

Efficacité vaccinale COVID-19 en vie réelle : données françaises





Liem Binh LUONG NGUYEN

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Luong Liem Binh

Titre : Efficacité vaccinale COVID-19 en vie réelle : données françaises

L'orateur ne souhaite pas répondre 

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Pourquoi mesurer l'efficacité vaccinale en vie réelle ?

- **De nombreuses questions de recherche en post-AMM :**
 - Efficacité vaccinale (EV) sur les formes graves / hospitalisées
 - Populations particulières : risque de moindre immunogénicité, et de formes graves (âgées, obèses, immunodéprimées)
 - Efficacité sur les variants
 - Persistance de l'efficacité
 - Immunité de groupe
- **Adapter les schémas vaccinaux (3^e dose, boost hétérologue)**
- **Renforcer la confiance**

Comment mesurer l'efficacité en vie réelle ?

Etudes de cohortes

- Comparaison de cohortes vaccinés vs non-vaccinés
- Ajustement sur le temps

➔ Comparaison de taux d'incidence (Hazard Ratio)

Hall et al, Lancet, 2021

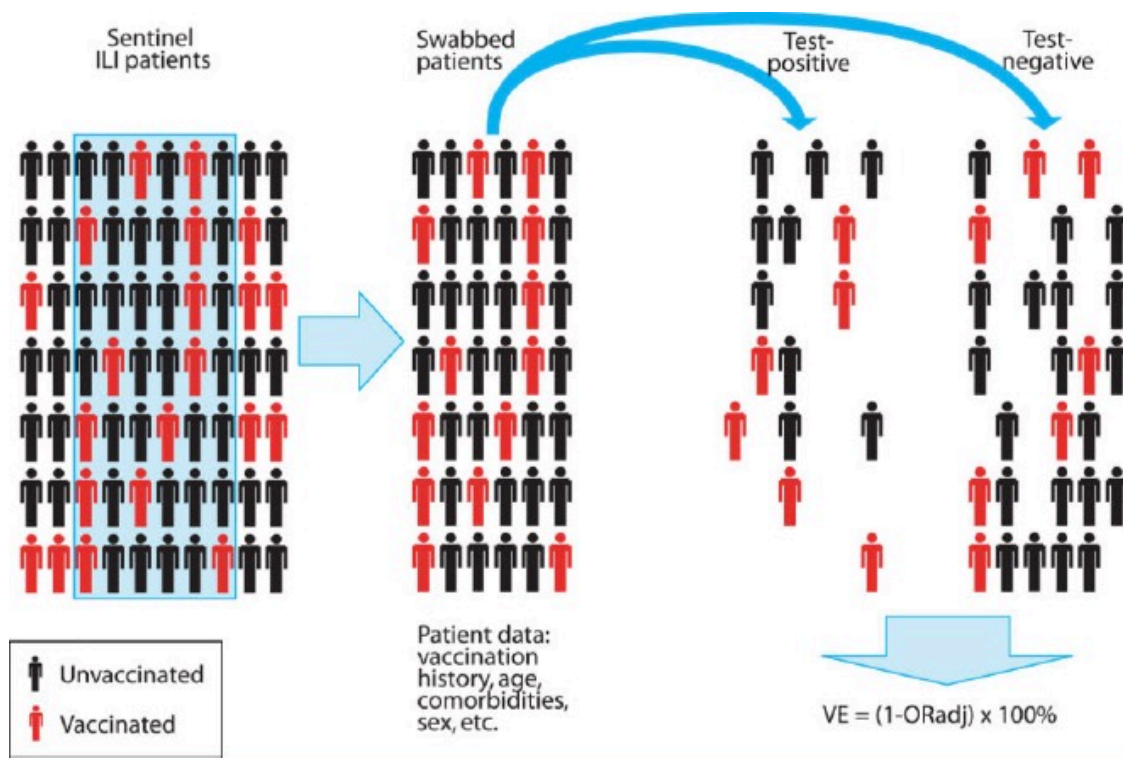
Etudes Cas/Témoins

- Evènements : COVID-19, Exposition : vaccination
- Ajustement des populations

➔ Comparaison de prévalence (Odds Ratio)

Dagan et al, NEJM, 2021

Test negative design



- **Ajustements possibles**

- Âge
- Temps
- Co-morbidité

- **Analyses sensibilités**

- Différents critères d'EV
- Critères d'inclusions

Sullivan, Exp Rev Vaccine 2014

EV en vie réelle chez les soignants

Effectiveness of mRNA-BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1 nCoV-19 vaccines against COVID-19 in healthcare workers: an observational study using surveillance data

Christophe Paris^{1,*}, Sophie Perrin¹, Stephanie Hamonic², Baptiste Bourget¹, Clémence Roué¹, Olivier Brassard¹, Emilie Tadié¹, Vincent Gicquel³, François Bénézit⁴, Vincent Thibault⁵, Ronan Garlantézec², Pierre Tattevin⁴

¹ Service de Santé au Travail, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, INSERM U1085 IRSET, 35033 Rennes, France

² Service d'Epidémiologie et de Santé Publique, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, 35033 Rennes, France

³ Pharmacie Centrale, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, 35033 Rennes, France

⁴ Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, 35033 Rennes, France

⁵ Laboratoire de Virologie, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, 35033 Rennes, France

CMI, 2021

- Etude monocentrique de cohorte de soignants
- Combinaison de 2 bases de données : statut vaccinal + testés par PCR
- Evaluation de l'EV de janvier à mai 2021
- Suivi de 8 165 soignants, 3 540 (43,4%) ayant fait au moins un test, 359 évènements (test PCR positif)
- EV estimée pour 3 vaccins
 - Vaxzevria® = 86,2% (IC_{95%} : [76,5% ; 91,0 %]) 14 jours après la première dose
 - Spikevax® = 100% (ND) 14 jours après la deuxième dose
 - Cominarty® = 94,6% (IC_{95%} : [61,0% ; 99,2%]) 14 jours après la deuxième dose
- Bonne EV sur variant alpha

EV en population générale

Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France

Tiffany Charmet^a, Laura Schaeffer^a, Rebecca Grant^{a,b}, Simon Galmiche^a, Olivia Chény^c, Cassandre Von Platen^c, Alexandra Maurizot^d, Alexandra Rogoff^d, Faïza Omar^e, Christophe David^e, Alexandra Septfons^f, Simon Cauchemez^g, Alexandre Gaymard^{h,i}, Bruno Lina^{h,i}, Louise H Lefrancois^{j,k}, Vincent Enouf^{j,k,l}, Sylvie van der Werf^{l,k}, Alexandra Mailles^f, Daniel Levy-Bruhl^f, Fabrice Carrat^m, Arnaud Fontanet^{a,n,*}

Lancet Regional Health-Europe, 2021

- Etude cas/témoins
- Combinaison de 2 bases de données : CNAM (cas= tests positifs) + échantillon représentatif (IPSOS : témoins)
- Questionnaires par email (taux de réponses : 7%)
- Appariement sur âge, sexe, résidence, temps.
- 41 151 cas/ 3 644 témoins
- Mesure de l'EV par vaccin ARNm, 7 jours après deuxième dose:
 - 88% (IC_{95%} : [81% ; 92 %]) contre souche Wuhan
 - 86% (IC_{95%} : [81% ; 86 %]) contre variant alpha
 - 77% (IC_{95%} : [63% ; 86 %]) contre variants bêta/gamma

EV sur les formes symptomatiques

RAPID COMMUNICATIONS

Vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection in adults aged 65 years and older in primary care: I-MOVE-COVID-19 project, Europe, December 2020 to May 2021

Esther Kissling¹, Mariette Hooiveld², Virginia Sandonis Martín³, Iván Martínez-Baz^{4,5}, Naoma William⁶, Ana-Maria Vilcu⁷, Clara Mazagatos^{5,8}, Lisa Domegan⁹, Simon de Lusignan^{10,11}, Adam Meijer¹², Ausenda Machado¹³, Mia Brytting¹⁴, Itziar Casado^{4,5}, Josephine-L.K. Murray⁶, Sylvie Belhillo^{15,16}, Amparo Larrauri^{5,8}, Joan O'Donnell⁹, Ruby Tsang^{10,11}, Marit de Lange¹², Ana Paula Rodrigues¹³, Maximilian Riess¹⁴, Jesús Castilla^{4,5}, Mark Hamilton⁶, Alessandra Falchi¹⁷, Francisco Pozo², Linda Dunford¹⁸, Jade Cogdale¹⁹, Tessa Jansen², Raquel Guiomar¹³, Theresa Enkirch¹⁴, Cristina Burgui^{4,5}, Debbie Sigerson⁶, Thierry Blanchon⁷, Eva María Martínez Ochoa²⁰, Jeff Connell¹⁸, Joanna Ellis¹⁹, Rianne van Gageldonk-Lafeber²¹, Irina Kistaya¹³, Angela MC Rose¹, Marta Valenciano¹, I-MOVE-COVID-19 primary care study team²²

Eurosurv, 2021

- Données européennes (réseau sentinelle en France), décembre 2020 à mai 2021
- Etude cas/témoins, test negative design
- Patients ambulatoires, ≥ 65 ans,
- avec syndrome respiratoire (+/- agueusie/anosmie) + test (P5T ou Ag) 592 cas (PCR ou tests Ag +)/4 372 témoins
- Mesure de l'EV par vaccin, :
 - 62% (IC_{95%} : [45% ; 74 %]), 14 jours après la première dose
 - 89% (IC_{95%} : [79% ; 94 %]) 14 jours après la deuxième dose
- Bonne efficacité contre variant alpha

Etude Inserm FLUVAC : EV sur les COVID hospitalisés

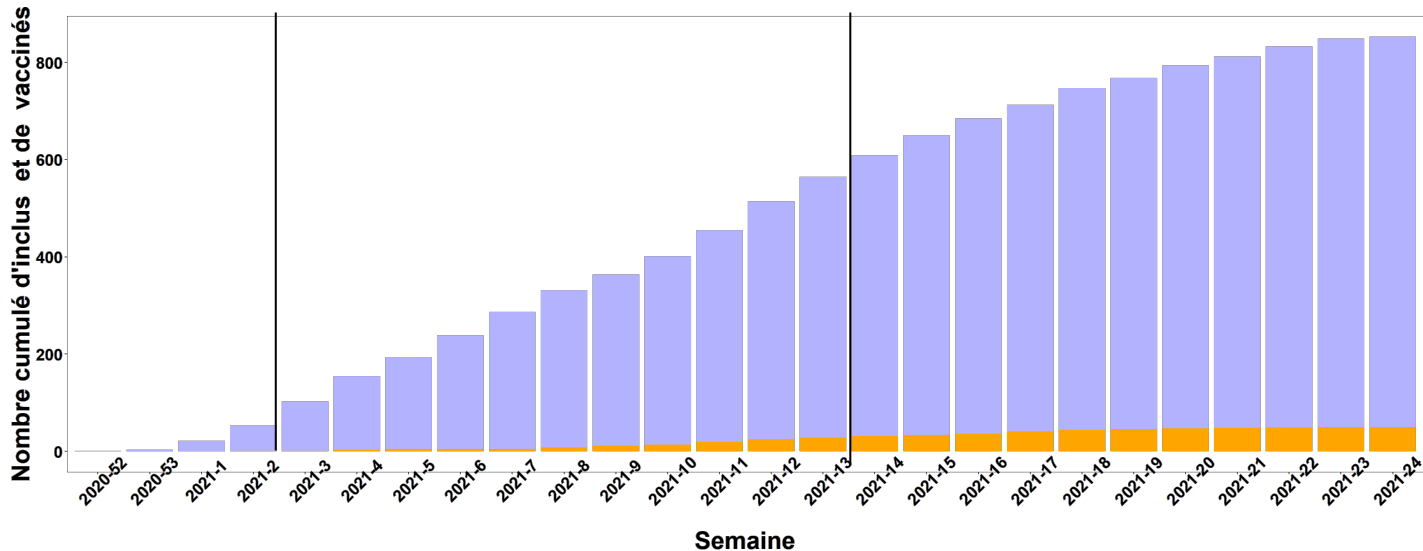
- Etude nationale, observationnelle, multicentrique (5 centres)
- Adaptation de l'étude Inserm FLUVAC (EV vaccin grippe) pour mesurer l'EV de la vaccination COVID-19
- Repose sur la méthodologie du test negative design
- Inclusion depuis le 1^{er} janvier 2021, screening quotidien des patients hospitalisés dans les centres
- Objectif principal : mesure de l'EV du vaccin COVID-19 sur l'hospitalisation des adultes
- Objectifs secondaires :
 - Mesure de l'efficacité par âge, groupe de risque, par variants
 - Décrire les trajectoires hospitalières
 - Renseigner les échecs vaccinaux

Critères d'inclusion

- **Âge > 18 ans**
- **Hospitalisation depuis > 24h**
- **Résultat PCR < 7j après l'apparition des symptômes**
- **Syndrome grippal apparu < 48h après hospitalisation**
 - 1 signe général parmi : fièvre, céphalée, malaise, myalgie, altération état général
 - 1 signe pulmonaire parmi : toux, odynophagie, dyspnée, tachypnée

Résultats

- Analyse des données du 1er janvier au 15 juin
- 853 patients inclus : 463 cas, 390 témoins



Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|------------------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats

| Variables | Témoins (n=390) | Cas (n=463) | P value |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Age (médiane, IQR) | 77,0 [62,0 ; 85,0] | 66,0 [53,5 ; 76,5] | <0,001 |
| Sexe (femme, %) | 185 (47,4%) | 196 (42,3%) | 0,135 |
| Indice de masse corporel (médiane, IQR) | 25,4 [22,1 ; 29,7] | 26,9 [24,2 ; 30,9] | <0,001 |
| Comorbidités (n, %) | 330 (84,8%) | 315 (68,2%) | <0,001 |
| Maladie cardiaque chronique | 170/390 (43,6%) | 101/462 (21,9%) | - |
| Maladie respiratoire chronique | 131/389 (33,7%) | 84/462 (18,2%) | - |
| Obésité | 102/390 (26,2%) | 149/463 (32,2%) | - |
| Diabète | 96/389 (24,7%) | 107/462 (23,2%) | - |
| Cancer actif | 56/389 (14,4%) | 51/462 (11,0%) | - |
| Passage en réanimation | 29/390 (7,4%) | 92/462 (19,9%) | <0,001 |
| Décès | 22/398 (5,5%) | 26/462 (5,6%) | |

Résultats : 170 vaccinés

- **Vaccins utilisés: Cominarty[®] (74,7%), et Vaxzevria[®] (14,1%).**
- **170 patients avec ≥ 1 dose :**
 - Temoins : 120 / 390 (61 ≥ 2 doses)
 - Cas : 50 / 463 (4 ≥ 2 doses)
- **4 Covid vaccinés avec 2 doses :**
 - **3 echecs vaccinaux** (2^e dose > 7 jours) : 2 femmes (42 et 79 ans) transplantées rénales, 1 homme de 72 ans avec myélome multiple
 - 1 cas < 7 jours : 1 homme de 75 ans avec myélome multiple
 - Pas de réanimation, tous vivants à 1 mois

Résultats : Efficacité vaccinale

| EV (Intervalle de Confiance à 95%) | |
|------------------------------------|----------------------|
| Après 1 dose (D1) | |
| D1 + 7j | 79,1 ([67,0 ; 86,8]) |
| D1 + 14j | 84,0 [72,6 ; 90,6] |
| D1 + 21j | 87,0 [76,0 ; 92,9] |
| D1 + 28j | 88,3 [76,3; 94,2] |
| Après 2 doses (D2) | |
| D2 + 7j | 96,2 [86,8 ; 98,9] |
| D2 + 14j | 95,5 [84,1 ; 98,8] |

Analyse de sensibilité

- Critères d'inclusions (définition OMS)
- Définitions des cas (diagnostic de COVID mais PCR -)

➔ Pas de changement des résultats

Résultats : Efficacité vaccinale

EV (Intervalle de Confiance à 95%)

Après 1 dose (D1)

D1 + 7j 79,1 ([67,0 ; 86,8])

D1 + 14j 84,0 [72,6 ; 90,6]

D1 + 21j 87,0 [76,0 ; 92,9]

D1 + 28j 88,3 [76,3 ; 94,2]

Après 2 doses (D2)

D2 + 7j 96,2 [86,8 ; 98,9]

D2 + 14j 95,5 [84,1 ; 98,8]

Analyse de sensibilité

- Critères d'inclusions (définition OMS)
- Définitions des cas (diagnostic de COVID mais PCR -)

➔ Pas de changement des résultats

Résultats : Très bonne efficacité vaccinale

EV (Intervalle de Confiance à 95%)

Après 1 dose (D1)

D1 + 7j 79,1 ([67,0 ; 86,8])

D1 + 14j 84,0 [72,6 ; 90,6]

D1 + 21j 87,0 [76,0 ; 92,9]

D1 + 28j 88,3 [76,3 ; 94,2]

Après 2 doses (D2)

D2 + 7j 96,2 [86,8 ; 98,9]

D2 + 14j 95,5 [84,1 ; 98,8]

Analyse de sensibilité

- Critères d'inclusions (définition OMS)
- Définitions des cas (diagnostic de COVID mais PCR -)

➔ Pas de changement des résultats

Résultats : Efficacité vaccinale

| EV (Intervalle de Confiance à 95%) | |
|------------------------------------|----------------------|
| Après 1 dose (D1) | |
| D1 + 7j | 79,1 ([67,0 ; 86,8]) |
| D1 + 14j | 84,0 [72,6 ; 90,6] |
| D1 + 21j | 87,0 [76,0 ; 92,9] |
| D1 + 28j | 88,3 [76,3; 94,2] |
| Après 2 doses (D2) | |
| D2 + 7j | 96,2 [86,8 ; 98,9] |
| D2 + 14j | 95,5 [84,1 ; 98,8] |

Analyse de sensibilité

- Critères d'inclusions (définition OMS)
- Définitions des cas (diagnostic de COVID mais PCR -)

➔ Pas de changement des résultats

Discussion

- **Contexte de circulation du variant alpha**
- **En accord avec les résultats des essais cliniques et des études d'EV en vie réelle publiées** (Abu-Raddad, NEJM, 2021 ; Hyams, Lancet ID, 2021 ; Bernal, BMJ, 2021; Dagan, NEJM, 2021)
- **Limites et perspectives**
 - Biais de classement : limites de la PCR COVID-19
 - Données de séquençage (en cours)
 - Pas d'analyse en sous-groupe (manque de puissance)

Conclusion

- Très bonne EV à 95,5 % [84,1 %; 98,8%], à 14 j après la deuxième dose, sur l'hospitalisation, dans le contexte de circulation du variant alpha
- Echecs vaccinaux : immunodéprimés → efficacité d'une 3^e dose, ou dose de rappel ?
- Poursuite de l'étude pour l'étude de l'EV dans le contexte de circulation du variant delta

Remerciements

- **Pr. O. Launay**
- **Pole recherche clinique de l'Inserm et ANRS MIE**
- **SC-10, US19** : C. Durier, R. Bauer, L Meyer
- **Réseau I-REIVAC** : C. Rekacewicz, Z. Lesieur

Centres participants à FLUVAC

- **CIC Cochin Pasteur**: M. Lachâtre, S. Keita
- **CIC Bichat-Claude Bernard** : Pr. X. Duval, Y. Costa de Beauregard
- **Hospice Civils Lyon** : Pr. P. Vanhems, S. Amour
- **CIC Montpellier** : Dr. F. Galtier, Dr. A. Diallo, L. Crantelle
- **CIC de Rennes** : Pr F. Lainé, Pr. P. Tattevin, L. Gallais

Et tout les autres membres du FLUVAC Study group !

Courbes d'inclusion

