

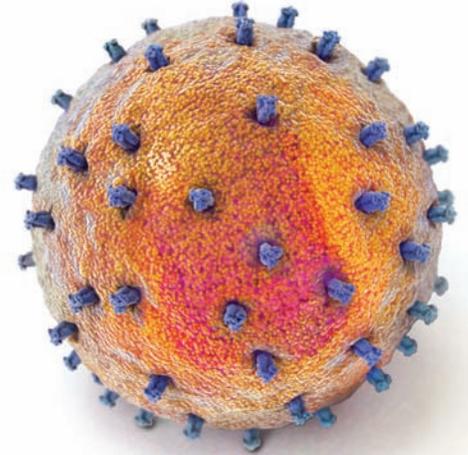
vax

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

Nouvel élan de la recherche vaccinale

Le congrès 2009 sur le vaccin contre le SIDA, le plus fructueux depuis des années aux dires de nombreux chercheurs, a attiré une affluence record
Kristen Jill Kresge



L'ÉDITION 2009 du congrès sur le vaccin contre le SIDA, organisée à Paris du 19 au 22 octobre, a été marquée par un regain d'optimisme parmi les 1000 chercheurs et décideurs présents et par la plus grande affluence jamais observée en neuf ans d'existence. « L'heure n'est pas au pessimisme. Ce congrès devrait être celui de l'espoir », a dit Michel Sidibé, directeur exécutif de l'ONUSIDA, à la séance d'ouverture.

Cette espérance était en partie nourrie par les récents résultats des essais cliniques. À peine un mois auparavant, les résultats initiaux de l'essai thaïlandais de phase IIb RV144 de deux vaccins-candidats administrés successivement par une primo-immunisation avec rappel hétérologue ont fourni, pour la première fois, la preuve qu'une protection contre le VIH était possible par la vaccination. « C'est un premier signe d'efficacité même s'il est modeste. Grâce à ce tout petit signe, je crois maintenant que le vaccin contre le VIH est faisable », a confié Anthony Fauci, directeur de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

Plusieurs progrès en recherche préclinique ont également été présentés à Paris et notamment des nouvelles prometteuses sur les anticorps contre le VIH récemment découverts qui ont aussi contribué au tout nouvel optimisme des chercheurs. Alan Bernstein, directeur exécutif de l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH, a appelé au développement d'un vaccin

contre le SIDA car « ce domaine de recherche dynamique et actif progresse très rapidement ».

C'est une véritable transformation par rapport à la situation observée il y a deux ans suite à la publication des résultats préoccupants de STEP, essai de phase IIb du vaccin-candidat MRKAd5 de Merck. L'essai STEP n'a pas seulement montré que le MRKAd5 ne diminuait pas le risque de contracter le VIH ou la charge virale des participants contaminés malgré la vaccination, mais qu'il avait en fait tendance à accroître le risque de contamination dans certains sous-groupes de volontaires vaccinés. Tandis que les chercheurs s'efforcent à présent de comprendre pourquoi les vaccins-candidats testés dans l'essai RV144 ont apporté une certaine protection contre le VIH, les responsables de l'essai STEP tentent encore de découvrir les raisons de l'échec du MRKAd5.

Dévoilement des données de l'essai RV144

En septembre, les chercheurs de l'US Military HIV Research Program (MHRP) et le Ministère de la santé publique de Thaïlande ont annoncé que la primo-immunisation avec rappel hétérologue testée dans l'essai RV144 avait légèrement réduit le risque de contamination par le VIH, mais n'avait eu aucun impact sur la charge virale ou quantité de virus circulant dans le sang des volontaires devenus séropositifs malgré la vacci-

nation. À Paris, des données supplémentaires issues de l'essai RV144 ont été présentées à un public nombreux qui a assisté debout à une séance spéciale ajoutée à la dernière minute au programme du congrès. Supachai Rerks-Ngarm, investigateur principal de l'essai RV144, a expliqué les trois analyses des résultats qui ont aussi été publiées en ligne dans le *New England Journal of Medicine* à la fin de la séance spéciale.

La première analyse, appelée « analyse en intention de traiter », concernait l'ensemble de la population de l'essai, soit 16 402 volontaires. Les personnes déjà porteuses du VIH avaient été exclues de l'essai RV144. Cependant, au bout de six mois au cours desquels six injections de vaccin ou de placebo ont été administrées, les investigateurs ont découvert que sept volontaires (cinq du groupe des vaccinés et deux du groupe des receveurs du placebo) avaient en réalité contracté le VIH au début de l'étude et que leur séropositivité n'avait simplement pas été détectée. Lorsque ces participants ont été inclus dans l'analyse statistique, l'efficacité estimée des vaccins-candidats

ÉGALEMENT DANS CE NUMÉRO

QUESTION DE FOND

- Comprendre l'analyse statistique des résultats des essais cliniques

était de 26,4 %, résultat qui n'était pas statistiquement significatif (voir *Question de fond* de ce numéro pour en savoir plus sur les analyses statistiques de l'essai RV144).

La deuxième analyse, appelée « analyse en intention de traiter modifiée », a exclu les sept volontaires infectés au début de l'étude. Par cette analyse, l'efficacité du vaccin-candidat a été estimée à 31,2 %, résultat statistiquement significatif. Tels étaient les résultats initialement communiqués en septembre. Selon Rerks-Ngarm, « le mode d'analyse privilégié des biostatisticiens » est l'analyse en intention de traiter modifiée « car elle est moins susceptible d'introduire des biais dans les résultats ».

La troisième analyse, appelée « analyse par protocole », a exclu 3 853 volontaires qui n'avaient pas reçu toutes les injections prévues et ceux qui étaient devenus séropositifs au cours du semestre de vaccination. En se fondant sur ce beaucoup plus petit nombre de participants qui a suivi exac-

tement le protocole, l'efficacité estimée du vaccin-candidat était de 26,2 %, résultat statistiquement non-signifiant.

« Les trois analyses ont montré la même tendance et l'une d'elles, qui comportait le plus grand nombre de données et le plus petit nombre de biais, était statistiquement significative », a expliqué Nelson Michael, directeur du MHRP. Avant le congrès sur le vaccin contre le SIDA, la décision des investigateurs de l'essai de ne publier que l'analyse en intention de traiter modifiée lors de la première annonce des résultats en septembre a suscité la controverse. D'après Michael, cependant, l'analyse en intention de traiter modifiée était la plus pertinente pour cet essai. Les chercheurs ont tendance à favoriser les données issues de l'analyse en intention de traiter ou de l'analyse en intention de traiter modifiée car elles reflètent plus précisément comment fonctionnerait le vaccin en dehors d'un essai clinique. « Il est important de comprendre comment un vaccin agit en conditions plus normales », a ajouté Michael.

Selon Fauci, indépendamment de l'analyse, les résultats de l'essai RV144 semblent être biologiquement significatifs et méritent une étude plus approfondie. L'attention se porte maintenant sur la manière dont les vaccins-candidats ont pu apporter un certain degré de protection contre le VIH.

Quatre groupes de conseillers scientifiques ont déjà été mis en place pour déterminer à quels tests soumettre les échantillons prélevés sur les volontaires en cours d'essai et envisager quelles études d'accompagnement mener sur des modèles animaux. L'objectif de ces groupes sera de démêler les réponses immunitaires spécialisées induites par les vaccins-candidats qui ont conduit à une protection, c'est-à-dire les corrélats immunitaires de protection. L'identification des corrélats immunitaires de protection serait un immense progrès pour la recherche vaccinale, mais la tâche ne sera probablement pas aisée.

Les investigateurs viennent d'entamer l'analyse des réponses immunitaires induites par les vaccins-candidats. « Le cheminement à emprunter pour découvrir exactement les corrélats responsables de cet effet n'est pas clair », a dit Michael.

Lors de son intervention au congrès, Michael a mis l'accent sur deux questions curieuses que les données de l'essai RV144 ont déjà soulevées. L'une d'elles consiste à savoir si le modeste effet protecteur des vaccins-candidats s'est limité aux sujets à faible risque de contamination par le VIH. Dans l'essai, l'efficacité des vaccins-candidats a semblé plus forte chez les sujets qui se disaient à faible risque de contamination par le

VIH que chez ceux qui étaient à haut risque ou avaient des activités considérées à haut risque (partage de seringues, rapports sexuels avec un partenaire séropositif, commerce du sexe ou partenaires multiples, etc.). L'autre question qui donne à réfléchir est de savoir si l'effet protecteur du vaccin-candidat diminue avec le temps. Les données de l'essai suggèrent que l'efficacité des vaccins-candidats décroît peut-être au cours de l'année qui suit la vaccination.

L'essai n'était toutefois pas conçu pour répondre à l'une ou l'autre de ces questions. Néanmoins, ces observations feront probablement l'objet d'une étude dans les mois à venir. « Ces hypothèses méritent un approfondissement et nous rassemblons actuellement des experts pour interpréter les résultats et optimiser les connaissances acquises à l'occasion de cet essai », a précisé Michael.

Nouvelles données issues de l'essai STEP

Si l'on se fie à l'essai STEP, il faudra peut-être longtemps aux chercheurs pour être en mesure de déchiffrer les résultats de l'essai RV144. Les investigateurs de l'essai STEP continuent à collecter des informations auprès des volontaires et à élaborer des hypothèses sur les effets du MRKAd5 deux ans après l'arrêt des immunisations en raison de l'inefficacité du vaccin-candidat.

Au départ, les investigateurs avaient remarqué que les hommes receveurs du vaccin avaient plus tendance à contracter le VIH s'ils n'étaient pas circoncis et s'ils possédaient des anticorps ou une immunité préalable due à une exposition naturelle contre la souche du rhume commun (adénovirus de sérotype 5 ou Ad5) utilisée comme vecteur dans le vaccin-candidat pour délivrer des fragments non-infectieux du VIH au système immunitaire.

Entre octobre 2007 et janvier 2009, 48 autres volontaires de l'essai STEP ont contracté le VIH par exposition naturelle au virus. Or, bien que les investigateurs observent encore un risque accru de contamination par le VIH chez les hommes non-circoncis et vaccinés avec le MRKAd5 par rapport aux receveurs du placebo, la tendance à un surcroît d'infection chez les possesseurs d'une immunité Ad5 préexistante n'est plus évidente, selon Susan Buchbinder, investigateur principal de l'essai STEP. « Tous les effets précédemment observés [et liés à l'Ad5] ont, semble-t-il, disparu », a-t-elle expliqué. « On ne sait pas clairement si le risque de contamination par le VIH lié à l'immunité Ad5 s'accroît au tout début puis disparaît avec le temps ou si l'immunité Ad5

vax

RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEnerly

DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

ABONNEMENT GRATUIT :

Pour vous abonner GRATUITEMENT à VAX par e-mail, pour modifier les coordonnées de votre abonnement ou recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de le distribuer et/ou l'utiliser dans vos programmes, rendez-vous sur le site www.iavireport.org et cliquez sur le lien d'abonnement (Subscribe).

VAX est un bulletin mensuel de IAVI Report, publication sur la recherche du vaccin contre le VIH de l'Initiative Internationale pour un vaccin contre le SIDA (IAVI). Actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais, il peut être téléchargé sous forme de fichier PDF ou reçu par e-mail.

IAVI est une organisation mondiale à but non lucratif dont l'objet est d'accélérer la recherche d'un vaccin destiné à prévenir l'infection à VIH et le SIDA. Fondée en 1996 et présente dans 24 pays, IAVI et son réseau de partenaires cherchent et développent des vaccins-candidats. IAVI milite aussi pour que ce vaccin devienne une priorité mondiale et oeuvre pour qu'il soit accessible à l'avenir à tous ceux qui en ont besoin. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site www.iavi.org.

Ce bulletin est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC. Copyright 2009.



n'a en réalité aucun effet sur le risque de contamination par le VIH », a ajouté Buchbinder. Elle a cependant précisé que toutes ces données devaient être interprétées soigneusement car elles avaient été collectées après la levée d'aveugle quand les volontaires avaient su s'ils avaient reçu le vaccin ou le placebo et cette révélation a peut-être eu une incidence sur les comportements à risque adoptés par les volontaires.

Les investigateurs avaient tout d'abord noté une baisse des comportements à risque des volontaires vaccinés et dotés d'une immunité Ad5, selon leurs propres dires, à la suite de la levée d'aveugle, mais ils ont connu une nouvelle hausse avec le temps. « Nous ne parvenons pas à réduire davantage les risques de contamination chez les participants à l'étude même en leur expliquant qu'ils courent potentiellement un risque accru de contracter le VIH », a conclu Buchbinder.

Nouveaux anticorps

Si les informations relatives à l'essai RV144 ont eu la vedette au congrès, les chercheurs ont aussi été encouragés par la découverte de plusieurs puissants nouveaux anticorps ou protéines gamma qui s'accrochent au VIH et l'empêchent d'infecter les cellules. Pour la première fois en dix ans, les chercheurs ont découvert de nouveaux anticorps contre le VIH chez des porteurs du virus qui donneront des indications pour concevoir de meilleurs vaccins-candidats contre le SIDA.

La plupart des vaccins existants, sinon tous, fonctionnent car ils entraînent le système immunitaire à fabriquer des anticorps. Le vaccin contre la grippe, par exemple, stimule la production d'anticorps spécialisés contre la grippe. Lorsqu'une personne vaccinée est naturellement exposée au virus de la grippe, ces anticorps s'accrochent au virus et le désactivent ou le neutralisent et l'empêchent ainsi de tomber malade de la grippe. Cependant, induire par la vaccination des anticorps capables de neutraliser ou de désactiver les divers sous-types ou clades de VIH en circulation s'est avéré difficile.

Les chercheurs ont essayé d'utiliser une méthode de rétroconception. « En présence d'un anticorps, on essaie de revenir en arrière et de comprendre comment on obtiendrait ça », a expliqué Peter Kwong, responsable de la section de biologie structurale du Vaccine Research Center (VRC) auprès de NIAID. Pourtant, jusqu'à une date récente, les chercheurs ne disposaient que de quatre anticorps à large spectre pour leurs études. De plus, les efforts accomplis dans la conception des vaccins-candidats pour induire des anticorps ont été jusqu'ici infructueux.

Cet échec a conduit les chercheurs à essayer de découvrir d'autres anticorps neutralisants à large spectre et ils ont récemment mis à jour cinq nouveaux anticorps neutralisants à large spectre. Deux de ces anticorps dénommés PG9 et PG16 ont été identifiés conjointement par les chercheurs d'IAVI et du Scripps Research Institute de La Jolla en Californie. Dans le cadre d'une procédure appelée Protocole G, les chercheurs d'IAVI ont collecté des échantillons sanguins auprès de 1800 individus séropositifs dans divers centres de recherche clinique à travers le monde. Les deux laboratoires de biotechnologie Biosciences de San Francisco et Theraclone Sciences de Seattle (État de Washington) ont ensuite joué un rôle central en isolant à la fois PG9 et PG16 à l'aide de nouvelles technologies. Les deux anticorps ont été découverts dans un échantillon sanguin prélevé sur un seul donneur africain. Ce sont les premiers anticorps isolés sur un individu infecté par un sous-type de VIH principalement en circulation dans les pays en développement.

PG9 et PG16 sont capables de neutraliser de nombreuses souches de VIH en laboratoire, y compris celles sur lesquelles les quatre anticorps précédemment découverts n'ont aucune action. Une relativement faible concentration d'anticorps PG9 et PG16 peut aussi les neutraliser, ce qui signifie que le vaccin n'aurait pas besoin d'induire une grande production d'anticorps pour conférer une protection. Ces résultats ont été publiés dans le magazine *Science* en septembre et ont été présentés au congrès sur le vaccin contre le SIDA par Sanjay Phogat, chercheur principal au Laboratoire de conception et de développement du vaccin contre le SIDA d'IAVI.

PG9 et PG16 se fixent sur un site différent de la protéine d'enveloppe du VIH que les anticorps précédemment décrits et constituent une nouvelle cible à exploiter pour les chercheurs du vaccin contre le SIDA. Ce site présente un avantage car il est plus accessible aux anticorps. « Grâce à ce site [auquel PG9 et PG16 peuvent se lier], nous disposons d'une nouvelle cible pour le vaccin », a dit Phogat. Les chercheurs d'IAVI vont maintenant concentrer leur attention sur ce site de liaison et essayer de l'utiliser pour concevoir des immunogènes ou fragments de virus insérés dans les vaccins-candidats pour induire une réponse immunitaire. « L'objectif visé est de concevoir des vaccins-candidats qui incitent le système immunitaire à produire des anticorps neutralisants similaires », a expliqué Dennis Burton, professeur d'immunologie au Scripps et directeur scientifique du Neutralizing Antibody Consortium d'IAVI.

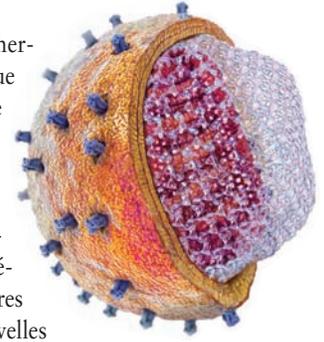
En outre, les chercheurs prévoient que cette nouvelle méthode d'isolation des anticorps pourra déboucher sur d'autres découvertes. « Nous espérons identifier d'autres anticorps et de nouvelles cibles sur le VIH dans un avenir proche », a dit Burton.

Trois anticorps neutralisants à large spectre supplémentaires, dont l'un est une variante d'un autre, ont aussi été découverts récemment par les chercheurs de VRC. Gary Nabel, directeur de VRC, a présenté au congrès des données sur l'un de ces anticorps dénommé VRC01. VRC01 s'accroche au VIH sur le site de liaison des CD4 parce que c'est aussi là que le VIH se lie aux cellules T CD4+, ses premières cibles. Des petites quantités de VRC01 sont capables de neutraliser plus de 90 % des 89 versions différentes de deux virus considérés par les chercheurs comme les plus difficiles à neutraliser. VRC01 peut également neutraliser les souches A, B et C du virus en laboratoire avec une faible concentration d'anticorps.

D'après Nabel, les chercheurs de VRC ont testé un immunogène, qui a pour cible le site du VIH auquel se fixe VRC01, sur des lapins et ont constaté qu'il stimulait la production d'anticorps. « Ce ne sont pas des anticorps neutralisants à large spectre, mais c'est vraiment la première fois que nous sommes capables d'immuniser et d'obtenir des anticorps en mesure de neutraliser le virus », a expliqué Nabel qui considère ces expériences comme des « orientations pour le développement du vaccin ».

En concluant son intervention, Fauci a souligné que la découverte de nouveaux anticorps par IAVI et VRC étaient les événements-clés de l'année. Il a aussi attiré l'attention sur les travaux du groupe de Burton qui montrent qu'un taux élevé d'anticorps neutralisants n'est peut-être pas nécessaire pour bloquer la contamination par le VIH et sur leurs observations qui suggèrent que la version du VIH responsable de l'infection peut être plus facile à combattre que le virus circulant chez un individu atteint d'une infection chronique. Toutes ces découvertes vont continuer à inspirer l'optimisme. « Nous sommes au début d'une nouvelle phase de la recherche du vaccin contre le VIH », a dit le professeur Yves Lévy, co-président du congrès. ■

Regina McEnery a contribué à cet article.



Comprendre l'analyse statistique des résultats des essais cliniques

Quelles sont les méthodes statistiques utilisées pour interpréter les résultats des essais de vaccin contre le VIH ? *Regina McEnery et Kristen Jill Kresge*

LES VACCINS-CANDIDATS CONTRE LE SIDA sont évalués pour connaître leur tolérance, leur capacité à induire des réponses immunitaires contre le VIH et, finalement, leur efficacité dans des essais cliniques randomisés, contrôlés et en double aveugle (voir VAX, octobre-novembre 2007, *Question de fond* « Comprendre les essais cliniques randomisés et contrôlés »). Les biostatisticiens spécialisés en analyse statistique jouent un rôle important dans la conception de ces essais comme dans l'analyse et l'interprétation de leurs résultats.

Pour la première fois, l'essai RV144 réalisé en Thaïlande a indiqué qu'une combinaison de vaccins-candidats contre le VIH pouvait avoir un certain degré d'efficacité (voir l'article *En savoir plus* de ce numéro). En dépit de leur complexité, la compréhension des analyses statistiques est indispensable pour interpréter correctement les résultats des essais cliniques, y compris ceux de l'essai RV144.

Échelle de l'essai

La dimension de l'échantillon de population, c'est-à-dire le nombre de volontaires qu'il est nécessaire de recruter, est un calcul statistique qui s'effectue avant le début de l'essai. Certains des volontaires recrutés reçoivent le ou les vaccins-candidats et d'autres une préparation inactivée appelée placebo. Tous les participants à l'essai se voient prodigués des conseils pour réduire les risques de contamination et utiliser des moyens de prévention comme les préservatifs à cette même fin. Certaines personnes du groupe des receveurs du vaccin comme du placebo seront néanmoins contaminés au cours de l'essai par exposition naturelle au VIH.

Il est donc utile de disposer d'une estimation précise du taux d'incidence du VIH ou du nombre de personnes nouvellement contaminées chaque année dans la population recrutée pour l'essai afin d'en déterminer l'envergure. Si le taux global d'incidence du VIH est faible dans la population de l'essai, il faut recruter davantage de volontaires. Les biostatisticiens ont par conséquent établi qu'il fallait mobiliser 16 000 volontaires pour la réalisation de l'essai RV144 car les volontaires étaient recrutés dans la population générale et non dans des franges spécifiques connues pour courir un risque accru de contamination par le VIH comme les usagers de drogues

injectables ou les hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes.

Certains essais sont aussi conçus pour durer jusqu'à la survenue d'un nombre prédéterminé d'infections à VIH qui en marque la fin. Cela ne requiert pas une estimation précise du taux d'incidence du VIH car si ce dernier est peu élevé, la durée de l'essai est plus longue. La précision avec laquelle l'efficacité du vaccin est déterminée se fonde sur le nombre de personnes qui deviennent séropositives au VIH au cours de l'étude et non sur l'ensemble des volontaires recrutés.

Efficacité et intervalle de confiance

Pour déterminer l'efficacité d'un vaccin, il faut comparer le nombre de volontaires devenus séropositifs dans les groupes des receveurs du vaccin et du placebo. Si le taux d'infection à VIH est supérieur chez les receveurs du placebo comme ça a été le cas dans l'essai RV144, les chercheurs peuvent alors estimer l'efficacité des vaccins-candidats. Dans l'essai RV144, 74 volontaires du groupe placebo ont contracté le VIH contre 51 parmi ceux soumis à la primo-immunisation avec rappel hétérologue. Sur la base de ce résultat, les biostatisticiens ont estimé que l'efficacité du vaccin-candidat était de 31,2 %, ce qui signifie que les receveurs de la préparation vaccinale avaient un risque inférieur de 31 % de contracter le VIH par rapport aux receveurs du placebo.

Le taux de 31,2 % ne représente cependant que la meilleure estimation de l'efficacité du vaccin. Les biostatisticiens doivent en effet calculer une sorte de marge d'incertitude appelée « intervalle de confiance » ou fourchette de valeurs encadrant la meilleure estimation de l'efficacité qui concourent toutes à l'efficacité réelle du vaccin. L'intervalle de confiance donne une idée de la précision de l'efficacité estimée. Plus l'intervalle de confiance est grand, moins les chercheurs sont certains de l'efficacité réelle des vaccins-candidats. L'essai RV144 en fournit un bon exemple. Dans les résultats originellement communiqués, l'intervalle de confiance se situait entre 1,2 % et 51,2 %. L'efficacité de la primo-immunisation avec rappel hétérologue pouvait se trouver n'importe où à l'intérieur de cette fourchette. Pourtant, le taux d'efficacité probable se situe au milieu de cette fourchette, soit à 31,2 %. Ce qui a en partie motivé la présence d'un

intervalle de confiance aussi grand dans l'essai RV144, c'est le relativement petit nombre d'infections à VIH survenues au cours de l'essai.

Signification statistique

S'il existe une différence entre le taux d'incidence du VIH dans le groupe des receveurs du vaccin et dans celui du placebo, les chercheurs ont besoin de savoir si cette disparité est due au fonctionnement réel du vaccin ou simplement au hasard. Pour le déterminer, les biostatisticiens effectuent de nombreux calculs. L'un de ceux qu'ils utilisent généralement est la valeur p et bien que celle-ci ne fournisse pas d'informations définitives sur la réelle efficacité du vaccin, elle peut apporter la preuve de l'existence d'un effet non-nul. La valeur p indique aux chercheurs quelle aurait été la probabilité d'obtenir le résultat constaté dans l'essai (74 séropositifs dans le groupe des receveurs du placebo et 51 dans celui des receveurs du vaccin), voire une différence plus importante, si le vaccin avait un effet nul. Moins cette occurrence est probable, plus la valeur p est basse et plus forte est la preuve que le vaccin a réellement un effet quelconque.

En se fondant sur l'écart 74-51 entre les volontaires de l'essai RV144, les statisticiens ont calculé une valeur p égale à 0,04. Cela signifie que si le vaccin n'avait aucun effet du tout, il y aurait eu 4 chances sur 100 que cet écart ou même une différence plus grande se manifestât de toute façon. Les valeurs p sont souvent mal interprétées. Une valeur p égale à 0,04 ne veut pas dire qu'il n'y a qu'une chance sur 25 que le vaccin ne fonctionne pas du tout, même si c'est ainsi qu'on l'interprète généralement.

Considérer statistiquement significatif tout résultat avec une valeur p inférieure à 0,05 est une convention largement adoptée. Cependant, le point-limite de 0,05 a été choisi arbitrairement et les statisticiens recommandent donc de ne pas utiliser ce seuil comme une règle rigide et rapide pour juger de la réalité de l'efficacité d'un vaccin. C'est particulièrement vrai si la valeur p est à la limite de la signification statistique comme c'est le cas dans l'essai RV144. Par exemple, les essais avec des valeurs p de 0,06 ou de 0,04 apportent une preuve virtuellement indiscernable de la réalité de l'efficacité du vaccin, même si l'une est statistiquement significative et l'autre pas. ■