



Denis Pouchain¹, Rémy Boussageon²,
Émilie Ferrat³

1. Fondateur et ancien rédacteur en chef de la revue exercer.

2. CUMG, UCBL, Lyon 1, UMR 5558, IBBE, EMET, CNRS Lyon 1

3. Département universitaire d'enseignement et de recherche en médecine générale. Équipe CEPiA (Clinical Epidemiology and Ageing), IMRB, U955 Inserm-Université Paris-Est Créteil

denis.pouchain@free.fr

exercer 2021;170:71-8.

Déchiffrer la nature et la quantité des bénéfices et des risques des vaccins ARN messager pour prévenir la Covid-19

Deciphering the quantity and nature of the benefits and risks of messenger RNA vaccines to prevent Covid-19

« *L'impression de savoir est bien plus dangereuse pour la connaissance que l'ignorance.* »

Gerald Bronner

INTRODUCTION

Le court délai entre la publication du séquençage du génome du Sars-CoV-2 (janvier 2020) et la disponibilité du premier vaccin ARN messager (ARNm) contre la Covid-19 (décembre 2020) est un exploit inégalé dans le monde de la médecine moderne¹. « Grâce » à la pandémie, les généticiens, biochimistes, microbiologues, pharmacologues, laboratoires pharmaceutiques, méthodologistes, biostatisticiens, médecins investigateurs, volontaires pour les essais, finances étatiques et régulateurs ont fait preuve d'un engagement, d'une détermination, et d'une solidarité inébranlables et hors du commun.

Les discours élaborés par les services de communication de l'industrie pharmaceutique sur l'efficacité et les effets indésirables des vaccins ARNm, repris sans trop de filtre par les médias, les politiques, et de nombreux experts sont volontairement valorisants et simplistes. Ils sont prioritairement destinés au grand public, le plus souvent profane. Cependant, en pratique clinique et dans le cadre éthique d'une décision partagée avec les personnes désirant se faire vacciner, il est nécessaire de leur fournir des résultats chiffrés valides, hon-

nêtes, transparents et surtout intelligibles. C'est la finalité de cet article qui propose un regard objectif, et un peu plus analytique sur les bénéfices et les risques des vaccins ARNm.

LE VACCIN ARNm COMIRNATY® (BNT162b2 BioNTech/PFIZER)

Les informations disponibles proviennent d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine*, de son protocole, de son supplément, et du dossier rendu public déposé par le laboratoire à la *Food and Drug Administration* (FDA) pour obtenir une autorisation précoce et conditionnelle de mise sur le marché aux États-Unis^{2,3}. Elle lui a été accordée pour un an, puis en Europe un peu plus tard⁴.

Les objectifs principaux de cet essai randomisé en double insu étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité du Comirnaty® *versus* placebo (2 injections à 21 jours d'intervalle) chez des sujets âgés de 16 ans ou plus.

Critères d'efficacité

Le critère de jugement principal d'efficacité (CJP) était l'apparition d'une Covid-19 symptomatique définie par au moins un symptôme : fièvre, appa-

Remerciements :
aux docteurs Gérard Le Roux, Nicolas Evrard et Laurent Letrilliart pour leur relecture critique attentive et bienveillante.

Liens et conflits d'intérêts :
les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article.
Les liens d'intérêts éventuels de chacun des auteurs sont disponibles sur le site : www.transparence.sante.gouv.fr



rition ou aggravation d'une toux, d'une dyspnée ou de douleurs musculaires, agueuse et/ou anosmie récente, frissons, mal de gorge, diarrhée ou vomissements, compatible avec le diagnostic de Covid-19 survenant au moins 7 jours après la seconde injection avec un suivi médian de 30 jours, **ET** un test RT-PCR positif.

Le critère secondaire d'efficacité le plus cliniquement pertinent était l'apparition d'une Covid-19 grave RT-PCR confirmée, définie par des signes cliniques au repos témoins d'une atteinte systémique sévère, d'un choc hémodynamique, de signes cliniques d'insuffisance respiratoire, rénale, hépatique ou neurologique, d'une admission en soins intensifs ou le décès, survenant après la première dose avec un suivi médian de 60 jours après celle-ci.

Résultats d'efficacité

Cet essai a randomisé 43 548 sujets, dont 36 523 (83,6%) ont reçu les 2 injections (18 325 dans le groupe placebo et 18 198 dans le groupe

Comirnaty®) constituant la population en intention de traiter modifiée (ITTm = tous les sujets ayant reçu au moins 1 injection) choisie pour l'analyse principale du CJP. Les caractéristiques des 43 548 sujets randomisés à l'inclusion étaient similaires entre les groupes : âge médian = 52 ans, âge > 55 ans = 42,2 %, hommes = 50,6 %, IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ = 35,1 %, et au moins une comorbidité = 20,5 %.

Critère principal

Il y a eu 162 événements du CPJ dans le groupe placebo et 8 dans le groupe Comirnaty®, soit une réduction relative du risque (RRR) significative de 95 % (IC95 = 90,3-97,6 ; $p < 0,0001$). Compte tenu de ces chiffres, le nombre de sujets à vacciner pour éviter une Covid-19 symptomatique était de 119 (IC95 = 103-143) avec un suivi médian de 30 jours après la seconde injection. Le risque absolu de base dans le groupe placebo était de 0,884 % (tableau 1).

Plus explicitement, sur 10 000 sujets ayant reçu le Comirnaty®, 5 ont développé une Covid-19 symptomatique

versus 89 dans le groupe placebo, soit 84 cas en moins dans le groupe Comirnaty®.

Dans les sous-groupes préspécifiés, les résultats sur ce critère étaient du même ordre, à l'exclusion de la population ≥ 75 ans dans laquelle les effectifs et le nombre d'événements étaient insuffisants pour conclure (comme l'intervalle de confiance à 95 % croise le 1, il n'est pas possible de calculer le NNV). Par ailleurs, cet essai n'était pas conçu pour montrer une différence dans cette population. La stratégie vaccinale choisie en France est basée sur une extrapolation (plausible car cohérente) des résultats significatifs chez les sujets âgés de moins de 75 ans (tableau 2).

Critère secondaire : formes graves

Il y a eu 9 cas de Covid-19 graves dans le groupe placebo et un seul dans le groupe Comirnaty®, soit une RRR significative de 88,9 % (IC95 = 20,1-99,7 ; $p = 0,037$). Compte tenu de ces chiffres, le nombre de sujets à vacciner pour éviter une forme grave était

Comirnaty® N = 18 198 (n)	Placebo N = 18 325 (n)	Incidence Comirnaty®	Incidence placebo	RRR (IC95)	Valeur de p	RAR (%)	NNV (IC95)
8	162	0,044 %	0,884 %	95,0 (90,3-97,6)	< 0,0001	0,841	119 (103-143)

Tableau 1 - Résultat sur le critère de jugement principal d'efficacité survenant au moins 7 jours après la seconde injection (population ITTm) avec un suivi médian de 30 jours IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter un événement du critère principal d'efficacité survenu au moins 7 jours après la seconde injection versus placebo, avec un suivi médian de 30 jours ; RAR : réduction absolue du risque ; RRR : réduction relative du risque ; après cette dernière.

	Comirnaty® n/N	Placebo n/N	Incidence Comirnaty®	Incidence placebo	RR (IC95)	Valeur de p	RAR	NNV (IC95)
16-55 ans	5/9 897	114/9 955	0,0005	0,0115	0,044 (0,01-0,21)	< 0,0001	0,0109	92 (77-114)
> 55 < 65 ans	3/7 500	48/7 543	0,0004	0,0064	0,063 (0,02-0,21)		0,0059	168 (129-246)
> 65 < 75 ans	1/3 848	19/3 880	0,0003	0,0049	0,053 (0,01-0,33)		0,0046	216 (145-422)
≥ 75 ans	0/774	5/785	0,0000	0,0064	0,092 (0,005-1,66)	0,11	0,0064	NA
Hommes	3/8 875	81/8 762	0,0003	0,0092	0,037 (0,01-0,12)	< 0,0001	0,0089	113 (92-146)
Femmes	5/8 536	81/8 749	0,0006	0,0093	0,036 (0,01-0,12)		0,0087	113 (92-146)
Obésité*	3/6 000	67/6 103	0,0005	0,0110	0,046 (0,01-0,15)		0,0105	96 (76-129)

Tableau 2 - Résultats sur le critère principal d'efficacité survenant au moins 7 jours après la seconde injection (sous-groupes préspécifiés de la population ITTm) avec un suivi médian de 30 jours

* : IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; NA : non applicable ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter un événement du critère principal d'efficacité survenu au moins 7 jours après la seconde injection versus placebo, avec un suivi médian de 30 jours après cette dernière ; RAR : réduction absolue du risque ; RR : risque relatif.

de 2 754 (IC95 = 1 546-12 612) avec un suivi médian de 60 jours après la première injection (**tableau 3**). Enfin, parmi les 162 Covid-19 symptomatiques observés (sur 21 259) dans le groupe placebo, 9 étaient graves, soit 5,5 % des cas de Covid, et 0,0042 % de l'ensemble des sujets de ce groupe.

Les effets de Comirnaty® sur la durée de la protection clinique au-delà d'un suivi médian de 30 jours après la seconde injection (posologie AMM), le portage et la potentielle propagation du virus, les hospitalisations, les séjours en soins intensifs et les décès n'ont pas été évalués.

Tolérance et sécurité d'emploi

Comme la majorité des sujets vaccinés étaient et seront des personnes en bonne santé, la sécurité d'emploi d'un vaccin est aussi essentielle que son efficacité : *primum non nocere*.

La tolérance et la sécurité d'emploi étaient un autre critère de jugement principal. Les auteurs ont choisi de les décrire sans test statistique. Cependant, pour mettre la tolérance en perspective avec l'efficacité, ces tests ont été réalisés pour les besoins de cet article. Pour les effets indésirables (EI) légers, la population de tolérance comportait tous les patients ayant reçu au moins une injection ayant un suivi médian de 2 mois après la première injection dans l'essai de phase III (n = 37 706). Les différences entre les groupes sur chacun des EI légers étaient significatives (**tableau 4**) et la grande majorité d'entre eux a disparu en 2 à 3 jours³.

Pour les effets indésirables graves (EIG) les données recueillies dans les deux essais de phase I/II conduits antérieurement ont été « *poolées* » avec ceux de la phase III (n = 43 252).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes (**tableau 5**).

Une boîte d'aide à la décision destinée aux soignants et une autre destinée aux volontaires pour se faire vacciner résumant les bénéfices et les risques du Comirnaty® sont disponibles en accès libre^{5,6}.

LE VACCIN ARNm-1273 (MODERNA)

Les informations disponibles proviennent d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine*, de son protocole, de son supplément, et du dossier déposé par le laboratoire à la FDA pour obtenir une autorisation conditionnelle et précoce de mise sur le marché aux États-Unis^{7,8}. Elle lui a été accordée pour un an, puis en Europe un peu plus tard⁹.

Comirnaty® N = 21 669 (n)	Placebo N = 21 986 (n)	Incidence Comirnaty®	Incidence placebo	RR (IC95)	Valeur de p	RAR	NNV (IC95)
1	9	0,000046	0,000409	0,11 (0,01-0,89)	0,039	0,00036	2754 (1 546-12 612)

Tableau 3 - Principal critère secondaire : formes graves observées après la première injection avec un suivi médian de 60 jours dans toute la population disponible pour l'analyse d'efficacité

IC95 : intervalle de confiance à 95 % (probabilité à 95 % que le vrai résultat soit situé entre la borne inférieure et la supérieure) ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter 1 cas de Covid-19 symptomatique grave versus placebo avec un suivi médian de 60 jours après la première injection ; R : risque relatif ; RAR : réduction absolue du risque.

	Comirnaty® N = 18 801 n (%)	Placebo N = 18 785 n (%)	RR (IC95)	AAR (%)	NNH (IC95)	Valeur de p
Douleur au point d'injection	2125 (10,1)	286 (1,5)	7,4 (6,6-8,4)	8,6	11 (10-11)	< 0,0001
Fatigue	1029 (5,5)	260 (1,4)	3,9 (3,4-4,5)	4,1	25 (23-28)	
Fièvre	1146 (6,1)	61 (0,3)	18,8 (14,5-24,3)	5,8	18 (17-18)	
Frissons	999 (5,3)	87 (0,5)	11,5 (9,2-14,3)	4,8	21 (20-23)	
Douleurs	455 (2,4)	36 (0,2)	12,6 (9,0-17,7)	2,2	45 (41-51)	
Douleur musculaires	909 (4,8)	126 (0,7)	7,2 (6,0-8,7)	4,1	25 (23-26)	
Arthralgies	212 (1,1)	82 (0,4)	2,6 (2,0-3,3)	0,7	145 (116-195)	
Céphalée	973 (5,2)	304 (1,6)	3,2 (2,8-3,6)	3,6	29 (26-32)	
Diarrhée	194 (1,0)	149 (0,8)	1,3 (1,1-1,6)	0,2	419 (233-2155)	0,015
Nausées	216 (1,1)	63 (0,3)	3,4 (2,6-4,5)	0,8	123 (102-157)	< 0,0001

Tableau 4 - Effets indésirables survenant chez plus de 1 % des sujets ayant reçu 2 doses de Comirnaty® avec un suivi médian de 2 mois après la première (population de tolérance de l'essai de phase III)

AAR : augmentation absolue du risque ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NNH : nombre de patients à vacciner pour observer un effet indésirable en plus versus placebo ; RR : risque relatif.



Les objectifs principaux de cet essai randomisé en double insu conduit dans 99 centres aux États-Unis étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité du vaccin ARNm-1273 *versus* placebo (2 injections à 28 jours d'intervalle) chez des sujets âgés ≥ 18 ans, indemnes d'antécédent d'infection à SARS-CoV-2 (critère de non-inclusion). Tous les patients ont été évalués par RT-PCR et/ou test sérologique avant chaque injection et les événements cliniques ont été adjudiqués par un conseil de surveillance indépendant en insu du groupe alloué.

Critères d'efficacité

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'apparition d'une Covid-19 symptomatique, soit :

- au moins 2 symptômes généraux (fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$, frissons, myalgie, céphalée, mal de gorge, anosmie ou agueuse récente), **OU** ;

- au moins 1 symptôme respiratoire (toux, dyspnée, pneumonie cliniquement ou radiologiquement documentée) ;

ET :

- un test RT-PCR positif (prélèvement nasopharyngé, nasal, salivaire ou pulmonaire si hospitalisation) ;

- survenant au moins 14 jours après la seconde injection avec un suivi médian de 64 jours ;

- chez des patients indemnes d'antécédent d'infection à SARS-CoV-2 documentée ou si cette information était absente à l'inclusion.

Les 2 plus intéressants critères secondaires d'efficacité (exploratoires nécessitant confirmation) étaient :

1. l'apparition d'une Covid-19 grave définie par :

- des signes cliniques de syndrome systémique sévère : fréquence respiratoire $\geq 30/\text{min}$, fréquence cardiaque $\geq 125/\text{min}$, saturation $\text{O}_2 \leq 93\%$ (air ambiant), rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$, **OU** :

- un syndrome de détresse respiratoire : nécessité d'une oxygénothérapie à haut flux (non invasive, ou mécanique, ou ECMO), choc cardiovasculaire (PAS $< 90 \text{ mmHg}$, PAD $< 60 \text{ mmHg}$, ou nécessitant un traitement vasopresseur), **OU** :

- une dysfonction rénale, hépatique ou neurologique « significative », **OU** :

- une admission en soins intensifs ou le décès ;

ET :

- un test RT-PCR positif (mêmes modes de prélèvements) ;

2. la prévention d'une infection à SARS-CoV-2 asymptomatique documentée par un test RT-PCR positif ou une séroconversion.

L'efficacité du ARNm-1273 a été évaluée dans trois populations différentes :

- en intention de traiter : ITT = tous les sujets ayant reçu au moins 1 injection ;

- en intention de traiter modifiée : ITTm = tous les sujets indemnes d'antécédent d'infection à SARS-CoV-2 (critère de non-inclusion) ayant reçu au moins 1 injection ;

- en *per protocol* : tous les sujets ITTm ayant reçu les 2 injections d'ARNm-1273 ou de placebo sans déviation majeure au protocole, avec

un suivi médian de 64 jours après la seconde injection. Bien que cette population d'analyse ne soit pas appropriée pour un essai de supériorité, elle a été choisie pour l'analyse principale du CJP d'efficacité.

Résultats d'efficacité

30 420 volontaires ont été randomisés (15 210 dans chaque groupe).

30 351 (99,8%) ont reçu au moins une dose de vaccin, et ont constitué la population de tolérance (15 185 dans le groupe ARNm-1273, et 15 166 dans le groupe placebo).

29 148 ont constitué la population d'analyse en ITTm (14 550 ARNm-1273 et 14 598 placebo).

28 207 sujets (14 073 dans le groupe ARNm-1273, et 14 134 dans le groupe placebo) ont constitué la population *per protocol*. Ceux ayant un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 documentée, ou ceux pour qui cette information était manquante à l'inclusion ont été écartés de cette analyse.

Les caractéristiques de 30 351 sujets randomisés ayant reçu au moins une injection étaient similaires entre les groupes à l'inclusion : âge médian = 52 ans, ≥ 65 ans = 25 %, hommes = 52,7 %, au moins 1 facteur de risque de forme grave = 22,5 %, diabète = 9,5 %, et obésité sévère = 6,7 %.

Critère principal d'efficacité

Il y a eu 185 cas de Covid-19 symptomatiques dans le groupe placebo et 11 dans le groupe ARNm-1273, soit une réduction relative du risque (RR) significative de 94,1 % ; (IC95 = 89,3-96,8 ; $p < 0,0001$). Le nombre de

	Comirnaty® N = 21 621 n (%)	Placebo N = 21 631 n (%)	RR (IC95)	AAR (%)	Valeur de p	NNH (IC95)
El sévères ou mettant en jeu le pronostic vital	92 (0,0425)	91 (0,0421)	1,01 (0,76-1,35)	0,0004	0,94	NA
• El sévères	71 (0,0033)	68 (0,0031)	1,04 (0,75-1,46)	0,0002	0,77	NA
• El mettant en jeu le pronostic vital	21 (0,0009)	23 (0,0011)	1,04 (0,75-1,46)	0,0002	0,80	NA
Paralysie faciale	4 (0,0002)	0 (0,000)	9,00 (0,48-167,2)	0,0002	0,14	NA
Décès	2 (0,00009)	4 (0,0002)	0,50 (0,09-2,73)	0,00011	0,42	NA

Tableau 5 - Effets indésirables graves (population de tolérance des essais de phase I/II et III) survenant après la première injection avec un suivi médian de 60 jours
AAR : augmentation absolue du risque ; El : effets indésirables ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non applicable ; NNH : nombre de patients à vacciner pour observer un effet indésirable grave en plus versus placebo ; RR : risque relatif.

sujets à vacciner pour éviter une Covid-19 symptomatique était de 81 (IC95 = 71-97) avec un suivi médian de 64 jours après la seconde dose. Le risque absolu de base dans le groupe placebo était de 1,31 % (tableau 6).

Plus explicitement, sur 10 000 sujets ayant reçu l'ARNm-1273, 132 ont développé une Covid-19 symptomatique dans le groupe placebo *versus* 8 dans le groupe ARNm-1273, soit 124 cas en moins en faveur du vaccin. Les résultats des analyses dans les sous-groupes préspécifiés étaient homogènes avec ceux de la population *per protocol*, à

l'exception des sujets ≥ 75 ans, car l'effectif et le nombre d'événements étaient insuffisants pour conclure dans cette population (tableau 7).

Critères secondaires d'efficacité : formes graves et transmission

Formes graves de Covid-19. Il y a eu 30 formes graves (selon les définitions choisies) survenues au moins 14 jours après la seconde injection dans le groupe placebo *versus* aucune dans le groupe ARNm-1273, soit une RRR significative de 100 %, et 463 sujets à vacciner pour éviter une forme grave (tableau 8).

Transmission d'une Covid-19 asymptomatique. La transmission était définie par les sujets séro- ou vironégatifs à l'inclusion, ayant reçu la première injection puis devenus séro- ou RT-PCR positifs avant la seconde (maximum J29), et indemnes de tout symptôme. L'analyse a été faite dans la population ITTm.

Il y a eu 39 cas dans le groupe placebo et 15 dans le groupe ARNm-1273, soit une RRR significative de 61 %, (IC95 = 30-79, $p = 0,0017$), et un NNV = 610 pour éviter une Covid-19 asymptomatique documentée (tableau 9). Selon les auteurs « *bien*

ARNm-1273 N = 14 073 (n)	Placebo N = 14 134 (n)	Incidence ARNm-1273	Incidence placebo	RR (IC95)	Valeur de p	RAR	NNV (IC95)
11	185	0,00078	0,01308	0,059 (0,033-0,11)	< 0,0001	0,012	81 (71-97)

Tableau 6 - Critère principal d'efficacité : Covid-19 symptomatique survenant au moins 14 jours après la seconde injection avec un suivi médian de 64 jours (population *per protocol*)

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter un événement du critère principal d'efficacité versus placebo; RAR : réduction absolue du risque ; RR : risque relatif.

	ARNm-1273 n/N	Placebo n/N	Incidence ARNm-1273	Incidence placebo	RR (IC95)	Valeur de p	RAR	NNV (IC95)
≥ 18 et < 65 ans	7/10551	156/10521	0,0006	0,1453	0,045 (0,021-0,095)	< 0,0001	0,1446	71 (61-85)
≥ 65 ans	4/3583	29/3552	0,0011	0,0082	0,14 (0,048-0,39)		0,0070	142 (99-257)
≥ 65 et ≤ 75 ans	0/2904	12/2823	0,0000	0,0004	0,39 (0,002-0,656)		0,0004	236 (149-558)
≥ 75 ans	0/623	3/676	0,0000	0,0044	1,15 (0,008-3,008)	0,21	0,0044	NA#
Hommes	4/7 366	87/7 462	0,0005	0,0117	0,047 (0,017-0,126)	< 0,0001	0,1116	90 (74-117)
Femmes	7/6768	98/6 611	0,0010	0,0148	0,069 (0,032-0,150)		0,0138	73 (60-93)

Tableau 7 - Résultat sur le critère principal d'efficacité dans les sous-groupes préspécifiés (population *per protocol*)^{7,8}

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter un événement du critère principal d'efficacité versus placebo ; NA : non applicable ; RAR : réduction absolue du risque ; RR : risque relatif.

ARNm-1273 N = 13 934 (n)	Placebo N = 13 883 (n)	Incidence ARNm-1273	Incidence placebo	RR (IC95)	RAR	Valeur de p	NNV (IC95)
0	30	0,00	0,0022	0,016 (0,001-0,267)	0,0022	0,004	463 (340-727)

Tableau 8 - Formes graves survenant au moins 14 jours après la seconde injection (critère exploratoire, population *per protocol*) avec un suivi médian de 64 jours

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter un événement de ce critère secondaire d'efficacité versus placebo ; RAR : réduction absolue du risque ; RR: risque relatif.

ARNm-1273 n = 14 550, n (%)	Placebo N = 14 598, n (%)	RR (IC95 %)	RAR	Valeur de p	NNV (IC95 %)
15 (0,001)	39 (0,003)	0,039 (0,21-0,70)	0,0017	0,002	610 (381-1531)

Tableau 9 - Patients indemnes d'antécédent d'infection à SARS-CoV2 à l'inclusion, puis séroconvertis ou RT-PCR positifs ET asymptomatiques après la première injection (maxi J29) et avant la seconde (population ITTm)

NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter une Covid-19 asymptomatique versus placebo ; RAR : réduction absolue du risque ; RR : risque relatif.



que ce résultat issu d'une analyse exploratoire préliminaire suggère un possible effet préventif après la première injection, les données ne sont pas suffisantes pour affirmer que l'ARNm-1273 prévient l'infection à SARS-CoV-2 asymptomatique »⁵. Autrement dit, l'efficacité de l'ARNm-1273 sur la prévention des formes asymptomatiques n'a pas été formellement établie.

Les effets du vaccin ARNm-1273, le portage et la potentielle propagation du virus au-delà d'un suivi médian de 64 jours, les hospitalisations, les séjours en soins intensifs et les décès n'ont pas été évalués.

Tolérance et sécurité d'emploi

La tolérance et la sécurité d'emploi étaient également un critère de jugement principal. La population de tolérance comprenait tous les sujets ayant reçu au moins une ou deux injection(s) chez qui un EI est survenu au moins 28 jours après l'une d'entre elle.

Les chercheurs ont séparé les effets indésirables (EI) sollicités (les investigateurs devaient cocher des cases

préétablies), et les effets indésirables non sollicités (saisie libre). Les EI ont été classés par sévérité : légers (grade 1 et 2), modérés ou graves. Ces derniers sont considérés comme gênant sérieusement (grade 3) ou interdisant l'activité normale du sujet (grade 4).

Les résultats présentés dans cet article sont les EI sollicités locaux et généraux classés par sévérité recueillis dans les 7 jours après la seconde injection qui est la posologie AMM (tableau 10), puis les EI graves non sollicités.

Les EI légers de grade 1 et 2 étaient les plus fréquents et la majorité d'entre eux a disparu en 2 à 3 jours.

Sur tous ces critères après la seconde injection, la différence était significative en défaveur de l'ARNm-1273. En revanche, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes sur les EI non sollicités survenant au moins 28 jours après n'importe quelle injection (tableau 11).

Une boîte d'aide à la décision destinée aux soignants et une autre destinée aux volontaires pour se faire

vacciner résumant les bénéfices et les risques du vaccin ARNm-1273 sont disponibles en accès libre^{10,11}.

COMMENTAIRES

Cet article n'a pas vocation à réfréner la propension nouvellement grandissante de la population à se faire vacciner, ni à juguler l'action de santé publique des soignants. Au contraire, il a pour objectif scientifique et éthique de fournir une information détaillée, honnête, transparente et compréhensible aux protagonistes pour les aider à décider^{5,6,10-12}. L'efficacité des vaccins ARNm sur la réduction des cas de Covid-19 symptomatiques (pour la plupart bénins) est bien établie et crédible dans les deux essais^{2,7}.

Cependant, si le message public qui accompagne la vaccination : « l'efficacité du vaccin est de 95 % ou 94,1 % » n'est pas tout à fait erroné, il est ambigu, tronque la réalité, et prête à une interprétation incorrecte. La majorité de la population (y compris les pro-

	ARNm-1273 N = 14 677 n (%)	Placebo N = 14 566 n (%)	RR (IC95 %)	AAR (%)	NNH (IC95 %)	Valeur de p
Tous les EI sollicités	13 534 (92,2)	6 232 (42,8)	2,15 (2,11-2,20)	49,4	3 (2-3)	
• Grade 1 et 2	10 636 (72,5)	5 888 (40,4)	1,79 (1,75-1,83)	32,1	4 (4-4)	
• Grade 3 et 4	2 898 (19,7)	344 (2,4)	8,36 (7,49-9,33)	17,3	6 (6-6)	
Tous les EI sollicités locaux	13 006 (88,6)	2 735 (18,8)	4,62 (4,47-4,79)	69,8	2 (2-2)	< 0,0001
• Grade 1 et 2	11 986 (81,7)	2 663 (18,3)	4,47 (4,31-4,63)	63,4	2 (2-2)	
• Grade 3 et 4	1 020 (7,0)	72 (0,5)	14,06 (11,08-17,83)	6,5	16 (15-17)	
Tous les EI sollicités systémiques	11 652 (79,4)	5 323 (36,5)	2,17 (2,12-2,22)	42,9	3 (3-3)	
• Grade 1 et 2	9 313 (63,5)	5 038 (34,6)	1,83 (1,79-1,88)	28,9	4 (4-4)	
• Grade 3 et 4	2 339 (15,9)	285 (2,0)	8,14 (7,2-9,2)	13,9	8 (7-8)	

Tableau 10 - Effets indésirables sollicités survenant dans les 7 jours après la seconde injection (population de tolérance)

AAR : augmentation absolue du risque ; EI : effets indésirables ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NNH : nombre de patients à vacciner pour observer un effet indésirable en plus versus placebo ; RR : risque relatif.

	ARNm-1273 N = 15 185 (n)	Placebo N = 15 166 (n)	RR (IC95 %)	AAR (%)	NNH (IC95 %)	Valeur de p
El graves non sollicités	93	89	1,04 (0,78-1,39)	0,00026	NA#	0,77

Tableau 11 - Effets indésirables graves non sollicités survenant au moins 28 jours après la première ou la seconde injection (population de tolérance)

AAR : augmentation absolue du risque ; EI : effets indésirables ; IC95% : intervalle de confiance à 95 % ; INA : non applicable ; NNH : nombre de patients à vacciner pour observer un effet indésirable en plus versus placebo ; RR : risque relatif.

professionnels de santé), comprend que 95 % ou 94,1 % des sujets vaccinés sont protégés de la maladie, ce qui est un malentendu. En réalité, les essais démontrent que le Comirnaty® réduit de 95 % un risque absolu de base mesuré à 0,884 % (groupe placebo), et que l'ARNm-1273, réduit de 94,1 % un risque absolu de base mesuré à 1,31 % (groupe placebo), ce qui n'a pas exactement la même acception. Cette approche basée sur les risques absous et leurs différences est plus rigoureuse, mais aussi plus aidante et moins trompeuse. Elle apporte une information complémentaire à celle médiatiquement délivrée pour encourager la population à se faire vacciner. Elle est internationalement recommandée et étayée par la littérature scientifique¹³⁻¹⁵. Au total, compte tenu des résultats disponibles, la balance efficacité/effets indésirables des deux vaccins ARNm est globalement favorable pour la population incluse dans les essais.

En termes d'efficacité, et en l'absence de comparaison directe (qui n'aura jamais lieu), il serait périlleux de considérer qu'un vaccin est supérieur à l'autre. La réduction relative du risque sur le CPJ est du même ordre dans les 2 essais (95 % pour le Comir-

naty® et 94,1 % pour l'ARNm-1273), mais les définitions des CPJ ne sont pas identiques. L'examen des NNV (120 pour le Comirnaty® et 81 pour l'ARNm-1273) pourrait suggérer que le second est plus efficace que le premier. Cependant les médianes de suivi ne sont pas les mêmes et les risques absous dans les groupes placebo sont différents (respectivement 0,884 et 1,31 %), ce qui pourrait expliquer des distinctions en réalité virtuelles. En revanche, en termes de tolérance, celle de l'ARNm-1273 semble moins satisfaisante que celle du Comirnaty®, ce qui pourrait s'expliquer par des formules d'ARNm dissemblables et par la dose reçue à chaque injection (100 µg pour ARNm-1273 et 30 µg pour Comirnaty®).

Des résultats plus solides sur des critères cliniquement pertinents sont attendus : l'efficacité sur les formes graves, celle chez les plus que septuagénaires fragiles, les hospitalisations, les séjours en soins intensifs, la mortalité et la transmission du virus sont les plus appropriés. Sous la pression des autorités politiques et sanitaires et de l'anxiété planétaire massive, il était difficile (dans un premier temps), mais pas logistiquement impossible

de construire et mener des essais randomisés sur ces critères cliniques plus pertinents ou dans des populations plus vulnérables.

Bien que cela soulève des questions méthodologiques et éthiques, et à la demande des agences de régulation, les deux essais se poursuivent pour disposer de résultats enrichis d'un suivi médian de 2 ans⁹. Ils devraient être disponibles au plus tard en décembre 2023. Ils permettront probablement de répondre aux interrogations légitimes d'efficacité clinique qui font encore défaut, et de préciser la fréquence et la nature des effets indésirables à plus long terme¹⁶.

En pratique, les vaccins ARNm contre la Covid-19 ont été correctement développés en un laps de temps exceptionnellement court. La décision partagée de vacciner s'appuie éthiquement sur une information objective, transparente et accessible, délivrée loyalement par un professionnel de santé¹⁷. Cette démarche est nécessaire pour qu'un sujet prenne une décision en connaissance de cause, en tenant compte de sa capacité à comprendre, de ses préférences, de ses valeurs (y compris ses croyances), et de ses objectifs de vie¹⁸. ●

Résumé

Poussés par la pandémie, les gouvernements et l'anxiété planétaire, les deux premiers vaccins ARN messager contre la Covid-19 ont été développés dans un délai exceptionnellement court. L'information mondialement diffusée sur leur efficacité à 95 % est valide, mais simpliste, ambiguë et prête à des interprétations erronées. Selon les essais publiés, ces vaccins ont montré qu'ils réduisaient de 95 % un risque de base de Covid-19 symptomatique mesuré à environ 1 % dans le groupe placebo au cours d'un suivi médian de 30 à 64 jours après la seconde injection. Les effets indésirables ont été fréquents et précoces, mais majoritairement bénins, disparaissant en deux à trois jours. Les effets des vaccins ARNm sur la propagation du virus, les hospitalisations, les séjours en soins intensifs et les décès n'ont pas été évalués. Globalement, leur rapport efficacité/effets indésirables est favorable pour la population correspondant à celle qui a été incluse. Cet article didactique propose un regard objectif, détaillé, et plus analytique sur les bénéfices et les risques de chacun des deux vaccins. C'est une approche destinée à favoriser une décision partagée rationnelle prise en connaissance de cause, et tenant compte des préférences et valeurs d'une personne loyalement informée.

➔ **Mots-clés :** prise de décision partagée ; Covid-19 ; Vaccins, ARN.

Summary

Driven by the pandemic, governments and worldwide anxiety, the first two messenger RNA vaccines against Covid-19 were developed in an exceptionally short time. The worldwide disseminated information on the 95% effectiveness is valid, but simplistic, ambiguous and subject to misinterpretations. According to published trials, these vaccines have indicated they reduce a baseline risk measured to around 1% (in the placebo group) by 95% during a median follow-up of 30 to 64 days after the second injection. The adverse effects were frequent and early, but mostly mild, resolving within two to three days. The effects of mRNA vaccines on the spread of the virus, hospitalizations, intensive care stays and deaths have not been evaluated. Overall, their efficacy / adverse effects ratio is favorable for the population corresponding to the included target population. This didactic paper offers an objective, detailed, and more analytical look at the benefits and risks of each of the two vaccines. This approach is intended to foster rational shared decision taking into account the preferences and values of a loyally informed person.

➔ **Keywords:** shared decision making; Covid-19; Vaccines; RNA.



Références

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. *Nature* 2020;579:265-69.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
3. Food and Drug Administration Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. vaccines and related biological products advisory committee meeting. silver spring : FDA, 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/144245/download> [consulté le 23 janvier 2021].
4. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit version française. Amsterdam : EMA, 2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#product-information-section> [consulté le 23 janvier 2021].
5. Collège national des généralistes enseignants. Vaccin Comirnaty contre la Covid-19 : une aide à la décision. Paris : CNGE, 2021. Disponible sur : https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/vaccins_comirnaty_contre_la_covid_19_une_aide_la_d/ [consulté le 23 janvier 2021].
6. Collège national des généralistes enseignants. Vaccin Comirnaty contre la Covid-19 : une aide à la décision pour les patients. Paris : CNGE, 2021. Disponible sur : <https://www.cnge.fr/media/docs/>
7. Baden LR, El Sahly HM, Essing B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2035389. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Online ahead of print.
8. Food and Drug Administration. Vaccines and related biological products advisory committee meeting. briefing document FDA (Moderna). Silver Spring : FDA, 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/144434/download> [consulté le 23 janvier 2021].
9. European Medicines Agency. CHMP Summary of positive opinion for Covid-19 Vaccine Moderna. Amsterdam: EMA, 2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna> [consulté le 23 janvier 2021].
10. Collège national des généralistes enseignants. Vaccin ARNm-1273 Moderna contre la Covid-19 : une aide à la décision pour les médecins. Paris : CNGE, 2021. Disponible sur : https://www.cnge.fr/media/docs/cnge_files/file_manager/marilyn_peronnet/210118%20Boite%20decision%20Vaccination%20Medecin%20MODERNA%20VF%20OSL.pdf [consulté le 23 janvier 2021].
11. Collège national des généralistes enseignants. Vaccin ARNm-1273 Moderna contre la Covid-19 : une aide à la décision pour les patients. Paris : CNGE, 2021.
12. Lebeau JP. Méta-Covid. *exercer* 2020;166:339.
13. International Patient Decision Aid Standards. Disponible sur : http://www.ipdas.ohri.ca/IPDAS_checklist.pdf [consulté le 23 janvier 2021].
14. The Harding Center. Disponible sur : <https://www.hardingcenter.de/en> [consulté le 23 janvier 2021].
15. Haroon A, Naik G, Willoughby H, Edwards AGK. Communicating risk. *BMJ* 2012;344:e3996.
16. Cavalieri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorizations for COVID-19 vaccines. *Lancet* 2021;S0140-6736(21)00085-4.
17. Bruel S, Gagneux-Brunon A, Charles R, Gocko X, Bothelo-Nevers E. Développement des vaccins et stratégies vaccinales contre la Covid-19. *exercer* 2021;167:26-32.
18. Haute Autorité de santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. Guide méthodologique 2013. Saint-Denis : HAS, 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble [consulté le 23 janvier 2021].