

La recherche en vaccination : du laboratoire aux essais

16/10/2025

LIEM BINH LUONG NGUYEN

Journées inter-DES sur la vaccination

16 octobre 2025

Objectifs

Mesure de l'efficacité vaccinale des essais cliniques

Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle

Conclusion

Objectifs

Mesure de l'efficacité vaccinale des essais cliniques

Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle

Conclusion

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Prophylactique
- En population
- Médicament
- Immuno-modulateur
- Longue durée d'action

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Prophylactique ➔ Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- En population
- Médicament
- Immuno-modulateur
- Longue durée d'action

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Prophylactique → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- En population → Outil de santé publique, modifie l'épidémiologie
- Médicament
- Immuno-modulateur
- Longue durée d'action

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Prophylactique → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- En population → Outil de santé publique, modifie l'épidémiologie
- Médicament → Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur
- Longue durée d'action

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Prophylactique → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- En population → Outil de santé publique, modifie l'épidémiologie
- Médicament → Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur → Dépend du système immunitaire
- Longue durée d'action

Les 5 caractéristiques du vaccin

- Prophylactique → Risque immédiat vs bénéfice (+/-) probable
- En population → Outil de santé publique, modifie l'épidémiologie
- Médicament → Développement clinique et circuit réglementaire
- Immuno-modulateur → Dépend du système immunitaire
- Longue durée d'action → Surveillance à long terme de l'efficacité et les effets secondaires

Les différentes phases cliniques du développement vaccinal

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité Immunogénicité	Immunogénicité Sécurité +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1 ^{re} administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement	Études post-AMM
N = 10-100	N = 100-1 000	N = 10 000	N > 10 000

Phase I : Vérifier l'innocuité

“First to human”, généralement < 100 volontaires

Volontaires sains

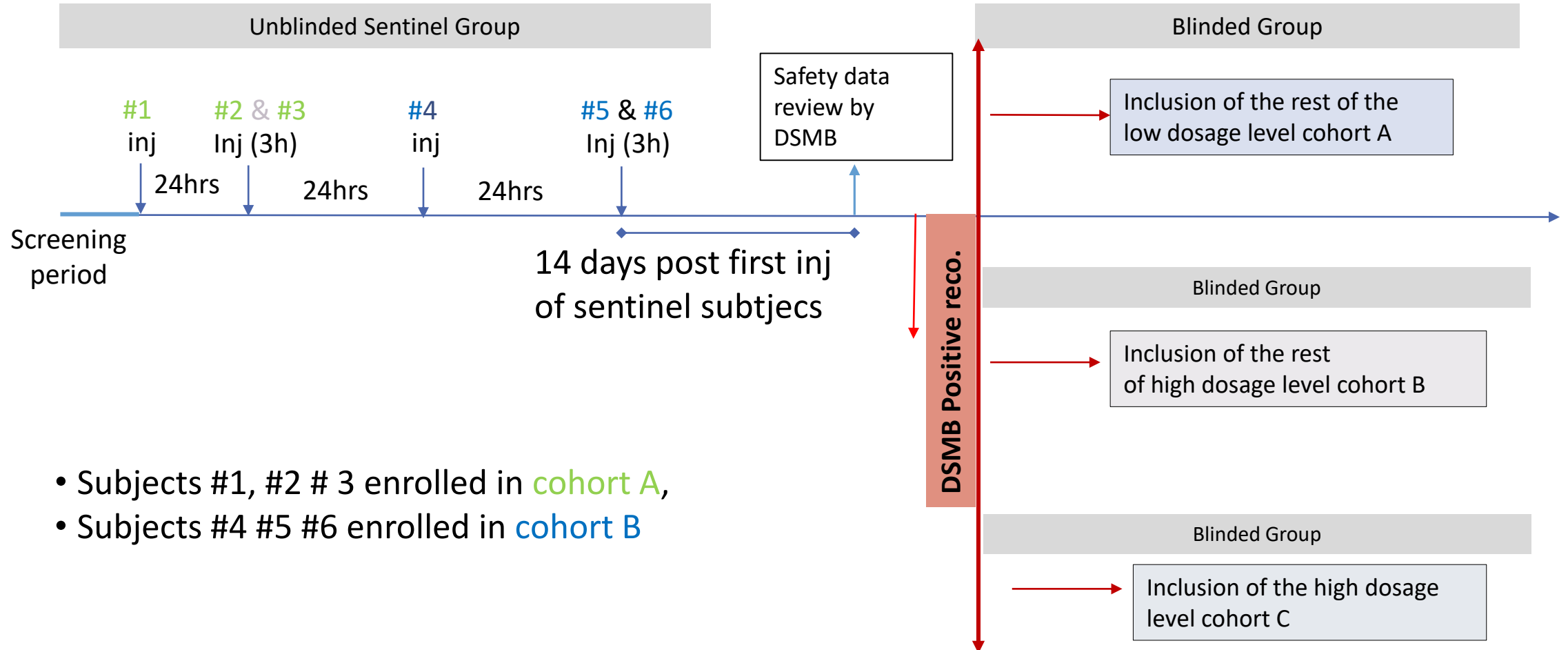
Escalade de doses

Objectif principal : vérifier l'innocuité (safety)

Objectif secondaire : premières mesures
d'immunogénicité

➔ Trouver la bonne dose +/- schéma thérapeutique

Example : COVID-19-10, Study Design



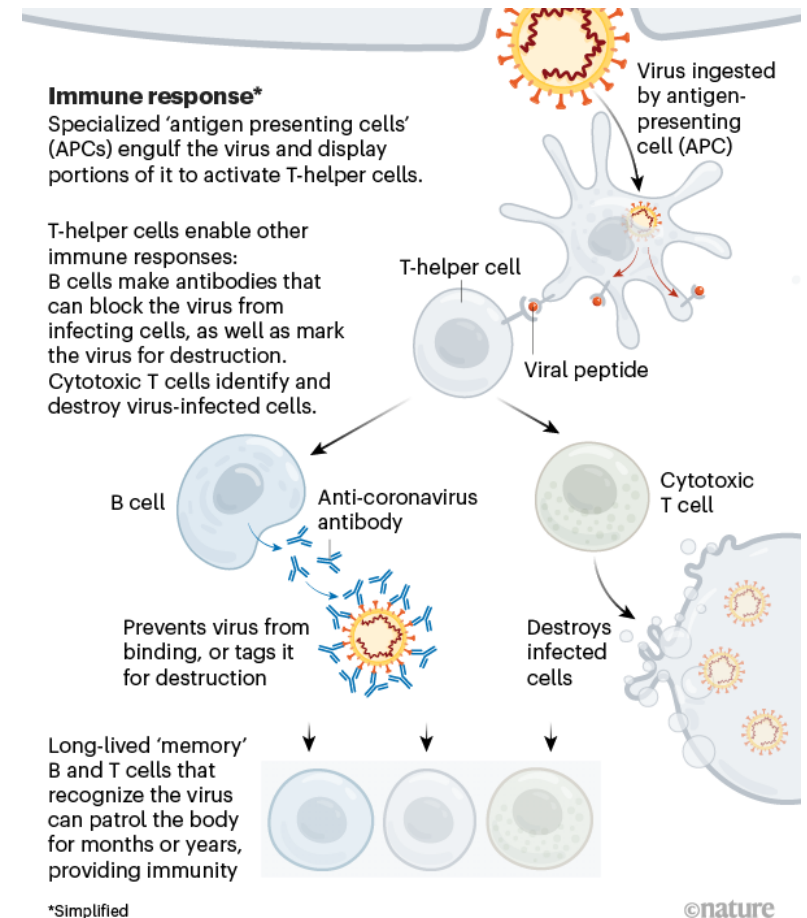
Phase II : Evaluer l'immunogénicité

Exploration plus approfondie de l'immunogénicité

- Nombre de doses (adjuvant?)
- Cinétique des anticorps (GMT), et persistance
- Mémoire immunitaire

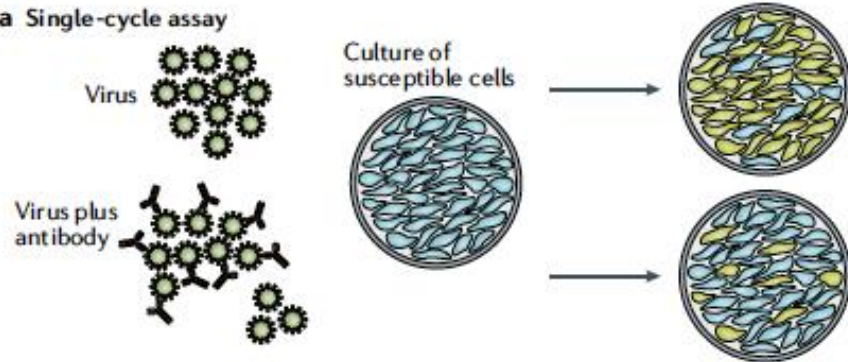
Se divise en 2 phases

- Phase IIa : “prolongation” de la phase 1, sur population cible, à large échelle
- Phase IIb : durée de l'immunogénicité

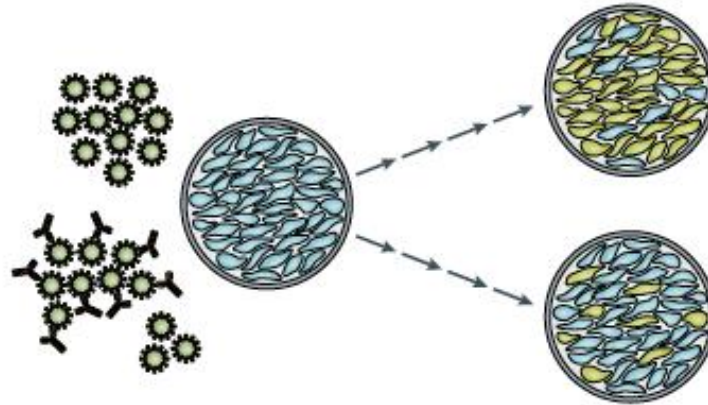


Mesure de l'immunité humorale

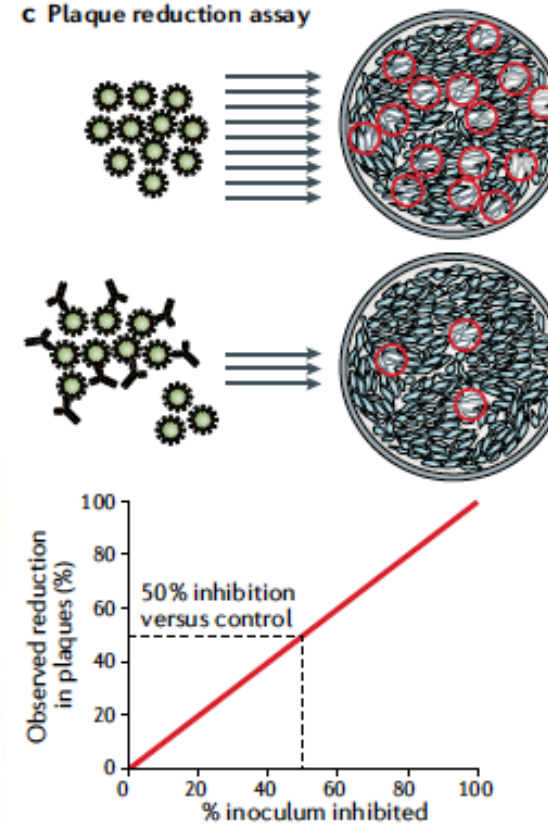
a Single-cycle assay



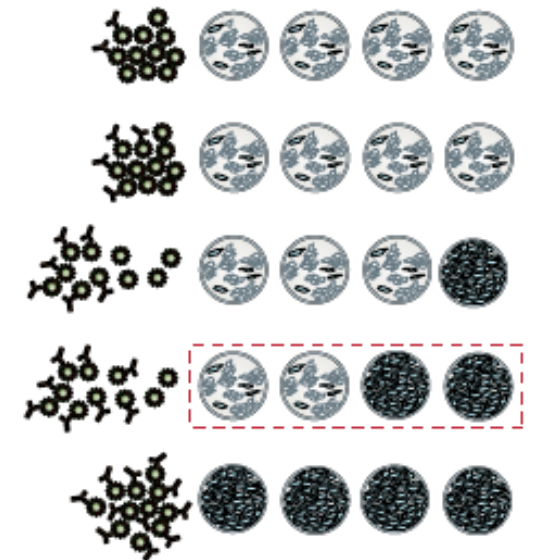
b Multi-cycle assay



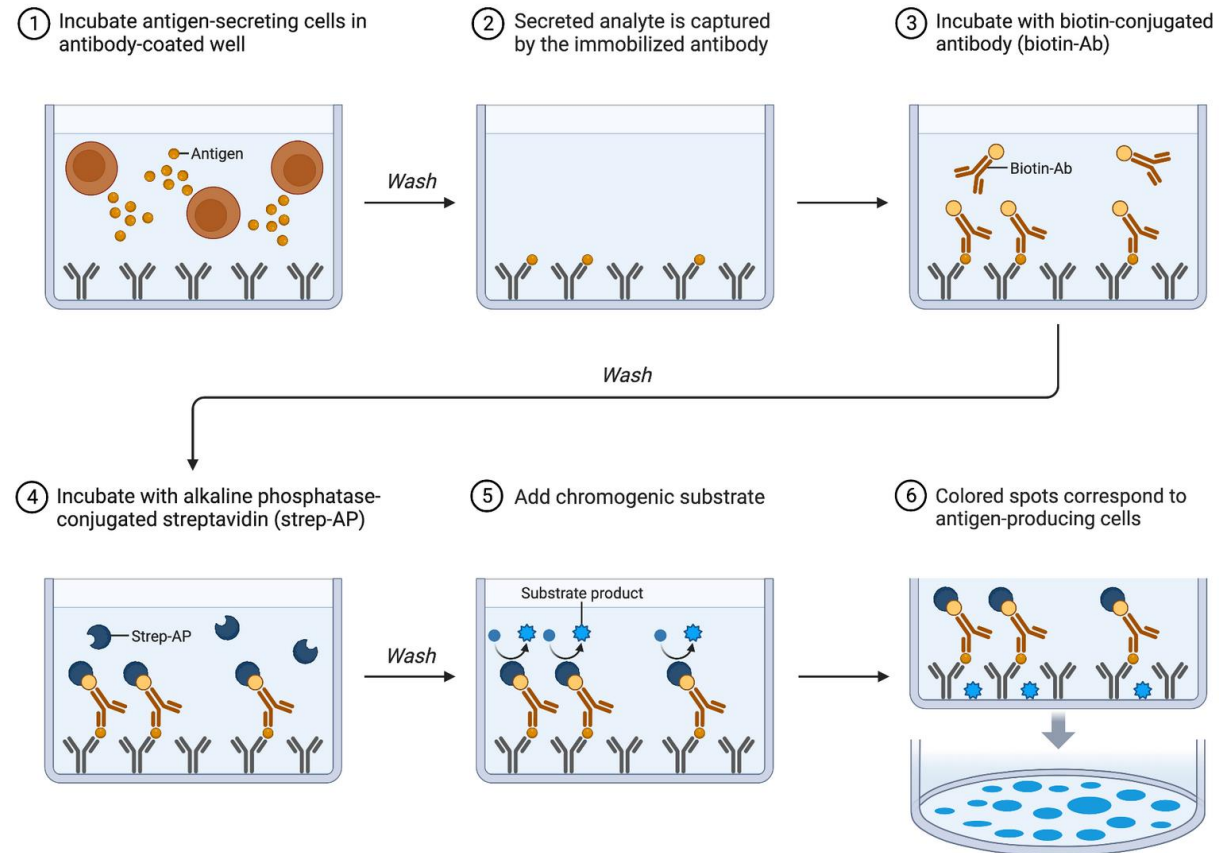
c Plaque reduction assay



d Limiting dilution assay



Mesure de l'immunité cellulaire



Comment interpreter les résultats d'immunogénicité (humorale)?

- Capacité d'un vaccin à induire une réponse immunitaire
- Différents critères
 - Séro-conversion: la proportion de séropositif
 - Séro-réponse: séropositif + élévation de la GMT (x4)
 - Séro-protection: proportion au-dessus d'un seuil (corrélat de protection)
- Limites
 - Souvent basée sur la réponse humorale
 - Très variable selon la maladie et les malades

Etudes Phase III : Particularités des essais vaccinaux

- Population d'étude: la population des essais n'est pas toujours celle des politiques vaccinales (personnes âgées ou immunodéprimées)
- Méthodes:
 - La puissance dépend de l'incidence de la maladie
 - Très peu de placebo (utilisant d'adjuvant ou d'un autre vaccin adjuvanté)
 - Analyse en Per Protocole (et non pas en ITT)
 - Participants avec un schéma vaccinal complet
 - Participants naïfs de la maladie
- Critères de jugement :
 - Clinique: Infection, formes graves, décès
 - Substitution
 - Immunologique

Efficacité clinique : Quels objectifs?

- Empêcher l'infection : vaccin rubéole, pneumocoque
- Empêcher la survenue d'une forme grave : BCG (méningite de l'enfant)
- Empêcher la transmission : rougeole

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

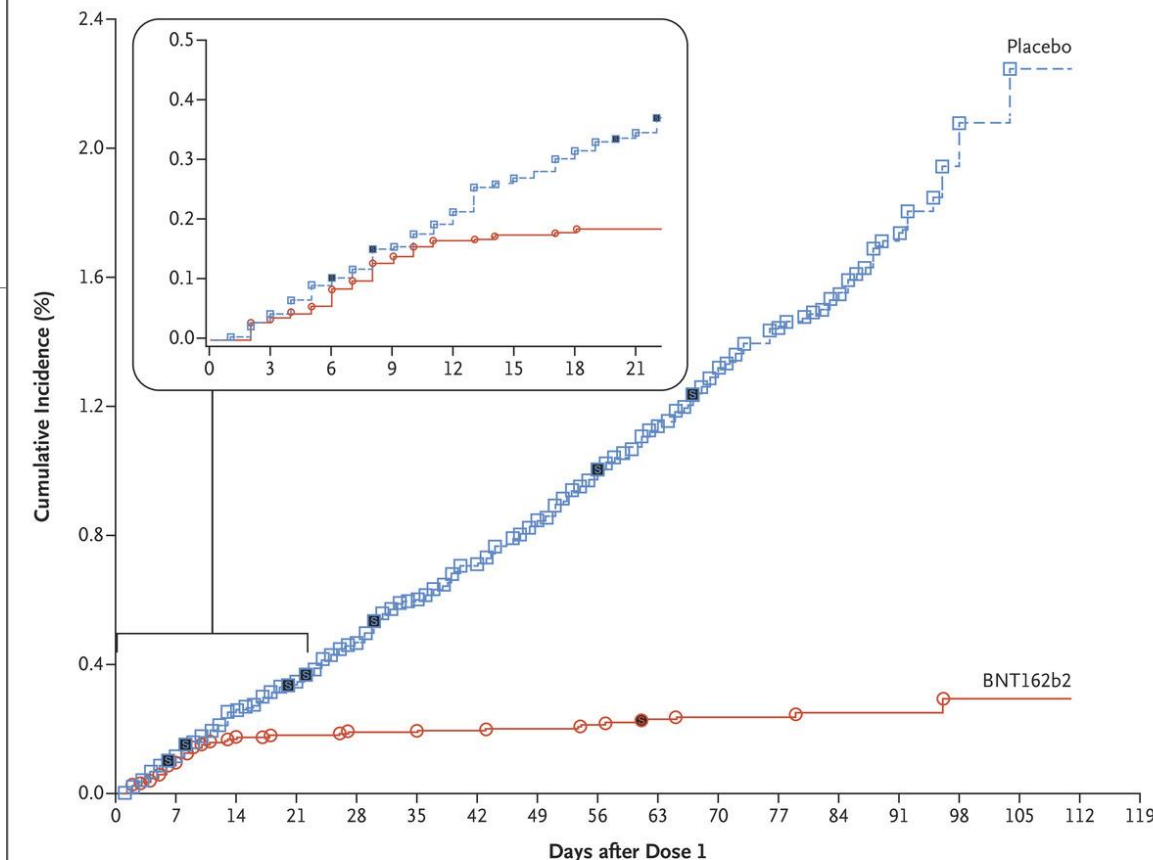
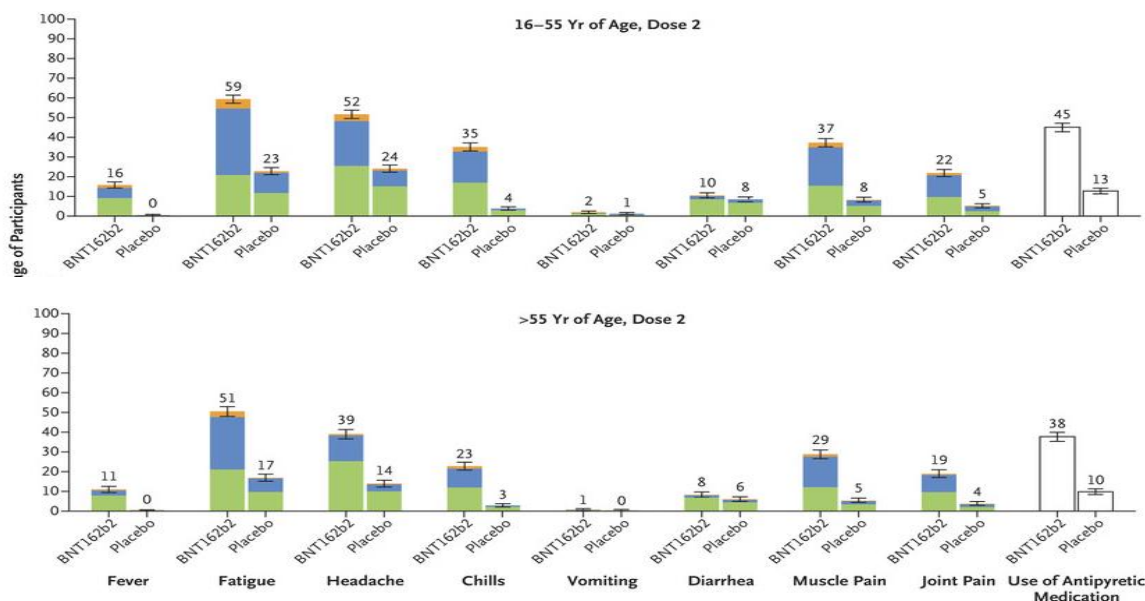
ESTABLISHED IN 1812

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. Frenck, Jr., M.D., Laura L. Hammitt, 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*



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 µg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI) percent
	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

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

- Essai Randomisé Contrôlé
- Vaccin (VLP adjuvanté) vs vaccin hépatite A
- 18 644 participantes âgées de 15 à 25 ans
- ≤ 6 partenaires sexuels
- Deux cohortes: « total vaccinated population » (TVC) et « naive » (TVC naive)
- Critère de jugement : CIN1+

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

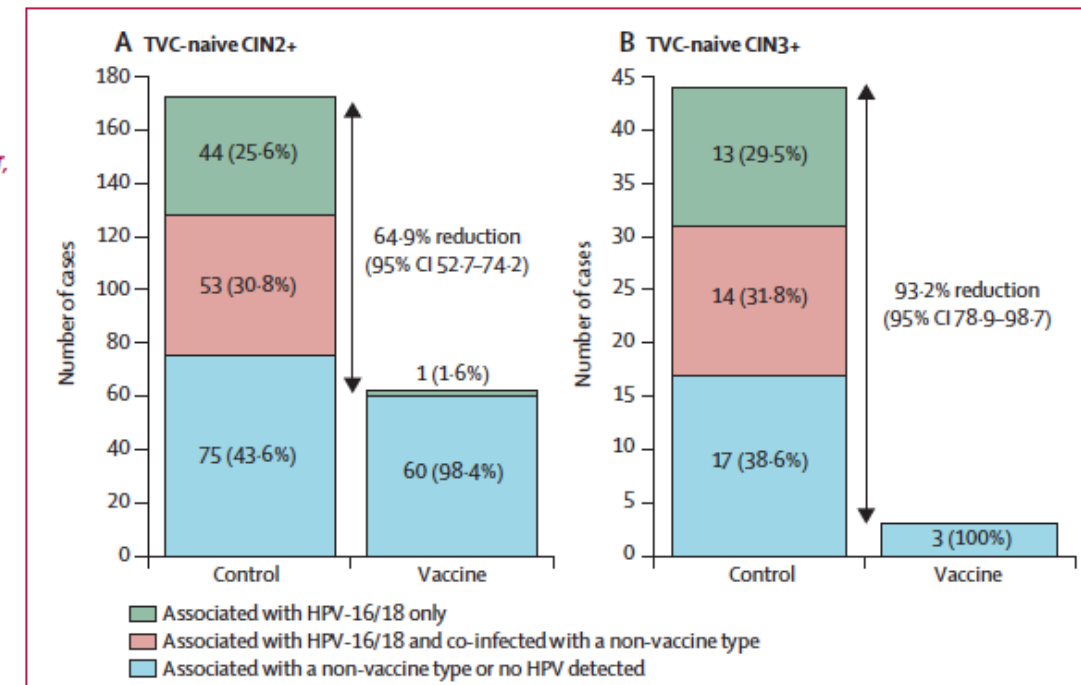


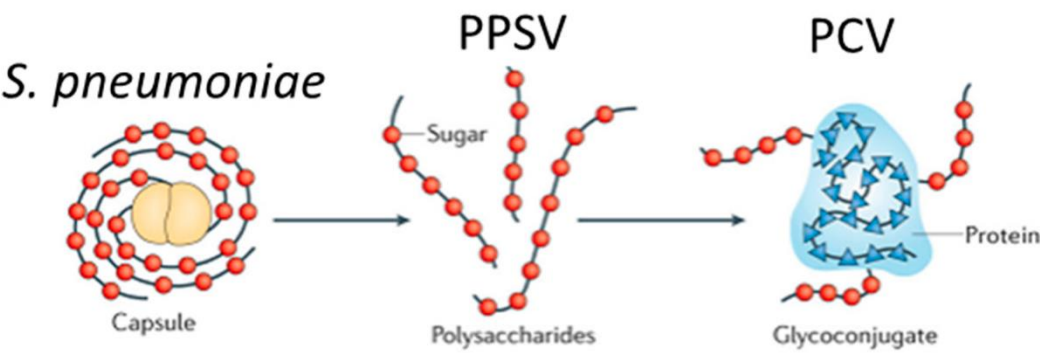
Figure 3: Number of cases of CIN2+ and CIN3+ associated with vaccine and non-vaccine HPV types, in the TVC-naïve

Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himat Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁶

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA; ⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

- Plus de 100 sérotypes
- 2 technologies vaccinales



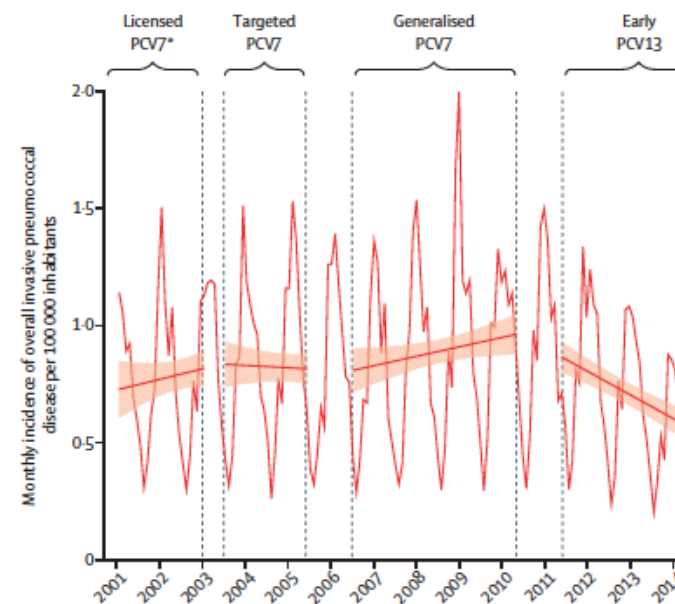
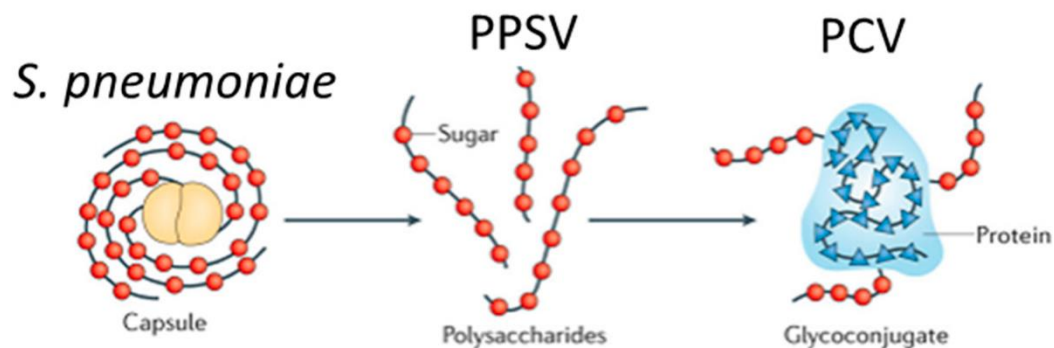
Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himal Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁵

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA;

⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

- Plus de 100 sérotypes
- 2 technologies vaccinales



Walkowski, 2021, Vaccines
 Ouldali, 2021, Lancet ID

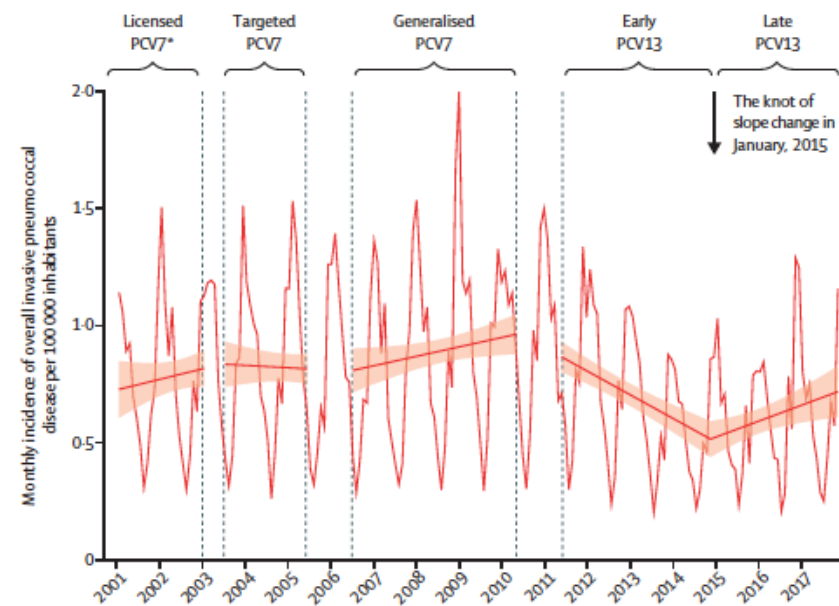
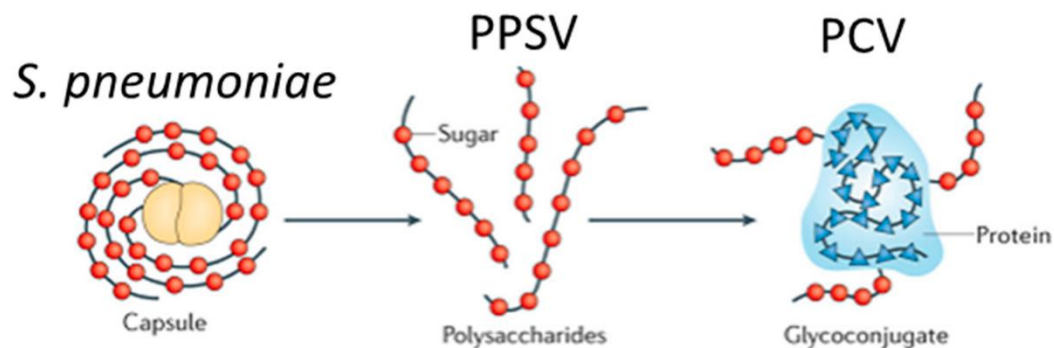
Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himal Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁵

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA;

⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

- Plus de 100 sérotypes
- 2 technologies vaccinales



Walkowski, 2021, Vaccines
 Ouldali, 2021, Lancet ID

Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himal Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁵

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA; ⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

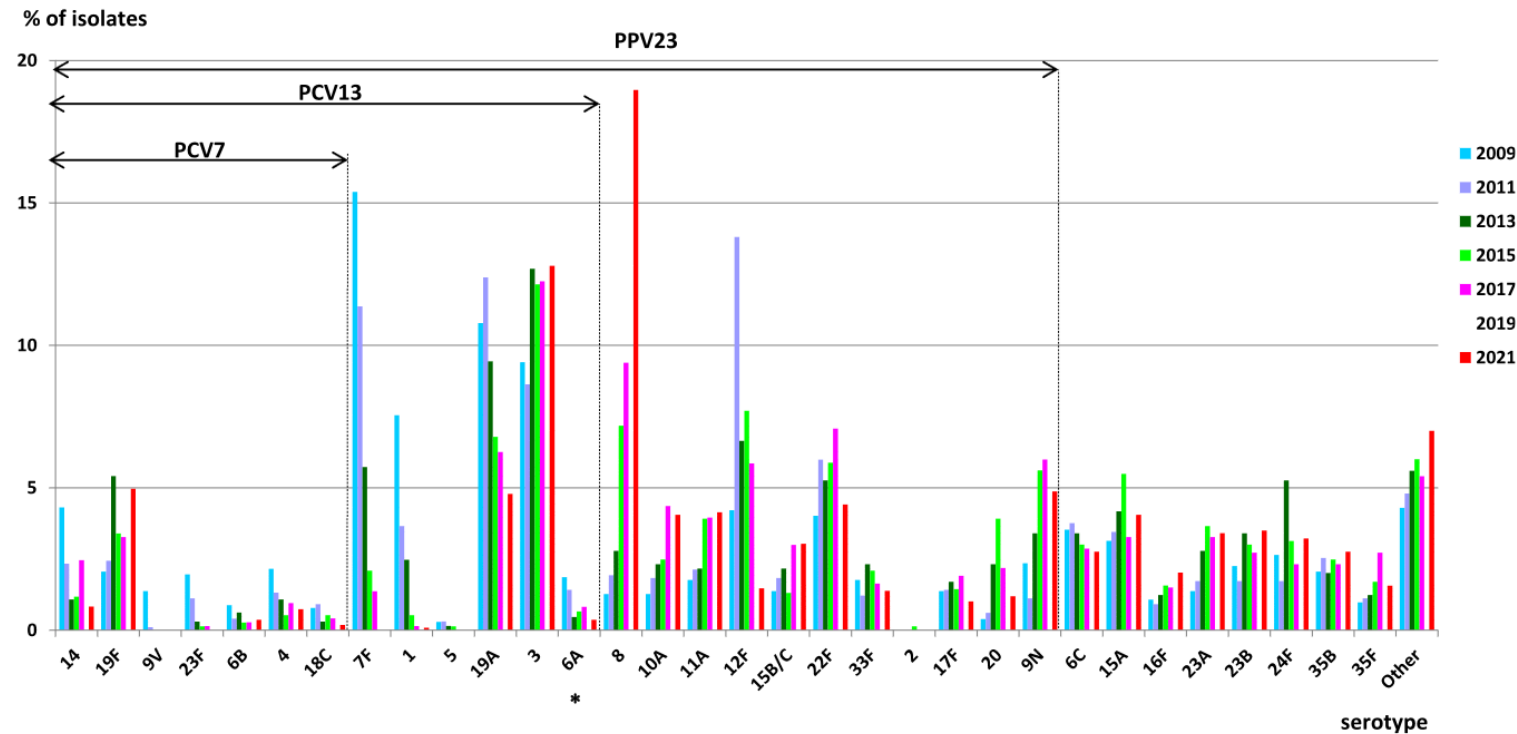


Fig. 4. Distribution of serotypes of pneumococcal strains isolated from invasive infections (CerebroSpinal Fluid + Blood) in adults in 2009 ($n = 1,020$), 2011 ($n = 985$), 2013 ($n = 646$), 2015 ($n = 766$), 2017 ($n = 735$), 2019 ($n = 768$) and 2021 ($n = 1,134$). *: serotype not included in the PPV23.

Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himal Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁶

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA; ⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

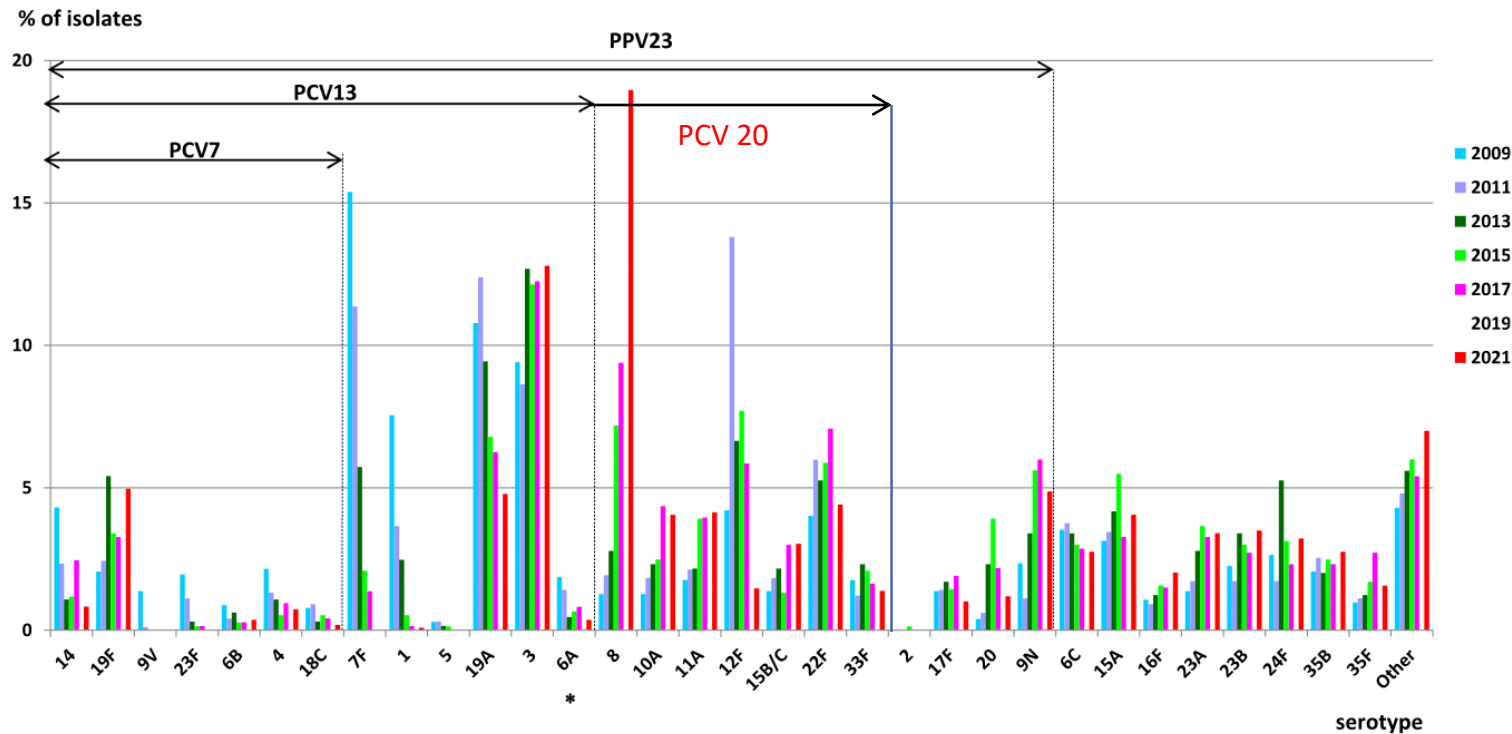


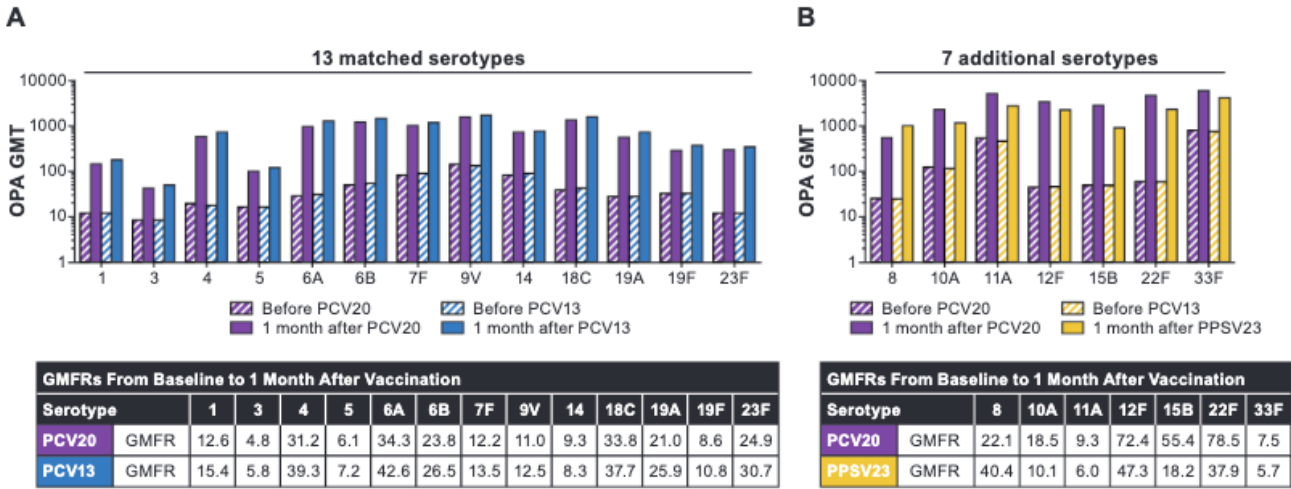
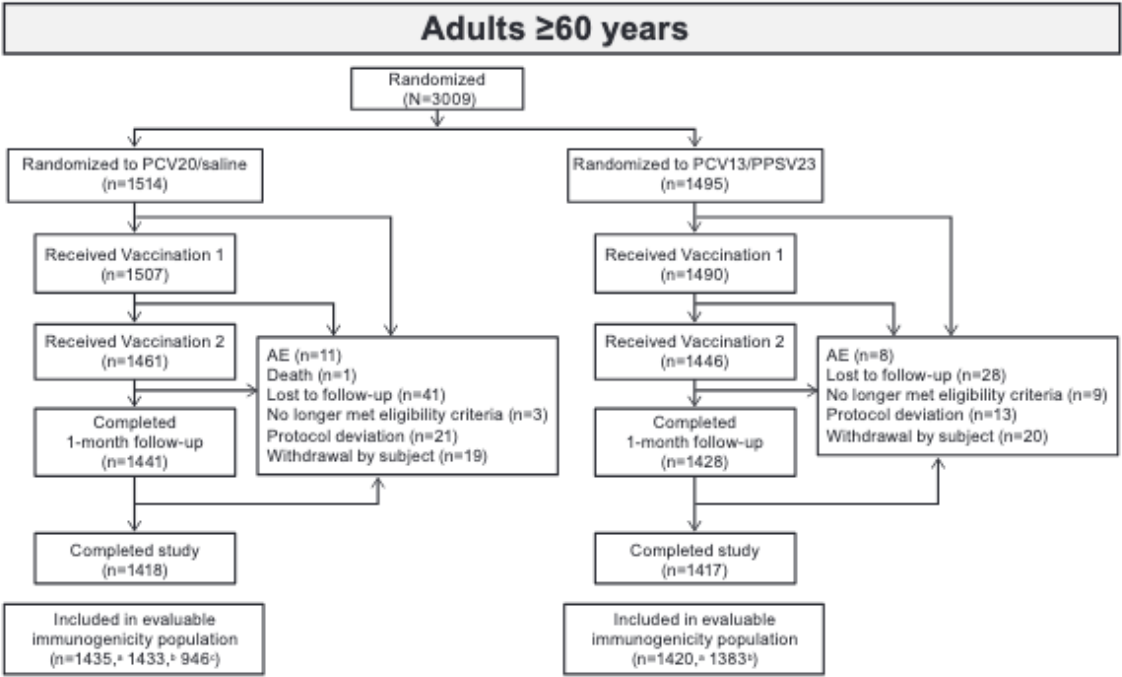
Fig. 4. Distribution of serotypes of pneumococcal strains isolated from invasive infections (CerebroSpinal Fluid + Blood) in adults in 2009 ($n = 1,020$), 2011 ($n = 985$), 2013 ($n = 646$), 2015 ($n = 766$), 2017 ($n = 735$), 2019 ($n = 768$) and 2021 ($n = 1,134$). *: serotype not included in the PPV23.

Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years

Brandon Essink,¹ Charu Sabharwal,² Kevin Cannon,³ Robert Frenck,⁴ Himat Lal,⁵ Xia Xu,⁵ Vani Sundaraiyer,⁶ Yahong Peng,⁵ Lisa Moyer,⁵ Michael W. Pride,² Ingrid L. Scully,² Kathrin U. Jansen,² William C. Gruber,² Daniel A. Scott,⁵ and Wendy Watson⁵

¹Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA; ²Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Pearl River, New York, USA; ³PMG Research of Wilmington, Wilmington, North Carolina, USA; ⁴Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; ⁵Vaccine Research and Development, Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA; and ⁶Syneos Health, Somerset, New Jersey, USA

- Essai randomisé contrôlé
- PCV 20 vs PCV13 + PPSV 23
- 3 groupes d'âge (≥60, 50–59, and 18–49)
- Moyenne géométrique de l'activité opsonophagocytaire
 - 1 mois après PCV20 vs (PCV13 + PPSV23)



Objectifs

Mesure de l'efficacité vaccinale des essais cliniques

Mesure de l'efficacité vaccinale en vie réelle

Conclusion

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-1

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

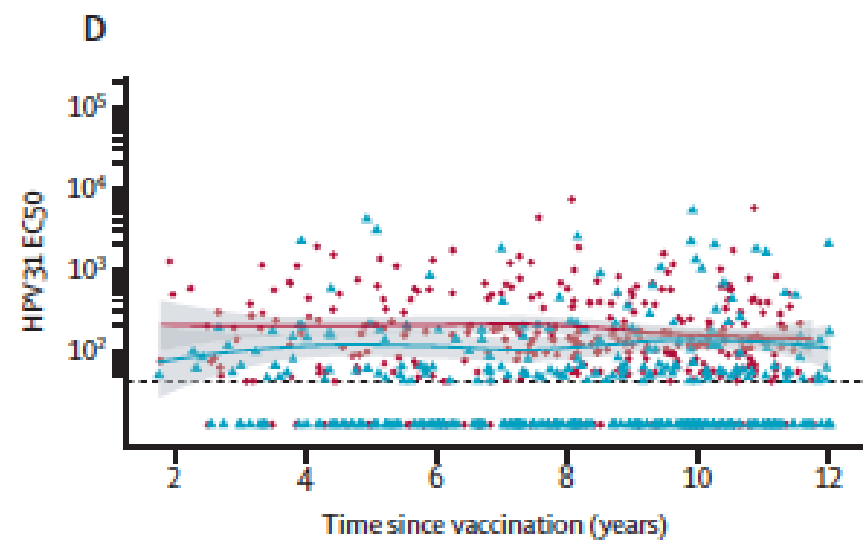
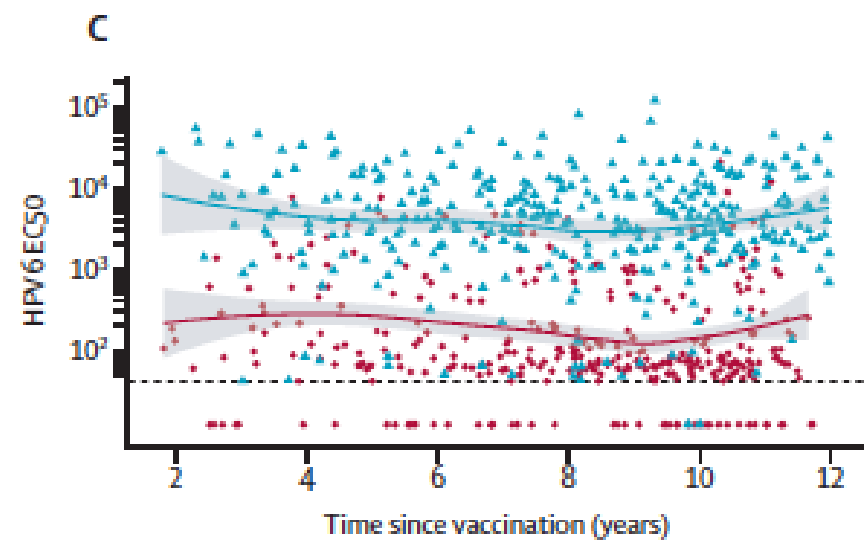
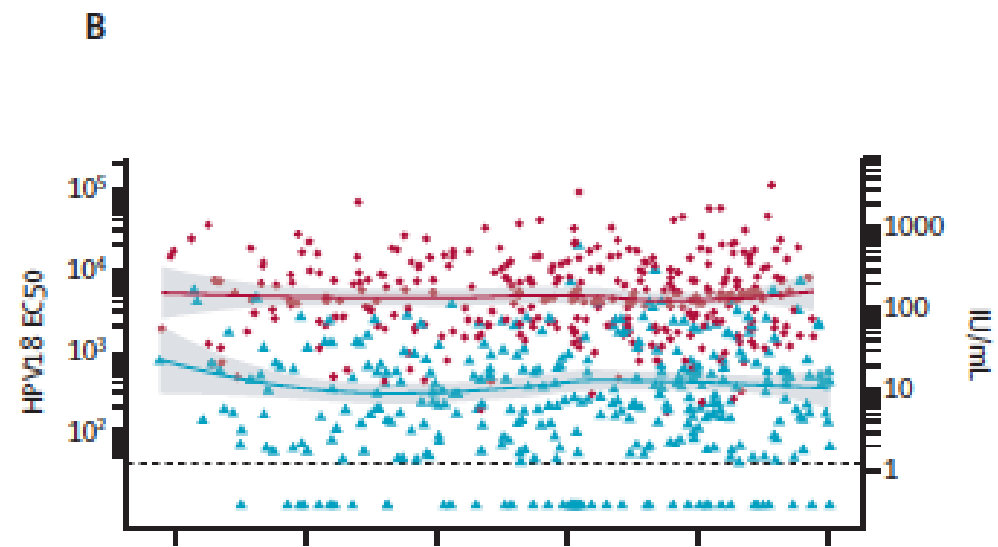
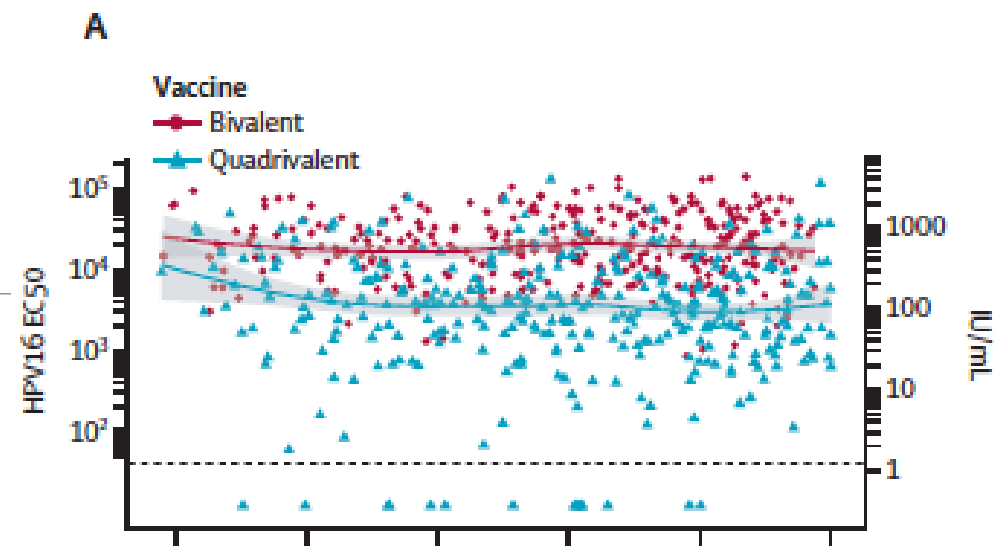
Peu de données cliniques, risque de biais

L'exemple des vaccins HPV

Quelle est la durée de l'immunité, quel vaccin est le plus immunogène?

Etudes finlandaises: (Kann, CID, 2021 ; Mariz, LID, 2021)

- Suivi des participantes PATRICIA et FUTURE II
- Couplée à des sérothèques (femmes enceintes et études nationales)
- Test quantitatifs + tests fonctionnels (anticorps neutralisants)



ORIGINAL ARTICLE

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer

— Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D.,
Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D.,
Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D.,
and Pär Sparén, Ph.D. —

N Engl J Med 2020;383:1340-8.
DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Résultats

1 672 983 personnes de 10 à 30 ans

527 871 vaccinations (83,2% avant 17 ans)

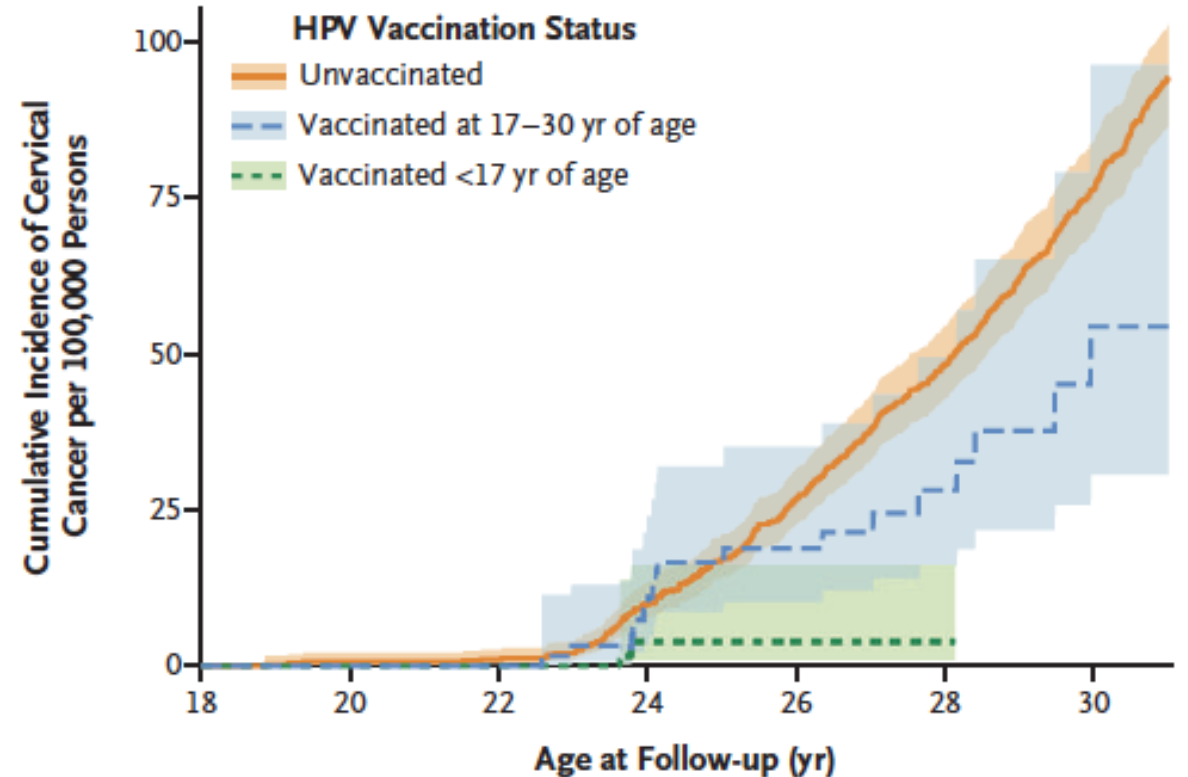
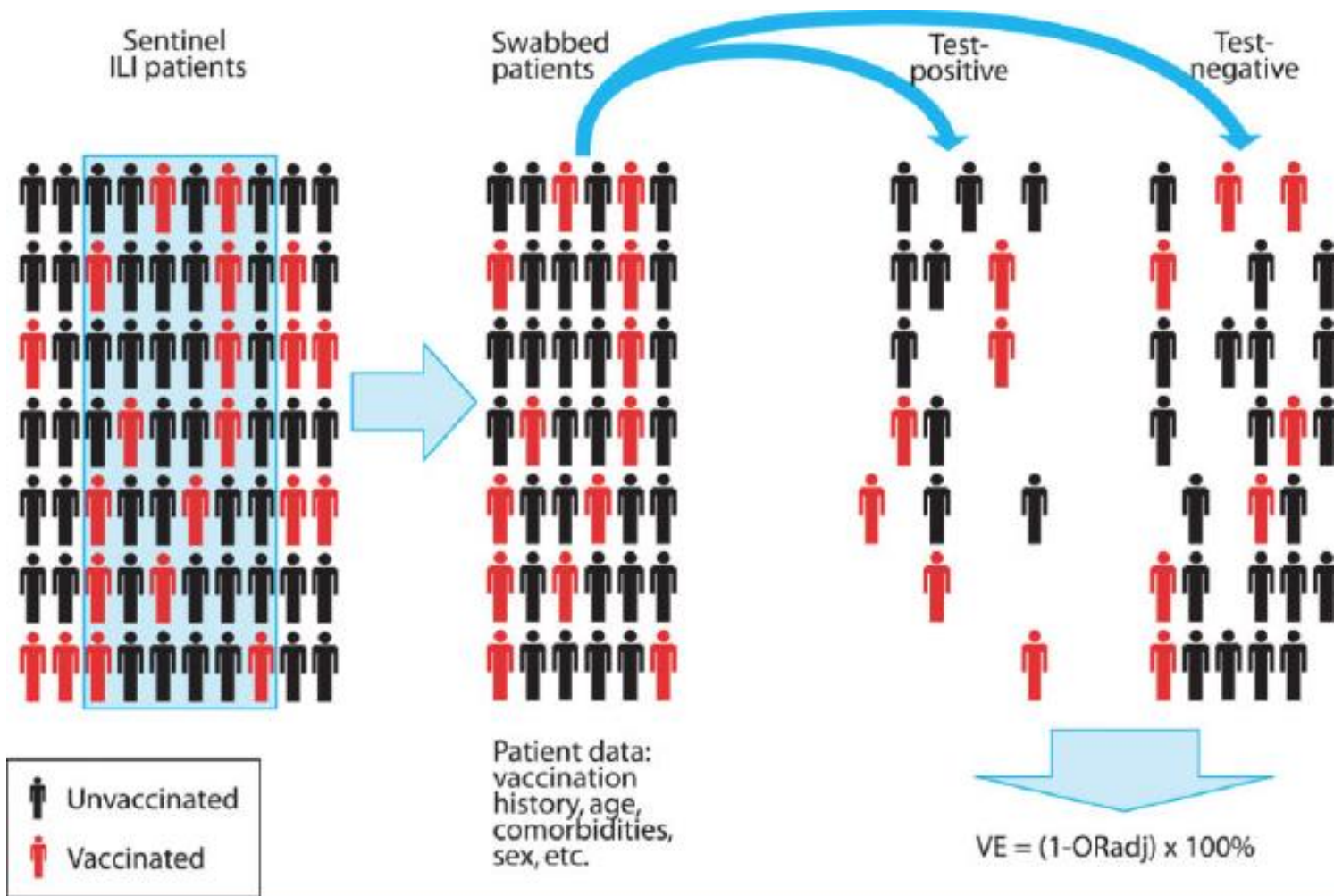


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Cas témoins : Test negative design



Ajustements possibles

- Âge
- Temps
- Comorbidités

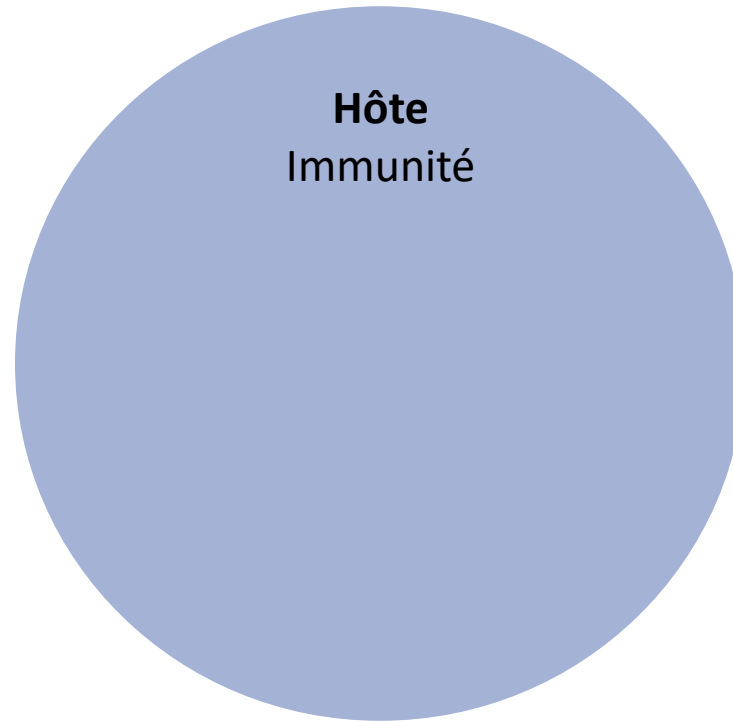
Analyses sensibilités

- Différents critères d'EV
- Critères d'inclusions

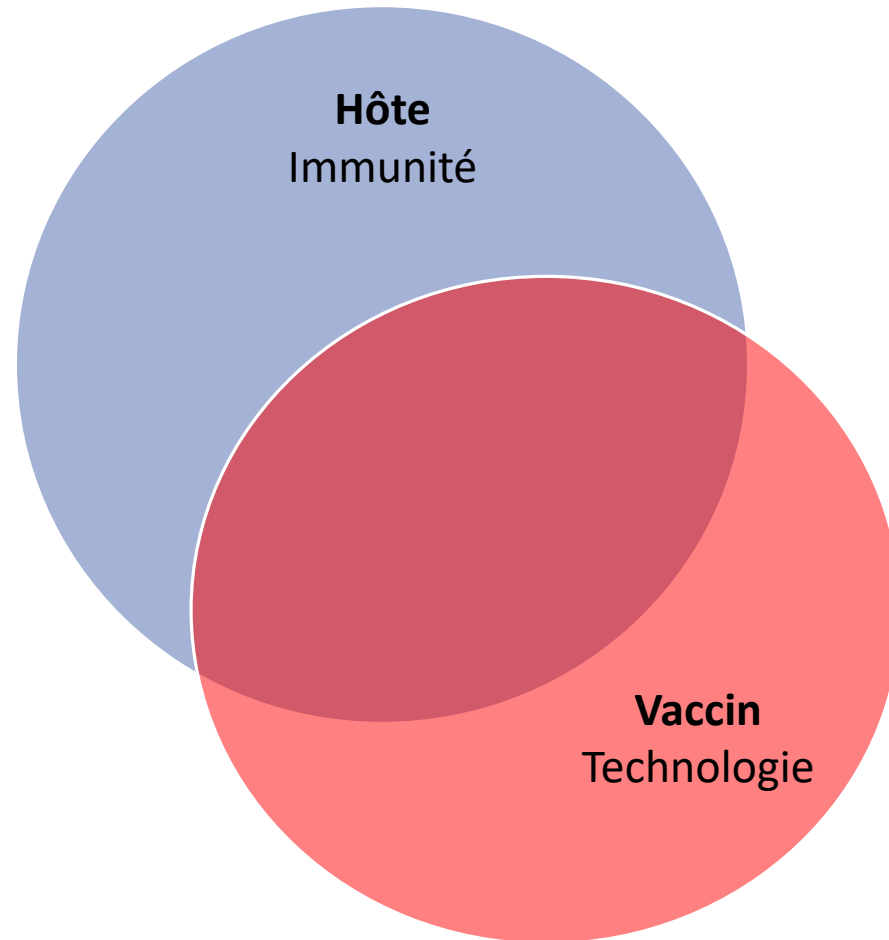
En conclusion

De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?

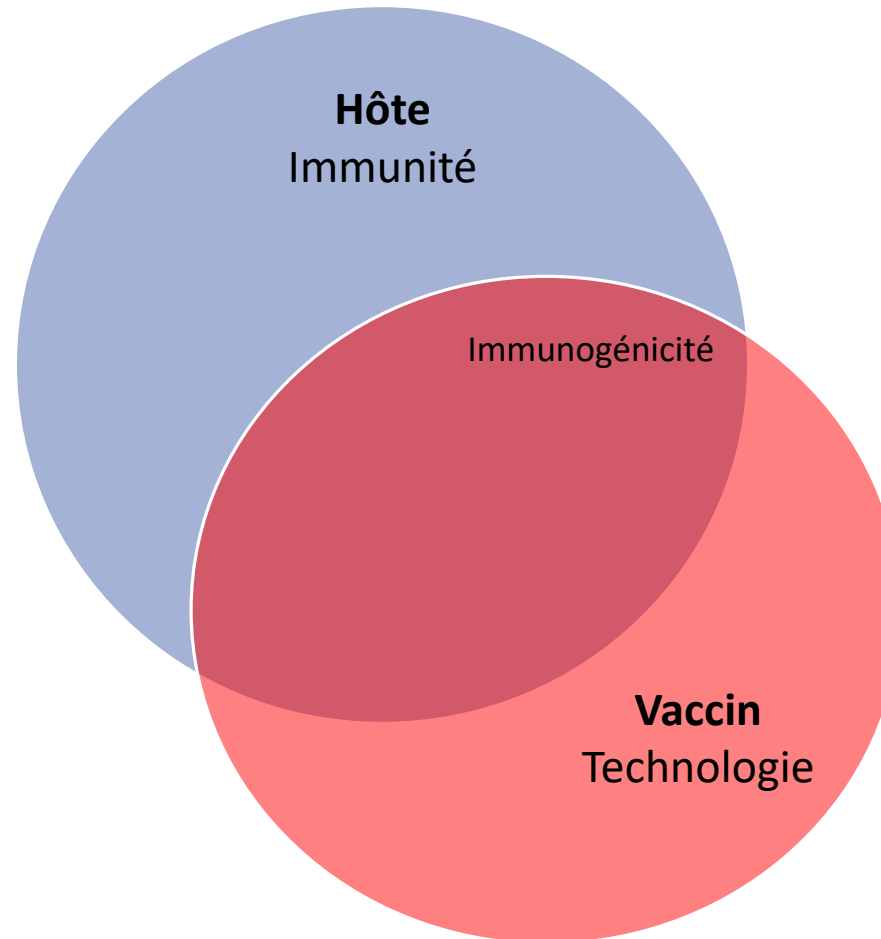
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



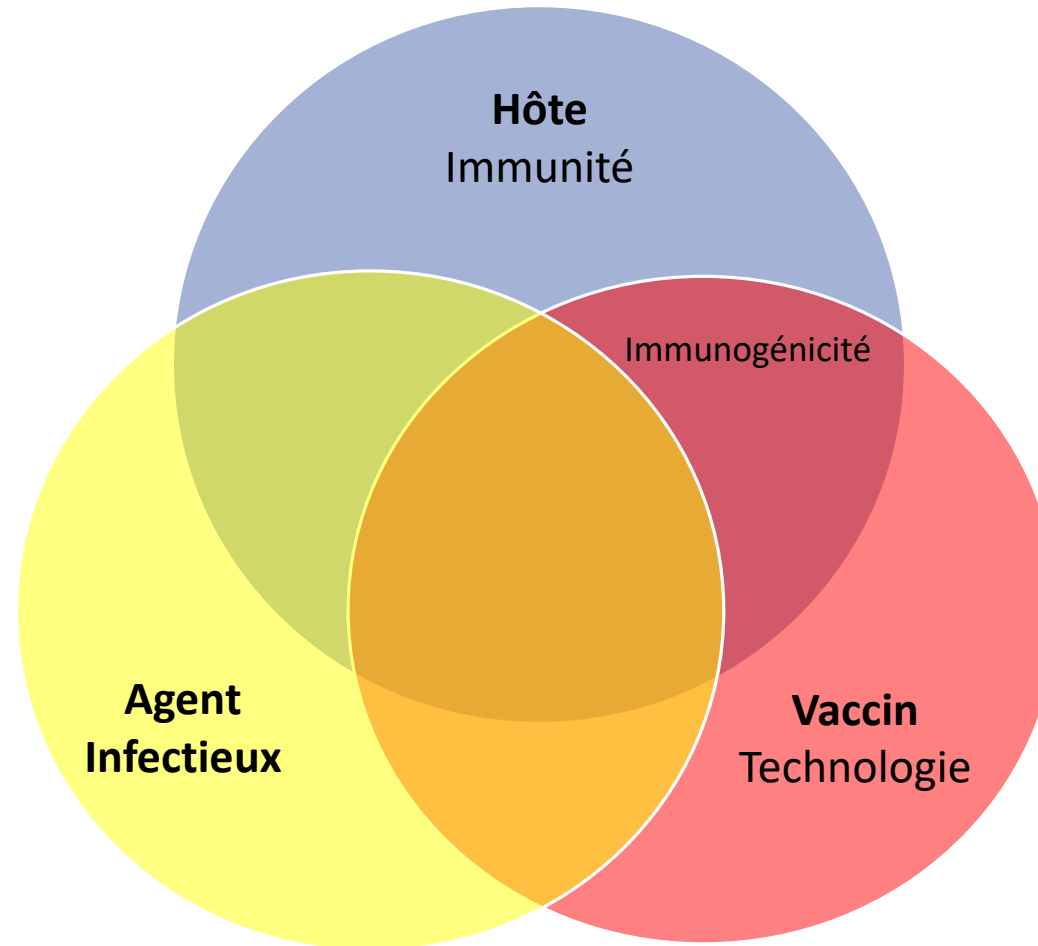
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



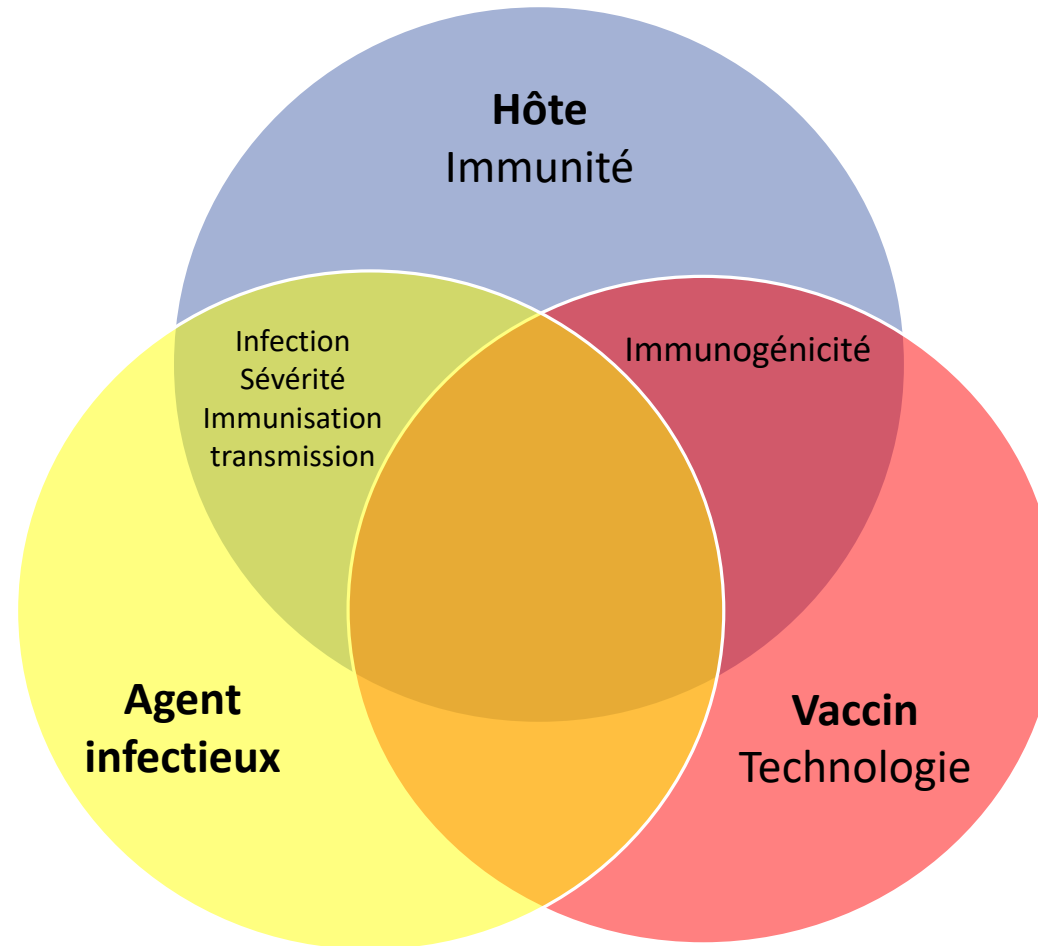
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



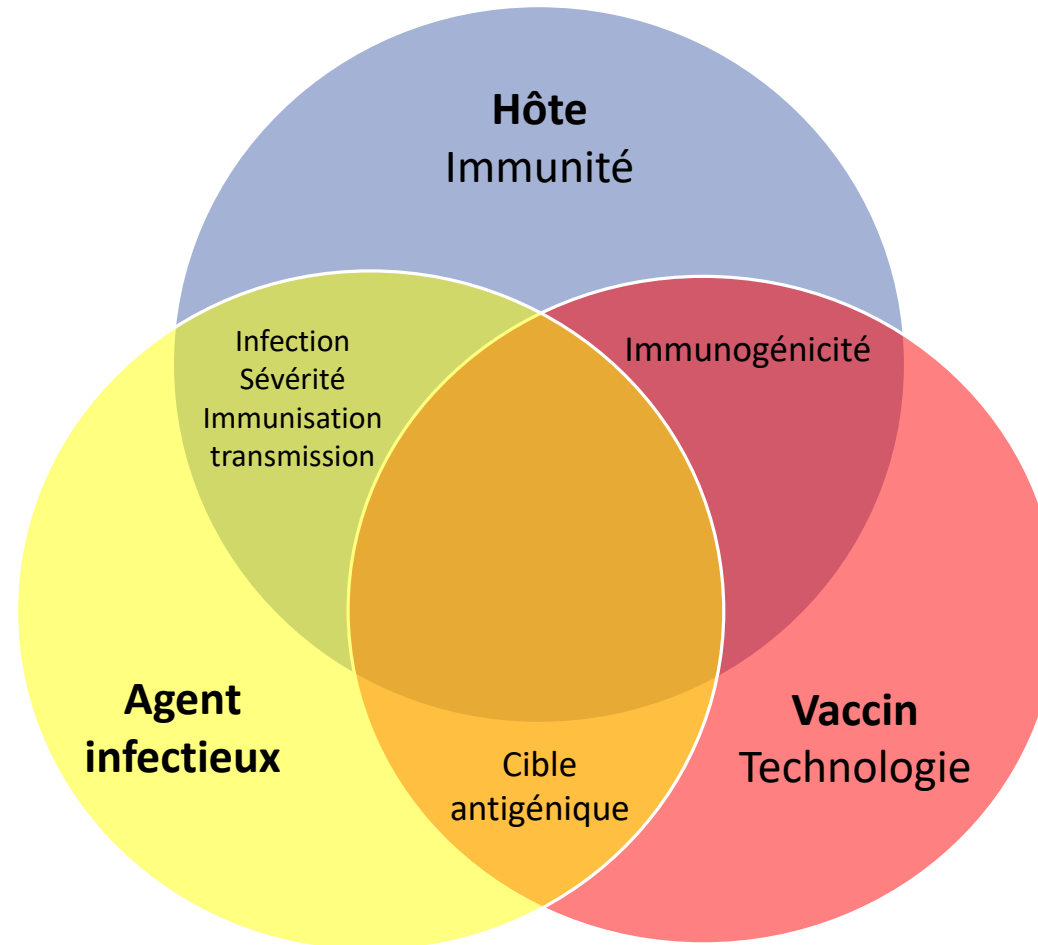
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



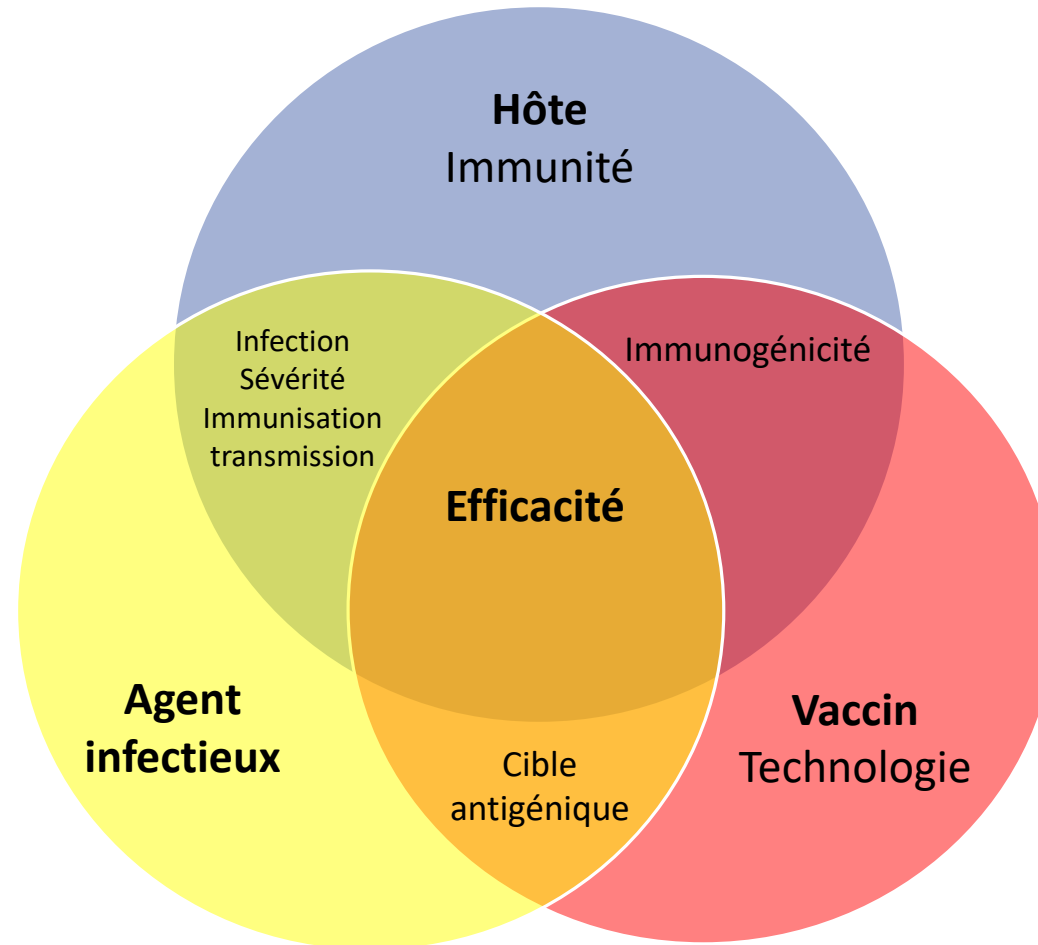
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



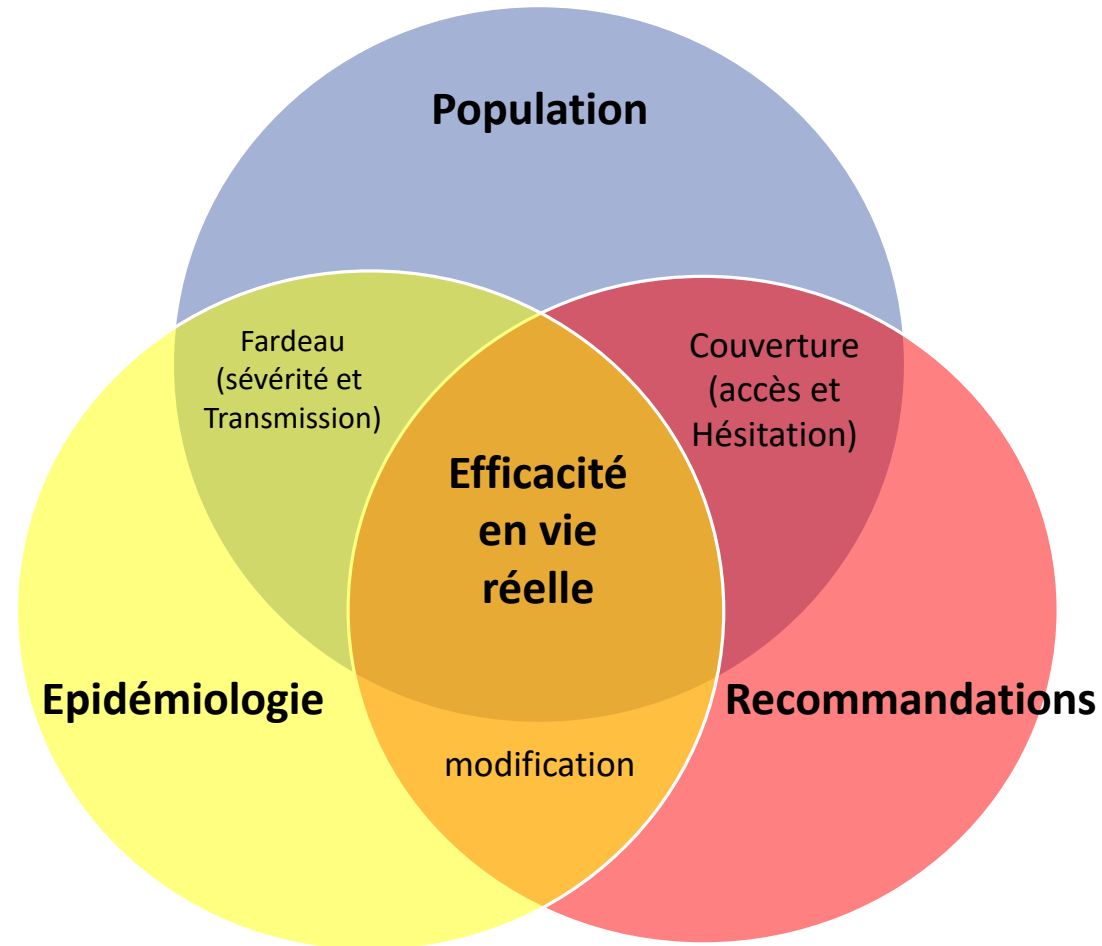
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



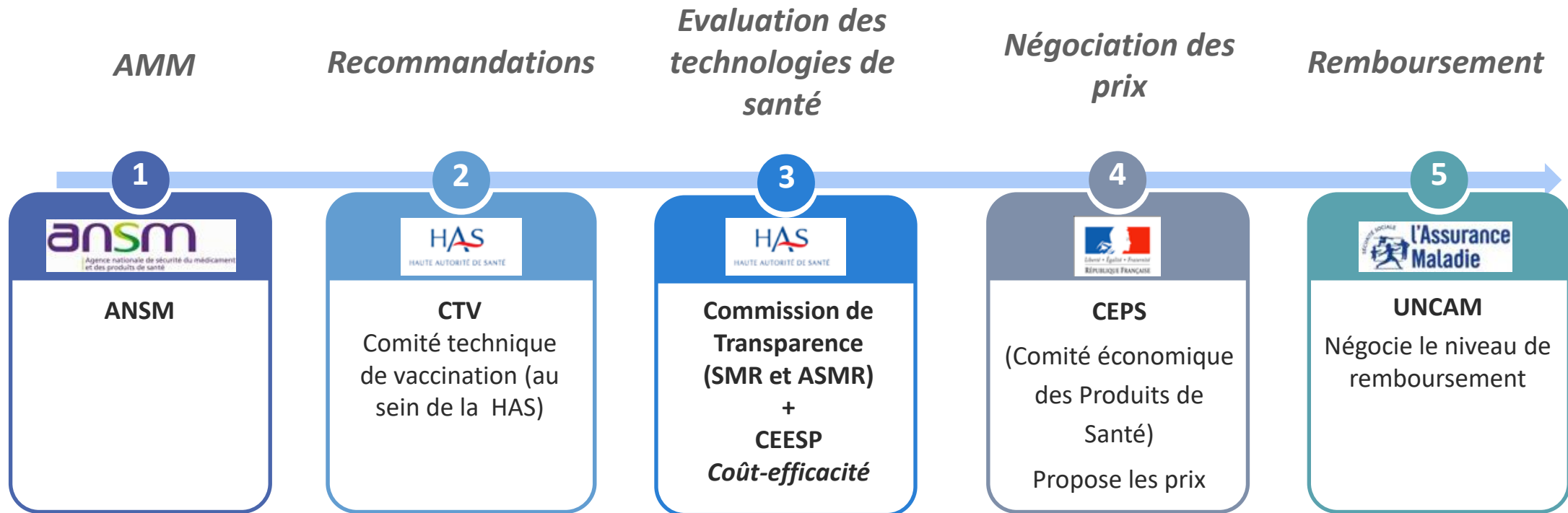
A la politique vaccinale



Paramètres dans l'évaluation des stratégies vaccinales

Paramètres	Bénéfices	Risques
Epidémiologie	fréquente grave	Modifications de l'épidémiologie
Vaccin	Efficacité	Tolérance
Société	Faisabilité	Coût

L'accès à la vaccination



Merci de votre attention

LIEM.LUONG@APHP.FR