

# Comment mesurer l'efficacité vaccinale en vie réelle ?

---

SÉMINAIRE DE DES  
01/04/2022  
LIEM BINH LUONG NGUYEN  
CIC VACCINOLOGIE COCHIN-PASTEUR

# Objectifs

---

Principes généraux sur les vaccins et les essais cliniques

Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle

Comprendre les perspectives de l'analyse du rapport risque/bénéfice

# Objectifs

---

Principes généraux sur les vaccins et les essais cliniques

Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle

Comprendre les perspectives de l'analyse du rapport risque/bénéfice

# La vaccination : un cas à part

---

- 1) Médicament
- 2) Prophylactique
- 3) A longue durée d'action
- 4) Généralement sur une large population

# La vaccination : un cas à part

---

- 1) Médicament → stabilité/cadre réglementaire et méthodologique
- 2) Prophylactique → risque immédiat pour bénéfice (très) probable
- 3) A longue durée d'action → nécessité d'un suivi long
- 4) Généralement sur une large population → modification de l'épidémiologie

# Les étapes du développement clinique

Phase I	Phase II (a et b)	Phase III	Phase IV
N ~ 10	N ~ 100	N ~ 1 000	N > 10 000
1) Sécurité 2) Immunogénicité	1) Immunogénicité 2) Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1 <sup>ere</sup> administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot »	Etudes Post-AMM

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

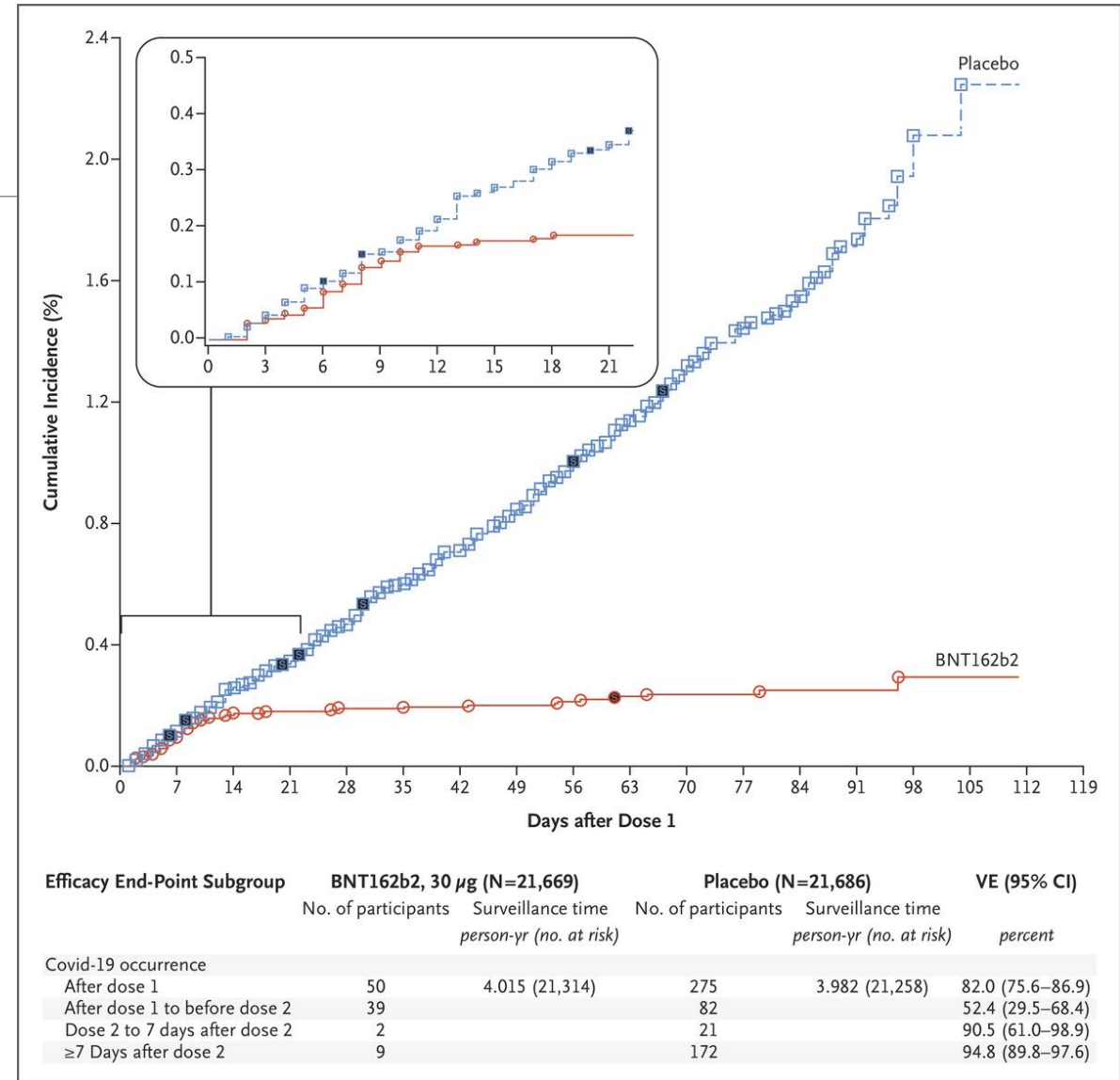
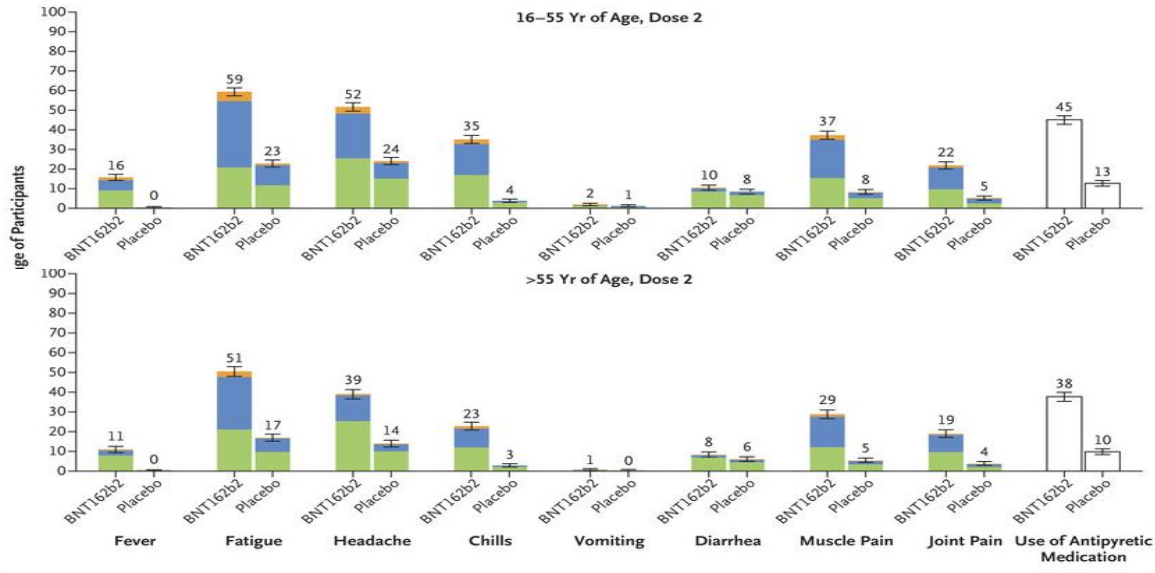
ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 31, 2020

VOL. 383 NO. 27

## Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frenc, Jr., M.D., Laura L. Hammit, M.D., Özlem Türeci, M.D., Haylene Nell, M.D., Axel Schaefer, M.D., Serhat Ünal, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group\*



# Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial

Matti Lehtinen, Jorma Paavonen, Cosette M Wheeler, Unnop Jaisamrarn, Suzanne M Garland, Xavier Castellsagué, S Rachel Skinner, Dan Apter,

Lancet Oncol 2012; 13: 89-99

18 644 participantes de 15 à 25 ans

Deux sous-cohortes : totalité (TVC) et « naïve » (TVC naïve)

≤ 6 partenaires sexuels

Critère de jugement: lésions du col CIN1+

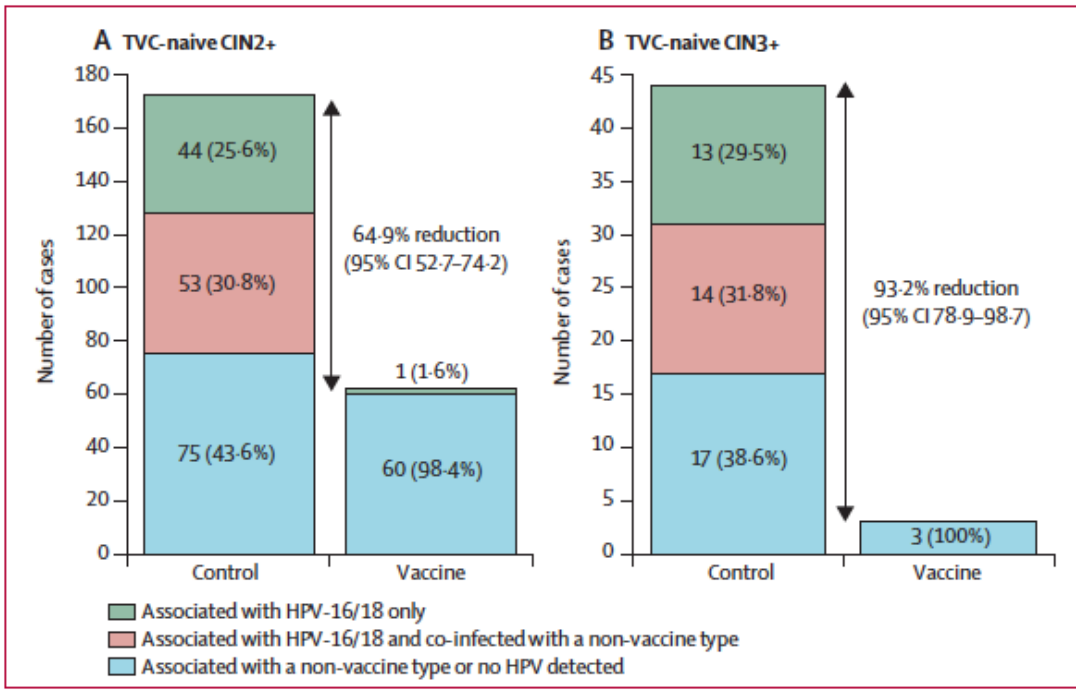


Figure 3: Number of cases of CIN2+ and CIN3+ associated with vaccine and non-vaccine HPV types, in the TVC-naïve

➔ 100 % d'efficacité pour CIN-3 associé au HPV 16/18 dans TVC naïve et 45,7% dans TVC



# Etudes Phase III : Particularités des essais vaccinaux

---

- Nécessité d'effectifs importants car la puissance de l'essai dépend de l'incidence la maladie
- Très peu de placebo (utilisant d'adjuvant ou d'un autre vaccin adjuvanté)
- Critères de jugement immunologique (immunobridging), cliniques ou de substitution (HPV)
- Analyse en Per Protocole et en ITT
  - Participants avec un schéma vaccinal complet
  - Participants naïfs de la maladie

# Objectifs

---

Principes généraux sur les vaccins et les essais cliniques

**Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle**

Comprendre les perspectives de l'analyse du rapport  
risque/bénéfice

# Pourquoi mesurer l'efficacité vaccinale en vie réelle ?

---

De nombreuses questions de recherche en post-AMM :

- Persistance de l'efficacité
- Raffiner la mesure de l'efficacité vaccinale (EV) (formes graves)
- Efficacité en fonction de l'épidémiologie (variants, sous-types, sérotypes)
- Efficacité sur la transmission, immunité de groupe
- Populations particulières : risque de moindre immunogénicité, et de formes graves (âgées, obèses, immunodéprimées)
- Les données de pharmacovigilance

➔ Adapter les schémas vaccinaux

➔ Renforcer la confiance

# Les méthodes d'analyses

---

## ANALYSES DE COHORTES

Cohortes vaccinés vs non-vaccinés

Ajustement sur le temps

→ Comparaison de taux d'incidence (Hazard Ratio)

Hall et al, Lancet, 2021

## ETUDES CAS/TÉMOINS

Evènements : COVID-19

Exposition : vaccination

Ajustement des populations

→ Comparaison de prévalence (Odds Ratio)

Dagan et al, NEJM, 2021

# Les analyses de cohortes

---

## COHORTES VACCINALES

Souvent dans le prolongement des essais cliniques

Données fines, permet des données d'immunogénicité

Effectifs faibles, coûteuses

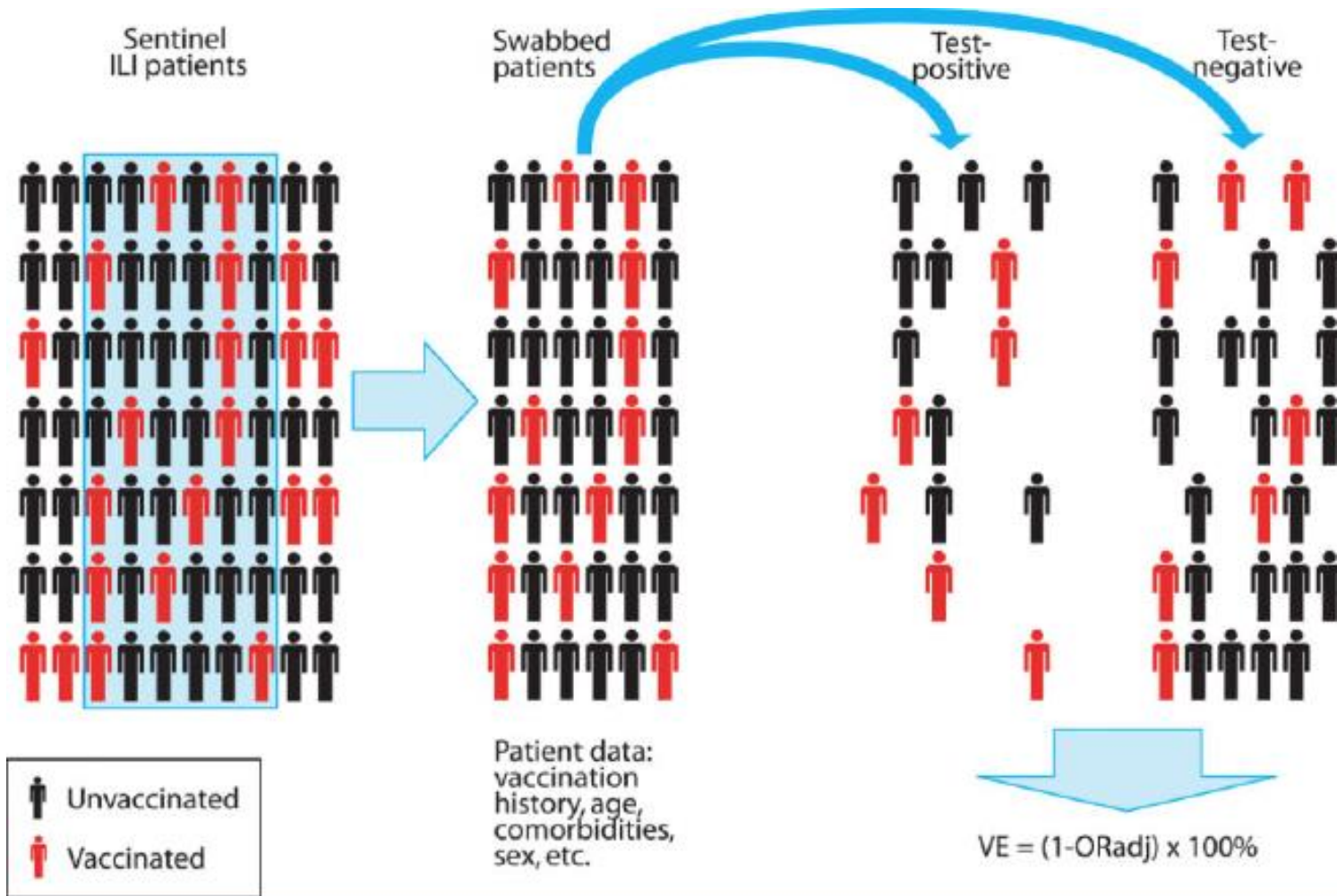
## DONNÉES DE REGISTRES

Données d'agrégées de grandes bases de données (registres, surveillances)

Grand nombre de patients, permet des calculs d'incidence

Peu de données cliniques, risque de biais

# Cas témoins : Test negative design



## Ajustements possibles

- Âge
- Temps
- Comorbidités

## Analyses sensibilités

- Différents critères d'EV
- Critères d'inclusions

ORIGINAL ARTICLE

# Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings

M.G. Thompson, E. Stenehjem, S. Grannis, S.W. Ball, A.L. Naleway, T.C. Ong,  
M.B. DeSilva, K. Natarajan, C.H. Bozio, N. Lewis, K. Dascomb, B.E. Dixon,  
R.J. Birch, S.A. Irving, S. Rao, E. Kharbanda, J. Han, S. Reynolds, K. Goddard,  
N. Grisel, W.F. Fadel, M.E. Levy, J. Ferdinands, B. Fireman, J. Arndorfer,  
N.R. Valvi, E.A. Rowley, P. Patel, O. Zerbo, E.P. Griggs, R.M. Porter, M. Demarco,  
L. Blanton, A. Steffens, Y. Zhuang, N. Olson, M. Barron, P. Shifflett, S.J. Schrag,  
J.R. Verani, A. Fry, M. Gaglani, E. Azziz-Baumgartner, and N.P. Klein

# Rationnel

---

Peu de données sur l'efficacité vaccinale sur les formes graves (hospitalisation, décès)

Peu de données sur les populations à risques (âgées, maladies chroniques)

→ Données analysées du 01/01/2021 au 22/06/2021

Critères d'inclusions : > 50 ans, hospitalisation > 24h, hospitalisées pour tableau compatible avec une COVID-19, prélèvement entre 14j avant et 72 après l'hospitalisation

Données issues de dossiers médicaux informatisés



# Résultats

Characteristic	All Visits	Assay for SARS-CoV-2		Mean Difference†
		Negative	Positive	
	<i>number (percent of all visits)</i>			
<b>Hospitalization</b>				
All hospitalizations	41,552 (100)	37,231 (90)	4321 (10)	-0.13
<b>Covid-19 vaccine</b>				
Unvaccinated	20,406 (49)	16,711 (82)	3695 (18)	0.95
BNT162b2	11,292 (27)	10,932 (97)	360 (3)	
mRNA-1273	9,147 (22)	8,911 (97)	236 (3)	
Ad26.COV2.S	707 (2)	677 (96)	30 (4)	

# Résultats

Characteristic	All Visits	Assay for SARS-CoV-2		Mean Difference†		Cas (PCR +)	Témoins (PCR-)
		Negative	Positive				
	<i>number (percent of all visits)</i>						
<b>Hospitalization</b>							
All hospitalizations	41,552 (100)	37,231 (90)	4321 (10)	-0.13			
<b>Covid-19 vaccine</b>				<b>0.95</b>	Exposés (Vaccinés)		
Unvaccinated	20,406 (49)	16,711 (82)	3695 (18)				
BNT162b2	11,292 (27)	10,932 (97)	360 (3)		Non Exposés (Non vaccinés)		
mRNA-1273	9,147 (22)	8,911 (97)	236 (3)				
Ad26.COV2.S	707 (2)	677 (96)	30 (4)				

# Résultats

Characteristic	All Visits	Assay for SARS-CoV-2		Mean Difference†		Cas (PCR +)	Témoins (PCR-)
		Negative	Positive				
<i>number (percent of all visits)</i>							
<b>Hospitalization</b>							
All hospitalizations	41,552 (100)	37,231 (90)	4321 (10)	-0.13			
<b>Covid-19 vaccine</b>					0.95		
Unvaccinated	20,406 (49)	16,711 (82)	3695 (18)		Exposés (Vaccinés)		
BNT162b2	11,292 (27)	10,932 (97)	360 (3)		Non Exposés (Non vaccinés)	3 695	16 711
mRNA-1273	9,147 (22)	8,911 (97)	236 (3)				
Ad26.COV2.S	707 (2)	677 (96)	30 (4)				

# Résultats

Characteristic	All Visits	Assay for SARS-CoV-2		Mean Difference†		Cas (PCR +)	Témoins (PCR-)
		Negative	Positive				
	<i>number (percent of all visits)</i>						
<b>Hospitalization</b>							
All hospitalizations	41,552 (100)	37,231 (90)	4321 (10)	-0.13			
<b>Covid-19 vaccine</b>					0.95		
Unvaccinated	20,406 (49)	16,711 (82)	3695 (18)		Exposés (Vaccinés)	360	10 932
BNT162b2	11,292 (27)	10,932 (97)	360 (3)		Non Exposés (Non vaccinés)	3 695	16 711
mRNA-1273	9,147 (22)	8,911 (97)	236 (3)				
Ad26.COV2.S	707 (2)	677 (96)	30 (4)				

# Résultats

Characteristic	All Visits	Assay for SARS-CoV-2		Mean Difference†		Cas (PCR +)	Témoins (PCR-)
		Negative	Positive				
	<i>number (percent of all visits)</i>						
<b>Hospitalization</b>							
All hospitalizations	41,552 (100)	37,231 (90)	4321 (10)	-0.13			
<b>Covid-19 vaccine</b>					0.95		
Unvaccinated	20,406 (49)	16,711 (82)	3695 (18)		Exposés (Vaccinés)	360	10 932
BNT162b2	11,292 (27)	10,932 (97)	360 (3)		Non Exposés (Non vaccinés)	3 695	16 711
mRNA-1273	9,147 (22)	8,911 (97)	236 (3)				
Ad26.COV2.S	707 (2)	677 (96)	30 (4)				

OR = 0.15 → VE = 1-OR

# Résultats

---

Subgroup	No. of Patients	Positive for SARS-CoV-2 no. (%)	Vaccine Effectiveness (95% CI) %
Effectiveness against hospitalization			
BNT162b2 vaccine			
Unvaccinated (referent)	20,406	3695 (18.1)	
Partially vaccinated			
Dose 1	1,444	140 (9.7)	33 (18–46)
Dose 2	1,348	57 (4.2)	73 (63–81)
Fully vaccinated — 2 doses	8,500	163 (1.9)	87 (85–90)

# Evaluation de l'efficacité sur la transmission

---

La vaccination peut induire une réponse immunitaire forte permettant d'agir sur la transmission (= immunité de groupe)

Condition nécessaire mais non suffisante pour éliminer une maladie

Enquêtes épidémiologiques	Modélisation
Contact tracing ou analyse de registre	Aggrège les données épidémiologiques mais aussi de science fondamentale
Mesure le nombre d'infection secondaire autour d'un cas (taux d'attaque secondaire)	Mesure du taux de reproduction ( $R$ , $R_0$ )

# Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

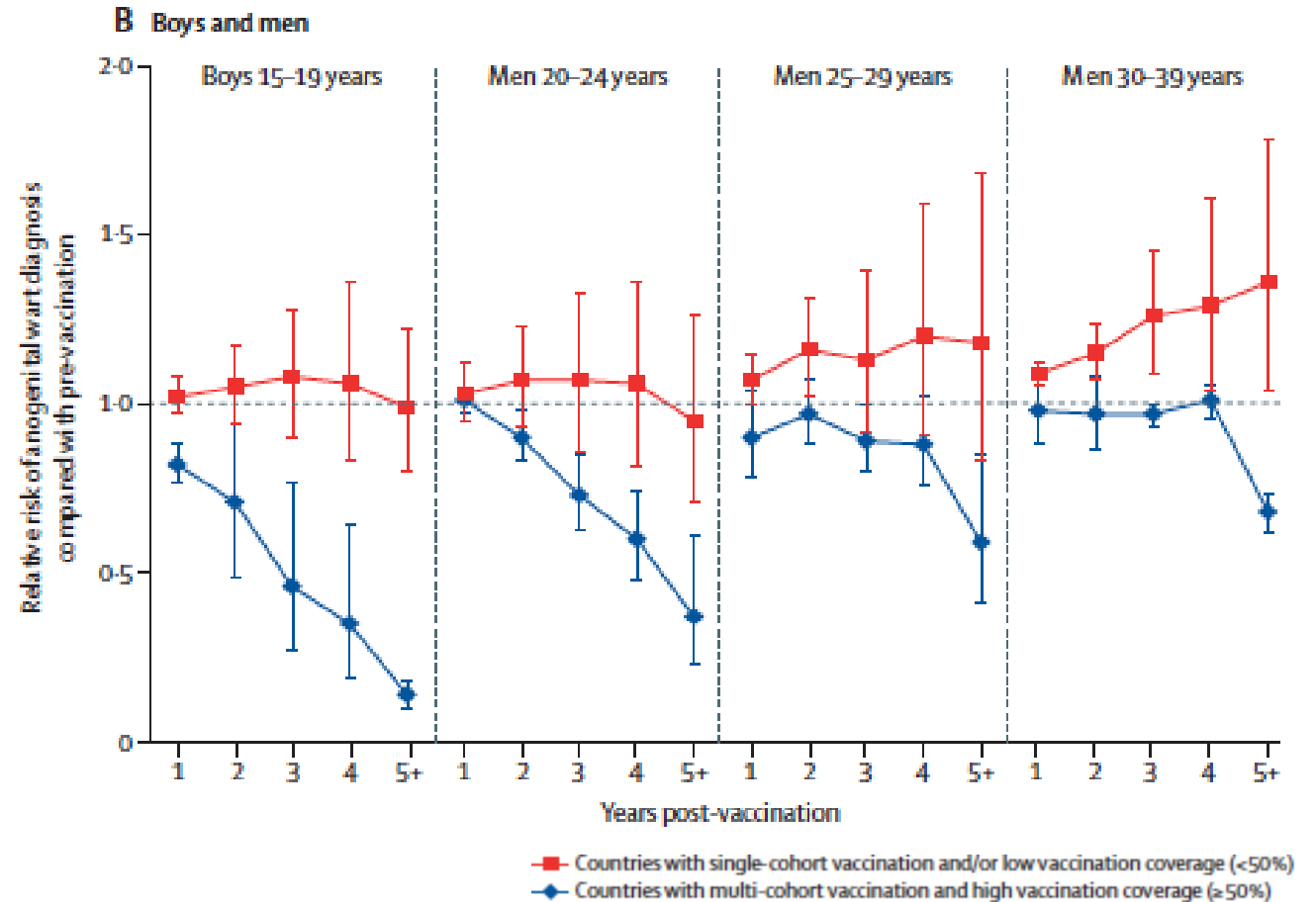
Mélanie Drolet, Élodie Bénard, Norma Pérez, Marc Brisson, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group

Revue systématique et méta-analyse des études en population pré/post

65 articles de 40 études

→ Immunité de groupe

→ Intérêt des schémas de rattrapage





# Utilisation de la modélisation

---

Détermine notamment le taux de reproduction  $R_0$  : Nombre moyen de cas secondaires issus d'un unique infecté dans une population susceptible

Si  $R_0 < 1$  : extinction de l'épidémie

Si  $R_0 = 1$  : état d'équilibre

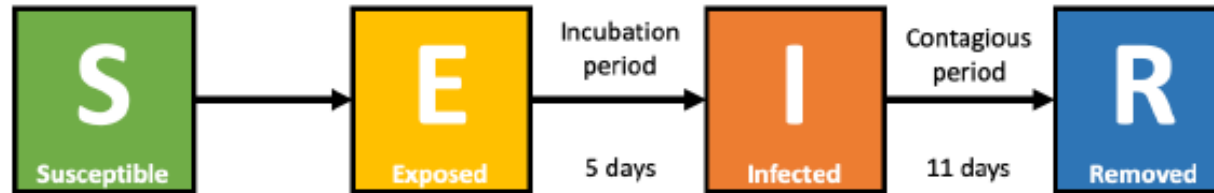
Si  $R_0 > 1$  : comportement épidémique

$R_0$  dépend de la maladie mais aussi de la population susceptible

De pas confondre  $R_0$  et  $R$

# Utilisation de la modélisation

---



# Utilisation de la modélisation

---



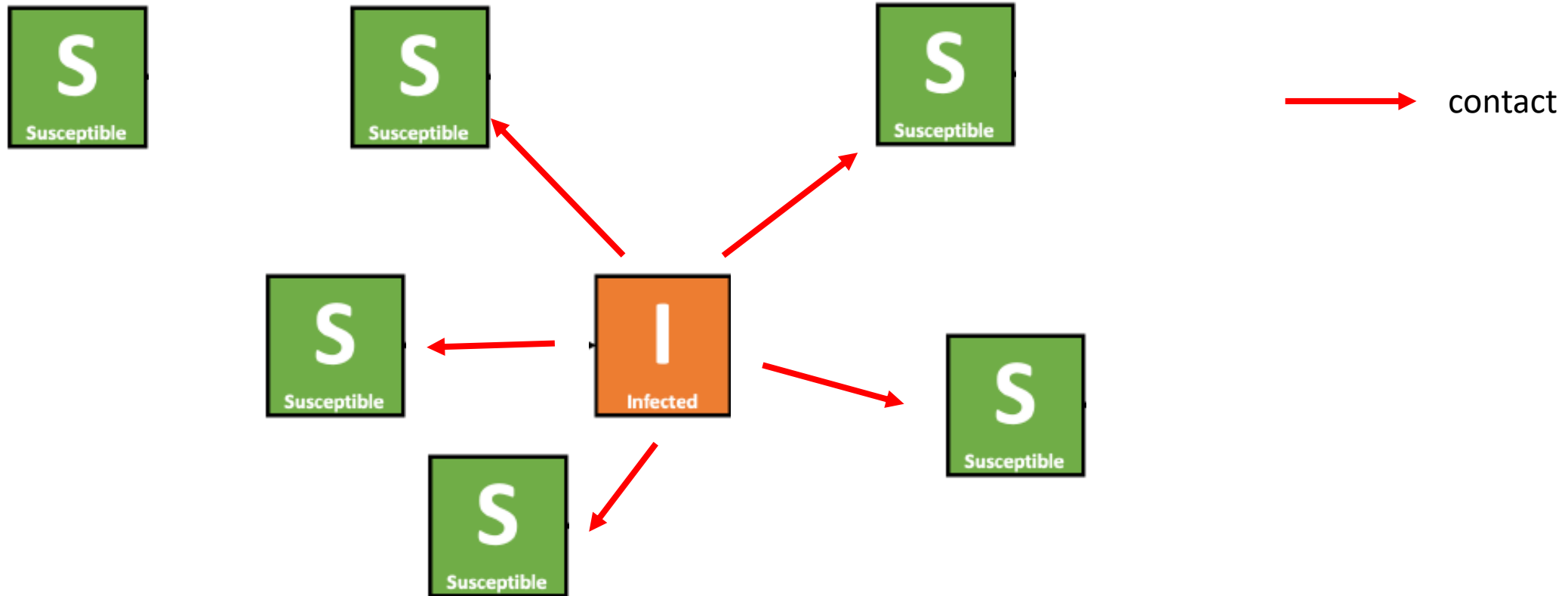
# Utilisation de la modélisation

---



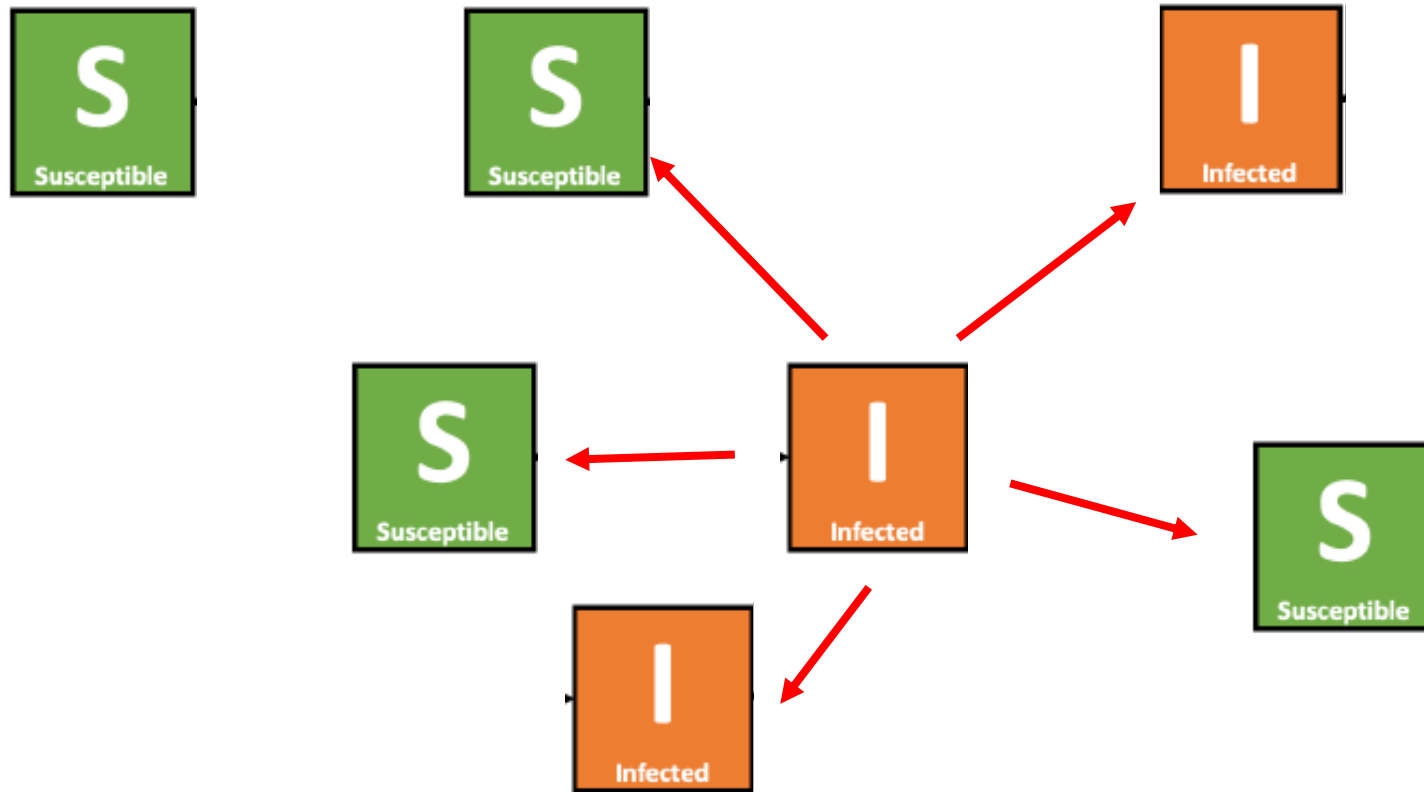
# Utilisation de la modélisation

---

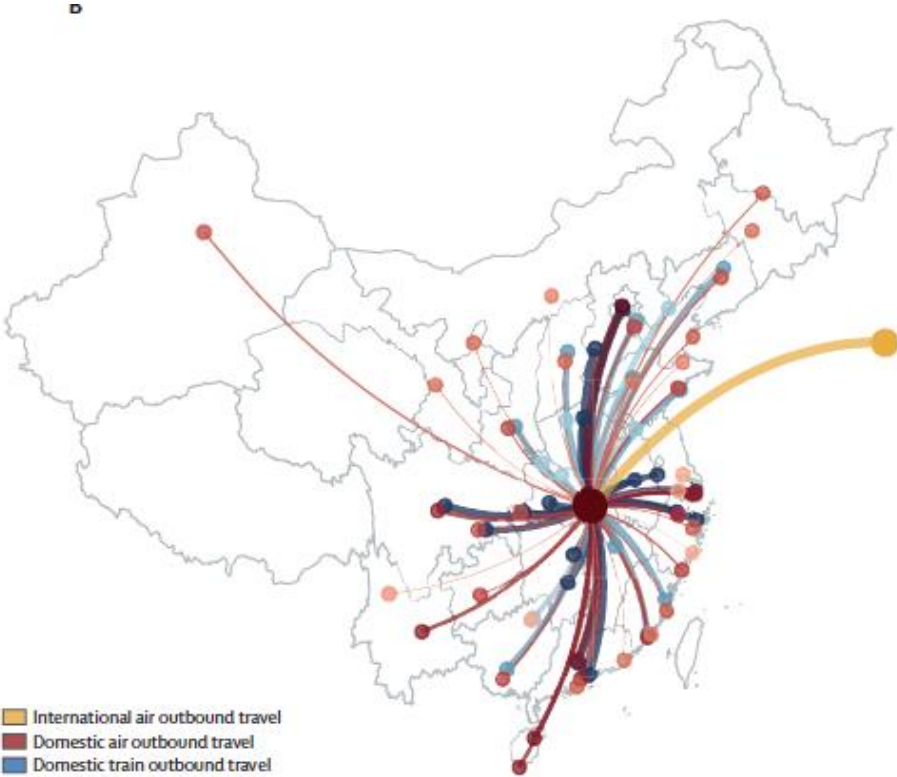
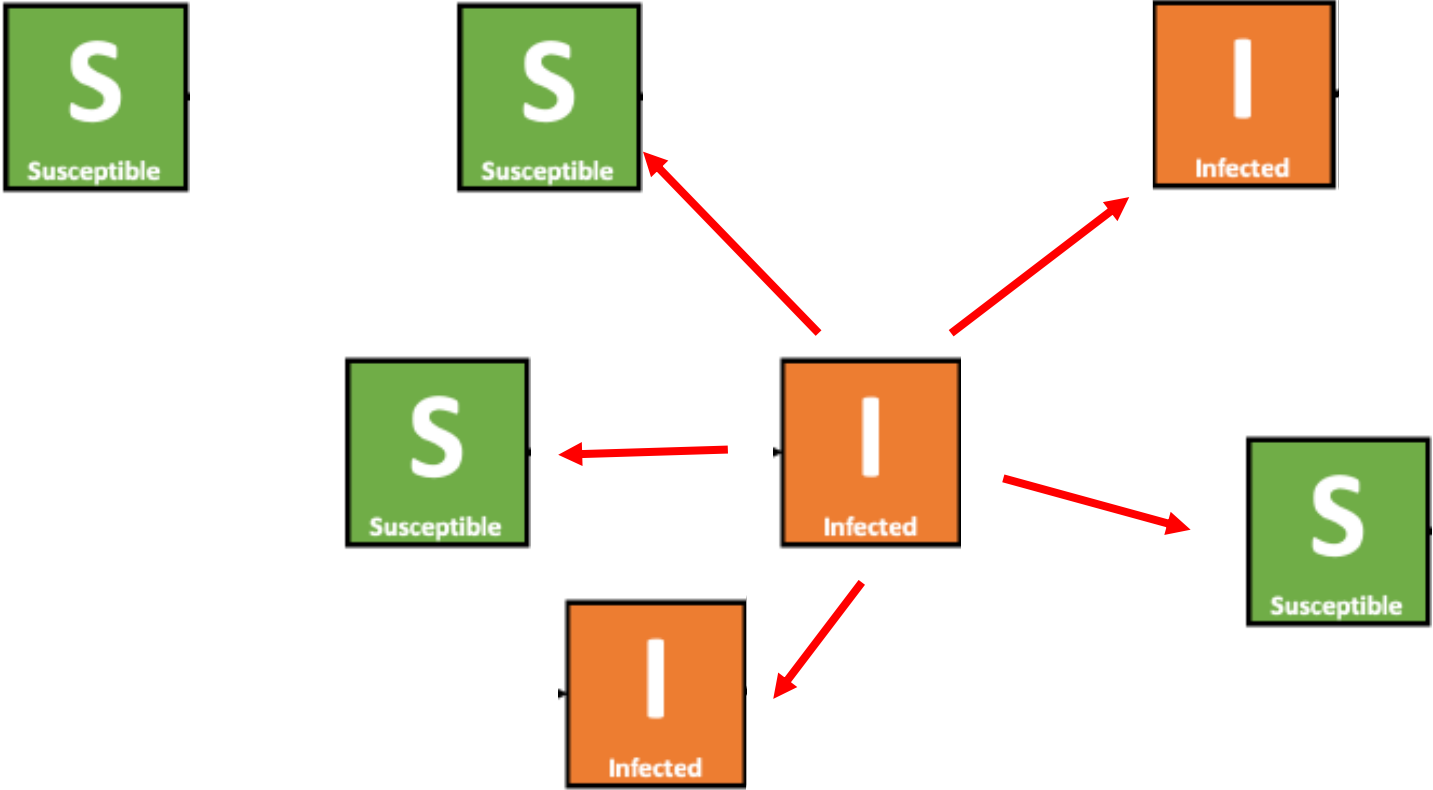


# Utilisation de la modélisation

---



# Utilisation de la modélisation



Wu, Lancet, 2020

# Evaluer les risques de la stratégie vaccinale

---



# Quels effets indésirables individuels

---

Réactions bénignes, fréquentes, et attendues :

- Locales : Nodule douloureux au site d'injection (adjuvants ou conjugués)
- Générales : Fièvre, sensation de malaise, signes d'infection bénigne par la souche vaccinale

Mauvaise pratique de fabrication ou d'administration :

- Vaccin vivant atténué chez une personne immunodéprimée
- Infection consécutive au non-respect des règles d'asepsie

Effets indésirables rares :

- Réactions allergiques graves
- Maladie infectieuse due à la souche vaccinale (vaccins vivants atténués)
- **Evènements graves et inattendus : associations fortuites ou causales ?**

# Risques épidémiologiques

---

Niches épidémiologiques (Pox-virus)

Vieillesse des cas (rougeole, coqueluche)

Changements sérotypiques (vaccination contre le pneumocoque)

Diffusion des souches vaccinales (Souche vaccinale de Polio)

# Évaluer le rapport risque/bénéfice d'une stratégie vaccinale

---

# Estimation du risque une question de perception

« Moins risqué »

« plus risqué »

Volontaire	vs.	Involontaire
Contrôle individuel	vs.	Contrôle collectif/systématique
Omission (dû à l'inaction)	vs.	Commission (dû à une action)
Naturel	vs.	Humain/artificiel
Familier	vs.	Exotique
confiance	vs.	Défiance
Connu	vs.	Inconnu

Adapté de Chen RT. Vaccine 1999 ; 17 : S41-S46

# Impact du contexte socio-culturel sur l'appréciation du rapport risque/bénéfice

---

« On dit doucement, dans l'Europe chrétienne, que **les Anglais sont des fous et des enragés** : des fous parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants, pour les empêcher de l'avoir ; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaîté de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue de prévenir un mal incertain. Les Anglais, de leur côté, disent : « **Les autres Européens sont des lâches et des dénaturés** : ils sont lâches, en ce qu'ils craignent de faire un peu de mal à leurs enfants ; dénaturés, en ce qu'ils les exposent à mourir un jour de la petite vérole »

Voltaire, Lettres Philosophiques, 1734

# Évaluation médico-économique

---

Les ressources sont limitées

Permet d'évaluer les bénéfices additionnels au regard de dépenses supplémentaires : Adoption de nouveaux vaccins et des recommandations du calendrier vaccinal

Compare avec d'autres interventions préventives: Choix de santé publique et aide à la rationalisation des interventions

N'est pas synonyme de restriction comptable des moyens de soins

# En conclusion

---

# Se mettre à jour !

---

Evaluation du rapport risque/bénéfice d'une stratégie vaccinale : jamais établie une fois pour toute

Doit toujours être ajustée en fonction de l'évolution des données

- épidémiologiques
- efficacité
- de pharmacovigilance
- médico-économiques

L'information doit être mise à jour très régulièrement

- Systèmes de surveillance opérationnels
- Mettre en place rapidement des études en recherche clinique



# Communiquer

---

L'efficacité vaccinale recoupe différentes réalités

L'évaluation du rapport risque/bénéfice est compliqué

Importance de la communication

- Etre objectif et factuel
- Les discours engagés et combattants desservent les objectifs de santé publique

# Merci de votre attention

---

ET BIENVENUE CHEZ NOUS!

LIEM.LUONG@APHP.FR