



# LES VACCINS SAUVERONT-ILS DES VIES ?

Par collectif Reinfocovid, le 8 décembre 2020

Synthèse des articles de Peter Doshi :

- [1] "Will covid-19 vaccines save lives ? Current trials aren't designed to tell us" BMJ 2020 ; 21 octobre 2020
- [2] "Covid-19 vaccine trial protocols released" BMJ 2020 ; 21 octobre 2020.
- [3] "Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—let's be cautious and first see the full data." BMJ 2020 ; 26 Novembre 2020

Temps de lecture : 5 minutes

Dans ces trois articles publiés dans le British Medical Journal, **Peter Doshi, rédacteur en chef adjoint et spécialisé dans l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments**, porte un regard critique sur les données issues des essais cliniques des vaccins anti-covid-19. Il rappelle que seules une transparence totale et un examen rigoureux des données permettront de prendre des décisions opportunes.

**Idéalement, les deux objectifs d'un vaccin antiviral sont de réduire la probabilité que vous tombiez gravement malade et de prévenir l'infection afin d'interrompre la transmission de la maladie.**

Les protocoles des essais cliniques des différents vaccins ont été rendus publics par les fabricants... **et aucun des essais en cours n'est conçu pour répondre à ces deux objectifs !**

En effet, aucun n'a été réalisé pour détecter une réduction significative des formes sévères de la covid-19 en comptabilisant les décès ou les admissions à l'hôpital ou aux soins intensifs. **Plutôt que d'étudier l'incidence des cas graves de covid ils ont comme critère principal un test positif associé à des symptômes légers tels que la toux, la fièvre ou des douleurs musculaires !**

La raison ? Les admissions à l'hôpital et les décès dus au covid-19 sont tout simplement trop rares dans la population étudiée pour qu'un vaccin efficace puisse démontrer des différences statistiquement significatives dans un essai comprenant 30 000 ou 40 000 personnes.



**Le directeur de Moderna** explique de plus que leur « étude ne démontrera pas la prévention de la transmission car pour cela, il faut faire deux prélèvements par semaine pendant très longtemps et cela devient intenable d'un point de vue opérationnel. Une étude de 30 000 [participants] est déjà une étude assez importante. Si vous demandez une étude de 300 000 participants, vous devez parler aux personnes qui le financent ».

Enfin les caractéristiques de bases des participants recrutés ne sont pas fournies, et il n'est pas certain que les personnes âgées, qui sont les plus à risque de développer des formes graves de covid, soient suffisamment représentées. On notera de plus que d'autres populations fragiles comme les enfants, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes sont exclues de la plupart des essais.

**Ainsi, les vaccins sont testés sur des personnes à faible risque de contracter la covid-19 et même à risque plus faible d'en faire une forme grave – personnes non représentatives des populations prioritaires à la vaccination.**

Les résultats des essais cliniques en cours semblent prometteurs de prime abord : Pfizer affirme avoir enregistré 170 cas de covid-19 (sur 44 000 volontaires), avec une répartition remarquable : 162 dans le groupe placebo contre 8 dans le groupe vaccin. Quant à Moderna, il affirme que 95 des 30 000 volontaires de son essai en cours ont contracté la covid-19 : 90 dans le groupe placebo contre 5 dans le groupe vaccin, ce qui conduit les deux sociétés à affirmer que l'efficacité du vaccin est d'environ 95 %.

Ces résultats correspondent à un moment relativement bref après la vaccination, **et nous ne savons rien des performances du vaccin à 3, 6 ou 12 mois**, de sorte qu'il est impossible de comparer ces chiffres d'efficacité avec ceux d'autres vaccins comme les vaccins antigrippaux (qui sont évalués sur une saison).

Concernant le suivi au long cours, celui-ci est probablement une chimère. En effet, si l'efficacité d'un vaccin est déclarée, il est possible que les milliers de volontaires ayant reçu un placebo se voient proposer le vaccin actif dans un soucis d'éthique, ce qui mettrait fin à la période de suivi randomisé. Une telle décision aurait des conséquences importantes sur notre compréhension des vaccins, rendant incertaines nos connaissances sur la capacité des vaccins à réduire le risque de maladie grave du covid-19 et empêchant de comparer les effets indésirables dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo

De plus, **comme les réactions indésirables au vaccin sont elles-mêmes des symptômes de la covid-19 (douleurs musculaires et fièvre)**, et qu'on ne sait pas dans quelle mesure cette information a été révélée aux participants, voire s'il n'a pas été proposé de traitement anti-douleur et antipyrétique aux participants en cas d'apparition de ces signes, on peut se poser la question de savoir si les participants ayant reçu le vaccin n'ont pas été moins disposés à se présenter pour être testés et donc s'il n'y a pas eu de sous-estimation des cas de covid dans le groupe des personnes vaccinées !



## A RETENIR

- **L'efficacité des vaccins n'est étudiée que sur les formes très bénignes de la Covid-19**
- **Une grande partie des personnes à risque de développer des formes graves de covid-19 n'ont pas été testées**
- **Aucune donnée n'est recueillie pour savoir si les vaccins testés permettent de limiter la transmission de la maladie**
- **Le calcul de l'efficacité vaccinale ne repose que sur 170 personnes pour Pfizer et 95 pour Moderna, et sur un délai très court (inférieur à 3 mois)**
- **Les effets indésirables à long terme ne sont pas connus**
- **Dans la population ayant reçu le placebo 99.3% des participants n'ont pas été infectés (162 positifs non vaccinés sur 22000 patients = 0.7% chez Pfizer et 90 positifs non vaccinés sur 15000 patients chez Moderna).**

## REFERENCES

[1] <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4037>

[2] <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4058>

[3] <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/11/26/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-lets-be-cautious-and-first-see-the-full-data/>



# TRADUCTION DES ARTICLES

[1] <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4037>

## **Les vaccins contre le covid-19 sauveront-ils des vies ? Les études actuelles ne sont pas conçues nous le dire**

*Peter Doshi, le 21 octobre 2020*

Le monde a tout misé sur les vaccins comme solution à la pandémie, mais les études ne visent pas à répondre aux questions comme nous pourrions le supposer. Rapport de Peter Doshi.

Alors que les études de phase III des vaccins covid-19 atteignent leurs objectifs de recrutement, les officiels ont essayé de nous rassurer. Le tsar américain du coronavirus Anthony Fauci, et les dirigeants de la Food and Drug Administration ont assuré au public que les procédures établies seraient suivies. Seul un vaccin "sûr et efficace" sera approuvé, disent-ils, et neuf fabricants de vaccins ont publié une rare déclaration commune dans laquelle ils s'engagent à ne pas demander prématurément un examen réglementaire.

Mais que signifiera exactement le fait qu'un vaccin soit déclaré "efficace" ? Pour le public, cela semble assez évident. "Le but premier d'un vaccin covid-19 est d'empêcher les gens de devenir très malades et de mourir", a déclaré sans ambages une émission de la radio publique nationale.

Peter Hotez, doyen de l'École nationale de médecine tropicale au Baylor College of Medicine de Houston, a déclaré : "Idéalement, un vaccin antiviral doit avoir deux objectifs : premièrement, réduire la probabilité que vous tombiez gravement malade et que vous alliez à l'hôpital, et deuxièmement, prévenir l'infection et donc interrompre la transmission de la maladie".

Pourtant, les études de phase III actuelles ne sont pas vraiment mises en place pour prouver l'un ou l'autre de ces objectifs (tableau 1). Aucune des études actuelles en cours n'est conçue pour détecter une réduction d'un quelconque résultat grave tel que les admissions à l'hôpital, le recours aux soins intensifs ou les décès. Les vaccins ne sont pas non plus étudiés pour déterminer s'ils peuvent interrompre la transmission du virus.

### **Évaluer une maladie légère, mais non grave**

Dans une interview réalisée en septembre, le rédacteur en chef de Medscape, Eric Topol, a réfléchi à ce qui constitue l'évènement enregistré dans les études de vaccins. "Nous ne parlons pas seulement d'une infection bénigne positive au test PCR [réaction en chaîne de la polymérase]. Il faut qu'il s'agisse d'une maladie modérée à grave pour qu'elle soit considérée comme un évènement, a-t-il demandé.

"C'est exact", a convenu son invité, Paul Offit, un vaccinologue qui siège au comité consultatif de la FDA qui pourrait à terme recommander les vaccins pour une autorisation ou un permis d'utilisation d'urgence.



Mais ce n'est pas vrai. Dans toutes les études de phase III en cours dont les détails ont été publiés, le critère principal recherché est l'infection confirmée en laboratoire, même si elle n'est associée qu'à des symptômes bénins. Dans les études de Pfizer et de Moderna, par exemple, si le critère d'évaluation principal incluait les personnes présentant une simple toux et un test positif cela permettrait d'achever plus vite les études à un évènement. (Si l'étude en cours d'Astra Zeneca au Royaume-Uni est conçue de manière similaire à l'étude américaine "en pause" pour lequel la société a publié des détails, une toux associée à de la fièvre et un test PCR positif serait un critère suffisant).

Une explication réside dans les chiffres. Une maladie grave nécessitant une hospitalisation ne survient que dans une petite fraction des cas symptomatiques de covid-19, ce qui ne produirait probablement pas de valeur significative dans les études. Les données publiées fin avril par les Centres de Prévention et de Contrôle des Maladies américains font état d'un taux d'hospitalisation des cas symptomatiques de 3,4 % dans l'ensemble, variant de 1,7 % chez les 0-49 ans et 4,5 % chez les 50-64 ans à 7,4 % chez les 65 ans et plus. Comme la plupart des personnes atteintes de covid-19 symptomatiques ne présentent que des symptômes légers, même les études portant sur 30 000 patients ou plus n'aboutiraient qu'à un nombre relativement faible de cas de maladie grave.

Dans les études, des analyses d'efficacité finales sont prévues après seulement 150 à 160 "évènements", c'est-à-dire une indication positive de covid-19 symptomatique, quelle que soit la gravité de la maladie.

Pourtant, jusqu'à ce que les fabricants de vaccins commencent à publier leurs protocoles d'étude à la mi-septembre, les registres des études et les autres informations publiées n'ont guère contribué à dissiper l'idée que c'est le covid-19 grave que les études évaluaient. Moderna, par exemple, a qualifié les admissions à l'hôpital de "critère d'évaluation secondaire" dans ses déclarations aux médias. Et un communiqué de presse des Instituts Nationaux de la Santé américains a renforcé cette impression, déclarant que l'étude de Moderna "vise à étudier si le vaccin peut prévenir le covid-19 grave" et "cherche à répondre à la question de savoir si le vaccin peut prévenir la mort causée par le covid-19".

Mais Tal Zaks, médecin en chef de Moderna, a déclaré au BMJ que leur étude n'avait pas la puissance statistique adéquate pour évaluer ces résultats. "L'étude n'est pas en mesure de juger [les admissions à l'hôpital], considérant la taille et durée raisonnables pour servir le bien public", a-t-il déclaré.

Les admissions à l'hôpital et les décès dus au covid-19 sont tout simplement trop rares dans la population étudiée pour qu'un vaccin efficace puisse démontrer des différences statistiquement significatives dans un étude de 30000 personnes. Il en va de même pour sa capacité à sauver des vies ou à prévenir la transmission : les études ne sont pas conçues pour le savoir.

Zaks a déclaré : "Aimerais-je savoir que cela permet d'éviter la mortalité ? Bien sûr, parce que je crois que c'est le cas. Je pense juste que ce n'est pas faisable dans le temps [de l'étude] - trop de gens mourraient en attendant les résultats avant que nous ne le sachions".

### **Arrêter la transmission**



Qu'en est-il du deuxième critère de Hotez, l'interruption de la transmission du virus, qui, selon certains experts, devrait être le test le plus important dans les études de phase III ?

"Notre étude ne démontrera pas la prévention de la transmission", a déclaré Zaks, "car pour ce faire, il faut prélever des échantillons sur des personnes deux fois par semaine pendant de très longues périodes, ce qui devient intenable sur le plan opérationnel".

Il a insisté à plusieurs reprises sur ces "réalités opérationnelles" de la conduite d'une étude de vaccin. "Chaque conception d'étude, en particulier la phase III, est toujours un exercice d'équilibre entre différents besoins", a-t-il déclaré. "Si vous voulez obtenir une réponse sur un critère d'évaluation qui se produit à une fréquence égale à un dixième ou un cinquième de la fréquence du critère d'évaluation principal, il vous faut une étude 5 ou 10 fois plus importante ou une étude 5 ou 10 fois plus longue pour recueillir ces événements. Ni l'une ni l'autre, je pense, ne sont acceptables dans le besoin actuel du public de savoir rapidement qu'un vaccin fonctionne".

Zaks a ajouté : "Une étude de 30 000 [participants] est déjà une étude assez importante. Si vous demandez une étude de 300 000 participants, vous devez parler aux personnes qui le financent, parce que maintenant, il ne s'agit pas d'une étude de 500 millions à 1 milliard de dollars, mais d'une étude dix fois plus importante. Et je pense que les fonds publics et les capacités opérationnelles dont nous disposons sont dépensés à juste titre, non pas pour tout miser sur un seul vaccin, mais, comme l'opération Warp Speed [le plan de vaccination covid-19 du gouvernement américain] essaie de faire, pour s'assurer que nous finançons plusieurs vaccins en parallèle".

### **Débat sur les critères d'évaluation**

Néanmoins, il est juste de dire que la plupart des gens pensent que le but des études actuelles, en plus de tester la sécurité (encadré 1), est de voir si le vaccin peut prévenir les cas graves. "Comment concilier cela ?" a demandé le BMJ à Zaks.

#### **Encadré 1 : Sécurité et effets secondaires**

L'histoire montre de nombreux exemples d'effets indésirables graves de vaccins mis sur le marché dans des périodes de pression et d'attente énormes. Il y a eu des vaccins antipolio contaminés en 1955, des cas de syndrome de Guillain-Barré chez des receveurs de vaccins anti-grippe en 1976, et des cas de narcolepsie liés à une marque de vaccin anti-grippe en 2009. "La découverte d'effets indésirables rares et graves nécessitera l'étude de dizaines de milliers de patients, mais cette exigence ne sera pas satisfaite par l'adoption rapide d'un produit qui n'a pas terminé son évaluation d'étude complète", ont récemment écrit dans le JAMA les chercheurs de Harvard spécialisés dans la politique des médicaments, Jerry Avorn et Aaron Kesselheim.

Les études de vaccins contre le covid-19 sont actuellement conçues pour présenter les résultats finaux d'efficacité une fois que 150 à 160 participants aux études ont développé un covid-19 symptomatique - et la plupart des études permettent au moins une analyse intermédiaire permettant de terminer les études avec encore moins de données accumulées.

Eric Topol, de Medscape, a critiqué avec véhémence les nombreuses analyses intermédiaires des études. "Ces chiffres semblent totalement en dehors de ce que l'on pourrait considérer comme des



règles d'arrêt", dit-il. "Il s'agit d'administrer un vaccin à des dizaines de millions de personnes dans le cadre de l'un de ces programmes". Et vous allez baser cela sur 100 évènements ? "

Une grande incertitude subsiste quant à la durée pendant laquelle une étude randomisée d'un vaccin pourra se dérouler. Si l'efficacité est déclarée, il est possible que les milliers de volontaires ayant reçu un placebo salin se voient proposer le vaccin actif, ce qui mettrait fin à la période de suivi randomisé. Une telle décision aurait des conséquences importantes sur notre compréhension des avantages et des inconvénients des vaccins, ce qui rendrait incertaines nos connaissances sur la capacité des vaccins à réduire le risque de maladie grave du covid-19 et empêcherait de comparer les effets indésirables dans le groupe expérimental par rapport au groupe placebo.

"Ce sera une décision que nous devons prendre à ce moment-là. Nous ne nous sommes pas engagés d'une manière ou d'une autre", a déclaré Tal Zaks, de Moderna, au BMJ. "Ce sera une décision à laquelle la FDA et le NIH devront également participer. Et ce sera probablement une décision très difficile, car vous devrez peser le bienfait pour le public de continuer à comprendre la sécurité à long terme en maintenant les gens sous placebo et l'attente des personnes qui ont reçu le placebo d'être vaccinées maintenant que son efficacité a été prouvée".

"Très simplement", a-t-il répondu. "Tout d'abord, nous avons un mauvais résultat comme critère d'évaluation. Il s'agit de la maladie covid-19". Moderna, comme Pfizer et Janssen, a conçu son étude pour détecter une réduction du risque relatif d'au moins 30% chez les participants développant le covid-19 confirmé en laboratoire, conformément à la FDA et aux directives internationales.

Deuxièmement, M. Zaks a évoqué les vaccins contre la grippe, affirmant qu'ils protègent mieux contre les maladies graves que les maladies bénignes. Pour Moderna, c'est la même chose pour le covid-19 : s'il est démontré que son vaccin réduit le covid-19 symptomatique, il sera convaincu qu'il protège également contre les conséquences graves.

Mais la vérité est que la science est loin d'être claire, même pour les vaccins antigrippaux utilisés depuis des décennies. Bien que des études randomisées aient montré un effet sur la réduction du risque de grippe symptomatique, de telles études n'ont jamais été menées chez les personnes âgées vivant dans la communauté pour voir s'ils permettent de sauver des vies.

Seules deux études contrôlées par placebo ont été réalisées dans cette population, et aucune n'a été conçue pour détecter une quelconque différence dans les admissions à l'hôpital ou les décès. De plus, l'augmentation spectaculaire de l'utilisation des vaccins antigrippaux n'a pas été associée à une baisse de la mortalité (encadré 2).

#### Encadré 2 : Ne pas inscrire suffisamment de personnes âgées ou de minorités

Un vaccin dont il a été prouvé qu'il réduit le risque de maladie symptomatique dans une certaine proportion devrait, pourrait-on penser, réduire dans la même proportion les conséquences graves telles que les admissions à l'hôpital et les décès.

Peter Marks, un responsable de la FDA chargé de l'approbation des vaccins, en a récemment dit autant de la vaccination contre la grippe, qui "ne prévient la grippe que chez environ la moitié des personnes qui la contractent". Et pourtant, c'est très important, car cela signifie qu'il y a deux fois moins de décès liés à la grippe chaque année. "



Mais lorsque les vaccins ne sont pas aussi efficaces dans toutes les populations, la théorie s'effondre.

Si les personnes âgées fragiles, dont on sait qu'elles meurent en nombre disproportionné à la fois de la grippe et du covid-19, ne sont pas inscrites en nombre suffisant dans les études de vaccins pour déterminer si le nombre de cas est réduit dans ce groupe, il n'y a guère de raisons de supposer qu'il y ait un quelconque avantage en termes d'hospitalisations ou de mortalité. Quelle que soit la réduction du nombre de cas observée dans l'ensemble de la population étudiée (dont la plupart peuvent être des adultes en bonne santé), ce bénéfice peut ne pas s'appliquer à la sous-population des personnes âgées fragiles, et peu de vies peuvent être sauvées. Cela est difficile à évaluer dans les études actuelles, car il existe de grandes différences dans les types de personnes qui sont recrutées dans les études de phase III (tableau 1). Malgré le recrutement de dizaines de milliers de personnes, seules deux études recrutent des enfants de moins de 18 ans. Toutes excluent les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ou allaitantes, et bien que les études recrutent des personnes âgées, peu ou peut-être aucune des études ne semble conçue pour répondre de manière concluante à la question de savoir s'il y a un bénéfice dans cette population, malgré leur vulnérabilité évidente au covid-19.

"Les adultes de plus de 65 ans constitueront un sous-groupe important que nous examinerons", a déclaré M. Zaks, de Moderna, au BMJ. "Cela dit... toute étude donnée est conçue pour son objectif principal, dans notre cas, la covid-19, quel que soit l'âge.

Al Sommer, doyen émérite de l'école de santé publique Johns Hopkins, a déclaré au BMJ : "S'ils n'ont pas fait la preuve de l'efficacité de ces études chez les personnes âgées, je trouverais que c'est une lacune importante et regrettable." Il a souligné la nécessité de "mener des études de suivi innovantes qui nous permettront de mieux déterminer le niveau de protection directe qu'offre l'immunisation aux jeunes et, séparément, aux personnes âgées, en plus de ceux qui sont le plus exposés à une maladie grave et à l'hospitalisation".

Un point de vue est que les données des études devraient être disponibles pour toutes les populations cibles. "Si nous n'avons pas de données adéquates sur le groupe des plus de 65 ans, alors les personnes de plus de 65 ans ne devraient pas recevoir ce vaccin, ce qui serait dommage, car ce sont elles qui risquent le plus de mourir de cette infection", a déclaré le vaccinologue Paul Offit. "Nous devons générer ces données", a-t-il déclaré. "Je ne vois pas comment quelqu'un - le Data and Safety Monitoring Board ou le Comité consultatif sur les vaccins de la FDA, ou encore les décideurs de la FDA - pourrait permettre qu'un vaccin soit recommandé pour ce groupe sans disposer de données adéquates".

"Je ressens la même chose pour les minorités", a ajouté M. Offit. "Vous ne pouvez pas convaincre les populations minoritaires de se faire vacciner si elles ne sont pas représentées dans ces études. Sinon, elles vont se sentir comme des cobayes, et c'est compréhensible".

*Conflits d'intérêts : J'ai co-écrit un article d'opinion sur ce sujet avec Eric Topol, qui est cité dans cet article. J'ai poursuivi la diffusion publique des protocoles d'études de vaccins, et j'ai cosigné une lettre ouverte à la FDA demandant l'indépendance et la transparence dans la prise de décision relative au vaccin covid-19.*



## **Publication des protocoles d'étude du vaccin Covid-19 Une occasion rare de soumettre ces études clés à l'examen du public**

Peter Doshi le 21 octobre 2020

Les études de phase III en cours pour les vaccins covid-19 sont parmi les études randomisées les plus conséquentes jamais réalisées. En septembre, après des mois de campagne pour une plus grande ouverture, quatre fabricants ont rendu publics leurs protocoles d'étude complets. Ces publications créent une rare occasion de "transparence en temps réel", dans laquelle la conduite des études cliniques est ouverte à l'examen du public alors que les études sont encore en cours.

Quels que soient les résultats obtenus, la publication de ces protocoles, qui comptent chacun plus de 110 pages et sont beaucoup plus détaillés qu'auparavant, permet un processus d'étude plus scientifique, plus délibératif et plus ouvert. Bien que la transparence des protocoles ne soit pas nouvelle - et qu'elle soit déjà courante pour les études à haut impact - la transparence en temps réel est une évolution importante et une grande victoire pour la confiance du public.

Nous n'aimons peut-être pas ce que nous lisons, mais le partage en temps réel de protocoles complets ouvre un espace sans précédent pour traduire la critique en action afin d'améliorer la conception des études en cours de route. Et il y a beaucoup à critiquer.

La première question est de savoir si les bons paramètres sont étudiés. Contrairement aux hypothèses dominantes (y compris celles d'un ancien commissaire de la FDA), aucune des études de vaccins n'est conçue pour détecter une réduction significative des admissions à l'hôpital, des admissions aux soins intensifs ou des décès. Plutôt que d'étudier des maladies graves, ces méga-études fixent tous comme critère d'évaluation principal un covid-19 symptomatique d'une gravité essentiellement quelconque : un résultat positif en laboratoire plus des symptômes légers tels que la toux et la fièvre comptent comme des événements finaux (tableau 1). Ces études semblent conçues pour répondre à la question la plus facile en un minimum de temps, et non aux questions les plus pertinentes sur le plan clinique.

Nous ne devrions pas être surpris. Non seulement les autorités de réglementation sont d'accord avec ces paramètres, mais elles ont pré-spécifié le critère de "réussite" comme étant une efficacité de 50 % par rapport au critère d'évaluation principal (avec un intervalle de confiance qui inclut une efficacité aussi faible que 30 %). Étant donné qu'il s'agit de réductions de risques relatifs, il sera important d'évaluer la réduction de risque absolue une fois les résultats obtenus, en particulier pour évaluer les profils avantages-risques dans les populations en bonne santé.

### **Conçues pour être rapides**

La deuxième question est de savoir si les études recrutent des personnes à haut risque. Les protocoles de l'étude suggèrent cette intention, mais les calculs de la taille de l'échantillon étaient apparemment basés sur l'attente de taux d'événements très faibles dans le bras de contrôle - environ 1% par an pour certaines études. Si ces prévisions sont exactes, 99% des participants recevant un



placebo ne développeront pas de covid-19 symptomatique au cours de l'année suivante, ce qui conduit à des estimations importantes du "nombre nécessaire de traitements pour en tirer profit".

Il s'agissait probablement d'estimations de planification prudentes qui justifient des études plus importantes capables de fournir rapidement des résultats d'efficacité. L'accent mis sur la rapidité correspond aux analyses « dirigées par l'évènement » avec à peu près 150 évènements, de nombreuses analyses intermédiaires étant spécifiées encore plus tôt.

Mais les hypothèses de faible taux d'évènements donnent l'impression que les vaccins sont testés sur des personnes à faible risque de contracter le covid-19 - et même à faible risque de maladie grave - qui peuvent ne pas être représentatives des populations prioritaires pour recevoir un vaccin approuvé. Les fabricants devraient être encouragés à fournir des données en temps réel sur les caractéristiques de base des participants recrutés.

Soixante ans après que la vaccination contre la grippe soit devenue systématiquement recommandée pour les personnes âgées de 65 ans ou plus aux États-Unis, nous ne savons toujours pas si la vaccination fait baisser la mortalité. Des études randomisées avec ce résultat n'ont jamais été réalisées. On peut citer des études d'observation avec des résultats dans les deux sens, et sans preuve randomisée définitive, le débat se poursuivra. Si nous n'agissons pas maintenant, nous risquons de répéter ce triste état de choses avec les vaccins covid-19.

### **Les yeux sur le pont**

Les protocoles du vaccin covid-19 devraient être examinés par le plus grand nombre de lecteurs possible, afin d'ouvrir un débat critique sur de nombreuses questions concernant leur conception et leur conduite. Il s'agit notamment de savoir pourquoi les enfants, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ont été exclus de la plupart des études, si le bon critère d'évaluation principal a été choisi, si la sécurité est correctement évaluée et si les lacunes dans notre compréhension des implications cliniques des réponses préexistantes des cellules T au CoV-2 du SRAS sont comblées.

Nous avons encore le temps de plaider pour des changements afin de garantir que ces études étudient les questions qui ont le plus besoin de réponses. Si l'idée de "déplacer les poteaux de but" pendant les études en cours peut susciter des inquiétudes, il faut toujours accueillir favorablement les modifications significatives, scientifiquement valables et communiquées de manière transparente, apportées aux protocoles pour améliorer la valeur des résultats des études.

L'évaluation critique des preuves cliniques se fait traditionnellement après la publication des études, et trouve généralement matière à critique. La publication précoce des protocoles d'étude complets offre une opportunité historique de démocratisation de la science. Les études du vaccin covid-19 n'ont peut-être pas été conçues avec notre contribution, mais il n'est pas trop tard pour avoir notre mot à dire et ajuster leur déroulement. Les enjeux étant aussi importants, nous devons avoir tous les yeux sur le pont.

*Conflicts d'intérêt : J'ai lu et compris la politique du BMJ en matière de déclaration d'intérêts et je déclare avoir fait campagne pour une plus grande transparence des données des études cliniques des produits covid-19.*



[3] <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/11/26/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-lets-be-cautious-and-first-see-the-full-data/>

## **Les vaccins "efficaces à 95%" de Pfizer et Moderna - soyons prudents et voyons d'abord les données complètes**

Peter Doshi : 26 novembre 2020

Seules une transparence totale et un examen rigoureux des données permettront de prendre des décisions en connaissance de cause, estime Peter Doshi

Aux États-Unis, tous les yeux sont tournés vers Pfizer et Moderna. Les résultats de leurs essais expérimentaux sur le vaccin covid-19 sont stupéfiants à première vue. Pfizer affirme avoir enregistré 170 cas de covid-19 (sur 44 000 volontaires), avec une répartition remarquable : 162 dans le groupe placebo contre 8 dans le groupe vaccin. Quant à Moderna, il affirme que 95 des 30 000 volontaires de son essai en cours ont reçu le covid-19 : 90 dans le groupe placebo contre 5 dans le groupe vaccin, ce qui conduit les deux sociétés à affirmer que l'efficacité du vaccin est d'environ 95 %.

Mettons les choses en perspective. Tout d'abord, une réduction du risque relatif est signalée, et non une réduction du risque absolu, qui semble être inférieure à 1 %. Deuxièmement, ces résultats se réfèrent au critère principal des essais, à savoir un covid-19 d'une gravité essentiellement quelconque, et surtout pas à la capacité du vaccin à sauver des vies, ni à la capacité de prévenir l'infection, ni à l'efficacité dans des sous-groupes importants (par exemple les personnes âgées fragiles). Ces points restent encore inconnus. Troisièmement, ces résultats correspondent à un moment relativement peu de temps après la vaccination, et nous ne savons rien des performances du vaccin à 3, 6 ou 12 mois, de sorte qu'il est impossible de comparer ces chiffres d'efficacité avec ceux d'autres vaccins comme les vaccins antigrippaux (qui sont évalués sur une saison). Quatrièmement, les enfants, les adolescents et les personnes immunodéprimées ont été largement exclus des essais, de sorte que nous ne disposons toujours pas de données sur ces populations importantes.

J'ai déjà fait valoir que les essais étudient le mauvais paramètre, et qu'il est urgent de corriger le tir et d'étudier des paramètres plus importants comme la prévention des maladies graves et la transmission chez les personnes à haut risque. Pourtant, malgré l'existence de mécanismes réglementaires permettant de garantir l'accès aux vaccins tout en maintenant la barre d'autorisation élevée (ce qui permettrait aux essais contrôlés par placebo de se poursuivre suffisamment longtemps pour répondre à la question importante), il est difficile d'éviter l'impression que les promoteurs crient victoire et terminent leurs essais (Pfizer a déjà envoyé aux participants aux essais une lettre discutant du "passage" du placebo au vaccin), et la FDA va maintenant subir une pression énorme pour autoriser rapidement les vaccins.

Mais alors que la conversation s'oriente vers la distribution des vaccins, ne perdons pas de vue les preuves. Un examen indépendant des données des essais sous-jacents renforcera la confiance et



la crédibilité des résultats. Il pourrait également y avoir des limites importantes aux résultats des essais dont nous devons être conscients.

Nous devons avant tout avoir l'assurance, fondée sur les données, que les études n'ont pas été rendues publiques par inadvertance, c'est-à-dire que les chercheurs ou les volontaires peuvent raisonnablement deviner dans quel groupe ils se trouvent. L'aveuglement est le plus important lorsqu'il s'agit de mesurer des paramètres subjectifs comme le covid-19 symptomatique, et les différences d'effets secondaires post-injection entre le vaccin et le placebo auraient pu permettre de faire des suppositions éclairées. Les essais antérieurs de vaccins antigrippaux contrôlés par placebo n'ont pas permis de maintenir complètement l'aveuglement du statut du vaccin, et l'accident récent de la "demi-dose" dans l'essai du vaccin covid-19 à Oxford n'a apparemment été remarqué qu'en raison d'effets secondaires plus légers que prévu. (Et ce n'est là qu'une des nombreuses préoccupations liées à l'essai d'Oxford).

Contrairement à un placebo salin normal, les premiers essais ont suggéré que les effets indésirables systémiques et locaux sont fréquents chez les personnes qui reçoivent le vaccin. Dans un essai de Pfizer, par exemple, plus de la moitié des participants vaccinés ont souffert de maux de tête, de douleurs musculaires et de frissons - mais les essais de phase précoce étaient de petite taille, avec de grandes marges d'erreur dans les données. Peu de détails des grandes études de phase 3 ont été publiés jusqu'à présent. Le communiqué de presse de Moderna indique que 9% des participants ont souffert de myalgie de grade 3 et 10% de fatigue de grade 3 ; la déclaration de Pfizer indique que 3,8% ont souffert de fatigue de grade 3 et 2% de maux de tête de grade 3. Les événements indésirables de grade 3 sont considérés comme graves, définis comme empêchant l'activité quotidienne. Les réactions de gravité légère ou modérée sont forcément beaucoup plus fréquentes.

L'une des façons dont les données brutes de l'essai pourraient faciliter un jugement éclairé quant à savoir si une éventuelle levée de l'aveugle aurait pu affecter les résultats est d'analyser la fréquence à laquelle les personnes présentant des symptômes de covid-19 ont été orientées vers un test de confirmation du SRAS-CoV-2. Sans référence à un test, un cas suspect de covid-19 ne pourrait pas devenir un cas confirmé de covid-19, et constitue donc une étape cruciale pour être compté comme un événement primaire : covid-19 symptomatique confirmé en laboratoire. Comme certaines des réactions indésirables au vaccin sont elles-mêmes des symptômes du covid-19 (par exemple, fièvre, douleurs musculaires), on peut s'attendre à ce qu'une proportion beaucoup plus importante de personnes ayant reçu le vaccin aient été soumises à un prélèvement et à un test de dépistage du covid-2 du SRAS que celles ayant reçu un placebo.

Cela suppose que toutes les personnes présentant des symptômes soient testées, comme on pourrait s'y attendre. Cependant, les protocoles d'essai des études de Moderna et de Pfizer contiennent un langage explicite qui indique aux chercheurs d'utiliser leur jugement clinique pour décider s'ils doivent envoyer des personnes pour des tests. C'est ce que dit Moderna :

"Il est important de noter que certains des symptômes de COVID-19 se recoupent avec les effets indésirables systémiques sollicités qui sont attendus après une vaccination avec l'ARNm-1273 (par exemple, myalgie, maux de tête, fièvre et frissons). Au cours des 7 premiers jours après la



vaccination, lorsque ces effets indésirables sollicités sont courants, les enquêteurs doivent utiliser leur jugement clinique pour décider si un écouvillon nasopharyngé doit être prélevé".

Cela revient à demander aux enquêteurs de deviner dans quel groupe d'intervention se trouvaient les patients. Mais lorsque la maladie et les effets secondaires du vaccin se chevauchent, comment un clinicien peut-il juger de la cause sans test ? Et pourquoi leur a-t-on demandé, d'ailleurs ?

Il est important de noter que les instructions ne font référence qu'aux sept premiers jours suivant la vaccination, ce qui ne permet pas de savoir quel rôle le jugement du clinicien pourrait jouer dans les jours clés suivants, lorsque les cas de covid-19 pourraient commencer à compter pour le critère d'évaluation principal. (Pour Pfizer, 7 jours après la 2ème dose, pour Moderna, 14 jours).

Dans un essai approprié, tous les cas de covid-19 devraient avoir été enregistrés, quel que soit le bras de l'essai dans lequel le cas s'est produit. (En termes d'épidémiologie, il ne doit y avoir aucun biais de constatation, ni aucune erreur de mesure différentielle). C'est même devenu le bon sens à l'ère Covid : "test, test, test". Mais si l'on n'orientait pas les personnes présentant des symptômes du covid-19 vers des tests, par exemple parce que l'on supposait que les symptômes étaient dus aux effets secondaires du vaccin, les cas pourraient ne pas être comptés.

Les données sur les médicaments anti-douleur et anti-fièvre méritent également d'être examinées. Les symptômes résultant d'une infection par le CoV-2 du SRAS (par exemple la fièvre ou les douleurs corporelles) peuvent être supprimés par des médicaments anti-douleur et anti-fièvre. Si les personnes ayant reçu le vaccin avaient pris ces médicaments à titre prophylactique, plus souvent ou pendant une période plus longue que celles ayant reçu le placebo, cela aurait pu entraîner une plus grande suppression des symptômes du covid-19 à la suite d'une infection par le CoV-2 du SRAS dans le groupe du vaccin, se traduisant par une réduction de la probabilité d'être suspecté d'être atteint par le covid-19, une réduction de la probabilité de subir des tests et donc une réduction de la probabilité d'atteindre le critère d'évaluation principal. Mais dans un tel scénario, l'effet a été déterminé par les médicaments, et non par le vaccin.

Ni Moderna ni Pfizer n'ont publié d'échantillons de documents écrits fournis aux patients, de sorte qu'on ne sait pas très bien quelles instructions, le cas échéant, ont été données aux patients concernant l'utilisation de médicaments pour traiter les effets secondaires après la vaccination, mais le formulaire de consentement éclairé pour l'essai de vaccin de Johnson et Johnson fournit une telle recommandation :

"Après l'administration de l'Ad26.COV2.S, la fièvre, les douleurs musculaires et les maux de tête semblent être plus fréquents chez les jeunes adultes et peuvent être graves. C'est pourquoi nous vous recommandons de prendre un antipyrétique ou un analgésique si les symptômes apparaissent après la vaccination, ou sur la recommandation du médecin de l'étude".

L'annonce "efficace à 95 %" peut être beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît - ou peut-être pas. Seules une transparence totale et un examen rigoureux des données permettront de prendre des décisions en connaissance de cause. Les données doivent être rendues publiques.

Les dossiers thématiques pour  
Mieux comprendre les enjeux de la covid-19 en France



Peter Doshi, rédacteur en chef adjoint, The BMJ.

*Conflits d'intérêt : J'ai cherché à rendre publics les protocoles d'essais de vaccins et j'ai cosigné des lettres ouvertes appelant à l'indépendance et à la transparence dans la prise de décision concernant le vaccin contre le covid-19.*