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 tozinaméran (Comirnaty° des firmes Pfizer et BioNTech) et personnes âgées : quelques données, beaucoup d'incertitudes

Partager

Dans l'actualité En France, le lancement de la campagne de vaccination contre l'épidémie de covid-19 est annoncé pour fin 2020. Les autorités ont choisi de proposer le vaccin covid-19 à ARN messager des firmes Pfizer et BioNTech d'abord aux personnes âgées résidant dans des Ehpad, et à certains professionnels de santé qui y travaillent. Quelles sont les principales données d'évaluation clinique de ce vaccin chez ces personnes ?

En France, la campagne de vaccination contre l'épidémie de covid-19 doit débuter fin décembre 2020, avec, dans un premier temps, un seul vaccin : le vaccin covid-19 ARNm BNT162b2 (Comirnaty°) des firmes Pfizer et BioNTech, dont la dénomination commune internationale (DCI) est tozinaméran. Les autorités ont choisi de proposer le vaccin d'abord aux personnes âgées résidant dans des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) et établissements similaires ; et aux professionnels de santé qui y travaillent et qui sont à risque accru de forme grave de covid-19, notamment à cause d'un problème de santé (1).

Fin 2020, quelles sont les principales données d'évaluation clinique de ce vaccin chez les personnes concernées par cette première phase de la campagne française de vaccination ?

Un vaccin à ARN messager, avec nanoparticules lipidiques et PEG, sans adjuvant ni conservateur. Le vaccin tozinaméran est un vaccin à ARN messager (ARNm, ARN pour acide ribonucléique). L'ARNm est une molécule qui transporte des informations génétiques. Chaque brin d'ARNm contient un code qui permet aux cellules de synthétiser dans leur cytoplasme une protéine spécifique.

Le principe d'un vaccin à ARN messager est le suivant : l'ARNm code pour la protéine déterminée contre laquelle on souhaite déclencher une réponse immunitaire. L'objectif est de faire pénétrer l'ARNm à l'intérieur de cellules hôtes (mais sans entrer dans le noyau où se trouve l'ADN humain), afin qu'elles produisent la protéine virale correspondant au code de l'ARNm et que cela déclenche une réponse immunitaire. Dans un vaccin, les brins d'ARNm sont contenus dans des nanoparticules lipidiques qui les protègent d'une destruction dans le milieu extracellulaire et facilitent leur entrée dans la cellule hôte (2). Pour le vaccin tozinaméran, les nanoparticules lipidiques contiennent aussi du polyéthylène glycol (PEG) 2000 (3). Ce vaccin ne contient ni adjuvant ni conservateur.

À court terme, forte diminution du nombre de cas de maladie covid-19 symptomatique, confirmée biologiquement dans un essai clinique. En décembre 2020, l'évaluation clinique du vaccin tozinaméran est centrée sur un essai randomisé, versus placebo, chez des personnes âgées de 16 ans et plus. Le vaccin et le placebo ont été administrés en deux injections espacées de 21 jours. 42 % des personnes étaient âgées de plus 55 ans, 21 % étaient âgées de 65 ans ou plus, et 4 % étaient âgées de 75 ans ou plus (3,4). Parmi environ 40 000 personnes incluses, 3 % avaient déjà eu une maladie covid-19 confirmée et 46 % avaient au moins un facteur de risque de covid-19 grave en dehors de l'âge. Le facteur de risque le plus fréquent était l'obésité (35 % des personnes). Chez les patients atteints d'une affection chronique, celle-ci était considérée comme stable (3).

Les participants à l'essai et les investigateurs évaluant l'efficacité et les effets indésirables n'avaient pas connaissance du produit injecté. Mais 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.

L'efficacité a été évaluée en dénombrant les cas de maladie covid-19 symptomatique, confirmés par un examen biologique à partir du 7e jour après la deuxième injection (critère principal d'évaluation). Après cette deuxième injection, lors d'un suivi d'au moins 1 mois pour 80 % des participants et d'au moins 2 mois pour 44 % des participants, 9 personnes du groupe vaccin ont eu une maladie covid-19 versus 169 dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de maladie covid-19 de 94,6 % (intervalle dit de crédibilité à 95 % : 89,9 % à 97,3 %). En prenant en compte tous les cas de covid-19 confirmés biologiquement durant l'essai, c'est-à-dire en incluant ceux survenus après la première injection, l'effet préventif du vaccin a semblé apparaître environ 15 jours après la première injection (3).

Chez les 1 093 patients ayant eu une infection par le Sars-CoV-2 avant l'essai (sérologie positive), le nombre de cas de covid-19 a été très faible, sans différence entre les personnes vaccinées et celles du groupe placebo (3).

Durant toute la durée du suivi, une personne du groupe vaccin a eu une forme sévère de la maladie covid-19 confirmée biologiquement versus 9 personnes dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de forme sévère de 89 %, mais avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95) allant de 20 % à 100 % (3). Cet intervalle de confiance très large reflète une grande incertitude quant à la précision de ce résultat, en lien notamment avec le faible nombre de cas rapportés.

Plus l'âge est avancé, plus l'incertitude est grande. Les vaccins sont généralement moins immunogènes chez les personnes âgées que chez les adultes jeunes, d'où peut-être une moindre efficacité de la vaccination chez les personnes âgées (5).

Chez les personnes âgées d'au moins 55 ans, l'efficacité pour prévenir la maladie covid-19 (toutes gravités confondues) à partir du 7e jour après la deuxième injection a semblé du même ordre que chez les personnes plus jeunes. Chez les personnes âgées entre 65 ans et 74 ans, l'efficacité a été calculée à environ 93 %, mais avec une plus grande marge d'incertitude (IC95 : 53 % à 100 %) (3).

Chez les personnes âgées de 75 ans ou plus, il n'y a pas eu de cas de maladie covid-19 dans le groupe vaccin (sur 805 personnes) versus 5 cas dans le groupe placebo (sur 812 personnes). L'intervalle de confiance à 95 % de la réduction relative du risque est très large : -12,1 % à 100 % (3). Ce résultat montre que cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin chez les personnes âgées de 75 ans ou plus.

Chez les personnes ayant au moins un facteur de risque de covid-19 grave tel qu'une hypertension artérielle, un diabète ou une obésité (la plupart de ces personnes ayant moins de 65 ans), l'efficacité du vaccin a été proche de celle rapportée chez l'ensemble des personnes : réduction relative du risque de maladie covid-19 de 95 % (IC95 : 88 % à 99 %) (3).

Des effets indésirables à prévoir. Fin 2020, aucun vaccin à ARNm n'a encore été commercialisé dans le monde pour l'homme, d'où un faible recul d'utilisation. Contrairement à l'ADN, l'ARNm n'est pas intégré au matériel génétique de la cellule. La présence de polyéthylène glycol (PEG) expose à des réactions d'hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques (2,6,7).

Les autres effets indésirables prévisibles du vaccin tozinaméran sont ceux des vaccins en général : réactions locales au site d'injection et réactions systémiques (fièvres, frissons, fatigues, céphalées, douleurs musculaires) (5). Les vaccins exposent aussi parfois à de rares maladies auto-immunes telles que des syndromes de Guillain-Barré ; aucun cas n'a été rapporté avec le vaccin tozinaméran au cours de l'évaluation (8). Dans des études chez des animaux, un phénomène d'aggravation de l'infection par le Sars-CoV-1 (un autre coronavirus) en lien avec un vaccin a été rapporté. Sur la base de ces données, une aggravation d'une éventuelle infection par le Sars-CoV-2 par le vaccin est une hypothèse à prendre en compte et à évaluer (2).

Effets indésirables locaux et systémiques très fréquents. Dans l'essai du vaccin tozinaméran chez environ 40 000 personnes, les événements indésirables rapportés ont été surtout : des réactions au site d'injection chez environ 75 % des personnes vaccinées (douleurs, rougeurs, gonflements) après chaque injection, versus 12 % dans le groupe placebo ; et des réactions systémiques (notamment fièvres parfois supérieures à 39 °C, fatigues, maux de tête, frissons, douleurs musculaires) chez environ 65 % des personnes vaccinées après chaque injection, versus environ 40 % dans le groupe placebo. La durée médiane des réactions

systémiques a été de 1 jour. Les réactions systémiques ont été parfois intenses, au point de contraindre les personnes à limiter fortement leurs activités quotidiennes. Environ 20 % des personnes ont pris un médicament contre la fièvre et les douleurs après la première injection du vaccin, versus environ 40 % après la seconde injection du vaccin, versus environ 10 % des personnes après 1 injection de placebo (3,4).

Les autres événements indésirables plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo ont été des lymphadénopathies (chez 64 personnes versus 6 dans le groupe placebo) et des paralysies faciales (4 personnes versus aucune) (3).

Les personnes âgées n'ont pas subi plus d'effets indésirables que les autres (3).

L'utilisation du vaccin tozinaméran dans des campagnes de vaccination a déjà commencé dans certains pays dont le Royaume-Uni, et quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés (9).

En pratique, beaucoup d'incertitudes, comme avec tout nouveau médicament. Quelques éléments issus du principal essai clinique ayant évalué le vaccin covid-19 tozinaméran sont des repères utiles pour aider les premières personnes visées par la vaccination, dans l'attente d'une analyse approfondie :

- L'essai principal a inclus environ 40 000 personnes âgées de 16 ans et plus. Parmi les personnes incluses, environ 20 % avaient plus de 65 ans, et 46 % avaient un voire plusieurs facteurs de risque de covid-19 grave autre que l'âge.
- Cet essai montre une efficacité élevée de ce vaccin pour prévenir à court terme la maladie covid-19, avec une durée de cette protection non connue.
- Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité chez les personnes âgées de 75 ans et plus (moins de 2 000 personnes), mais en tenant compte de l'ensemble des données de l'essai, une certaine efficacité d'ampleur inconnue est vraisemblable.
- Les effets indésirables connus du vaccin sont surtout des réactions locales et systémiques très fréquentes, parfois intenses, et de rares réactions anaphylactiques. Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier, 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 particulier chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Ces explications sont à fournir à tous, en prenant le temps nécessaire, y compris avec les personnes qui auront des difficultés à les percevoir et à les comprendre. Il est utile de donner aux personnes concernées le temps de la réflexion avant qu'elles ne prennent une décision, dans un sens ou dans un autre.

©Prescrire 23 décembre 2020

Sources :

1. HAS "Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner" 27 novembre 2020 : 58 pages.
2. HAS "Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le Sars-Cov-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux" 25 novembre 2020 : 134 pages.
3. US FDA "Vaccines and related biological products advisory committee meeting. Briefing document : Pfizer-BioNTech covid-19 vaccine" 10 décembre 2020 : 53 pages.

4. Polack FP et coll. "Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine" N Engl J Med 2020 : 13 pages (+ Annexes : 12 pages ; + Protocole : 376 pages). Site www.nejm.org consulté le 11 décembre 2020.
5. Prescrire Rédaction "Vaccin grippal quadrivalent à 60 microg par souche (Efluelda°) chez les personnes âgées d'au moins 65 ans. Pas de progrès décisif par rapport au vaccin grippal "classique" à 15 microg par souche" Rev Prescrire 2021 (version numérique).
6. Garvey LH, Nasser S "Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit ?" Br J Anaesth 2020. https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.020
7. Verhoef JJF et Anchordoquy TJ "Questionning the use of PEGylation for drug delivery" Drug Deliv Transl Res 2013 ; 3 (6) : 499-503.
8. Prescrire Rédaction "Maladie auto-immune d'origine médicamenteuse" Rev Prescrire 2017 ; 37 (403) : 346-353.
9. Medicine and healthcare products regulator agency "Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following covid-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine" 9 décembre 2020 : 3 pages. Site www.gov.uk consulté le 11 décembre 2020.

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