septembre 2009, 164 p.  
[ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu)

Ce rapport présente et analyse les résultats d'une étude réalisée en 2008 dans l'Union européenne ainsi que dans l'aire économique

européenne. Cette étude avait pour objectif de répertorier et de cartographier les activités et les enquêtes de surveillance des comportements vis-à-vis de l'infection à VIH et des infections sexuellement transmissibles (IST) afin de réaliser une base de données et de proposer des axes de développement futur.

Après avoir défini la méthodologie et les étapes de la recherche, ce document effectue un état des lieux des systèmes de surveillance, de leur fonctionnement et de leur évolution. Les résultats sont ensuite détaillés, d'abord en population générale puis pour sept types de populations particulières : jeunes, homosexuels, usagers de drogue par voie intraveineuse, migrants et minorités ethniques, travailleurs du sexe, personnes vivant avec le VIH, patients des dispensaires antivénéériens. Des conclusions et suggestions sont ensuite exposées. En annexe, on trouve l'ensemble des données collectées et le questionnaire de l'enquête.

**Migrant health: epidemiology of HIV and aids in migrant communities and ethnic minorities in EU/EEA countries**

European Centre for Disease prevention and Control, Stockholm  
ECDC, juillet 2009, 121 p.

[ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu)

Après un rappel sur les migrants en Europe et un point sur la méthodologie ainsi que les sources de l'étude, ce rapport présente les données épidémiologiques concernant la déclaration de l'infection à VIH dans cette population

migrante dans les pays de l'Union européenne entre 1999 et 2006.

**La crise économique mondiale et les programmes de prévention et de traitement du VIH : vulnérabilité, impact**

Banque mondiale, Onusida, juin 2009, 29 p.

[data.unaids.org](http://data.unaids.org)

Pour élaborer dans l'urgence ce rapport, l'Onusida et la Banque mondiale ont sollicité leurs réseaux et collecté des données dans 71 pays pour tenter d'évaluer l'impact de la crise sur la réponse à l'épidémie : mise en péril des programmes de prise en charge et d'accès aux antirétroviraux, suite à des réductions budgétaires, entraînant un risque majoré de transmission du VIH et un accroissement de la mortalité et de la morbidité, réduction des moyens alloués à la prévention en direction des groupes les plus exposés. Face à un tel constat, le rapport avance une série de recommandations.

**Le VIH et le commerce du sexe : note d'orientation de l'Onusida**

Onusida, avril 2009, 27 p.

[data.unaids.org](http://data.unaids.org)

Ce guide a pour objectif de fournir aux décideurs un cadre de réflexion pour l'élaboration de programme de prévention et de prise en charge des professionnels du sexe et de leurs clients. L'accent est particulièrement mis sur le respect des droits de l'homme.

**HIV/AIDS, hepatitis and sexually transmissible infections in Australia : annual report of trends in behaviour 2009**

National Centre in HIV Social Research, NCHSR, 2009, 48 p. [nchsr.arts.unsw.edu.au](http://nchsr.arts.unsw.edu.au)

Ce rapport présente et analyse les données de la onzième enquête australienne réalisée auprès des homosexuels à propos des comportements à risque de transmission du VIH, des hépatites B et C et des IST.

**Des brochures pour les personnes atteintes**

**Comment faire un bébé ? : des parents concernés par le VIH vous expliquent**

Comité des familles, France, mars 2009, 30 p.

[papamamanbebe.net](http://papamamanbebe.net)

Cette brochure a été réalisée par des parents et des couples concernés par le VIH. Elle apporte à la fois des informations sur les différentes méthodes possible en cas de séropositivité de la femme ou de l'homme et présente des témoignages. Elle est enrichie d'un lexique et de la liste des centres français d'assistance médicale à la procréation.

**Positif et en santé : le guide de santé sexuelle de l'homme gai séropositif au Canada**

Toronto People with AIDS Foundation, Catie (Réseau canadien d'info-traitements sida), mars 2009, 37 p.

[library.catie.ca](http://library.catie.ca)

Destinée aux hommes gais vivant avec le VIH, cette brochure aborde les différents

aspects de la vie sexuelle : les troubles sexuels, le sexe à moindre risque, l'annonce de sa séropositivité à son partenaire, la sexualité entre hommes séropositifs, l'usage de substances psychoactives, les infections sexuellement transmissibles.

Le projet **Transcriptases** est né de la nécessité d'une approche pluridisciplinaire du VIH et des virus des hépatites enrichie par une ouverture à la problématique Nord-Sud. Aujourd'hui, [vih.org](http://vih.org) vous permet en plus de suivre l'actualité du VIH/sida, de réagir, de discuter!

L'équipe de chercheurs, cliniciens de ville et hospitaliers, médecins de santé publique, économistes, documentalistes, journalistes et graphistes qui composent notre équipe éditoriale s'associent pour améliorer la diffusion de la connaissance scientifique, sur un mode encore plus transdisciplinaire et interactif.

Avec le soutien d'organismes publics ou privés, nous pouvons proposer un site et une revue sans publicité, mais **votre participation est indispensable...**

Renvoyez dès aujourd'hui votre demande d'abonnement. En nous soutenant, vous recevrez deux fois par an *Transcriptases*, la revue scientifique de référence en langue française. Votre soutien est la condition de notre réussite.

**JE M'ABONNE**     1 an     2 ans

nom et prénom

profession

tél.

adresse

email

ville

pays

abonnement	France, UE	autres pays
	individuel	38 € 60 €
organismes	53 € 83 €	68 € 106 €
	étudiants	30 € 45 €
abonnements de soutien	76 €	90 €
		1 an 2 ans

Chèques (pour la France) ou virements à l'ordre de PISTES, à retourner Tour Maine-Montparnasse, BP 54 75755 Paris Cedex 15.  
identification internationale  
IBAN : FR76 30003 03340 00050560873 62  
adresse swift : sogefrpp



## VACCIN ANTI-VIH

### 1 Cinq questions sur la mise au point d'un vaccin anti-VIH

*Brigitte Aufran*

### 5 Essai thaïlandais RV144 : le droit d'espérer

*Nicolas Fabret*

### 9 La longue quête d'un vaccin prophylactique

*Jean-Daniel Lelièvre*

### 12 Une autre piste dans la recherche d'un vaccin thérapeutique

*Raphaël Ho Tsong Fang*

## VACCINATION

### 15 Les vaccinations du voyageur vivant avec le VIH

*Charles Roncier et Guillaume Le Loup*

### 17 Les Français et leurs médecins face à la vaccination

*Aude Segond*

### 19 « Le niveau de critique de la vaccination risque de continuer à augmenter »

*Propos de Didier Torny recueillis par Charles Roncier*

## GRIPPE ET VIH

### 24 L'intérêt du vaccin Pneumo 23 en contexte de pandémie grippale

*Guillaume Le Loup*

### 29 Vaccin contre la grippe A (H1N1) et crises sanitaires : les Français sont-ils irresponsables ?

*Anne-Claude Crémieux*

## HEPATITE

### 34 Le vaccin contre le VHB et les épisodes démyélinisants du système nerveux central : ce que nous disent les études

*Nicolas Fignier*

## PUBLICATIONS

### 39 Nouvelles parutions

*Aude Segond*

### 44 ABONNEMENT

patrice Tchendjou Tankam  
marc Vasseur  
nicolas Vignier  
laurence Weiss  
secrétariat de rédaction :  
philippe Périn  
complément et abonnements :  
amanda Baptista  
nathalie De Oliveira  
conception graphique :  
vincent Perrotet  
réalisation :  
céline Debrenne  
impression :  
Sijpa/4M  
dépot légal : à parution  
ISSN : 1166-5300  
commission paritaire : 73 472

abdon Goudjo  
jean-baptiste Guillard-Schmid  
beatrice Jacquelin  
joseph Larmarange  
france Lert  
stéphane Le Vu  
stéphane Lévy  
nathalie Lydié  
yoann Madec  
elise Marsicano  
christophe Mariet  
laurence Morand-Joubert  
armelle Pasquet  
christophe Pikeetty  
gilles Reguin  
anna-Laura Ross  
aude Segond  
daniel Scott-Algara  
caroline Semaille

président de Pistes :  
michel Kazatchkine  
directeur de la publication :  
didier Jayle  
directeur administratif :  
antonio Ugidos  
rédacteur en chef :  
gilles Pialoux  
rédacteur en chef adjoint :  
charles Roncier  
comité de rédaction :  
bénédicte Astier  
pénélope Autret  
christophe Broqua  
karen Champenois  
christine Danet  
agnès Durmort  
eric Fleutelot  
gustavo Gonzalez-Canali

## Transcriptases

Tour Maine-Montparnasse  
33. av. du Maine  
BP 54 75755 Paris Cedex 15

tél. 01 56 80 33 51

fax 01 56 80 33 55

e-mail : transcriptases@vih.org

Tous les articles  
analysés dans ce numéro  
sont consultables  
au Crips :  
Tour Maine-Montparnasse  
BP 53  
75755 Paris Cedex 15  
tél. : 01 56 80 33 33

Tous les articles  
et les numéros  
de Transcriptases  
sont consultables  
sur [vih.org](http://vih.org)

Avec la participation

du Centre régional

d'information

et de prévention du

sida.



Avec le soutien

de la Direction générale

de la santé,

de l'anRS

et des Laboratoires

