



VACCIN PFIZER/BIONTECH CONTRE LA COVID-19 : ENFIN DES DONNÉES À ANALYSER !

Mis à jour : 10 Décembre 2020

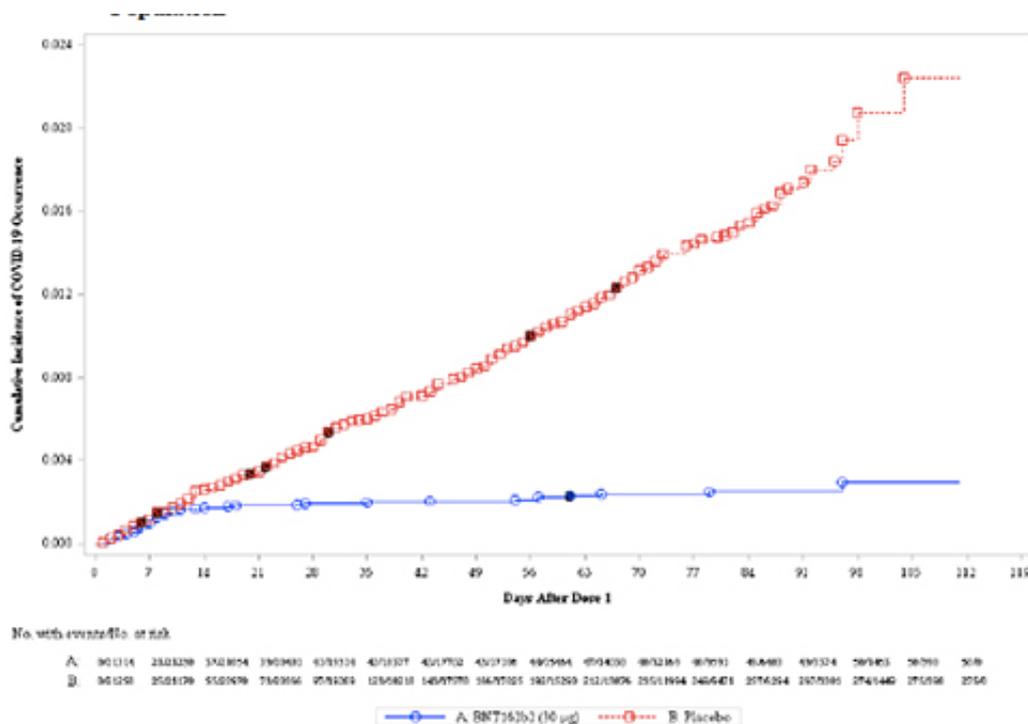
Le 8 décembre 2020, Pfizer/BioNTech et la FDA (*Food and Drug Administration*) ont chacun publié un **document d'information sur l'étude C4591001**, l'étude de phase 2/3 du **vaccin à ARN messenger BNT162b** contre la COVID-19. Cette étude a inclus **43 448** personnes dans 6 pays, avec une durée de suivi médiane **d'un peu moins de 2 mois après la seconde injection de vaccin**.

Selon ces documents, ce vaccin à ARN messenger (ARNm) semble d'une **grande efficacité** (95 % de taux de protection sur l'ensemble des données analysées) **pour prévenir les formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19** chez les personnes n'ayant jamais été infectées par SARS-CoV-2. L'efficacité apparaît rapidement avec un taux de protection de **52,4 % dès la première injection**.

Cette efficacité semble **se maintenir à travers divers sous-groupes** évalués selon leur âge, sexe, origine ethnique et certaines comorbidités. Par contre, les résultats présentés **ne peuvent pas confirmer l'efficacité de ce vaccin contre les formes graves de COVID-19, ni contre les formes asymptomatiques, ni chez les personnes de plus de 75 ans**.

Le profil de toxicité à court terme est **rassurant**, avec essentiellement des réactions habituellement observées après une vaccination, assez fréquentes, plus intenses chez les personnes de moins de 56 ans et après la seconde injection : fatigue, maux de tête, courbatures, frissons, douleurs articulaires, fièvre, etc.

Si ces résultats sont globalement encourageants, **de nombreuses questions persistent**, tant sur la **durée de l'immunité conférée** que sur la protection des **personnes les plus à risque de formes sévères**, l'impact sur la **transmission du virus par les personnes vaccinées**, ou la **toxicité à long terme**. Si les données présentées semblent justifier une mise à disposition en urgence de ce vaccin, **des études complémentaires seront rapidement nécessaires**, ainsi qu'un **dispositif de vaccinovigilance** pour compenser le faible recul de l'étude C4591001.



par nos cellules.

Les participants de l'essai C4591001

L'essai de phase 2/3 dont les résultats viennent d'être publiés (assortis, pour rappel, de résultats d'une étude de phase 1) est **un essai randomisé en double aveugle avec placebo** qui a été mené essentiellement aux États-Unis, au Royaume-Uni et, dans une moindre mesure, au Brésil, en Afrique du Sud, en Allemagne et en Turquie.

Dans cette étude, **43 448 personnes de plus de 16 ans, sans antécédents de COVID-19**, ont été recrutées pour recevoir deux doses de 30 µg d'ARNm administrées à 21 jours d'intervalle. Sur ces 43 448 participants, les données de **36 621** d'entre eux ont été prises en compte par la FDA.

Les promoteurs de l'essai, à la demande de la FDA, ont été vigilants quant à la **diversité des profils des participants** (âge, sexe, origine ethnique, comorbidités). L'âge médian était de **52 ans**, avec 21,4 % de participants âgés de plus de 65 ans (N = 8 613) et 4,3 % de plus de 75 ans (N = 1 712). Environ 35 % des participants souffraient d'obésité, 24,5 % d'hypertension artérielle et 7,8 % de diabète non compliqué.

L'essai s'est déroulé du 29 avril au 14 novembre 2020. La **durée de suivi médiane est d'un peu moins de 2 mois après la 2^e injection** (pour les données d'efficacité comme pour celles de toxicité).

Les critères d'efficacité de l'étude C4591001

Le critère principal d'efficacité retenu était **l'incidence des cas de COVID-19 symptomatiques confirmés par test PCR au moins 7 jours après la seconde injection**.

Les critères secondaires étaient l'incidence de l'infection au moins 14 jours après la seconde injection, l'incidence de formes sévères de COVID-19 au moins 7 jours et au moins 14 jours après la seconde injection, et l'incidence de l'infection en prenant des critères cliniques élargis pour décider de la réalisation d'un test PCR. La mise en œuvre d'une étude d'une telle ampleur dans un contexte d'urgence a forcément abouti à **quelques anomalies dans le recrutement**. Par exemple, une centaine d'adolescents âgés de 12 à 15 ans ont été recrutés, ainsi que 3 % de personnes avec des antécédents de COVID-19 (révélés lors de tests sérologiques). Ces cas particuliers sont traités dans les documents d'information récemment publiés, mais n'apportent pas d'information claire, la taille de ces sous-groupes étant trop faible. Nous nous contenterons de présenter les résultats obtenus sur les personnes répondant aux critères d'inclusion tels que prédéfinis.

Une bonne immunogénicité y compris chez les personnes plus âgées

Le document publié le 8 décembre 2020 par Pfizer/BioNTech apportent des informations relatives à **l'immunogénicité** du vaccin BNT162b, mesurée sur 360 patients répartis entre les 2 groupes.

Un mois après la seconde dose, une **bonne réponse immunitaire humorale** a été constatée, légèrement plus faible chez les personnes de plus de 55 ans (**voir figure 1 ci-dessous**), mais toujours **au moins équivalente à celle observée chez des patients convalescents**. La neutralisation était obtenue à la fois avec la souche Wuhan originelle et la souche D614G (celle qui sévit dans les pays occidentaux depuis le printemps).

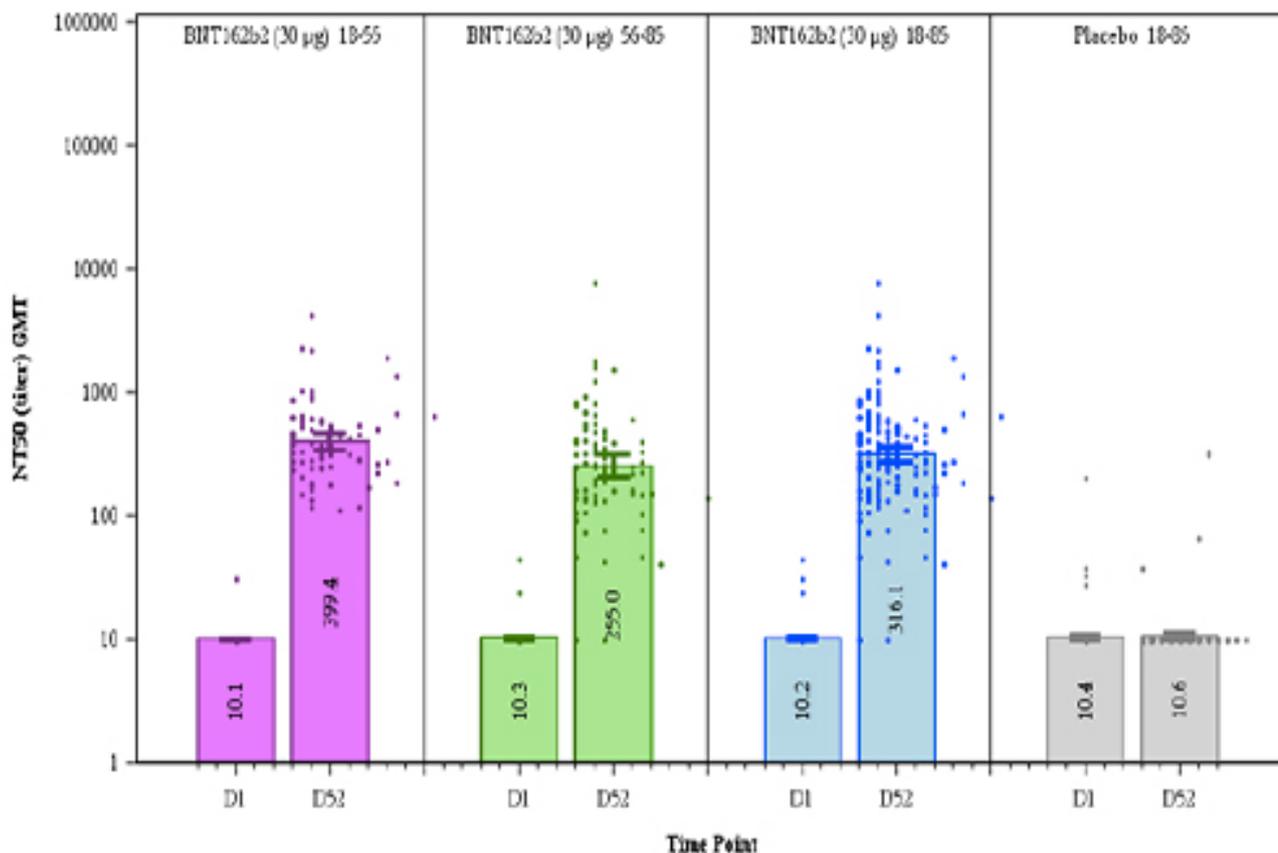


Figure 1 : La réaction immunitaire humorale provoquée par le vaccin Pfizer/BioNTech est neutralisante, y compris chez les personnes de plus de 55 ans. Colonne de gauche : le jour de la 1^{re} injection ; colonne de droite : un mois après la 2^e injection. Barres roses : 15-55 ans ; barres vertes : 56-85 ans ; barres bleues ; 15-85 ans ; barres grises : groupe placebo.

Pour rappel, les données de l'essai de phase 1, également rapportées dans le document fourni par Pfizer/BioNTech, ont montré (chez 37 sujets) une **réponse immunitaire cellulaire importante** (4 à 10 fois supérieure à celle observée chez des patients convalescents), en particulier concernant les **lymphocytes CD8** (chez plus de 80 % des patients), dirigée contre une variété de régions de la protéine S, ainsi qu'une orientation claire de cette réponse cellulaire vers **un profil Th1**, avec production importante d'interféron gamma et d'interleukine-2.

Une efficacité générale de 52 % après la 1^{re} injection, atteignant 95 % après la 2^e injection

Le taux de protection observé sur l'ensemble de la cohorte au moins 7 jours après la seconde injection est de 95 % (IC 95% : 90,3-97,6), avec 8 cas de COVID-19 symptomatique confirmée dans le groupe vacciné et 162 cas dans le groupe placebo, en ligne avec les données publiées préalablement par voie de communiqués de presse.

La surprise des données rendues publiques le 8 décembre est de voir que, après la première injection, les courbes d'incidence commencent à se séparer au 10^e jour (**voir l'illustration en tête de cet article**) et que, **avant la 2^e injection**,

le taux de protection est déjà de 52,4 % (IC 95% : 29,5-68,4), donc supérieur à la limite inférieure de protection fixée préalablement par la FDA. Même en l'absence d'information sur la durabilité de cette réponse initiale, cette information sera essentielle pour les agences réglementaires, en particulier dans un contexte de pandémie galopante aux États-Unis.

Une efficacité contre les formes sévères seulement suggérée

L'évaluation de l'efficacité du vaccin BNT162b contre les formes graves de COVID-19 est rendue délicate par le **faible nombre de formes sévères observées** : 1 dans le groupe vacciné (sans nécessité d'hospitalisation) et 3 dans le groupe placebo (dont 2 hospitalisations), au moins 7 jours après la seconde injection. Le taux de protection contre ces formes est de 66,4 %, mais avec un intervalle de confiance à 95 % allant de -124,8 % à 96,3 %, donc **ininterprétable**. Selon le document de la FDA, « *les résultats ne remplissent pas les critères de succès prédéfinis (pour les formes sévères)* ». Cela est probablement dû, en partie, à la **relative sous-représentation des personnes à risque élevé** de forme grave parmi les participants de l'étude de phase 2/3.

Lorsque les cas de formes sévères sont comptabilisés dans toute la population (au-delà des 36 621 retenus par la FDA) et dès la 1^{re} injection, 9 cas de formes graves ont été observés dans le groupe placebo contre 1 dans le groupe vacciné, ce qui se traduit par un taux de protection de 88,9 % (IC 95% : 20,1-99,7), suggestif mais, de nouveau, insuffisant pour se prononcer.

Des analyses en sous-groupes malgré l'absence de *design* adéquat

Bien que l'étude C4591001 **n'ait pas été conçue pour une analyse par sous-groupes**, cette dernière a néanmoins été menée en *post-hoc*, la taille des effectifs permettant une certaine tolérance. Cette analyse par sous-groupes montre, globalement, **qu'un bon niveau de protection est assuré quel que soit le sous-groupe considéré** (âge, sexe, ethnicité, comorbidités) avec, bien sûr, une impossibilité à se prononcer lorsque ces sous-groupes sont de faible effectif (par exemple, les personnes d'origine asiatique ou se définissant comme multiraciales, ou les personnes souffrant d'un cancer).

L'analyse des données d'efficacité chez les personnes les plus âgées

Le taux de protection semble peu varier avec l'âge. Les moins de 56 ans ont présenté un taux de protection de 95,6 % (5 cas dans le groupe vacciné contre 114 dans le groupe placebo ; IC 95% : 89,4-98,6) et celles de plus de 55 ans un taux de 93,7 % (3 cas *versus* 48 cas ; IC 95% : 80,6-98,8)

Concernant les personnes les plus âgées, le taux de protection du vaccin BNT162b observé dans l'étude est de 92,9 % pour les 65-74 ans (IC 95% : 53,2-99,8 ; sur un effectif de 6 494 personnes) et de 100 % pour les plus de 75 ans (IC 95% : -12,1-100, sur un effectif de 1 617 personnes). Ce dernier résultat n'est **que suggestif du fait du faible effectif et du faible nombre de cas** (0 dans le groupe vacciné, 5 dans le groupe placebo). La question de la protection des plus de 75 ans demeure donc, ce qui est un point délicat **alors que plusieurs gouvernements ont décidé de donner la priorité aux Ehpad** pour la mise à disposition de ce vaccin.

De plus, une analyse *post hoc* a été menée pour les plus de 65 ans à risque élevé ou pas, et obèses ou pas :

- **personnes de plus de 65 ans sans facteur de risque** : 100 % (29,5-100, N = 3 643) ;
- **personnes de plus de 65 ans avec facteur de risque** : 91,7 % (44,2-99,8, N = 4 468) ;
- **personnes de plus de 65 ans non obèses** : 91,8 % (44,7-99,8, N = 5 400) ;
- **personnes de plus de 65 ans obèses** : 100 % (27,4-100, N = 2 710).

L'analyse des données d'efficacité selon les comorbidités

L'analyse des sous-groupes présentant une **comorbidité** montre un taux de protection similaire au taux global :

- **personnes obèses** (IMC supérieur ou égal 30 kg/m²) : 95,4 % (86,0-99,1, N = 12 103) ;
- **personnes diabétiques** (hors diabète gestationnel) : 94,7 % (66,8-99,9, N = 2 746) ;
- **personnes hypertendues** : 95,4 % (82,6-99,5, N = 8 850) ;
- **personnes présentant une maladie respiratoire chronique** : 93 % (54,1-99,8, N = 2 732).

Ces résultats vont dans le bon sens, mais demandent à être confirmés dans des études dédiées.

Les questions relatives à l'efficacité qui demeurent en suspens

Si les résultats rendus publics par Pfizer/BioNTech et la FDA sont rassurants sur l'efficacité globale du vaccin BNT162b au cours des 2 mois suivant la 2^e injection, de nombreuses questions sur cette efficacité demeurent sans réponse :

- la **persistance de la protection obtenue** dans le temps ;
- l'**efficacité parmi les populations vulnérables** aux formes graves (en particulier les insuffisants rénaux et les personnes immunodéprimées) ;
- l'efficacité chez les personnes **ayant des antécédents de COVID-19** (même si l'analyse *post hoc* semble suggérer une efficacité dans ce groupe, celui-ci est trop petit pour conclure) ;
- l'**efficacité chez les enfants et les moins de 16 ans** ;
- l'**efficacité contre les formes asymptomatiques** de la COVID-19 ;
- l'**efficacité contre les formes graves et l'effet sur la mortalité** ;
- l'**efficacité contre les effets à long terme des infections** acquises malgré le vaccin ;
- l'**efficacité sur la transmission du virus** en cas de contamination d'une personne malgré le vaccin ;
- le **futur de cette efficacité** si la pandémie venait à évoluer (mutations de SARS-CoV-2 par exemple).

Des effets indésirables post-injection plus sévères chez les moins de 56 ans

Les données de toxicité présentées sont **rassurantes** (moins de 1 % d'effets secondaires sévères), mais il semble que la bonne immunogénicité obtenue ait un prix en termes de **réactions dans les jours suivant les injections**.

Les effets post-injection ont été particulièrement évalués chez 8 183 participants qui devaient remplir un journal électronique pendant 7 jours après chaque injection

(ce qui peut avoir artificiellement augmenté la fréquence des effets rapportés, les participants étant rendus particulièrement attentifs par le dispositif de journal à remplir). Ces effets indésirables semblent être **plus fréquents chez les personnes de moins de 56 ans, ainsi qu'après la 2^e injection**. Les effets le plus couramment observés sont la **fatigue**, les **maux de tête** et les **courbatures (voir figure 2 ci-dessous)**.

Par exemple, **après la 1^{re} injection** (attention, les pourcentages correspondent au nombre de personnes ayant signalé cet effet indésirable rapporté au "nombre de personnes ayant répondu au moins 1 oui ou non pour cet effet après cette injection" ce qui exclut les personnes n'ayant pas répondu - parce qu'elles n'ont pas ressenti cet effet ? - et gonfle artificiellement les pourcentages) :

- la **fatigue** est observée chez 47,4 % des moins de 56 ans et 34,1 % des plus de 55 ans ;
- les **maux de tête** chez 41,9 % des moins de 56 ans et 25,2 % des plus de 55 ans ;
- les **courbatures** chez 21,3 % des moins de 56 ans et 13,9 % des plus de 55 ans ;
- le **recours au paracétamol** est de 27,8 % chez les moins de 56 ans et de 19,9 % chez les plus de 55 ans.

Après la 2^e injection :

- **fatigue** : 59,4 % *versus* 50,5 % ;
- **maux de tête** : 51,7 % *versus* 39 % ;
- **courbatures** : 37,3 % *versus* 28,7 % ;
- **recours au paracétamol** : 45 % *versus* 37,7 %.

Ces données ont amené un certain nombre de commentateurs à recommander de **prévoir un jour de congé le lendemain de la 2^e injection...**

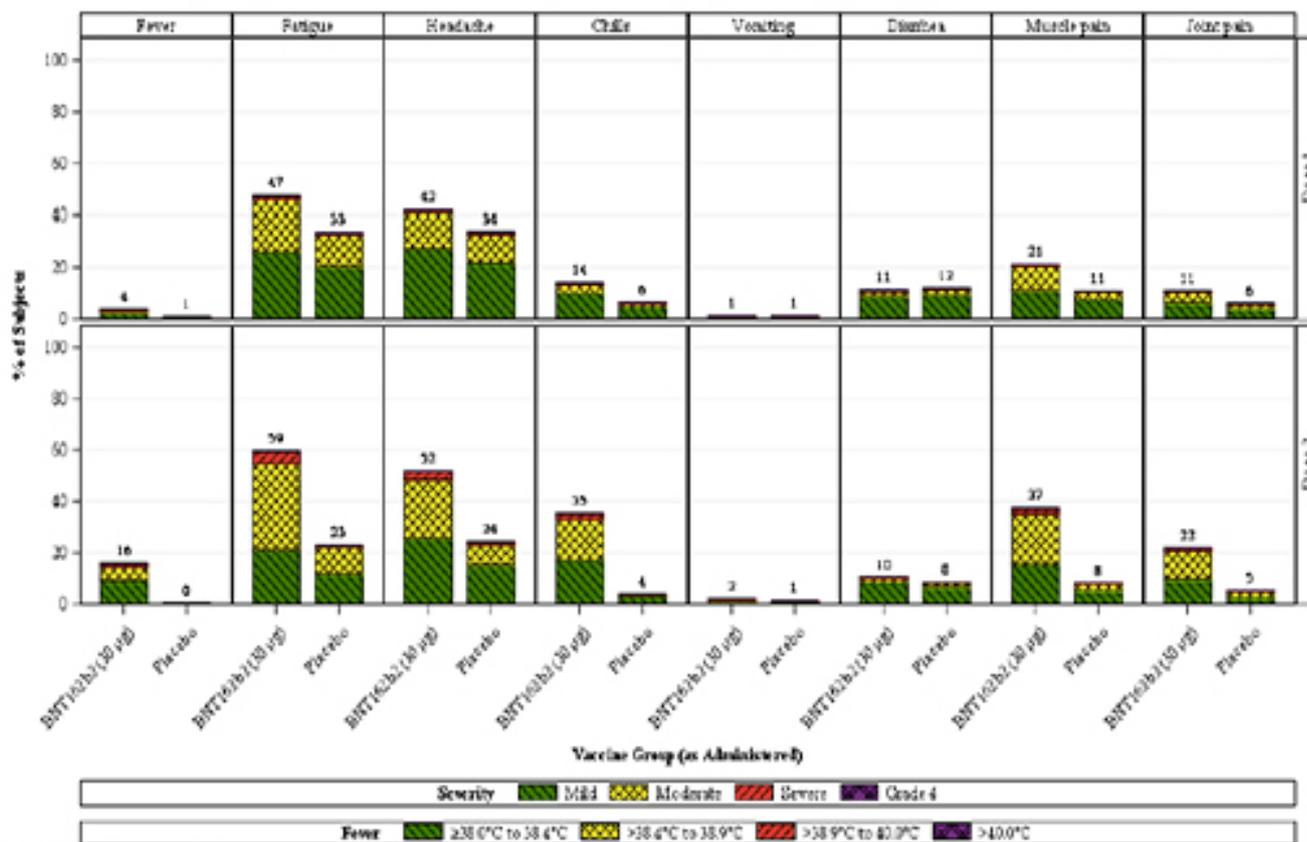


Figure 2 : Les réactions aux injections du vaccin Pfizer/BioNTech chez les personnes de moins de 56 ans sollicitées pour tenir un journal post-injection (à gauche : groupe vacciné ; à droite : groupe placebo).

Ligne du haut : 1^{re} injection ; ligne du bas : 2^e injection

Colonnes, de gauche à droite : fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée, courbatures, douleurs articulaires.

Mais, lorsqu'on examine les pourcentages d'effets indésirables post-injection dans la population totale évaluée par Pfizer/BioNTech (N=37 586), une autre image de la fréquence des effets indésirables post-injection émerge. Dans cette population (sans sollicitation *via* un journal électronique), 6,1 % ont signalé de la fièvre, 5,3 % des frissons, 5,5 % de la fatigue, 5,1 % des maux de tête et 4,8 % des courbatures. Ces pourcentages étaient plus élevés dans le groupe des moins de 56 ans (respectivement, 7,6 %, 6,4 %, 6,4 %, 6 % et 5,8 %). Ainsi, il est possible que l'effet loupe de la sollicitation spécifique d'un sous-groupe pour le signalement des effets indésirables post-injection ait été important. Pour corriger cet effet loupe, il est nécessaire de **comparer, pour les chiffres du sous-groupe spécifique, les pourcentages obtenus dans le groupe vacciné à ceux du groupe placebo** (également élevés).

Le 10 décembre 2020, la presse britannique a rapporté 2 cas de réactions d'hypersensibilité chez des soignants fraîchement vaccinés avec BNT162b. Ces soignants présentaient des antécédents d'allergie justifiant la possession d'un stylo injecteur d'adrénaline. En conséquence, le *National Health Service* (NHS) recommande de **ne pas administrer ce vaccin aux personnes présentant des antécédents de maladie allergique**. De fait, les sujets ayant des antécédents d'anaphylaxie étaient exclus de l'étude C4591001.

(Edit du 17 décembre 2020) Le 17 décembre 2020, la FDA a signalé deux autres

cas de réactions allergiques sévères chez des personnes vaccinées en Alaska, dont une seule avait des antécédents de maladie allergique.

Les autres données de toxicité

Parmi les autres effets indésirables observés, certains attirent l'attention par leur fréquence plus importante dans le groupe vacciné :

- **des lymphadénopathies** des aisselles ou du cou, 2 à 4 jours après l'injection (64 cas dans le groupe vacciné contre 6 dans le groupe placebo) qui font pencher les experts de la FDA et le laboratoire vers un effet indésirable dû à la vaccination pour au moins 47 d'entre elles ;
- **des paralysies du nerf facial** (paralysie de Bell, 4 dans le groupe vacciné, 0 dans le groupe placebo), mais les experts de la FDA relèvent que 4 cas sur environ 20 000 personnes suivies pendant 2 mois correspond à la fréquence habituelle de cette affection ;
- **des appendicites** (8 dans le groupe vacciné, 4 dans le groupe placebo), mais sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,38$).

Outre les lymphadénopathies, la FDA considère que deux autres événements peuvent être liés au vaccin : une **blessure de l'épaule** suite aux injections et un cas d'**arythmie ventriculaire** chez un patient ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Six **décès** (2 dans le groupe vacciné, 4 dans le groupe placebo) ont été enregistrés. Les 2 décès du groupe vacciné étaient dû à des accidents cardiovasculaires, le premier 62 jours après la 2^e injection, le second 3 jours après la 1^{re} injection, chez des personnes âgées de plus de 55 ans.

Les questions relatives à la toxicité qui demeurent en suspens

Malgré des résultats rassurants en termes de toxicité, y compris chez les personnes à risque de forme sévère de COVID-19, des questions demeurent relatives à la sécurité du vaccin BNT162b :

- la possibilité d'**effets indésirables graves, rares ou décalés dans le temps** ;
- la possibilité de **COVID-19 aggravée par la vaccination** (voir notre article sur le sujet), même si le moindre nombre de formes sévères dans le groupe vacciné est rassurant ;
- la **toxicité chez les moins de 16 ans, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes immunodéprimées**.

Les études qui restent à faire sur BNT162b

Même si les données examinées par la FDA sont encourageantes, cette dernière insiste sur la **nécessité de mener des études complémentaires** pour répondre aux questions en suspens citées précédemment, tant en termes d'efficacité que de toxicité.

De plus, les experts de la FDA voient d'un mauvais œil l'intention affichée de Pfizer/BioNTech de **vacciner les personnes qui se trouvent dans le groupe placebo après 6 mois de suivi post-injections**. En effet, la disparition du groupe

placebo exposerait à des difficultés à analyser d'éventuelles toxicités à moyen et long terme.

En conclusion, les données présentées à la FDA sur le vaccin BNT162b sont à la fois **positives**, avec un taux de protection dont beaucoup de vaccins rêveraient, et **rassurantes** avec un profil de toxicité post-injection acceptable.

Néanmoins, **beaucoup de questions demeurent**. Si son efficacité contre les formes **légères à modérées** de COVID-19 semble confirmée, il n'en est pas de même pour les formes **asymptomatiques ou sévères** (même si, dans ce dernier cas, les données vont dans le bon sens). La question de la protection des personnes souffrant de **comorbidités** reste également en suspens. Enfin, nous n'avons aucune information sur la **durée de la protection** accordée par ce vaccin. De plus, et c'est une question essentielle pour le contrôle de la pandémie, nous ne savons rien sur la **transmission du virus par des personnes vaccinées** et néanmoins atteintes de formes asymptomatiques. En l'absence de données sur cette question, le **respect des gestes barrières** devra persister en dépit de la vaccination, tant que la pandémie ne sera pas contrôlée. Enfin, la question d'une éventuelle **toxicité à long terme** se pose toujours, ainsi que celle des effets indésirables graves et rares qui pourraient survenir.

Ces points irrésolus montrent la nécessité absolue, à la fois de **poursuivre l'étude C4591001 sans vacciner le groupe placebo**, de **mener des études complémentaires ciblées** sur ces questions et de mettre en place des **mesures de vaccinovigilance efficaces**, voire d'évaluation de **l'efficacité de ce vaccin chez les personnes de plus de 75 ans** qui vont être massivement vaccinées dans les semaines qui viennent.

Addendum : Le 10 décembre 2020, les données de l'étude C4591001 ont été **publiées dans le New England Journal of Medicine** (sous une forme plus digeste que les 150 pages des documents publiés par la FDA...)

©Vidal.fr

Pour aller plus loin

La monographie sur le vaccin BNT162b publiée par l'agence de régulation britannique, 8 décembre 2020.

La notice destinée aux patients britanniques recevant le vaccin BNT162b, 8 décembre 2020.

Le document d'information publié par la FDA sur le vaccin BNT162b, 8 décembre 2020.

Le document d'information publié par Pfizer/BioNTech sur le vaccin BNT162b, 8 décembre 2020.

Sur les 2 cas de réaction allergiques chez des soignants britanniques
NHS told not to give Covid vaccine to those with history of allergic reactions, The Guardian, 9 décembre 2020.

Notre article sur les risques de maladie aggravée après vaccination contre la COVID-19

Vaccins contre la COVID-19 : doit-on s'inquiéter du risque de maladie aggravée chez les personnes vaccinées ?, VIDAL Actus, 3 novembre 2020.



L'intelligence médicale
au service du soin

© Vidal 2021