

Grippe : comment évaluer les nouveaux vaccins en matière d'efficacité ?

Dr. 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 : Liem Binh Luong Nguyen

Titre : Grippe : comment évaluer les nouveaux vaccins en matière d'efficacité ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique : Pfizer
- 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 : Pfizer
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique : Pfizer, Jansen, MSD, GSK, MSD

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

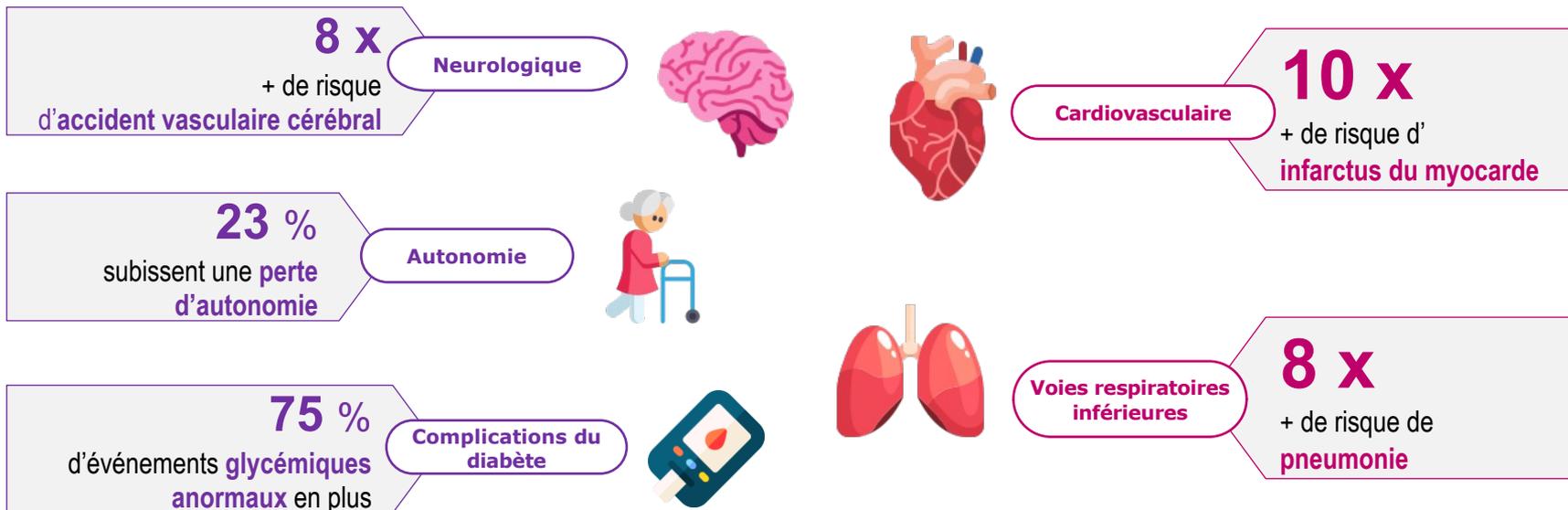
Grippe : le fardeau

- 4^e cause de mortalité par infection respiratoire dans le monde [1]
- En France [2] :
 - 1 à 5 millions de personnes infectées chaque année
 - 1,8 millions de consultations (> 60 000 aux urgences)
 - Taux de létalité des formes hospitalisées : 16% à 20%
 - Les ≥ 65 ans : 60% des hospitalisations, 90% des décès
 - 43 millions d'€/saisons (26,4 à 209,8)

[1] GBD 2017. Influenza Collaborators. Lancet Respir Med. 2019

[2] Lemaitre M, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2022

Grippe : les nombreuses complications



- [1] Warren-Gash C, et al. Eur Respir J. 2018
- [2] Andrew MK, et al. J Am Geriatr Soc. 2021
- [3] Samson SI, et al. J Diabetes Sci Technol. 2019
- [4] Kubale J, et al., Clin Infect Dis. 2021

- Enjeu de santé publique
- Fardeau porté principalement par les seniors
- Nécessité d'améliorer l'efficacité vaccinale pour les 65+

Vaccination antigrippale : le meilleur outil de prévention en complément des gestes barrières

- Un objectif
 - Prévenir les formes graves et les décès plus que la morbidité
 - Couverture d'au moins 75% des personnes ciblées (≥ 65 ans et populations fragiles)
 - Vaccins disponibles jusqu'en 2021 (standard de soins)
 - Inactivés, culture sur œuf
 - A dose standard (SD) : 15 μg HA/soucheQuadrivalents (AH1N1/AH3N2/BYamagata/BVictoria) depuis 2018
- Prévention d'environ 50% des hospitalisations pour grippe [1]



[1] Tenforde MW, et al. J Infect Dis. 2020

Vaccination antigrippale : pourquoi une efficacité sous-optimale ?

- Immunologique
 - Infection peu immunisante
 - Immunosénescence
- Epidémiologique
 - Saisonnalité
 - Recombinaison antigénique [1,2]
- Technologique : « drift »
- « Fatigue immunologique »
- Effet géographique [3] ?

➔ **Besoin médical, reconnu par les autorités françaises, d'un vaccin + efficace pour les seniors [4, 5].**

[1] Soldevila N, et al. J Med Virol. 2022

[2] Flannery B, et al. J Infect Dis. 2020

[3] Okoli, Vaccine, 2021

[4] HCSP. Vaccination des personnes âgées. Rapport de mars 2016.

[5] HAS. Recommandation vaccinale Efluelda. Mai 2020.

Vaccination antigrippale : les pistes d'amélioration

- Augmentation de la dose
- Utilisation d'un adjuvant
- Production à partir de cultures cellulaires
- Protéines recombinantes
- *Nouvelles plateformes : vaccins ARNm...?*

Les différentes phases cliniques jusqu'à l'AMM

Phase 1	Phase 2 (a et b)	Phase 3
N ~ 10	N ~ 100	N ~ 1 000
1. Sécurité 2. Immunogénicité	1. Immunogénicité 2. Sécurité (+/- challenge)	1. Efficacité (le + svt clinique) 2. Sécurité
1 ^e administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études dites « pivots »

Evaluation de l'effet protecteur des nouveaux vaccins antigrippaux : spécificités des essais de phase III

- Population
 - Population générale et populations cibles de la politique vaccinale
 - Nécessité d'une population importante (influence de l'incidence)
- Choix du témoin
 - Généralement, le vaccin antigrippal standard de soins
- Critère de jugement en matière d'efficacité
 - **Immunologique** : calcul des titres moyens en anticorps (GMT) et des taux de séroconversion
 - **Clinique** : « **multiforme** » → de la grippe diagnostiquée au laboratoire au décès toutes causes confondues, en passant par les pneumonies, l'AVC, l'infarctus du myocarde...
 - Efficacité Vaccinale relative (EVR)
- Type d'études
 - *Immunogénicité vs SD*
 - *Efficacy* : efficacité clinique = « gold standard »
 - *Immunobridging* pour l'ajout de souches grippales dans la composition (p. ex. : TIV → QIV)

Immunogénicité et corrélat de protection

- Immunogénicité

- Compare l'immunogénicité de 2 vaccins (réponse humorale)
- Ne permet pas de prédire une efficacité clinique
- Suffisant pour une AMM [1] mais pas pour différencier le vaccin en termes d'ASMR [2,3,4]

- Corrélat de protection

- Prédit l'efficacité clinique en fonction d'un marqueur biologique (p. ex. : hépatite B)
- N'est déterminé généralement qu'après des essais de Phase 3
- N'existe pas pour la grippe [2,3,4]

→ Nécessité de compléter l'immunogénicité par l'efficacité clinique

1. EMA Guideline on Influenza Vaccines en vigueur : EMA/CHMP/VWP/457259/2014
2. Avis HAS Vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires - 11 décembre 2019
3. Avis HAS Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA / souche - 24 juin 2020
4. Avis HAS Vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) en date du 1er décembre 2021

Exemple d'essai d'efficacité clinique : DiazGranados C et al., N Engl J Med. 2014

Vaccins Trivalents HD et SD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O., Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N., Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D., Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D., Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D., Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

- Essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, multicentrique (É-U, Canada)
- 2 Saisons (2011/12 et 2012/13)
- 31 989 participants, ≥ 65 ans
- Critère de jugement : grippe confirmée au laboratoire
- Efficacité Vaccinale relative (EVr) : 24,2% (IC 95% : 9.7 - 36.5)
→ H3N2 et B

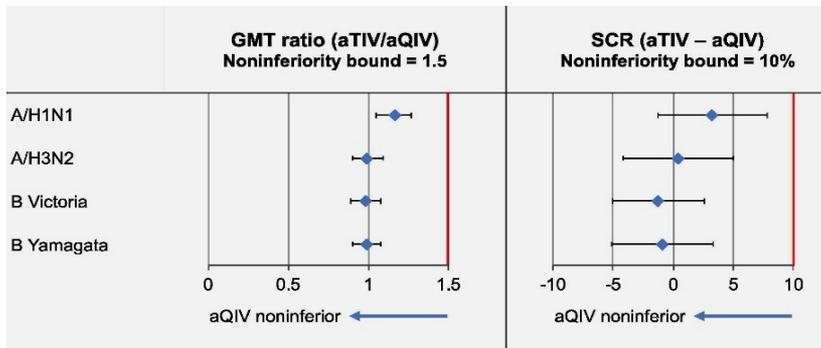
Exemple d'un essai d'immunobridging : Essink B et al., Vaccine. 2020

Vaccins adjuvantés tri- et quadrivalents

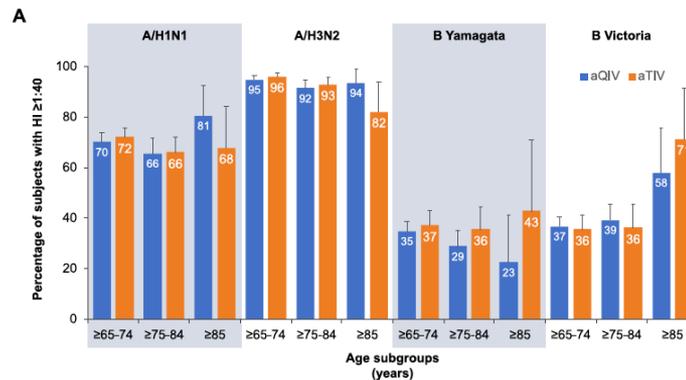


Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults

Brandon Essink^a, Carlos Fierro^b, Jeffrey Rosen^c, Amparo L. Figueroa^d, Bin Zhang^d, Carole Verhoeven^e, Jonathan Edelman^d, Igor Smolenov^{d,*}



- Immunobridging quadrivalent adjuvanté vs 2 versions de trivalent adjuvanté (≠ ss type B)
- 1 saison 2017-2018, Etats-Unis
- 1778 participants, ≥ 65 ans
- GMT, séroconversion (SCR), et % de sujets avec titres ≥40 (1/dil)



A l'issue des essais cliniques de nombreuses incertitudes demeurent

- Efficacité dans d'autres populations : populations vulnérables (obèses, immunodéprimés...)
- Efficacité sur des souches virales différentes
- Efficacité absolue ou comparaison avec d'autres vaccins que le standard de soins
- Efficacité évaluée sur d'autres critères
 - Formes hospitalisées, mortalité
 - Fardeau élargi : maladies cardiovasculaires...

Les études de Phase 4 permettent de combler certains manques

Phase 1	Phase 2 (a et b)	Phase 3	Phase 4
N ~ 10	N ~ 100	N ~ 1 000	N > 10 000
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sécurité 2. Immunogénicité 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunogénicité 2. Sécurité (+/- challenge) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efficacité (le + svt clinique) 2. Sécurité 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efficacité en population* 2. Sécurité 3. Autres...
1 ^e administration chez l'homme	Définition de dose et du calendrier	Études dites « pivots »	Etudes Post-AMM en vie réelle

* Effectiveness

Comment mesurer l'efficacité en vie réelle ?

- Etudes de cohortes

- Comparaison de cohortes vaccinés vs non-vaccinés
- Bon ajustement sur le temps

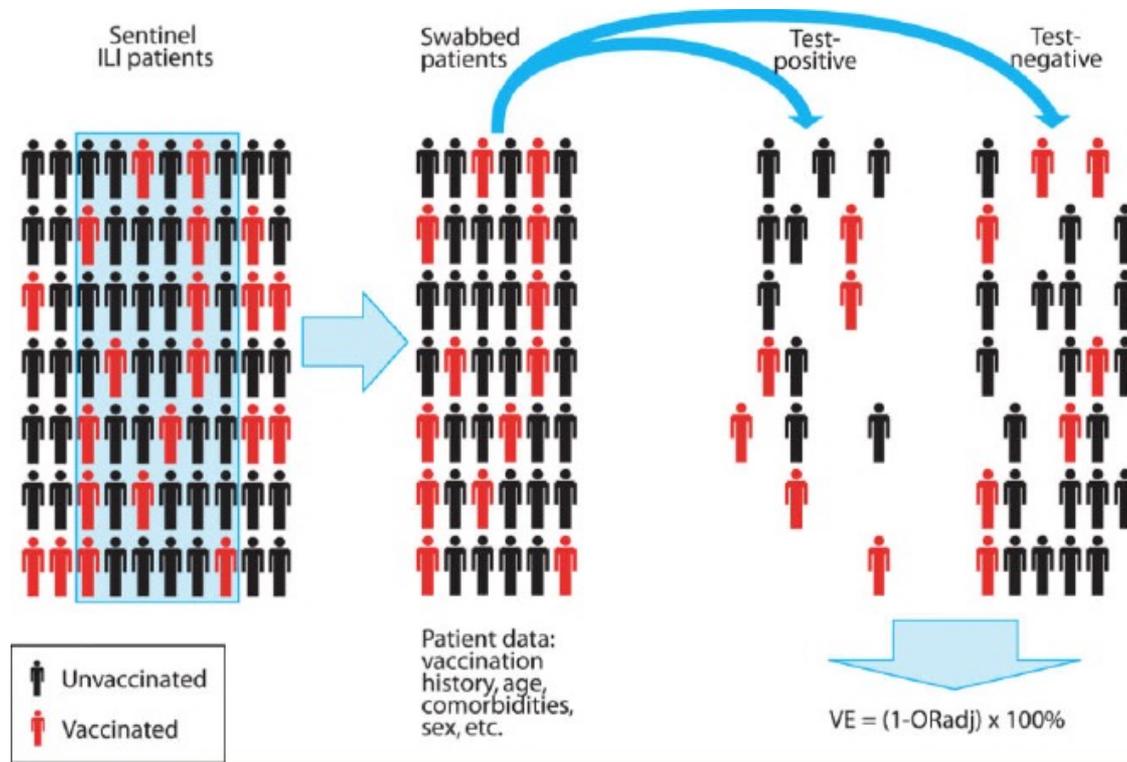
→ Comparaison de taux d'incidence (Hazard Ratio)

- Etudes Cas/Témoins

- Evènements : Grippe
- Exposition : vaccination
- Bon ajustement des populations

→ Comparaison de prévalence (Odds Ratio)

Exemple d'étude dite *Test Negative Design* : Sullivan SG et al., Expert Rev Vaccines. 2014



- Odds Ratio ajusté sur l'âge, temps, comorbidités
- Analyses de sensibilité sur les critères d'EV ou les critères d'inclusion

Un exemple d'étude en vie réelle (étude cas-témoins) : Gershon AS et al., J Infect Dis. 2020

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Andrea S. Gershon,^{1,2,3,4,8} Hannah Chung,² Joan Porter,² Michael A. Campitelli,² Sarah A. Buchan,^{2,4,7} Kevin L. Schwartz,^{2,4,7} Natasha S. Crowcroft,^{4,5,7} Aaron Campigotto,^{8,9} Jonathan B. Gubbay,^{5,7,8} Timothy Karnauchow,^{10,11} Kevin Katz,¹² Allison J. McGeer,^{4,5,13} J. Dayre McNally,¹⁰ David C. Richardson,¹⁴ Susan E. Richardson,^{5,8} Laura C. Rosella,^{2,4,7} Andrew E. Simor,¹⁵ Marek Smieja,¹⁵ George Zahariadis,^{8,16} and Jeffrey C. Kwong^{2,4,7,8,17}

- Etude canadienne
- Analyse de dossiers médicaux informatisés
- 2010 à 2016
- 21 748 participants
- 3 636 testés positifs et hospitalisés pour grippe

Gershon AS et al., Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Infect Dis.* 2020;221(1):42-52.

Characteristic	Test-Positive Patients Number Vaccinated/Total Number	Test-Negative Patients Number Vaccinated/Total Number	Unadjusted VE % (95% CI)	Adjusted VE % (95% CI)	PValue for Interaction
Overall	1859/3636	10 315/18 112	21 (15–26)	22 (15–27)	
Demographics					
Age, years					.61
66 to 75	553/1192	3565/6668	25 (15–33)	26 (15–35)	
76 to 85	801/1497	4389/7392	21 (12–30)	20 (10–29)	
86 and older	505/947	2361/4052	18 (6–29)	17 (3–29)	
Influenza Season					
2010–2011	171/399	1060/1996	34 (18–47)	35 (18–49)	.06
2011–2012	67/127	735/1255	21 (–14 to 45)	27 (–8 to 51)	
2012–2013	356/760	1834/3388	25 (13–36)	22 (7–34)	
2013–2014	272/518	2173/3735	21 (4–34)	26 (10–39)	
2014–2015	710/1265	2605/4476	8 (–4 to 19)	11 (–1 to 22)	
2015–2016	283/567	1908/3262	29 (15–41)	29 (15–41)	
Influenza Type and Subtype					
Influenza A/H1N1	140/300	10 315/18 112	34 (17–47)	32 (14–47)	NA
Influenza A/H3N2	533/1073	103 15/18 112	25 (16–34)	25 (15–35)	
Influenza B	338/652	10 315/18 112	19 (5–30)	31 (18–41)	

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



23^{es} JN1, Bordeaux du 15 au 17/06/2022

Gershon AS... Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Infect Dis. 2020;221(1):42-52.

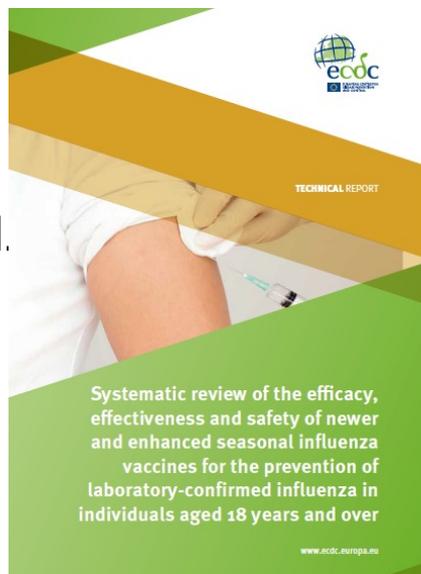
Characteristic	Test-Positive Patients Number Vaccinated/Total Number	Test-Negative Patients Number Vaccinated/Total Number	Unadjusted VE % (95% CI)	Adjusted VE % (95% CI)	P Value for Interaction
Overall	1859/3636	10 315/18 112	21 (15–26)	22 (15–27)	
Demographics					
Age, years					.61
66 to 75	553/1192	3565/6668	25 (15–33)	26 (15–35)	
76 to 85	801/1497	4389/7392	21 (12–30)	20 (10–29)	
86 and older	505/947	2361/4052	18 (6–29)	17 (3–29)	
Influenza Season					
2010–2011	171/399	1060/1996	34 (18–47)	35 (18–49)	.06
2011–2012	67/127	735/1255	21 (–14 to 45)	27 (–8 to 51)	
2012–2013	356/760	1834/3388	25 (13–36)	22 (7–34)	
2013–2014	272/518	2173/3735	21 (4–34)	26 (10–39)	
2014–2015	710/1265	2605/4476	8 (–4 to 19)	11 (–1 to 22)	
2015–2016	283/567	1908/3262	29 (15–41)	29 (15–41)	
Influenza Type and Subtype					
Influenza A/H1N1	140/300	10 315/18 112	34 (17–47)	32 (14–47)	NA
Influenza A/H3N2	533/1073	103 15/18 112	25 (16–34)	25 (15–35)	
Influenza B	338/652	10 315/18 112	19 (5–30)	31 (18–41)	

Limites des études en vie réelle

- Biais méthodologiques
 - Sélection : utilisation des soins (*healthcare seeking behavior*), population d'étude
 - Mesures : méthode diagnostic
 - Variabilité saisonnière et géographique des virus grippaux
 - ➔ Résultats à interpréter avec précautions pour prédire l'efficacité des futures saisons
 - ➔ La répétabilité des résultats sur plusieurs saisons consécutives est clé
- ➔ Intérêt des revues des systématiques de la littérature
- ➔ Intérêt de la classification GRADE

Outil d'évaluation de la robustesse méthodologique des études en vie réelle

- Coleman BL, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2021 : vaccin adjuvanté
- Lee JKH, et al. Vaccine. 2021 : vaccin HD
- O Murchu E, et al. Rev Med Virol. 2022: Vaccin recombinant
- Jordan K, et al. Rev Med Virol. 2022: Vaccin de production cellulaire



- ECDC : Revue systématique en analyse **GRADE**
 - Vaccin adjuvanté (48/110)
 - Vaccin haute dose (36/110)
 - Vaccin de production cellulaire (19/110)
 - Vaccin recombinant (10/110)

De l'efficacité à l'efficience

- Couverture vaccinale

Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge (source : SNDS DCIR – tous régimes – Traitement Santé publique France)						
Saison grippe	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21	21-22
Moins de 65 ans	28,7%	28,9%	29,7%	31,0%	38,7%	34,3%
65 ans ou +	50,0%	49,7%	51,0%	52,0%	59,9%	56,8%
TOTAL	45,7%	45,6%	46,8%	47,8%	55,8%	52,6%

Santé publique France.

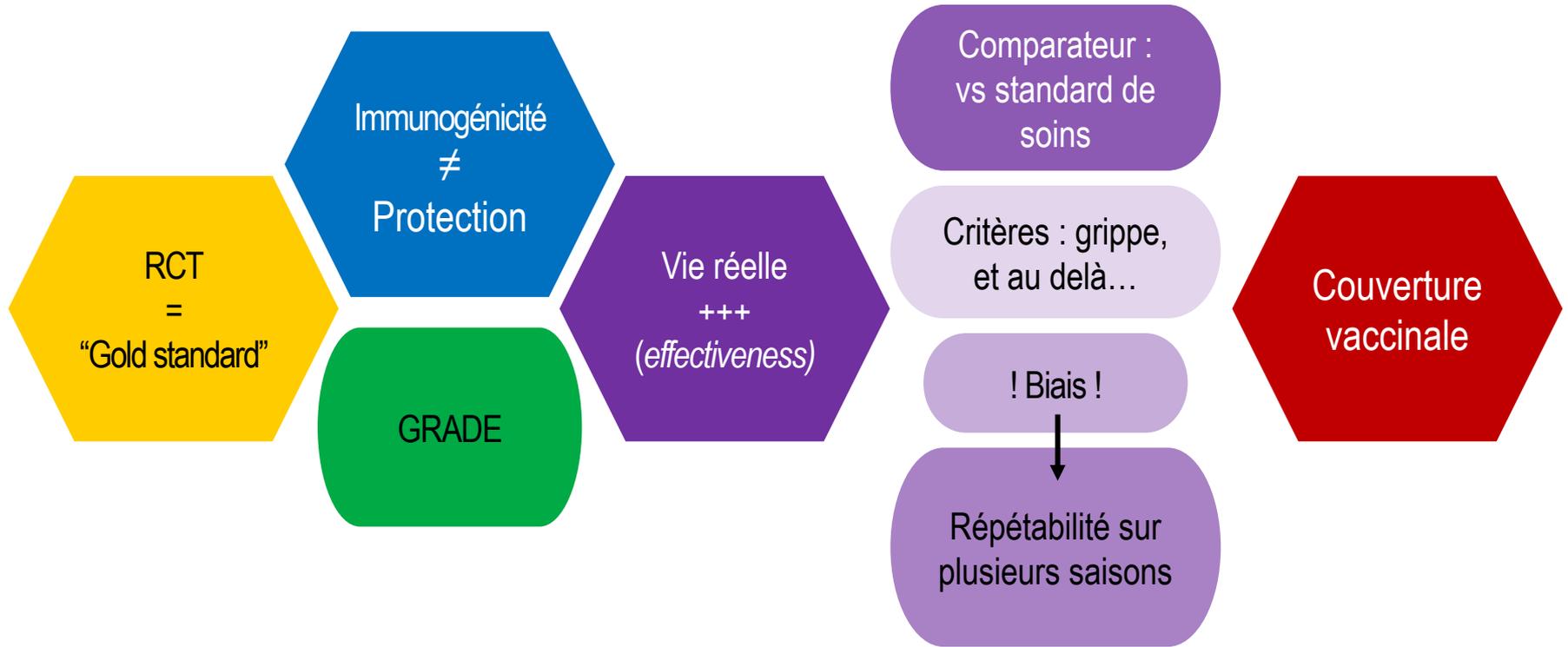
[1] <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>

[2] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-22.-bilan-preliminaire.-saison-2021-2022>

- Coût-efficacité



Conclusion



Préparez-vous à voter

Cette présentation Sendsteps a été chargée sans le add-in Sendsteps.

Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur <https://dashboard.sendsteps.com/>.

Un vaccin antigrippal ayant une immunogénicité supérieure à celle d'un autre vaccin antigrippal induira nécessairement une meilleure protection contre la grippe et ses complications ?

- A. Vrai
- B. Faux

*La question
s'ouvrira lorsque
vous démarrerez
votre session et
votre présentation.*

0 

0 



Fermé



Un vaccin antigrippal ayant une immunogénicité supérieure à celle induite par le vaccin antigrippal induira nécessairement une meilleure protection contre la grippe et ses complications ?

fois la session et la
présentation
démarrées.

A. Vrai



En attendant, vous
pouvez modifier à
votre guise

l'apparence des

B. Faux



résultats (ex. les
couleurs).



Merci pour votre attention