



LES VACCINS « EFFICACES A 95% » DE PFIZER ET MODERNA : NOUS AVONS BESOIN DE PLUS DE DETAILS ET DE DONNEES

Par le Collectif Reinfocovid

D'après l'article scientifique de Peter Doshi, rédacteur en chef adjoint au British Medical Journal (BMJ) [1]

Les données scientifiques récemment mises à disposition par les laboratoires Pfizer et Moderna engendrent de nouvelles préoccupations concernant la fiabilité et la signification des résultats d'efficacité rapportés :

- Si on prend en compte les cas de personnes qui ont présenté des signes de maladie Covid-19 non confirmés par test PCR, **l'efficacité du vaccin contre les symptômes du covid-19 serait en réalité située entre 19% et 29%, bien en dessous du seuil d'efficacité de 50%** fixé par les régulateurs.
- **371 personnes ont été exclues de l'analyse Pfizer**, pour des « écarts importants au protocole » sans que ceux-ci ne soient précisés. **80% des exclus provenait du groupe vaccin**. Quelles sont donc ces causes d'exclusion non homogènes dans les 2 groupes ?
- Le taux bien plus élevé d'utilisation de médicaments contre la fièvre et la douleur dans le groupe vaccin sous-entend une levée non officielle de l'insu, et donc du double aveugle.
- Les protocoles expérimentaux décrits dans les articles du New England Medical Journal [2, 3] font d'ailleurs mention d'un **test en** « observed-blinded », c'est-à-dire non pas en double aveugle (double-blinded), mais en **simple aveugle**.



- **On ne connaît pas l'efficacité ni l'innocuité du vaccin chez les personnes ayant déjà été atteintes de la Covid.**
- **Les données brutes** des essais ne sont pas accessibles et **ne seront rendues disponibles que** 24 mois après la fin des études, soit **vers le milieu ou la fin de l'année 2022.**

REFERENCES

[1] <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>

[2] <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577?articleTools=true>

[3] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

TRADUCTION DE L'ARTICLE DE PETER DOSHI

Peter Doshi : Les vaccins "efficaces à 95%" de Pfizer et Moderna - nous avons besoin de plus de détails et de données brutes

4 janvier 2021

Il y a cinq semaines, lorsque j'ai soulevé des questions sur les résultats des essais du vaccin covid-19 de Pfizer et de Moderna, tout ce qui était du domaine public était les protocoles d'étude et quelques communiqués de presse. Aujourd'hui, deux publications dans des revues et environ 400 pages de données de synthèse sont disponibles sous la forme de multiples rapports présentés par et à la FDA avant que l'agence n'autorise en urgence le vaccin à ARNm de chaque firme. Si certains des détails supplémentaires sont rassurants, d'autres ne le sont pas. J'expose ici les nouvelles préoccupations concernant la fiabilité et la signification des résultats d'efficacité rapportés.

"Présomption de covid-19"

Toute l'attention s'est concentrée sur les résultats spectaculaires en termes d'efficacité : Pfizer a rapporté 170 cas de covid-19 confirmés par PCR, avec une répartition de 8 dans le groupe vacciné et 162 dans le groupe placebo. Mais ces chiffres ont été éclipsés par une catégorie de maladie appelée "suspect de covid-19", c'est-à-dire les cas de covid-19 symptomatiques qui n'ont pas été confirmés par PCR. Selon le rapport de la FDA sur le



vaccin de Pfizer [4] il y a eu " Sur un total de **3410 cas de COVID-19 suspects** mais non confirmés dans l'ensemble de la population étudiée, **1594 sont survenus dans le groupe vacciné contre 1816 dans le groupe placebo**".

Avec 20 fois plus de cas suspects que de cas confirmés, cette catégorie de maladie ne peut être ignorée simplement parce qu'il n'y a pas eu de résultat positif au test PCR. En effet, il est d'autant plus urgent de la comprendre. Une estimation approximative de l'efficacité du vaccin contre les symptômes du covid-19, avec ou sans résultat positif au test PCR, serait une réduction du risque relatif de 19% (voir note de bas de page) - bien en dessous du seuil d'efficacité de 50% pour l'autorisation, seuil fixé par les régulateurs. Même après avoir éliminé les cas survenant dans les 7 jours suivant la vaccination (409 sur le vaccin de Pfizer contre 287 sur le placebo), qui devraient inclure la majorité des symptômes dus à la réactogénicité à court terme du vaccin, l'efficacité du vaccin reste faible : 29% (voir note de bas de page).

Si un grand nombre ou la plupart de ces cas suspects concernaient des personnes ayant obtenu un résultat faussement négatif au test PCR, l'efficacité du vaccin s'en trouverait considérablement réduite. Mais si l'on considère que les maladies de type grippal ont toujours eu une myriade de causes - rhinovirus, virus de la grippe, autres coronavirus, adénovirus, virus respiratoire syncytial, etc. - certains ou plusieurs des cas suspects de covid-19 peuvent être dus à un agent causal différent.

Mais pourquoi l'étiologie devrait-elle être importante ? Si les cas de "suspect de covid-19" présentent essentiellement le même tableau clinique que le covid-19 confirmé, alors "suspect de covid-19 + covid-19 confirmé" peut être un critère d'évaluation plus significatif sur le plan clinique que le "covid-19 confirmé" seul.

Cependant, si le covid-19 confirmé est en moyenne plus grave que le suspect de covid-19, nous devons toujours garder à l'esprit qu'en fin de compte, ce n'est pas la gravité clinique moyenne qui importe, mais l'incidence de la maladie grave qui affecte les admissions à l'hôpital. **Avec 20 fois plus de cas suspects de covid-19 que de cas confirmés de covid-19, et des essais non conçus pour évaluer si les vaccins peuvent interrompre la transmission virale**, une analyse de la maladie grave indépendamment de l'agent étiologique - à savoir les taux d'hospitalisation, les cas en soins intensifs et les décès parmi les participants aux essais - semble justifiée et constitue la seule façon d'évaluer la capacité réelle des vaccins à faire reculer la pandémie.

Il existe un besoin évident de données pour répondre à ces questions, mais le rapport de 92 pages de Pfizer ne mentionne pas les 3410 cas "suspects de covid-19". Pas plus que sa publication dans le New England Journal of Medicine. Aucun des rapports sur le vaccin de Moderna non plus. La seule source qui semble l'avoir signalé est l'examen du vaccin de Pfizer par la FDA.

Les 371 personnes exclues de l'analyse de l'efficacité du vaccin de Pfizer



Une autre raison pour laquelle nous avons besoin de plus de données est l'analyse d'un détail inexpliqué trouvé dans un tableau de l'examen de la FDA sur le vaccin de Pfizer : **371 personnes exclues de l'analyse d'efficacité pour "des écarts importants par rapport au protocole au plus tard 7 jours après la deuxième dose"**. Ce qui est inquiétant, c'est le déséquilibre entre les groupes randomisés dans le nombre de ces individus exclus : **311 dans le groupe du vaccin contre 60 dans le groupe placebo**. (En revanche, dans l'essai de Moderna, seuls 36 participants ont été exclus de l'analyse d'efficacité pour "déviation majeure du protocole" : 12 du groupe vaccin contre 24 du groupe placebo).

Quelles étaient ces déviations de protocole dans l'étude de Pfizer, et pourquoi y avait-il cinq fois plus de participants exclus dans le groupe du vaccin ? Le rapport de la FDA ne le dit pas, et ces exclusions sont difficiles à repérer dans le rapport de Pfizer et dans la publication du journal.

Médicaments contre la fièvre et la douleur, levée de l'aveugle et comités de sélection des événements primaires

Le mois dernier, j'ai exprimé mon inquiétude quant au rôle de confusion potentielle découlant de l'utilisation des médicaments contre la douleur et la fièvre pour traiter les symptômes. J'ai avancé que ces médicaments pouvaient masquer les symptômes, ce qui conduirait à une sous-détection des cas de covid-19, peut-être en plus grand nombre chez les personnes ayant reçu le vaccin dans le but de prévenir ou de traiter les effets indésirables. Cependant, il semble que le potentiel de confusion des résultats était assez limité : bien que les résultats indiquent que ces médicaments ont été pris environ 3 à 4 fois plus souvent chez les personnes ayant reçu le vaccin que chez celles ayant reçu le placebo (du moins pour le vaccin de Pfizer - Moderna n'a pas fait état de résultats aussi clairs), leur utilisation était vraisemblablement concentrée dans la première semaine suivant l'utilisation du vaccin, prise pour soulager les effets indésirables locaux et systémiques post-injection. Mais les courbes d'incidence cumulée suggèrent un taux assez constant de cas confirmés de covid-19 dans le temps, avec des dates d'apparition des symptômes s'étendant bien au-delà d'une semaine après l'administration du vaccin.

Cela dit, **le taux plus élevé d'utilisation de médicaments dans le groupe des vaccins fournit une raison supplémentaire de s'inquiéter de la levée non officielle de l'insu**. Compte tenu de la réactogénicité des vaccins, il est difficile d'imaginer que les participants et les chercheurs ne puissent pas deviner avec certitude dans quel groupe ils se trouvaient. Le principal critère d'évaluation des essais est relativement subjectif, ce qui fait de la levée de l'insu une préoccupation importante. **Pourtant, ni la FDA ni les sociétés ne semblent avoir formellement sondé la fiabilité de la procédure en double aveugle et ses effets sur les résultats déclarés.**

Nous n'en savons pas non plus assez sur les processus des comités de jugement des événements primaires qui ont compté les cas de covid-19. Ont-ils reçu des informations sur



les anticorps et sur les symptômes des patients au cours de la première semaine suivant la vaccination ? Quels critères utilisaient-ils et pourquoi, dans le cas d'un événement primaire consistant en un résultat rapporté par le patient (symptômes du covid-19) et un résultat de test PCR, un tel comité était-il même nécessaire ? Il est également important de comprendre qui faisait partie de ces comités. Alors que Moderna a nommé son comité de sélection de quatre membres - tous des médecins affiliés à l'université - le protocole de Pfizer indique que trois employés de Pfizer ont fait le travail. Oui, des membres du personnel de Pfizer.

L'efficacité du vaccin chez les personnes déjà atteintes de Covid?

Les personnes ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 ou un diagnostic antérieur de Covid-19 ont été exclues des essais de Moderna et de Pfizer. Cependant, 1125 (3,0%) et 675 (2,2%) des participants aux essais de Pfizer et de Moderna, respectivement, ont été jugés positifs pour le CoV-2-SARS au départ.

L'innocuité et l'efficacité du vaccin chez ces receveurs n'ont pas reçu beaucoup d'attention, mais comme une part de plus en plus importante de la population de nombreux pays pourrait être "post-Covid", ces données semblent importantes - et ce d'autant plus que le CDC américain recommande de proposer le vaccin "indépendamment des antécédents d'infection symptomatique ou asymptomatique par le CoV-2 du SRAS". Cela fait suite aux conclusions de l'agence, concernant le vaccin de Pfizer, selon lesquelles il avait une efficacité de $\geq 92\%$ et "aucun problème de sécurité spécifique" chez les personnes ayant déjà été infectées par le CoV-2 du SRAS.

D'après mon décompte, Pfizer aurait signalé 8 cas de Covid-19 symptomatique confirmé chez des personnes positives pour le CoV-2-SARS au départ (1 dans le groupe vaccin, 7 dans le groupe placebo, en utilisant les différences entre les tableaux 9 et 10) et Moderna, 1 cas (groupe placebo ; tableau 12).

Mais avec seulement 4 à 31 réinfections environ documentées dans le monde, comment, dans des essais sur des dizaines de milliers de personnes, avec un suivi médian de deux mois, pourrait-il y avoir 9 cas confirmés de covid-19 parmi les personnes infectées par le CoV-2-SARS au départ ? Cela est-il représentatif d'une efficacité significative du vaccin, comme semble l'avoir approuvé le CDC ? Ou pourrait-il s'agir d'autre chose, comme la prévention des symptômes du covid-19, éventuellement par le vaccin ou par l'utilisation de médicaments qui suppriment les symptômes, et qui n'ont rien à voir avec une réinfection ?

Nous avons besoin des données brutes

Pour répondre aux nombreuses questions en suspens concernant ces essais, il faut avoir accès aux données brutes des essais. Mais aucune entreprise ne semble avoir partagé les données avec une tierce partie à ce stade.

Pfizer affirme qu'elle met les données à disposition "sur demande et sous réserve de révision". Cela est loin de rendre les données accessibles au public, mais laisse au moins



la porte ouverte. Le degré d'ouverture n'est pas clair, puisque **le protocole de l'étude indique que Pfizer ne commencera à rendre les données disponibles que 24 mois après la fin de l'étude.**

La déclaration de Moderna sur le partage des données stipule que les données "peuvent être disponibles sur demande une fois l'essai terminé". Cela signifie que **les données seront disponibles vers le milieu ou la fin de l'année 2022**, puisque le suivi est prévu pour deux ans.

Il en va de même pour le vaccin Oxford/AstraZeneca qui a promis des données au niveau du patient "lorsque l'essai sera terminé". Et l'entrée de ClinicalTrials.gov pour le vaccin russe Sputnik V indique qu'il n'est pas prévu de partager les données individuelles des participants.

L'Agence européenne des médicaments et l'agence de Santé du Canada peuvent toutefois partager les données relatives à tout vaccin autorisé bien avant. L'EMA s'est déjà engagée à publier les données soumises par Pfizer sur son site web "en temps utile", tout comme l'agence de Santé du Canada.

[4] Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. FDA Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement>

)