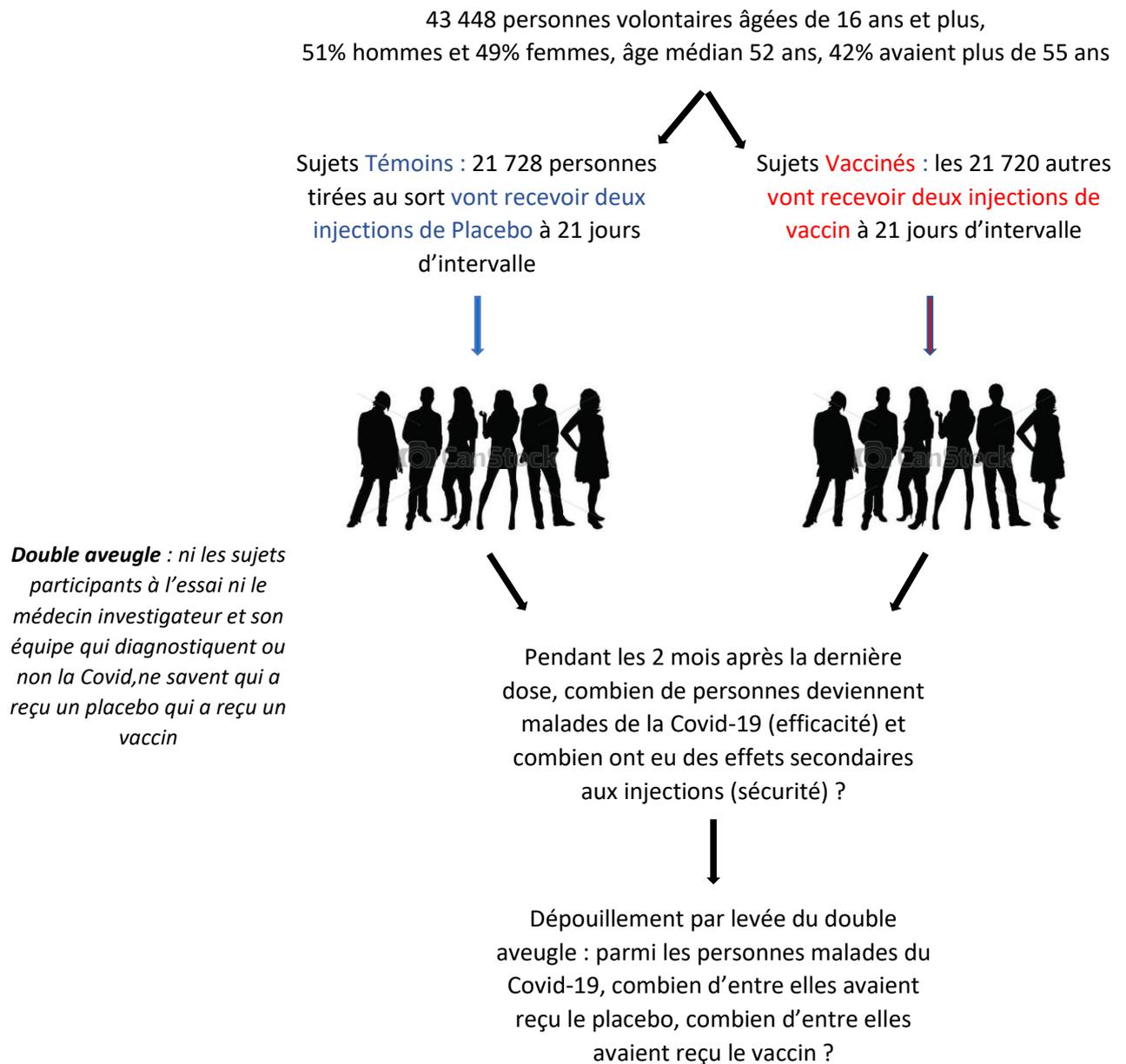


L'essai clinique du vaccin ARN de Pfizer BioNtech¹ : un essai clinique de phase III randomisé² en double aveugle

1. Les étapes de l'essai de phase III



¹ Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, Polack et al, The New England Journal of Medicine, december 10, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

² Les personnes qui reçoivent le placebo ou ici le vaccin sont tirées au hasard parmi des personnes volontaires

Au cours de l'essai, pour différentes raisons, des personnes, bien qu'ayant été tirées au sort, n'ont pas suivi le protocole complet de deux injections et de deux mois de suivi³. De ce fait, l'essai porte sur finalement 18 325 sujets témoins et 18 198 sujets vaccinés (au lieu des 21728 et 21720 sujets de départ).

2. Résultats sur la sécurité du vaccin

La sécurité a été évaluée sur deux temps, un temps court de 7 jours après l'injection et un temps plus long de deux mois après l'injection. Il s'agit de dépister des effets secondaires à la fois locaux et systémiques.

Effets locaux (au site d'injection)

Les sujets vaccinés ont présenté plus de réactions locales que les sujets témoins. Les sujets vaccinés font part d'une douleur faible à modérée au niveau du site d'injection pendant les premiers jours après chaque dose de vaccin injectée et moins de 1% d'entre eux font part d'une douleur sévère. Les sujets vaccinés plus âgés (>55 ans) ressentent moins de douleur que les sujets plus jeunes. En général les réactions locales étaient plutôt faibles à modérées et ont disparu en 1 à 2 jours.

Effets systémiques

Les effets systémiques de la vaccination les plus courants ont été la fatigue (59%) et la migraine (52%) après la deuxième dose, les sujets les moins atteints étant les sujets plus âgés. Cependant fatigue (23%) et migraine (24%) ont aussi été observées chez des sujets témoins. Des cas de fièvre (38.9 à 40°C) ont été aussi rapportés chez 0.2% des sujets vaccinés et 0.1% des sujets témoins après la première dose. Ces effets systémiques ont été observés entre 1 et 2 jours après la vaccination et se sont atténués peu de temps après.

Effets indésirables graves

Quatre effets indésirables graves ont été signalés chez les volontaires ayant reçu le vaccin candidat (blessure à l'épaule liée à l'administration du vaccin, lymphadénopathie⁴ axillaire droite, arythmie ventriculaire paroxystique ou paresthésie de la jambe droite).

3. Résultats sur l'efficacité du vaccin

Parmi les 36 523 participants qui sont allés jusqu'au bout de l'essai et qui n'avaient pas d'infection au SARS-CoV-2 existante ou antérieure à l'entrée dans l'essai, il a été observé 162 cas de Covid au moins 7 jours après la 2^{ème} dose chez les témoins et seulement 8 cas chez les vaccinés, soit 90% d'écart entre le nombre de malades dans les groupes non vaccinés et vaccinés.

³ Consentements retirés, critères d'exclusion, abandons, perdus de vue....etc.

⁴ Lymphadénopathie : atteinte d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques qui augmentent de volume, peuvent devenir douloureux et changer de consistance.

	Placebo	Vaccin	Efficacité
Nombre de sujets	18 325 témoins	18 198 vaccinés	
Cas de Covid-19 apparus au moins 7 jours après la 2 ^{ème} dose	162	8	95%

L'efficacité d'un vaccin se calcule en pourcentage (%). Elle correspond ici à la réduction de la probabilité de développer la maladie après les deux doses du vaccin. Elle se calcule en comparant les taux d'attaque de la maladie entre la population vaccinée et la population non-vaccinée d'une même communauté. Le taux d'attaque correspond à la proportion d'individus ayant été infectée au cours de l'épidémie au sein de la population concernée.

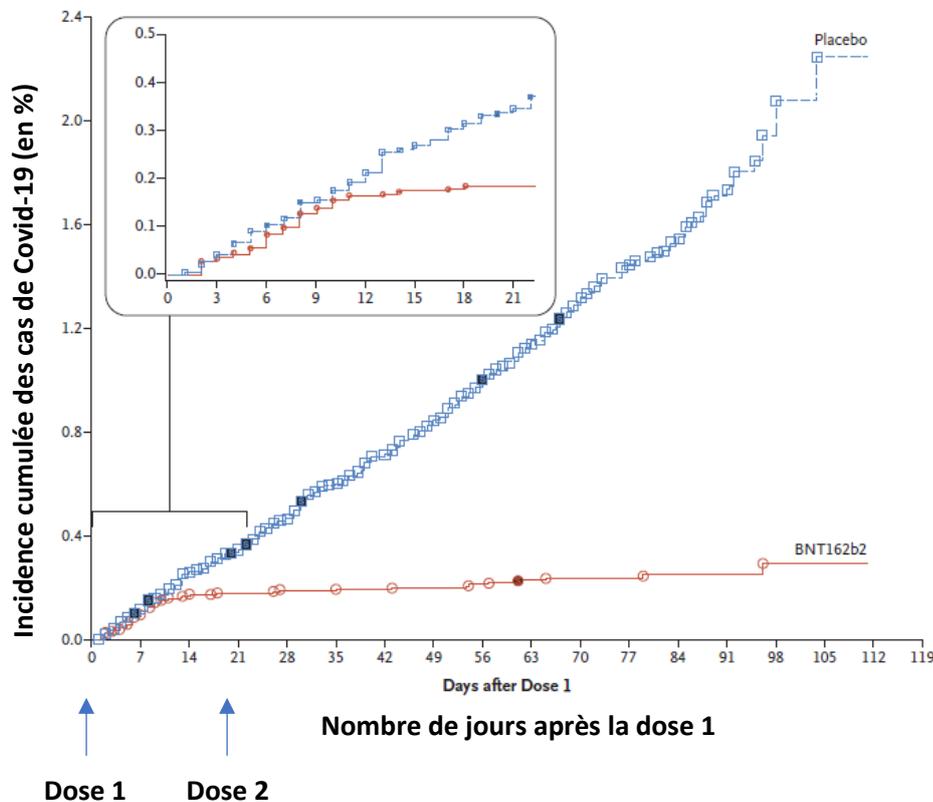
L'efficacité vaccinale (EV) se calcule comme suit :

$$EV = (1 - (\text{taux d'attaque chez vaccinés} / \text{taux d'attaque chez non-vaccinés})) \times 100$$

$$EV = (1 - ((8 / 18198) / (162 / 18325))) \times 100 = 95.03 \%$$

Ainsi, le vaccin Pfizer a une efficacité de 95%.

La première dose seule est-elle efficace ? Douze jours après la première injection et c'est-à-dire 9 jours avant la deuxième injection, il a été observé 39 cas de Covid chez les vaccinés contre 82 cas chez les témoins, ce qui correspond à une efficacité de la dose unique de vaccin de seulement 52% (réduction de 43 cas sur 82 cas totaux soit une réduction de 52 pour 100). Ceci explique pourquoi ce vaccin est administré en deux doses pour atteindre une bien meilleure efficacité.



Le diagramme central montre les cas de covid-19 chez les sujets témoins (carrés bleus) et les sujets vaccinés (ronds rouges) suivant les jours après la première injection (dose 1). Les symboles en gras indiquent les cas sévères de Covid. Certains des carrés bleus représentent plus d'un cas du fait du nombre de cas par jour qui peut être supérieur à 1.

L'encart est un agrandissement des premiers jours après la dose 1 qui montre que le nombre de cas de Covid dans les deux populations (sujets témoins et sujets vaccinés) diffèrent à partir du 12^{ème} jour après la dose 1. Ceci montre qu'une seule dose commence à avoir une certaine efficacité seulement 12 jours après. Ceci est cohérent sachant que la réponse immunitaire adaptative (production d'anticorps) met en général 10 jours à se mettre en place.

4. Différence entre l'efficacité mesurée dans un essai et l'efficacité réelle lors d'une vaccination de masse

C'est ce que les anglais appellent « efficacy » et « effectiveness ». Lors d'une vaccination de masse, l'hétérogénéité des personnes vaccinées est beaucoup plus importante que dans un essai clinique. Ainsi l'efficacité peut varier avec l'âge des individus, leur origine ethnique, des facteurs génétiques, les autres pathologies de la personne, le temps, etc., ce qui fait qu'en général l'efficacité (efficacy) surestime le pouvoir réel de protection du vaccin dans des conditions réelles de son utilisation en routine (effectiveness).

5. Discussion critique par les auteurs de l'étude

Efficacité du vaccin : remarquable (95%)

Détection des effets secondaires sérieux : la population vaccinée d'environ 20 000 personnes et leur suivi de deux mois en moyenne après la dose 2 ne permet de détecter un effet secondaire grave que si l'incidence de celui-ci est de 0.01% mais ne permet pas de détecter des effets secondaires graves qui seraient beaucoup plus rares. De même des effets secondaires graves qui auraient lieu longtemps après la vaccination ne peuvent être détectés dans cette étude. Toutefois, la pharmacovigilance qui existe notamment en Europe, prendra le relais, comme pour tout médicament, dans le suivi des effets secondaires rares à très rares ainsi que ceux à long terme.

Durée de la protection par le vaccin : le suivi pendant 2 mois en moyenne ne permet pas de connaître la durée de la protection vaccinale au-delà de ce temps. Cependant, le suivi des patients lors des essais cliniques de phase 1 et 2 a permis de démontrer que l'immunité persistait au moins 6 mois.

Problème des sujets témoins : l'observation des participants devait se faire pendant deux ans après les injections de placebo ou de vaccin. Cependant, du fait de la forte protection contre la covid-19 par la vaccination, il semble impossible de ne pas vacciner avant deux ans les sujets témoins qui le demandent dès que les autorités de santé auront donné leur accord pour ce vaccin. Il est impossible d'obliger les témoins à prendre le risque d'une maladie contre laquelle ils peuvent être efficacement protégés.

Cas des enfants (moins de 12 ans), des jeunes adolescents (12-15 ans) et des femmes enceintes : aucune donnée sur ces populations car elles n'ont pas encore été testées ou sont en cours de test.

Auteurs : Constance Hammond, Marion Mathieu et Annick Guimezanes.

Relecture Etienne Decroly (un grand merci !)

Pour en savoir plus

En français :

Cours Etienne Decroly http://université-populaire-de-marseille.net/covid-19_2020/index.html

Et webinaire sur la vaccination d'Etienne Decroly <https://amupod.univ-amu.fr/video/13166-vaccin-covid19mp4/>

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>

Phases d'un essai clinique : <https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf>

En anglais :

<https://www.ozbiosciences.com/vaccine-mrna/87-vaccine-mrna.html>

Moderna vaccine phase 3 completed : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

mRNA vaccines, a new era in vaccinology : <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

En allemand : <https://www.spektrum.de/news/acht-wege-zum-corona-impfstoff/1729652>