

Ce texte est la traduction et l'adaptation résumée d'un article scientifique récent (voir les références en fin de document). Il a pour but de préciser et d'expliquer les différents termes qui sont habituellement utilisés dans les publications scientifiques et médiatiques lorsqu'il est question de l'efficacité d'un traitement préventif (ici les vaccins contre la COVID-19). Quelques éléments de réflexion sont également mis en évidence.

Dr. vétérinaire Jean DE GRAVE

LES ESSAIS CLINIQUES

Répartition des participants

Les groupes (vaccinés/pas vaccinés)

Tous les personnes susceptibles de participer aux essais ont été préalablement examinées et seuls les individus sains ont été retenus. Elles ont été réparties au hasard en deux groupes d'importance égale et ont tous les participants ont reçu deux injections séparées par un espace de temps variable suivant le fabricant du vaccin utilisé.

Groupes	Infectés	Pas infectés	Totaux
Vaccinés	a	b	a + b
Pas vaccinés	c	d	c + d

Les participants du premier groupe (les vaccinés) ont reçu deux injections contenant du vaccin tandis que les participants du deuxième groupe ont reçu deux injections de solvant ne contenant pas de vaccin (les non vaccinés).

Essai en « double aveugle » ou « observer blinded » ?

Dans un essai randomisé en double aveugle ni les participants ni les exécutants (vaccinateurs, médecins) ne savent quel participant a effectivement (ou non) reçu du vaccin. Cette procédure vise à exclure deux sortes de biais qui pourraient venir fausser les résultats : celui du hasard et l'effet placebo. **Ce sont les conditions expérimentales minimales exigées par toutes les autorités officielles de Santé Publique avant le mise sur le marché de n'importe quel médicament.**

Pour les deux vaccins testés, **les essais ont été effectués « observer blinded »** ce qui signifie que vaccinateurs et vaccinés savaient qui recevait ou non le vaccin. Seuls des observateurs extérieurs à l'essai n'étaient pas informés. On ne peut donc exclure que des biais causés, entre autres, par le hasard ou l'effet placebo aient influencé les résultats des essais.

Les résultats

A l'issue des essais, les participants chez lesquels un ou plusieurs symptômes de COVID-19 ont été constatés ont été répartis dans la colonne **Infection** et comptabilisées, soit dans le total **a** si elles avaient été vaccinées, soit dans le total **c** si elles faisaient partie du groupe des non vaccinés.

De même, les personnes chez lesquelles aucun signe de COVID-19 n'a été constaté ont été réparties de la même façon dans la colonne **Pas d'infection**.

Le nombre total de participants à un groupe est représenté par le total **a + b** pour le groupe vacciné et par **c + d** pour le groupe non vacciné.

Tableau relatif à l'infection par le SRAS-CoV-2 dans l'essai clinique du vaccin Pfizer/BioNTech.

Groupes	Infectés	Pas infectés	Totaux
Vaccinés	8	21.712	21.720
Pas vaccinés	162	21.564	21.726

Tableau relatif à l'infection par le SRAS-CoV-2 dans l'essai clinique du vaccin Moderna

Groupes	Infectés	Pas infectés	Totaux
Vaccinés	11	15.199	15.210
Pas vaccinés	185	15.025	15.210

Quelques définitions

Le taux d'événement est la probabilité qu'un événement particulier, par exemple une infection par le SARS-COV2, survienne dans un groupe déterminé à un moment donné (ou au cours d'une période de durée déterminée).

Ce taux mesure le **risque absolu** qu'encourt chaque individu par rapport à l'ensemble du groupe.

Exemple : Entre le 1^{er} et le 15 juillet 2021, la probabilité qu'un habitant de la province du Luxembourg contracte la COVID-19 sera de x, xx %.

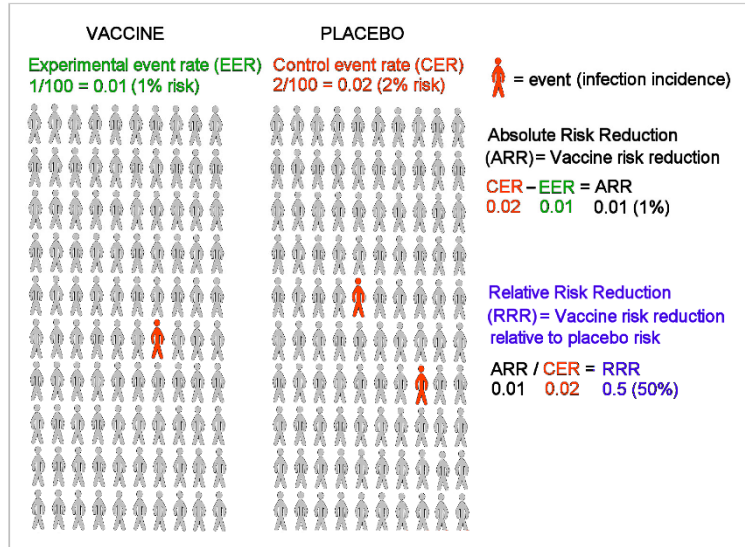
Le taux d'événement expérimental (*Experimental Event Rate* ou EER) est le taux d'événement calculé sur tous les participants d'un **groupe expérimental**. Dans le présent contexte, il s'agit du groupe des participants vaccinés c'est-à-dire ceux qui ont effectivement reçu deux injections contenant le vaccin expérimental.

Cette probabilité est obtenue en calculant le rapport entre le nombre (a) d'individus du groupe qui ont été infectés malgré la vaccination et le nombre total de participants du groupe (a + b).

$$\text{Taux d'événement expérimental} = \frac{a}{(a + b)}$$

Exemple : Si $a = 1$ et $a + b = 100$, la probabilité que des membres d'un groupe d'individus vaccinés s'infectent est de 1%.

Exemple :



Le taux d'événement de contrôle (*Control Event Rate* ou CER) est le taux d'événement calculé sur les participants du **groupe non vacciné** qui se sont infectés au cours de l'essai.

Cette probabilité est obtenue en calculant le rapport entre le nombre de sujets infectés (c) du groupe et le nombre total de participants du groupe (c + d).

$$\text{Taux d'événement de contrôle} = \frac{c}{(c + d)}$$

Exemple : Si c = 2 et c + d = 100, la probabilité que des membres d'un groupe d'individus non vaccinés s'infectent est de 2%.

Le risque relatif (RR)

Le risque relatif est la proportion qui, à l'issue de l'essai, est constatée entre le taux d'événement du groupe expérimental et le taux d'événement du groupe de contrôle.

Il est donc calculé en divisant le taux d'événement expérimental par le taux d'événement de contrôle.

$$\text{Risque Relatif (RR)} = \frac{\text{Taux d'événement expérimental}}{\text{Taux d'événement de contrôle}}$$

et, en substituant les définitions :

$$RR = \frac{\frac{a}{(a + b)}}{\frac{c}{(c + d)}}$$

Dans l'exemple ci-dessus, le risque relatif est de :

$$RR = \frac{\frac{1}{\frac{100}{2}}}{\frac{1}{100}} = 0,50 \text{ soit } 50\%$$

L'interprétation du risque relatif

1. Le risque relatif est < 1 ; par exemple : 50/100. Le taux d'événement expérimental (EER) est inférieur au le taux d'événement de contrôle (CER).

Cela signifie que l'on a observé moins de cas d'infection dans le groupe expérimental que dans la population non vaccinée (le groupe témoin). Puisque les deux groupes sont identiques à tous points de vue (hormis la vaccination), le risque absolu d'infection dans la population vaccinée a été réduit grâce à la vaccination par rapport au risque absolu du groupe témoin.

2. Le risque relatif = 1
Signifie que le taux d'événement expérimental (EER) et le taux d'événement de contrôle (CER) sont égaux. Le vaccin ne modifie pas la probabilité de survenance d'infections dans la population vaccinée par rapport à celle observée dans la population qui ne l'est pas. Il n'a donc aucun effet.
3. Le risque relatif est > 1 lorsque le EER est supérieur au CER
Le risque d'infection dans la population vaccinée est accru.

La réduction du risque relatif (RRR)

La réduction du risque relatif (RRR) aussi appelée **efficacité vaccinale** (EV) est la différence entre le taux d'efficacité totale et le risque relatif RR du groupe vacciné.

$$RRR = 1 - RR$$

Pour indiquer l'efficacité d'un vaccin, ce sont, dans la majorité des cas, uniquement les taux de diminution du risque relatif qui sont mentionnés dans les publications scientifiques et, par conséquent, repris par les médias.

LES RÉSULTATS DES ESSAIS

Les données des essais cliniques publiés pour le vaccin Pfizer/BioNTech BNT162b2 et pour le vaccin Moderna mRNA-1273 (voir les références plus loin) ont été réparties d'après le schéma décrit plus haut.

Tableau relatif à l'infection par le SRAS-CoV-2 dans l'essai clinique du vaccin Pfizer/BioNTech.

Groupes	Infectés	Pas infectés	Totaux
Vaccinés	8	21.712	21.720
Pas vaccinés	162	21.564	21.726

Taux d'événement expérimental : $8/21.720 = 0.03683 \%$

Taux d'événement de contrôle : $162/21726 = 0.74565 \%$

Risque relatif : $RR = \frac{0.03683}{0.74565} = \frac{4.9393}{100}$ arrondi à 4.94 %.

Efficacité vaccinale = 100% - 4,94% = 95,06%

Tableau relatif à l'infection par le SRAS-CoV-2 dans l'essai clinique du vaccin Moderna

Groupes	Infectés	Pas infectés	Totaux
Vaccinés	11	15.199	15.210
Pas vaccinés	185	15.025	15.210

Taux d'événement expérimental : $11/15.210 = 0.07232$

Taux d'événement de contrôle : $185/15.210 = 1.2163$

Risque relatif : $RR = \frac{0.07232}{1.2163} = \frac{5.9458}{100}$ arrondi à 5.96%.

Efficacité vaccinale = 100% - 5,96% = 94,04%

Ce sont les chiffres qui sont habituellement publiés dans les médias.

La réduction du risque absolu (RRA)

Comme défini plus haut, le **risque absolu** est la probabilité qu'un événement particulier survienne dans un groupe à un moment donné ou au cours d'une période déterminée.

Par conséquent, si le vaccin testé a une action bénéfique (donc si $EER < CER$), la réduction du risque absolu est les suivant :

$$RRA = \text{Taux d'événement de contrôle (CER)} - \text{Taux d'événement expérimental (EER)}$$

Vaccin Pfizer/BioNTech

$$RRA = 0.74565 \text{ (CER)} - 0.03683 \text{ (EER)} = 0,70882 \%$$

Vaccin Moderna

$$RRA = 1,2163 \text{ (CER)} - 0,07232 \text{ (EER)} = 1,14398 \%$$

Le risque absolu qu'un individu vacciné contracte la COVID-19 est respectivement réduit de 0,71% (vaccin Pfizer) ou de 1,14% (vaccin Moderna) par rapport au risque absolu encouru s'il n'était pas vacciné.

Le nombre à traiter (*Number to treat* ou *NTT*)

Le NTT est le paramètre le plus représentatif de l'efficacité thérapeutique d'un traitement préventif car il donne le nombre d'individus d'une population qui doivent être traités (dans le cas présent, vaccinés) afin que, dans les mêmes conditions de l'essai, la maladie qui fait l'objet du traitement soit évitée chez au moins un individu du groupe traité.

Plus un traitement préventif est efficace, moins il faudra traiter d'individus d'un groupe pour obtenir une réduction significative du risque absolu.

Par conséquent, le nombre d'individus à traiter est inversement proportionnel à la réduction du risque absolu.

$$NTT = \frac{100}{RRA}$$

Exemples

Dans le cas idéal où tous les individus du groupe traité seraient protégés tandis que tous ceux du groupe de contrôle ne le seraient pas :

$$RRA = 100 - 0 = 100 \quad NTT = 100/100 = 1 \quad \text{Chaque individu qui est traité (vacciné) est protégé.}$$

Si seulement 50% des individus du groupe traité sont protégés et que 80 % des individus du groupe contrôle, non vacciné, est infecté :

$$RRA = 80 - 50 = 30 \quad NTT = 100/30 = 3.333 \quad \text{Au moins 4 individus doivent être vaccinés pour qu'un d'entre eux soit protégé.}$$

Vaccin Pfizer/BioNTech BNT162b2

$$\text{NTT} = (1 / 0,70882) \times 100 = \boxed{141 \text{ individus à traiter pour éviter une infection.}}$$

Vaccin Moderna mRNA-1273

$$\text{NTT} = (1 / 1,14398) \times 100 = \boxed{87 \text{ individus à traiter pour éviter une infection.}}$$

CONCLUSION DE L'AUTEUR DE LA PUBLICATION

« [...] Le comité consultatif (VRBPAC) de la Food and Drug Administration américaine n'a pas suivi les directives publiées par la FDA concernant la communication des risques et des avantages au public, et le comité a omis de signaler les mesures de réduction du risque absolu lors de l'autorisation des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 pour une utilisation d'urgence.

De tels exemples de biais dans la communication des résultats induisent en erreur et déforment l'interprétation par le public de l'efficacité du vaccin à ARNm COVID-19 et violent les obligations éthiques et légales du consentement éclairé. [...] »

RÉFÉRENCES**Titre de l'article.**

Outcome Reporting Bias in COVID-19 mRNA Vaccine Clinical Trials (Biais dans la publication des résultats des essais cliniques du vaccin COVID-19 à ARNm)

<https://doi.org/10.3390/medicina57030199>

Auteur: Ronald B. BROWN

School of Public Health and Health Systems, University of Waterloo, Waterloo, ON N2L3G1, Canada

Les essais cliniques analysés par l'auteur de l'article

Essai avec le vaccin Pfizer/BioNTech BNT162b2

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

Essai avec le vaccin Moderna mRNA-1273

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>