Dans l'actualité

Le service "Dans l'actualité" de l'Application Prescrire aide les abonnés à se reporter à des textes Prescrire en lien avec certains faits d'actualité, pour partager avec les patients une information utile et fiable sur le sujet.

Dans l'actualité

- **Tous les sujets "Dans l'actualité"**
- À propos du service "Dans l'actualité"

Vaccin covid-19 à ARN messager de la firme Moderna : quelques données et des incertitudes, comme avec le vaccin tozinaméran (Comirnaty°, des firmes Pfizer et BioNTech)

Partager

Dans l'actualité Début janvier 2021, le vaccin covid-19 Sars-CoV-2 ARNm-1273 de la firme Moderna est annoncé dans l'Union européenne. En France, il est prévu que ce vaccin soit proposé d'abord aux personnes âgées résidant en Ehpad ou établissements similaires et à certains professionnels de santé. Quelles sont les principales données d'évaluation de ce vaccin chez ces personnes ?

Début janvier 2021, le vaccin covid-19 Sars-CoV-2 ARNm-1273 de la firme Moderna est annoncé dans l'Union européenne. En France, il est prévu qu'il soit proposé, comme le vaccin tozinaméran (Comirnaty° des firmes Pfizer et BioNTech) (lire **ici**), d'abord aux personnes âgées et à certains professionnels de santé dont ceux à risque accru de forme grave de covid-19 à cause d'un problème de santé ou de leur âge.

Quelles sont les principales données de l'évaluation clinique du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 chez ces personnes ?

Un vaccin à ARN messager, proche du vaccin tozinaméran. Le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est un vaccin à ARNm (acide ribonucléique messager). Il est très proche du vaccin tozinaméran (lire **ici**). Dans ces deux vaccins, les brins d'ARNm codent pour une protéine de surface du virus dite protéine Spike. Les brins d'ARNm sont contenus dans des nanoparticules lipidiques, différentes selon le vaccin, qui elles-mêmes contiennent du polyéthylène glycol (PEG) 2000. Ces deux vaccins sont sans adjuvant ni conservateur (1,2).

Un essai clinique chez environ 30 000 adultes, dont environ 7 600 professionnels de santé.

Début janvier 2021, l'évaluation clinique du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est centrée sur un essai randomisé, versus placebo, chez environ 30 000 personnes âgées de 18 ans et plus. Levaccin ou le placebo ont été administrés en deux injections espacées de 28 jours. La moitié des participants étaient âgés de 53 ans ou plus. Environ 25 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 5 % étaient âgés de 75 ans ou plus. L'absence d'antécédent de maladie covid-19 a été confirmée chez 95 % de l'ensemble des participants. 22 % avaient au moins un facteur de risque de covid-19 grave en dehors de l'âge. Environ 25 000 participants avaient une activité professionnelle les exposant à un risque élevé de contracter la maladie covid-19, dont environ 7 600 professionnels de santé (1).

Dans cet essai, les injections du vaccin ou du placebo ont été réalisées au cours de l'été et de l'automne 2020 aux États-Unis d'Amérique, c'est-à-dire avant l'identification de certains variants du virus Sars-CoV-2, isolés en décembre 2020 notamment au Royaume-Uni et en Afrique du Sud (1,3).

Les participants à l'essai et les investigateurs évaluant l'efficacité et les effets indésirables n'avaient pas connaissance du produit injecté. Mais comme dans le principal essai ayant évalué l'efficacité clinique du vaccin tozinaméran, les personnes responsables de la réception des vaccins, de la préparation des doses ou de l'injection avaient connaissance de cette information. Cela a rendu possible une divulgation de cette information à des personnes censées ne pas la connaître (investigateurs et participants) (4). Il est aussi possible que certains participants aient deviné quel produit leur était injecté compte tenu des effets indésirables locaux ou systémiques très fréquents du vaccin (lire ci-dessous). Ces incertitudes autour du respect du secret concernant le produit injecté diminuent le niveau de preuves des résultats.

À court terme, forte diminution du nombre de cas de maladie covid-19 symptomatique dans le groupe vaccin. L'efficacité a été évaluée en recensant, à partir du 14e jour après la deuxième injection, les cas de maladie covid-19 symptomatique confirmée par un examen biologique (critère principal d'évaluation). Avec un suivi médian de 9 semaines après la deuxième injection, il y a eu 12 cas de covid-19 dans le groupe vaccin versus 187 dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de covid-19 symptomatique de 94 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 89 % à 97 %). Un effet préventif du vaccin a semblé apparaître environ 15 jours après la première injection (1,5).

Chez les 675 patients ayant eu une infection par le Sars-CoV-2 documentée avant l'essai, il y a eu un seul cas de covid-19, qui a été rapporté dans le groupe placebo (1,5).

À partir du 14e jour après la deuxième injection, une personne du groupe vaccin a eu une maladie covid-19 considérée comme sévère (mais non prise en compte par les investigateurs de l'essai car confirmée par RT-PCR dans un laboratoire d'analyses extérieur à l'essai) versus 30 personnes dans le groupe placebo. Parmi ces 30 personnes, 9 ont été hospitalisées et une est morte des suites de la maladie covid-19 (1).

Efficace chez les personnes âgées de moins de 65 ans avec un facteur de risque de covid-19 grave ; efficacité d'ampleur inconnue chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Chez les participants âgés de moins de 65 ans ayant au moins un facteur de risque de covid-19 grave tel qu'une affection respiratoire chronique, une maladie cardiaque, une obésité sévère ou un diabète, la diminution relative du risque de covid-19 toutes gravités confondues à partir du 14e jour après la deuxième injection a été de 94 % (IC95 : 77 % à 99 %) (5). Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'efficacité a été de 86 %, avec un IC95 encore plus large,

allant de 61 % à 95 % (1). Ces intervalles de confiance plus larges que celui obtenu pour l'ensemble des participants reflètent une plus grande incertitude quant à la diminution relative du risque dans ces sous-groupes de personnes.

Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 chez les personnes âgées de 75 ans et plus, qui n'ont compté que pour environ 5 % des participants. Chez ces personnes, on ne dispose que de données issues d'une analyse intermédiaire rapportant seulement 3 cas de covid-19, tous chez des personnes qui avaient reçu le placebo. Ces données ne permettent pas d'évaluer l'ampleur de la diminution du risque de covid-19 chez les personnes les plus âgées, même si une efficacité paraît vraisemblable quand on prend en compte l'ensemble des résultats (1,5).

Effets indésirables locaux et systémiques, dont des réactions d'hypersensibilité. Les principaux effets indésirables prévisibles des vaccins à ARNm sont ceux des vaccins en général : réactions locales au site d'injection et réactions systémiques. Une aggravation d'une éventuelle infection par le Sars-CoV-2 par le vaccin est une hypothèse à prendre en compte, vu ce qui a été observé dans certaines études animales avec un vaccin coronavirus Sars-CoV-1. La présence de polyéthylène glycol (PEG) expose à des réactions d'hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques. Début 2021, le recul d'utilisation des vaccins à ARNm est faible, d'où de nombreuses inconnues concernant leur profil d'effets indésirables.

Dans l'essai versus placebo chez environ 30 000 personnes, selon une analyse de l'Agence étatsunienne du médicament (FDA), des réactions locales dans les 7 jours suivant une injection ont été rapportées chez 92 % des personnes dans le groupe vaccin versus 29 % dans le groupe placebo, avec surtout des douleurs et des adénopathies axillaires. La fréquence des réactions locales considérées comme intenses a été de 9 % dans le groupe vaccin versus 1 % dans le groupe placebo. La durée médiane des réactions locales a été de 2 à 3 jours (1).

Des événements indésirables systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination ont été rapportés chez 83 % des personnes dans le groupe vaccin versus 53 % dans le groupe placebo, avec surtout des : fatigues, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, frissons, fièvres, nausées ou vomissements. La durée médiane a été de 2 jours. Chez une minorité de patients, la réaction systémique a duré au moins 7 jours. La fréquence des réactions considérées comme intenses après la deuxième dose a été de 16 % dans le groupe vaccin versus 4 % dans le groupe placebo (1).

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 1,5 % des participants dans le groupe vaccin versus 1,1 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de réaction grave ni de réaction anaphylactique au cours de l'essai (1). Une réaction allergique grave a toutefois été rapportée en dehors de l'essai clinique chez une personne allergique aux fruits de mer (6). Un cas d'angiœdème des lèvres et deux cas de gonflement du visage ont été décrits lors de l'essai, tous les trois chez des femmes du groupe vaccin qui avaient reçu des injections de substances pour comblement dermique. Des troubles semblables ont déjà été rapportés lors d'infections virales. Trois personnes qui ont reçu le vaccin ont eu une paralysie faciale (guérie dans deux cas) versus une personne dans le groupe placebo (1).

Modalités pratiques différentes des deux vaccins à ARNm : prévenir les erreurs. Le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 de la firme Moderna est à conserver congelé à une température comprise entre -25 °C et -15 °C (congélateur usuel). Une fois décongelé, la durée de conservation du vaccin est de 30 jours au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et de 12 heures entre

8 °C et 25 °C. La dose de vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est de 0,5 ml, à prélever directement dans le flacon. Chaque flacon contient 10 doses, à utiliser dans les 6 heures une fois la première dose prélevée (7,8).

Ces caractéristiques sont différentes de celles du vaccin tozinaméran des firmes Pfizer et BioNTech. Ce dernier est à conserver congelé entre -80 °C et -60 °C. Une fois décongelé, la durée de conservation est de 5 jours dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et de 2 heures à température ambiante, sans dépasser 30 °C. Avant son utilisation, le vaccin tozinaméran est à diluer avec 1,8 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, à ajouter dans chaque flacon. La dose de vaccin tozinaméran est de 0,3 ml, à prélever directement dans le flacon. Chaque flacon contient 5 doses, à utiliser dans les 6 heures après la dilution (7,8).

Les équipes ayant à gérer en même temps les deux vaccins auront à mettre en place des mesures de prévention des erreurs, telles que noter sur le conditionnement la date et l'heure de décongélation, et la date et l'heure limites d'utilisation.

Les conditionnements multidoses du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 et du vaccin tozinaméran exposent à des erreurs, notamment à l'injection de plusieurs doses en une fois chez une seule personne. De telles erreurs ont déjà été rapportées (9).

En pratique, une efficacité à court terme chez les adultes, mais des incertitudes.
Le principal essai clinique comparatif ayant évalué le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273, à raison de deux injections espacées de 28 jours, apporte quelques repères pour aider les personnes visées par la vaccination, dans l'attente d'une analyse approfondie :

- Cet essai a inclus environ 30 000 personnes âgées de 18 ans et plus. La moitié des patients avaient plus de 53 ans. Environ 25 % avaient plus de 65 ans et environ 22 % avaient au moins un facteur de risque de covid-19 grave autre que l'âge.
- Cet essai a montré que ce vaccin a une efficacité globalement élevée pour prévenir à court terme les cas symptomatiques de la maladie covid-19, y compris les formes sévères ; mais comme avec le vaccin tozinaméran, la durée de cette protection n'est pas connue.
- Chez les personnes âgées de moins de 65 ans avec un facteur de risque de covid-19 grave autre que l'âge et chez celles âgées de 65 ans à 75 ans, l'efficacité à court terme du vaccin pour prévenir la maladie covid-19 paraît élevée, mais avec une marge d'incertitude un peu plus grande.
- Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 chez les personnes âgées de 75 ans et plus, qui n'ont compté que pour environ 5 % des participants. Chez ces personnes, comme avec le vaccin tozinaméran, en tenant compte de l'ensemble des données de l'essai, une efficacité paraît vraisemblable, mais son ampleur est inconnue.
- Les effets indésirables connus du vaccin sont surtout des réactions locales et systémiques très fréquentes, parfois intenses, et des réactions d'hypersensibilité. Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier d'effets indésirables, mais il subsiste encore de nombreuses inconnues inhérentes au faible recul d'utilisation, comme avec n'importe quel autre nouveau médicament, vaccin ou autre.

En somme, début 2021, ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas avec le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est très proche de ce que l'on sait et de ce que l'on ne sait pas avec le vaccin tozinaméran (lire **ici**). Ces informations, ainsi que celles concernant le risque de contracter une forme grave de covid-19, sont à fournir aux personnes concernées par cette vaccination,

en prenant le temps nécessaire, y compris avec celles qui auront des difficultés à les percevoir et à les comprendre. Donner aux personnes qui le souhaitent un temps de réflexion avant qu'elles prennent leur décision (dans un sens ou dans un autre) est une démarche indispensable.

©Prescrire 6 janvier 2021

Sources :

1. FDA "FDA briefing document. Moderna covid-19 vaccine" 17 décembre 2020 : 54 pages.
2. Prescrire Rédaction "Vaccin covid-19 à ARN messager tozinaméran (Comirnaty° des firmes Pfizer et BioNTech) et personnes âgées : quelques données, beaucoup d'incertitudes" 23 décembre 2020.
3. A study to evaluate efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 vaccine in adults aged 18 years and older to prevent covid-19. NCT04470427". Site www.clinical.trials.gov consulté le 30 décembre 2020.
4. Moderna TX "A phase 3, randomized, stratified, observer-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 sars-CoV-2 vaccine in adults aged 18 years and older. Clinical study protocol" 23 décembre 2020 : 158 pages.
5. Moderna TX "MRNA-1273. Sponsor Briefing document" 17 décembre 2020 : 84 pages.
6. APMNews "Un décès après vaccination contre le covid-19 en Suisse, pas de lien démontré" 30 décembre 2020 : 2 pages.
7. Commission européenne "RCP-Comirnaty" 29 décembre 2020 : 15 pages.
8. Santé Canada "Monographie-Vaccin de Moderna contre la covid-19" 23 decembre 2020 : 25 pages.
9. AFP "covid-19 : huit personnes reçoivent par erreur cinq doses de vaccin en Allemagne" 28 décembre 2020 : 1 page.

Le texte complet, avec l'ensemble de ses ressources documentaires, est disponible dans la rubrique "**Dans l'actualité**" de l'Application Prescrire.

Pour bénéficier de l'Application Prescrire :

Je m'abonne | Je complète mon abonnement | J'installe l'Application

> Tous les sujets "Dans l'actualité", disponibles dans l'Application Prescrire

Partager

Retour en haut de page

Plan du site | Mentions légales | Nous contacter