

Efficacité vaccinale en vraie vie : raison d'un échec

DES-C > THÉMATIQUE N°26 > CONFÉRENCE N°6
27/03/2024

LIEM BINH LUONG NGUYEN

Objectifs

- Identifier les enjeux de la mesure de l'efficacité en vie réelle
- Reconnaître les causes des échecs
- Interpréter les études d'efficacité vaccinale en vie réelle

Objectifs

- Identifier les enjeux de la mesure de l'efficacité en vie réelle
- Reconnaître les causes des échecs
- Interpréter les études d'efficacité vaccinale en vie réelle

Particularités des essais de phase III en vaccinologie

- 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)
- Analyse en **Per Protocole** et en ITT
 - Participants avec un schéma vaccinal complet
 - Participants naïfs de la maladie
- Critères de jugement
 - Immunologique (Pneumococque, Zika)
 - Cliniques (Vaccin COVID-19, VRS)
 - De substitution (HPV)

Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



Martina Schneider, Marivic Narciso-Abraham, Sandra Hadl, Robert McMahon, Sebastian Toepfer, Ulrike Fuchs, Romana Hochreiter, Annegret Bitzer, Karin Kosulin, Julian Larcher-Senn, Robert Mader, Katrin Dubischar, Oliver Zoihs, Juan-Carlos Jaramillo, Susanne Eder-Lingelbach, Vera Buerger, Nina Wressnigg



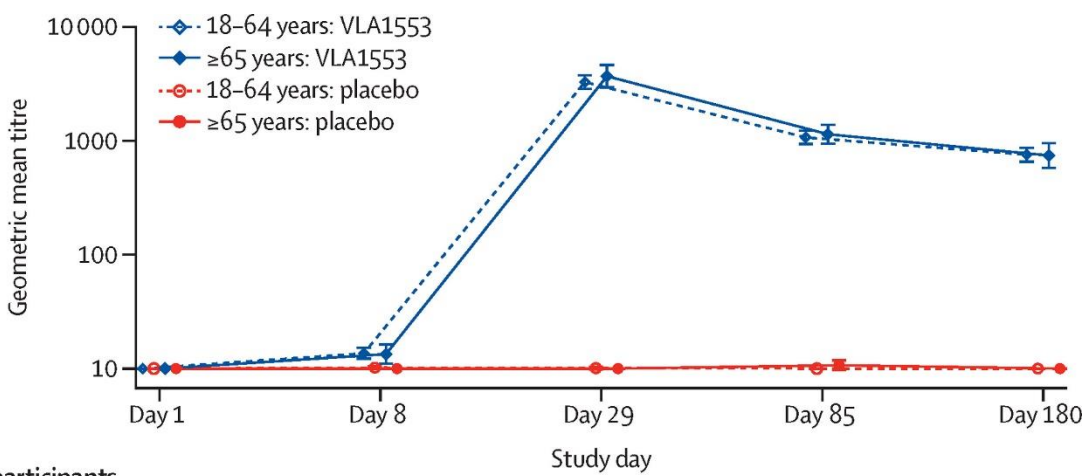
Lancet, 2023

4115 participants

Sous-groupe pour l'efficacité

362 participants dans l'analyse en PP

Comparaison avec des taux d'anticorps neutralisants de convalescents (titre ≥ 150) à 28 jours



Number of participants	Study day				
	Day 1	Day 8	Day 29	Day 85	Day 180
18-64 years: VLA1553	207	198	207	194	184
18-64 years: placebo	73	70	73	69	68
≥65 years: VLA1553	59	53	59	52	58
≥65 years: placebo	23	23	23	22	23

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

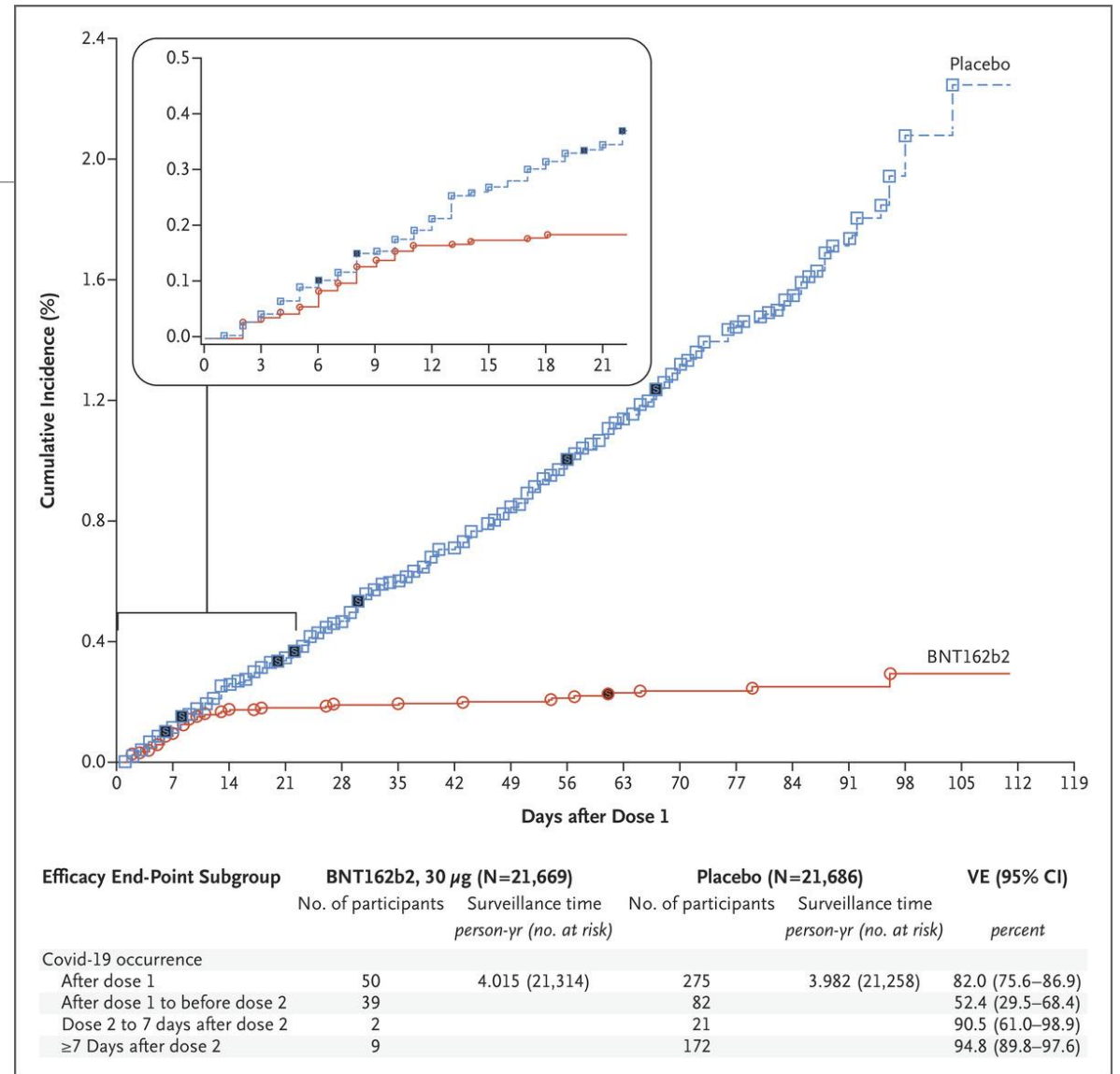
DECEMBER 31, 2020

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 Zerbin, 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. 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*



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+

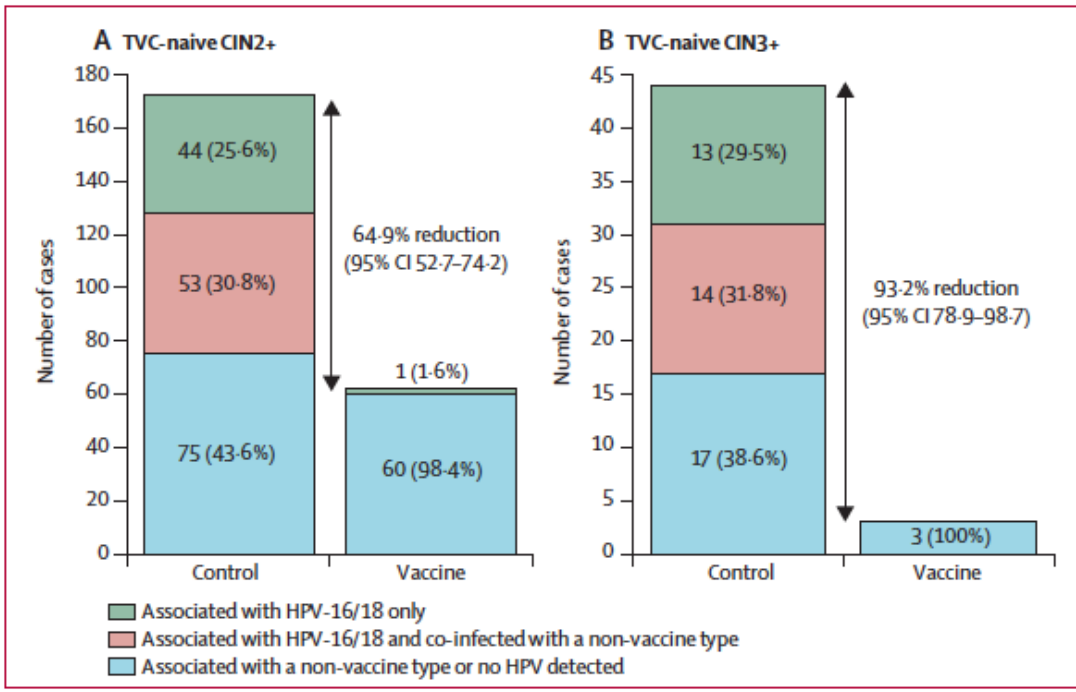


Figure 3: Number of cases of CIN2+ and CIN3+ associated with vaccine and non-vaccine HPV types, in the TVC-naïve

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

Pourquoi une différence entre l'efficacité vaccinale des phases 3 et 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

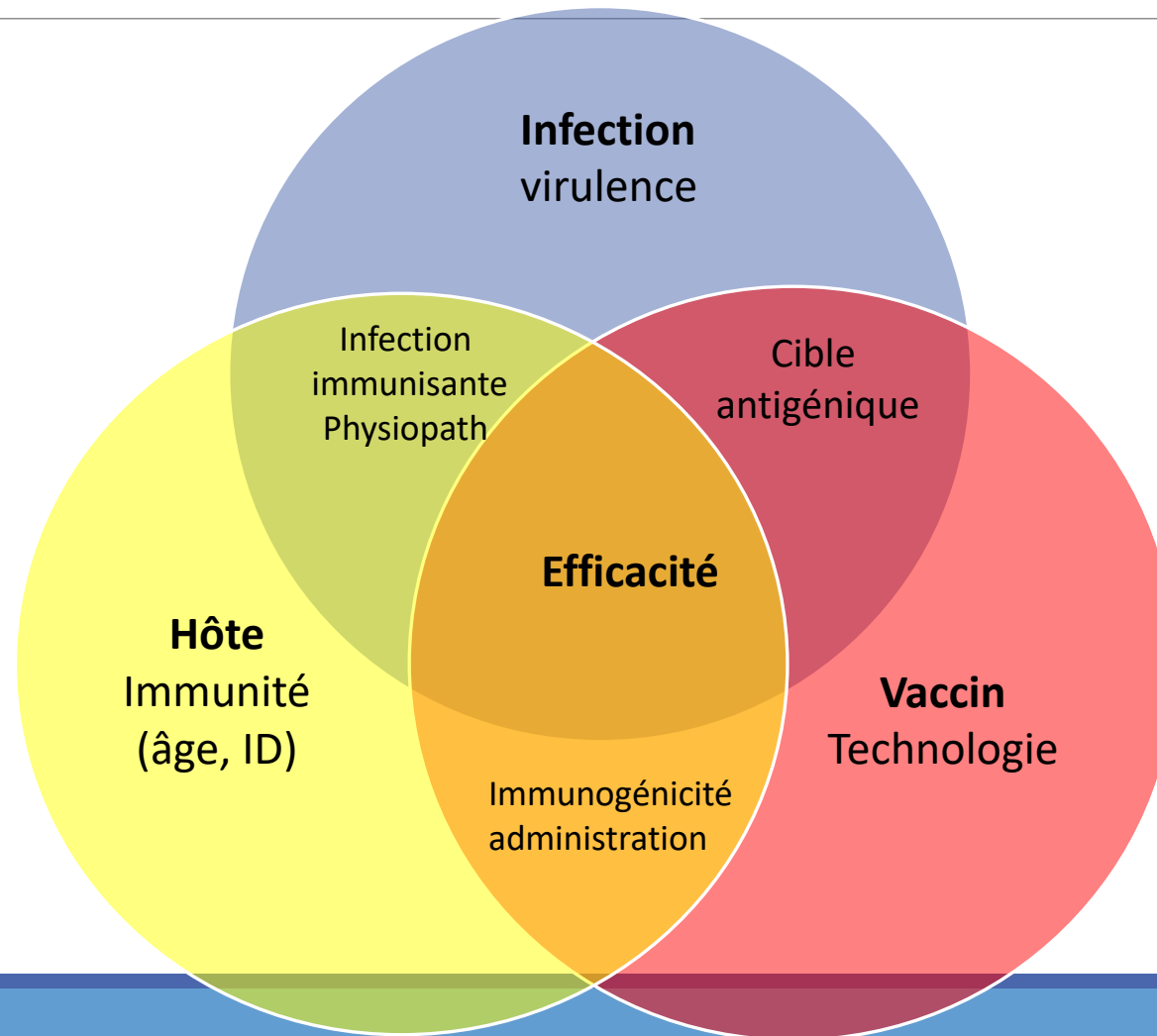
Objectifs

- Identifier les enjeux de la mesure de l'efficacité en vie réelle
- Reconnaître les causes des échecs
- Interpréter les études d'efficacité vaccinale en vie réelle

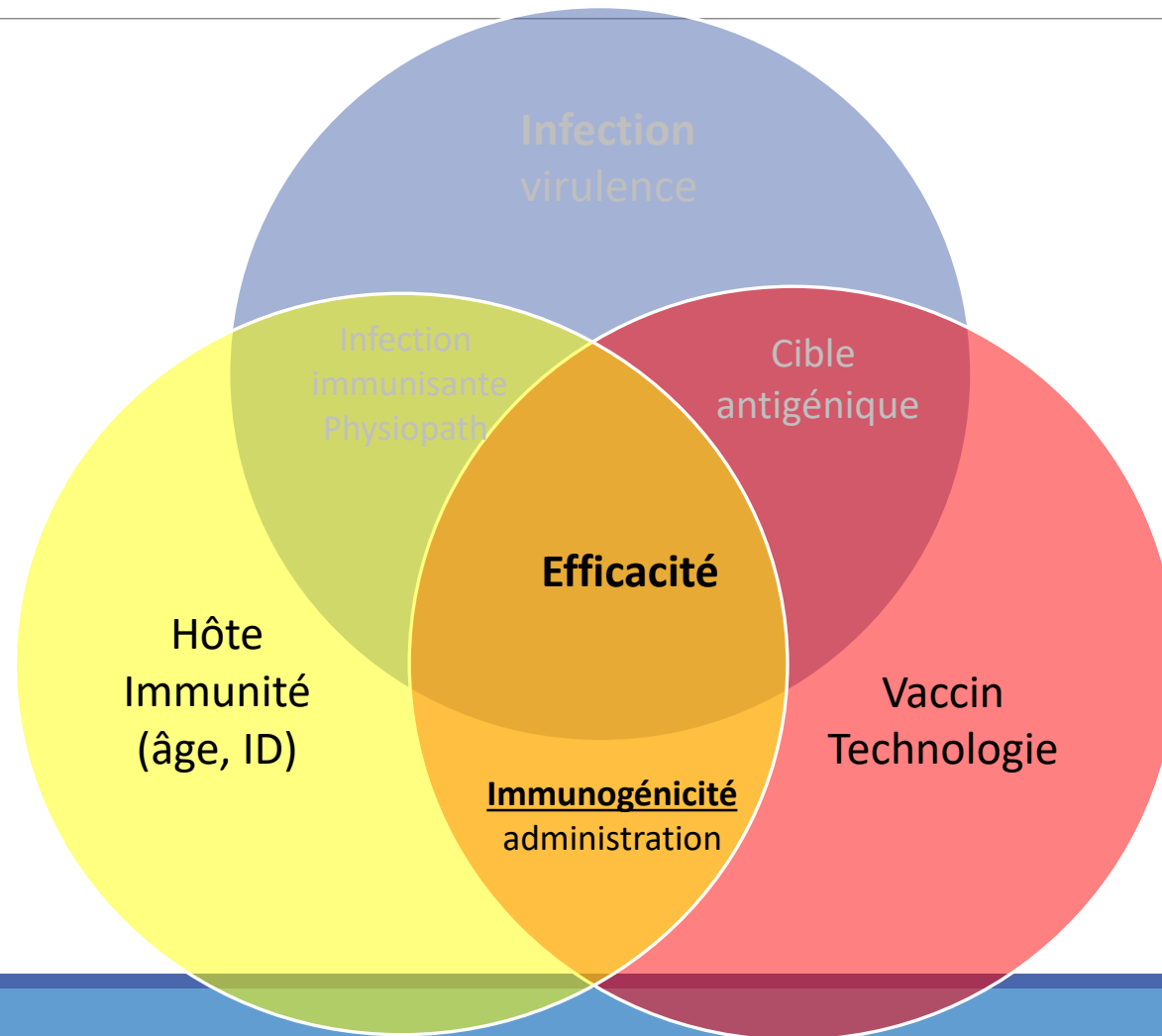
Qu'est-ce qu'un échec ?

De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?

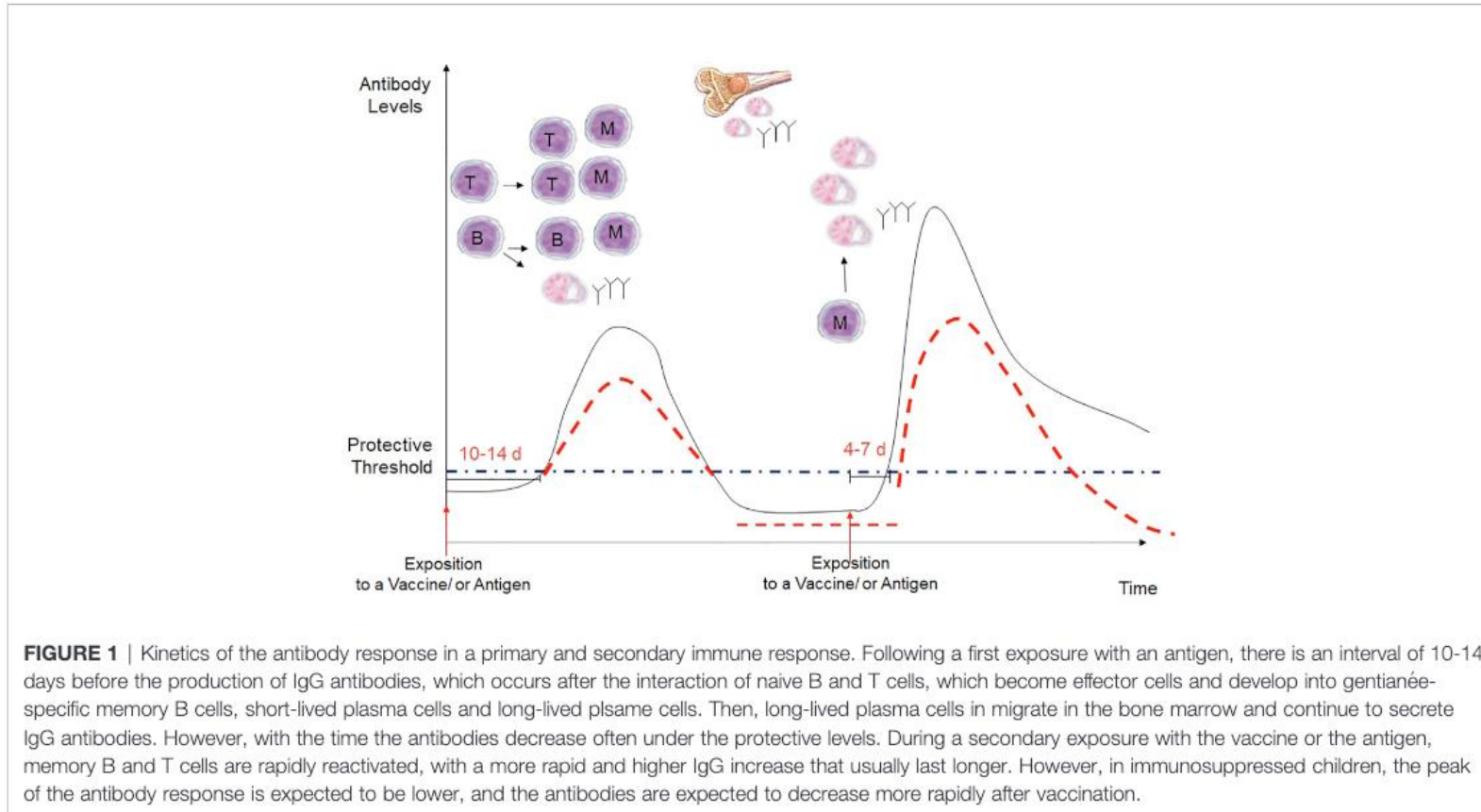
De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?

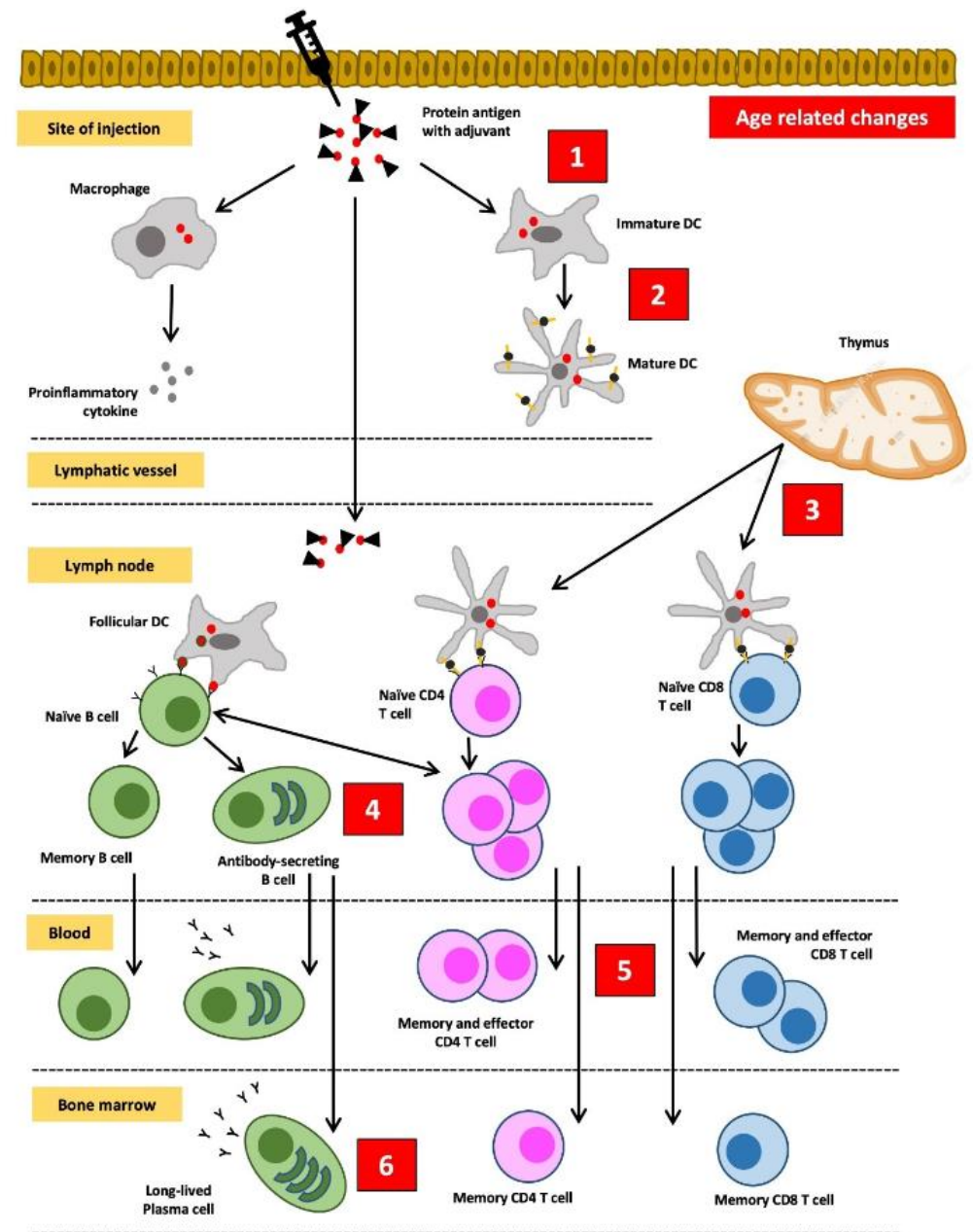


Réponse vaccinale chez les immunodéprimés

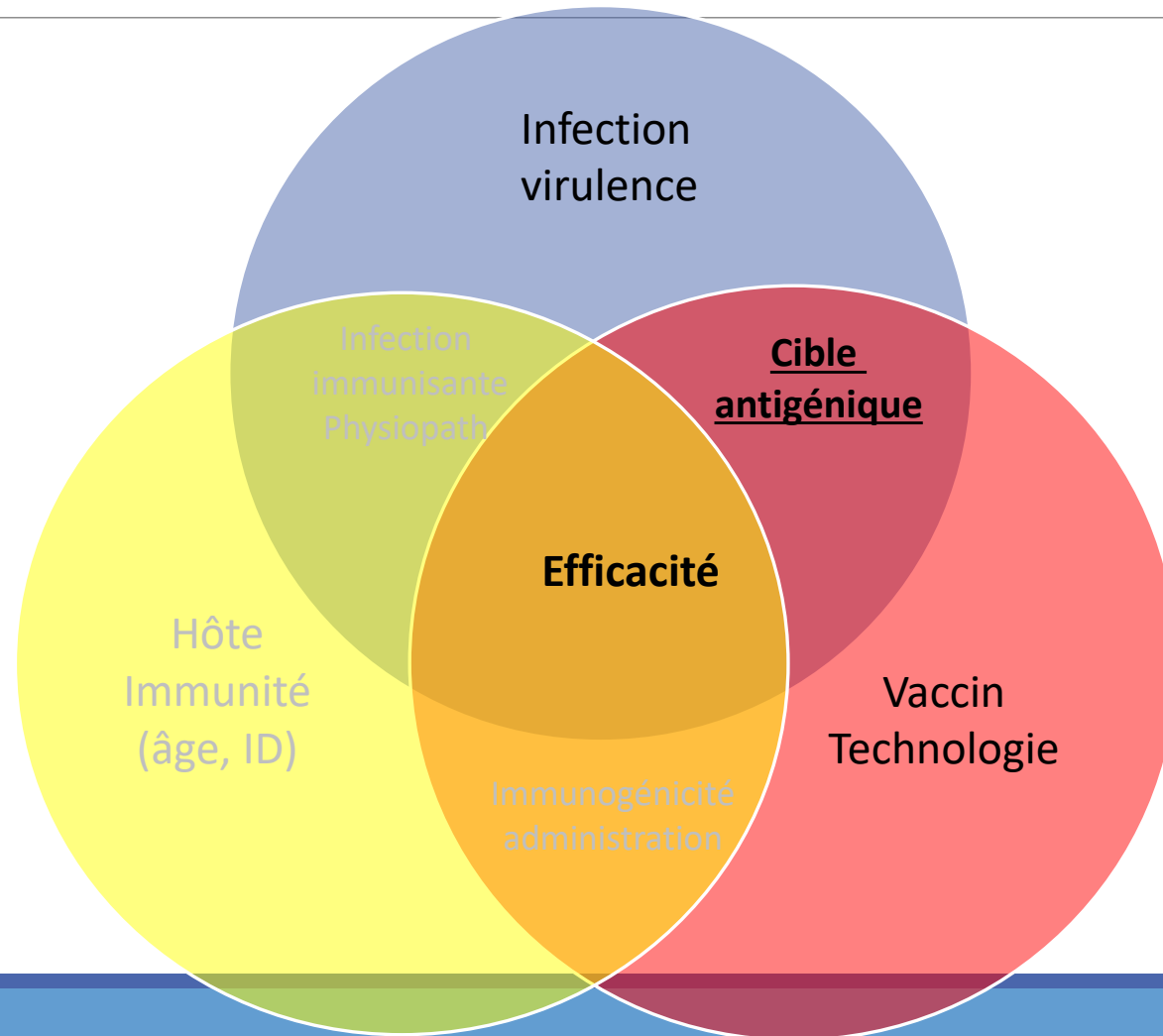


L'immunosénescence

- 1- Inflammation chronique : « augmentation du seuil » d'activation
- 2- Diminution des présentations antigéniques
- 3- Involution du thymus (diminution de la réponse T)
- 4- Diminution de la production de cellules B et défaut dans la recombinaison isotypique
- 5- Augmentation des cellules T effectrices, moins de diversité



De quoi dépend l'efficacité vaccinale ?



Virus de la grippe

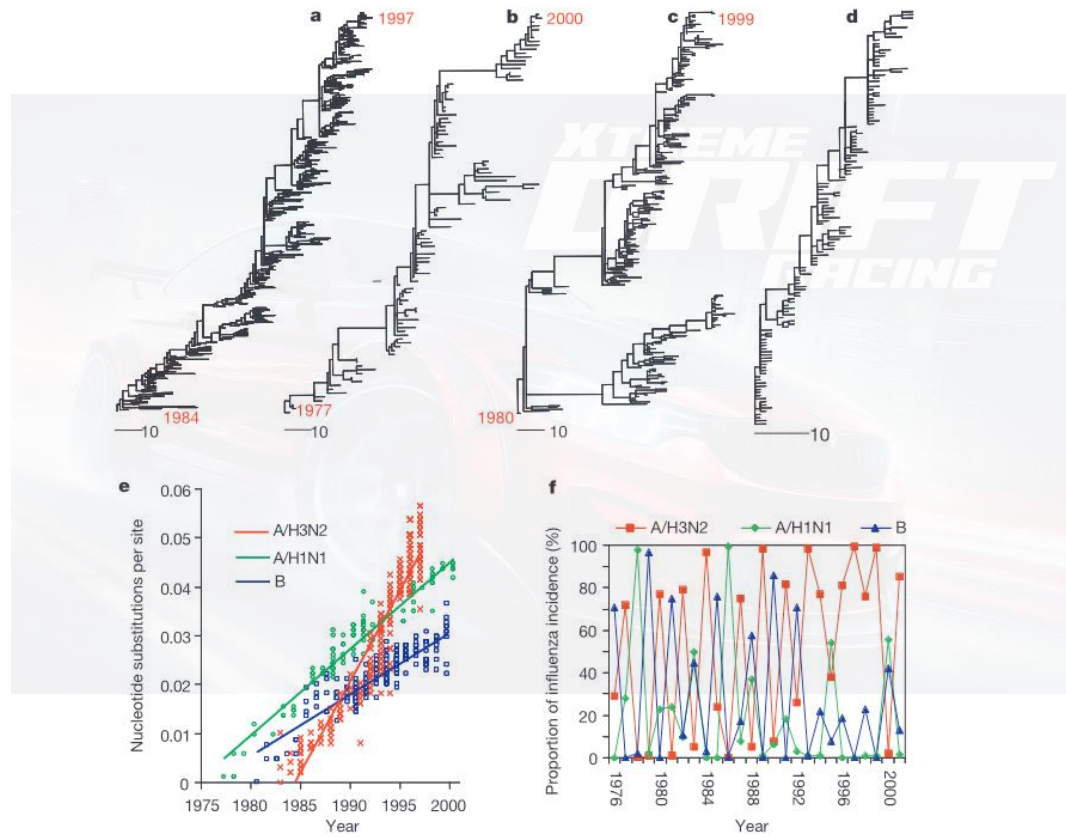
Virus de la grippe



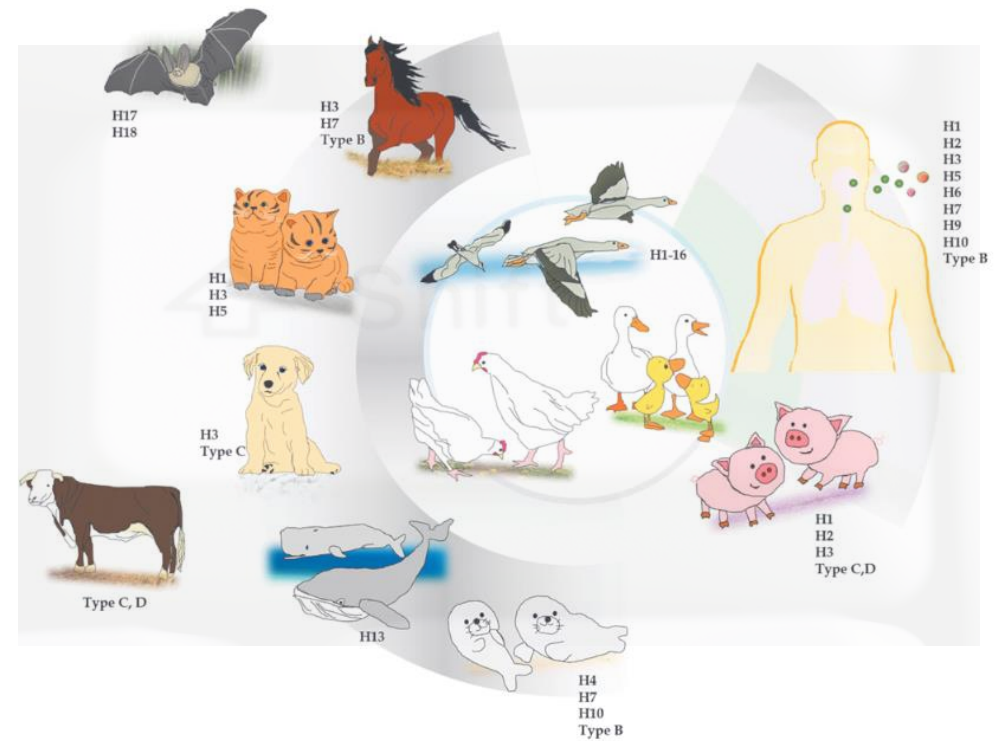
Virus de la grippe



Virus de la grippe

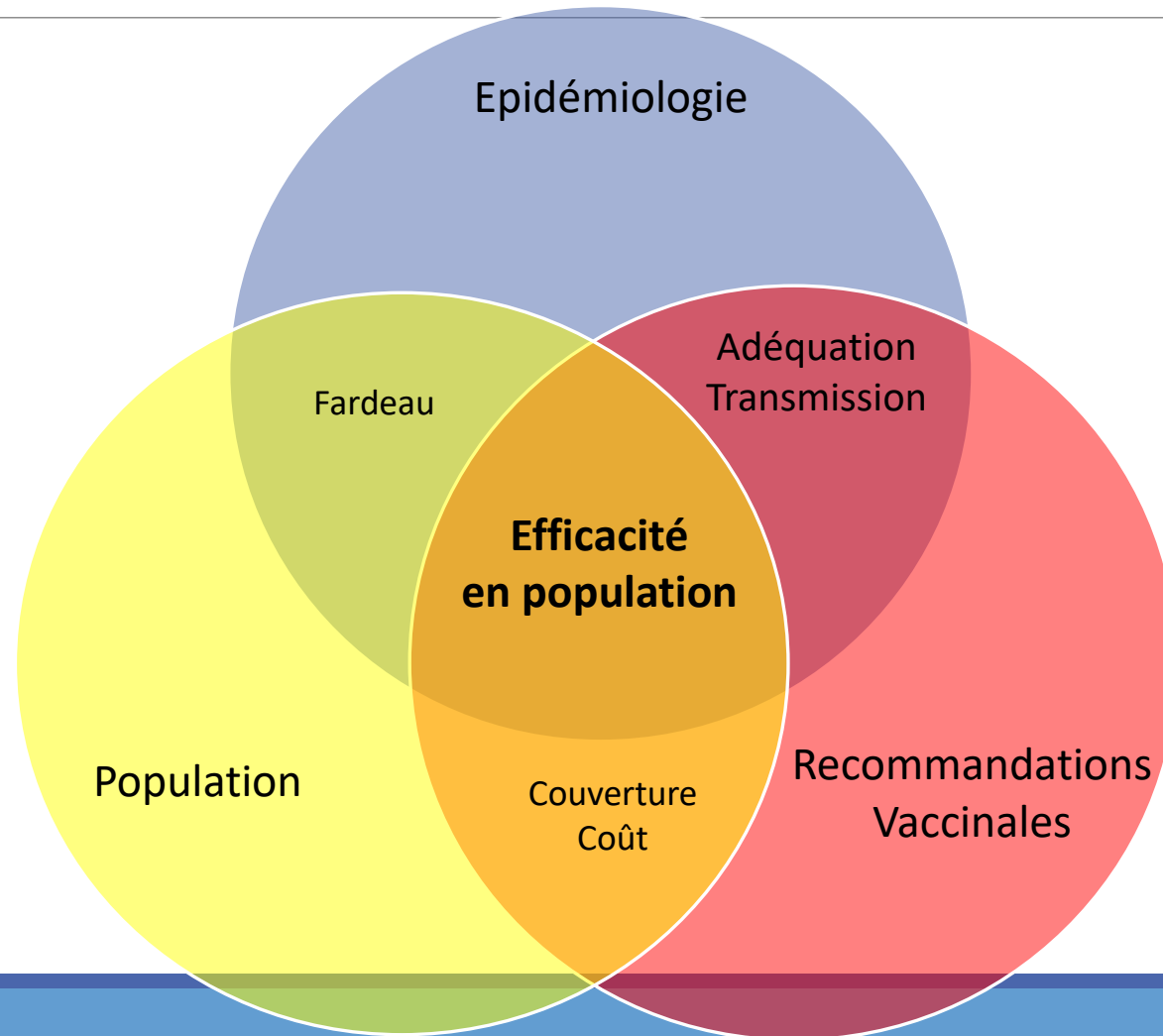


Ferguson, Nature, 2004

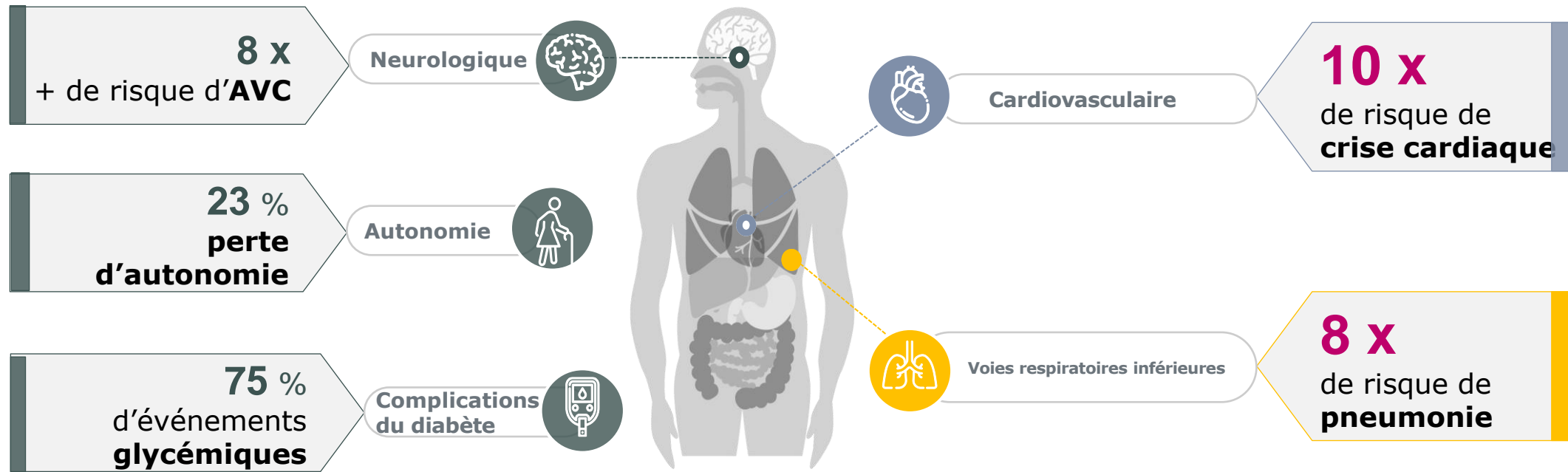


Kim, Viral Immunology, 2018

De quoi dépend l'efficacité d'une politique vaccinale ?



Le fardeau de la grippe



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 Inf Dis. 2021

La pression de sélection vaccinale

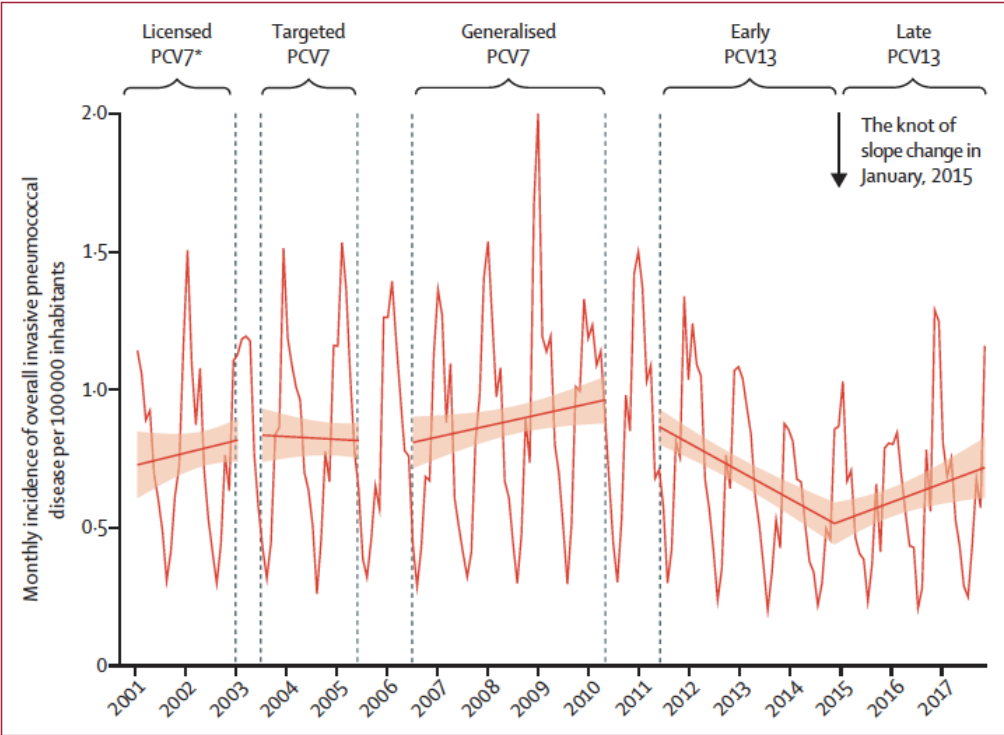
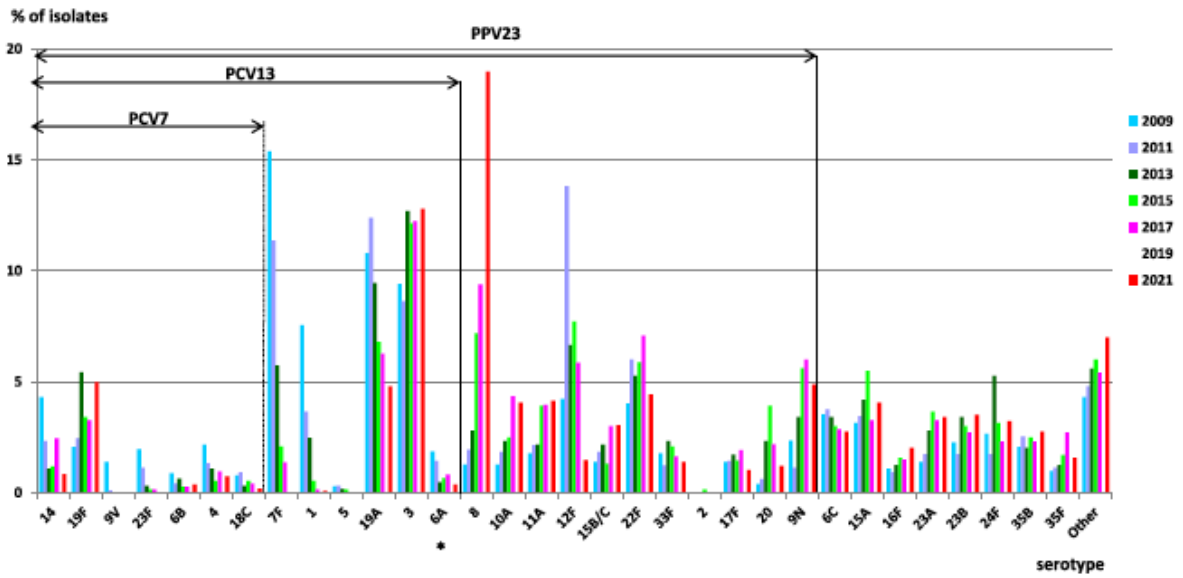
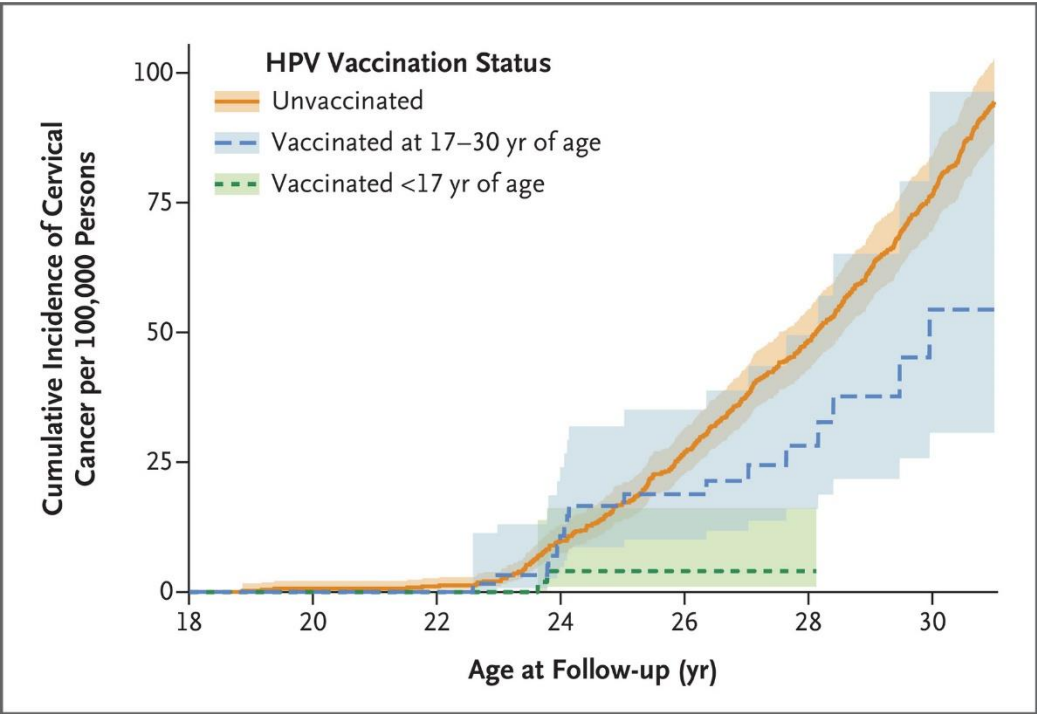


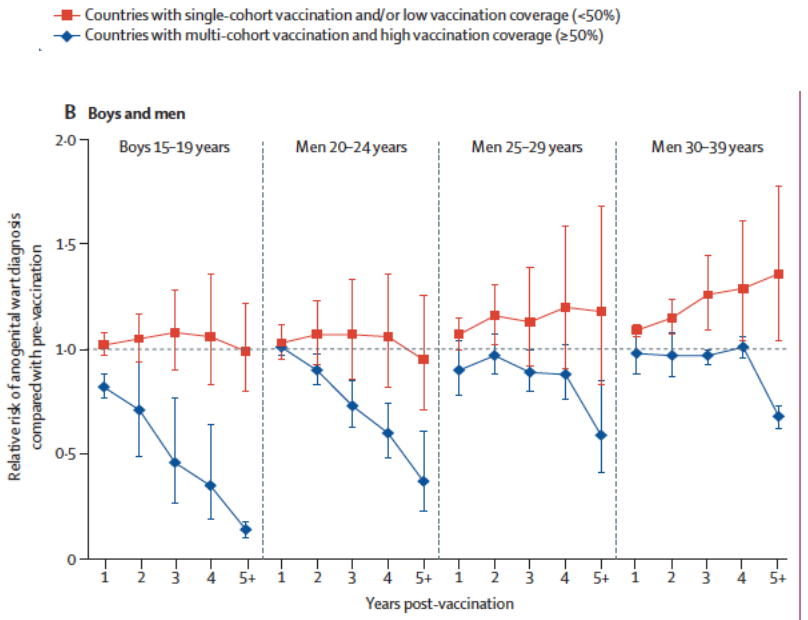
Figure 1: Time-series analysis of invasive pneumococcal disease incidence over 17 years



Exemple de l'HPV



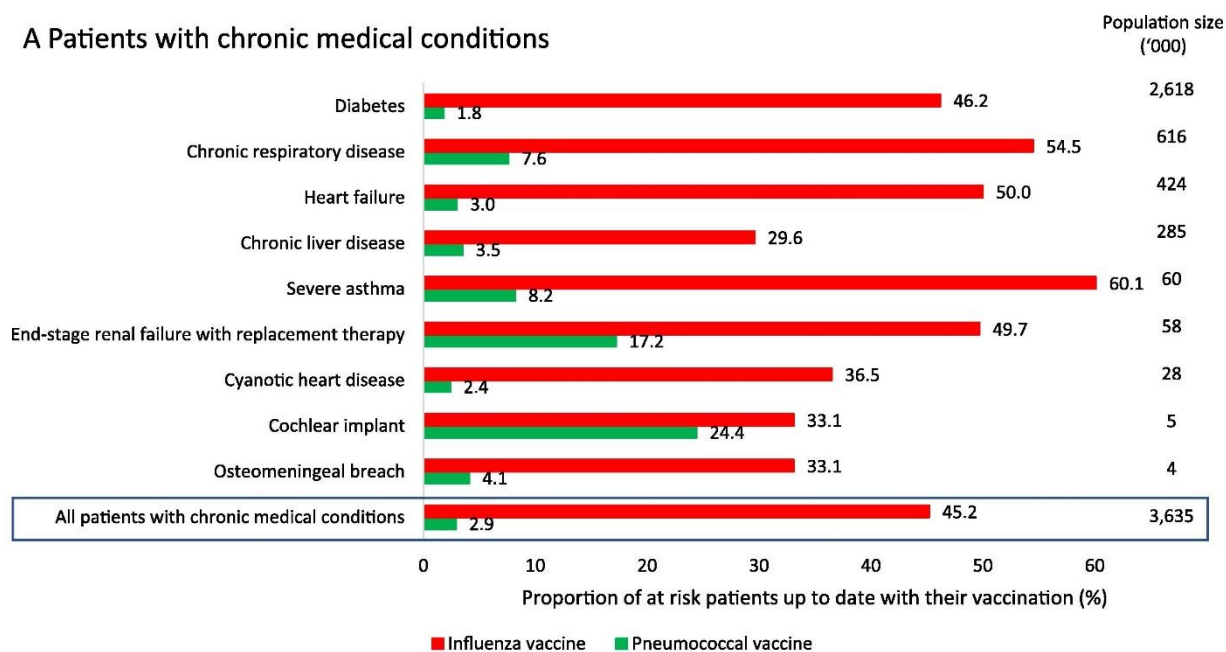
Lei, NEJM, 2020



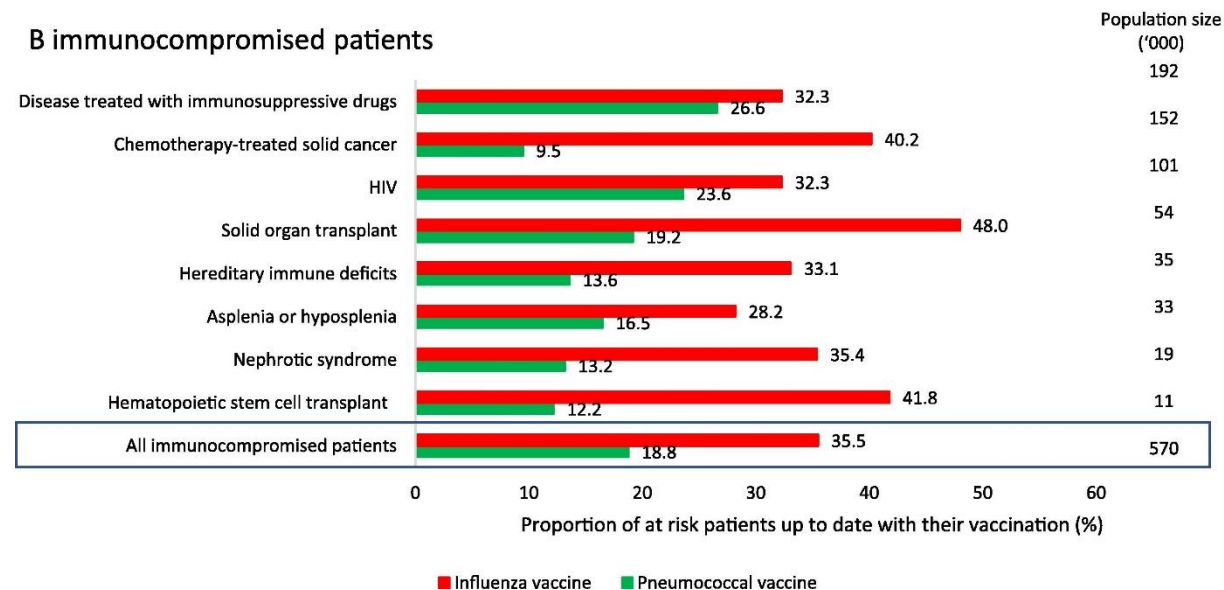
Drolet, LID, 2019

Couverture vaccinale

A Patients with chronic medical conditions



B immunocompromised patients



Que faire pour limiter les échecs?

Que faire pour limiter les échecs ?

- Choisir le bon timing (avant l'immunodépression, voire pause thérapeutique)
- Augmenter/ répéter les doses (Hépatite B, grippe)
- Améliorer la présentation antigénique (technologie vaccinale, adjuvants)

Objectifs

- Identifier les enjeux de la mesure de l'efficacité en vie réelle
- Reconnaître les causes des échecs
- Interpréter les études d'efficacité vaccinale en vie réelle



Alexis Poulin
@Poulin2012

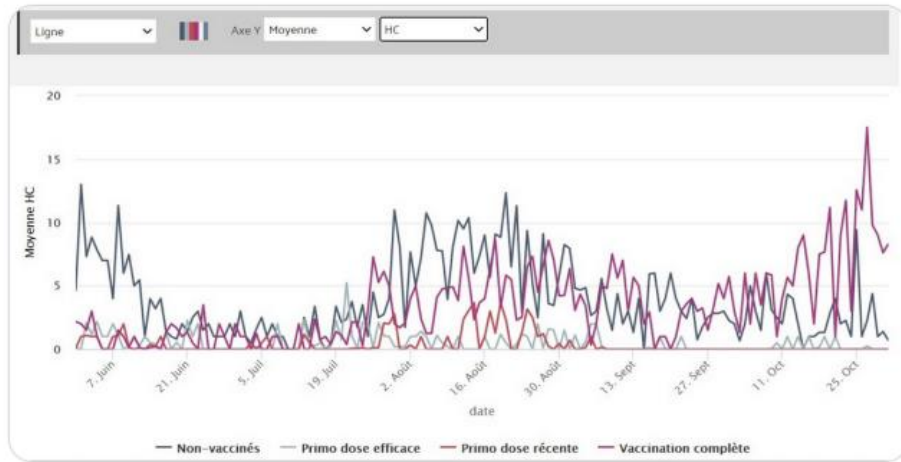
...

🌟 Derniers chiffres de la DREES.

Pays de la Loire : 11 fois plus de vaccinés que de non vaccinés sont à l'hôpital.

11 fois plus.

J'attends les explications alambiquées des pro des chiffres.



7:44 PM · 15 nov. 2021 · Twitter for iPhone

Abo Patients Covid au CHUV

La proportion de vaccinés augmente aux soins intensifs

La tendance à la hausse se confirme depuis le début du mois.



Marie Nicollier
Publié: 15.02.2022, 12h00

69



Le nombre de cas Covid aux soins intensifs du CHUV reste stable: une quinzaine ces derniers jours. Il augmente toujours, par contre, en Médecine interne.

FLORIAN CELLA

Explication en chiffre

	Hospitalisé	Non-hospitalisé
Vaccinés	a	b
Non-Vaccinés	c	d

Explication en chiffre

	Hospitalisé	Non-hospitalisé
Vaccinés	a	b
Non-Vaccinés	c	d

$$= a/c$$

Abo Patients Covid au CHUV

La proportion de vaccinés augmente aux soins intensifs

La tendance à la hausse se confirme depuis le début du mois.



Marie Nicollier
Publié: 15.02.2022, 12h00

69



Le nombre de cas Covid aux soins intensifs du CHUV reste stable: une quinzaine ces derniers jours. Il augmente toujours, par contre, en Médecine interne.

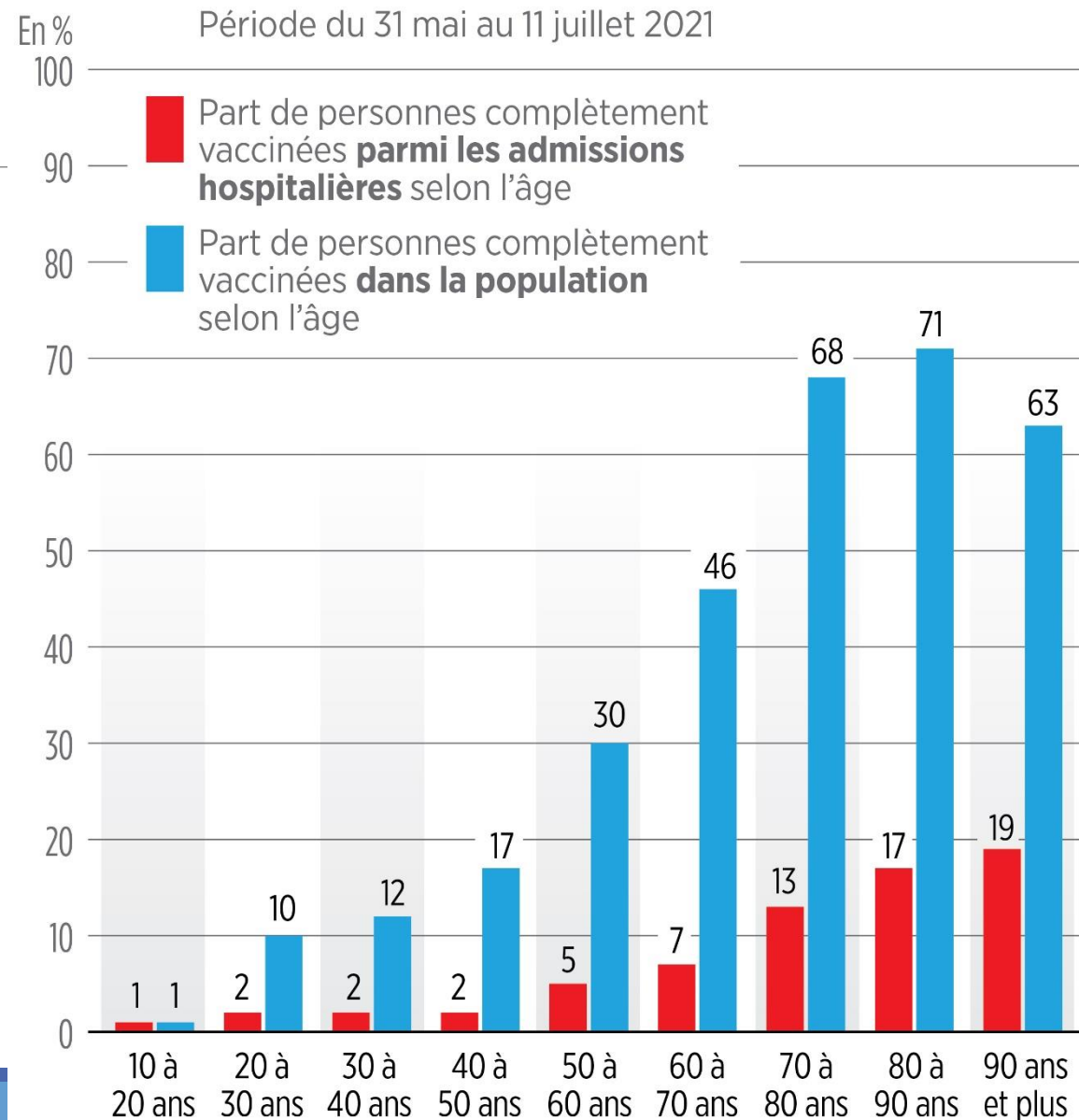
FLORIAN CELLA

Covid-19 : l'efficacité des vaccins contre le risque d'hospitalisation

Explication en chiffre

	Hospitalisé	Non-hospitalisé
Vaccinés	a	b
Non-Vaccinés	c	d

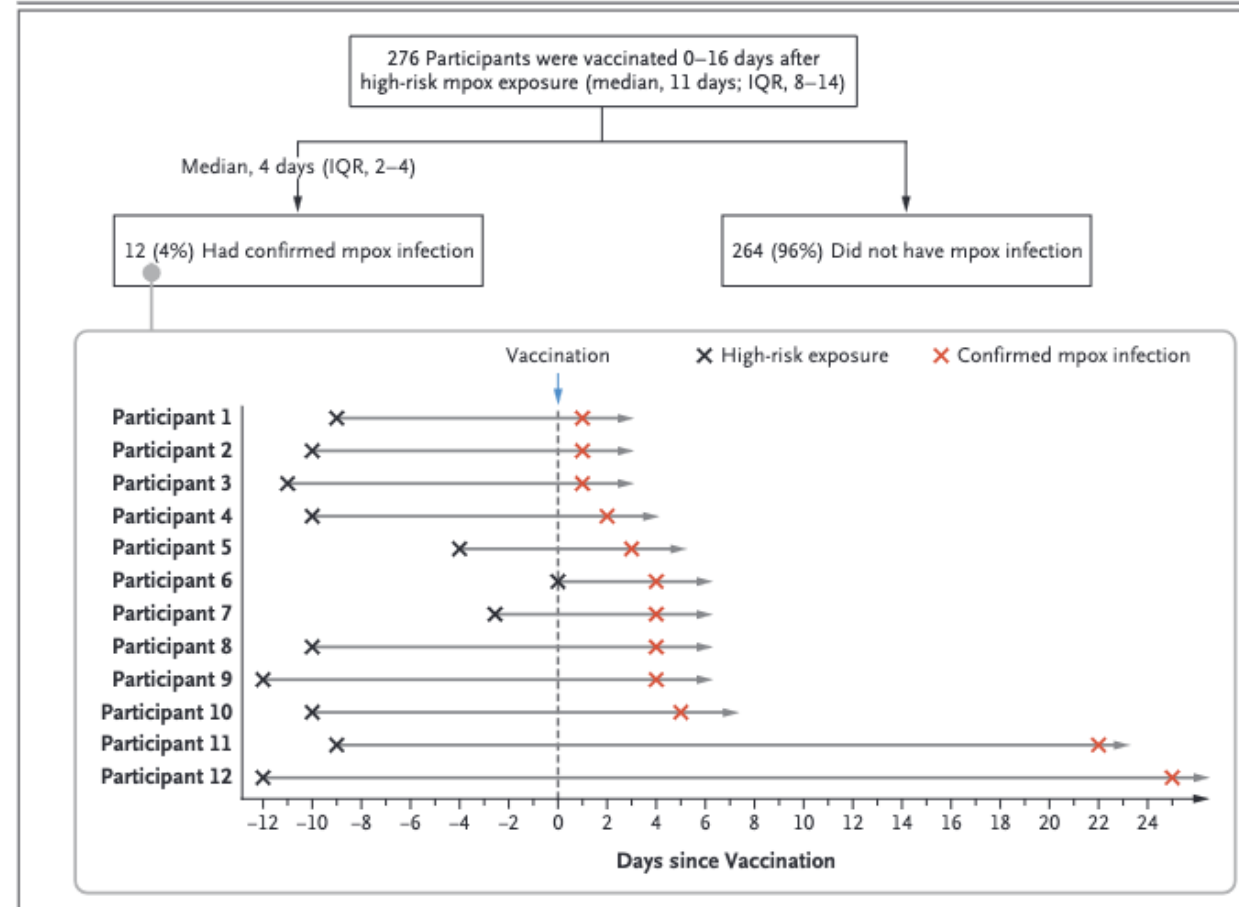
= a/c vs b/d



Vaccination mpox en post-exposition

Suivi de vaccinés en post-exposition

Taux d'échec de 4%



Vaccination mpox en post-exposition

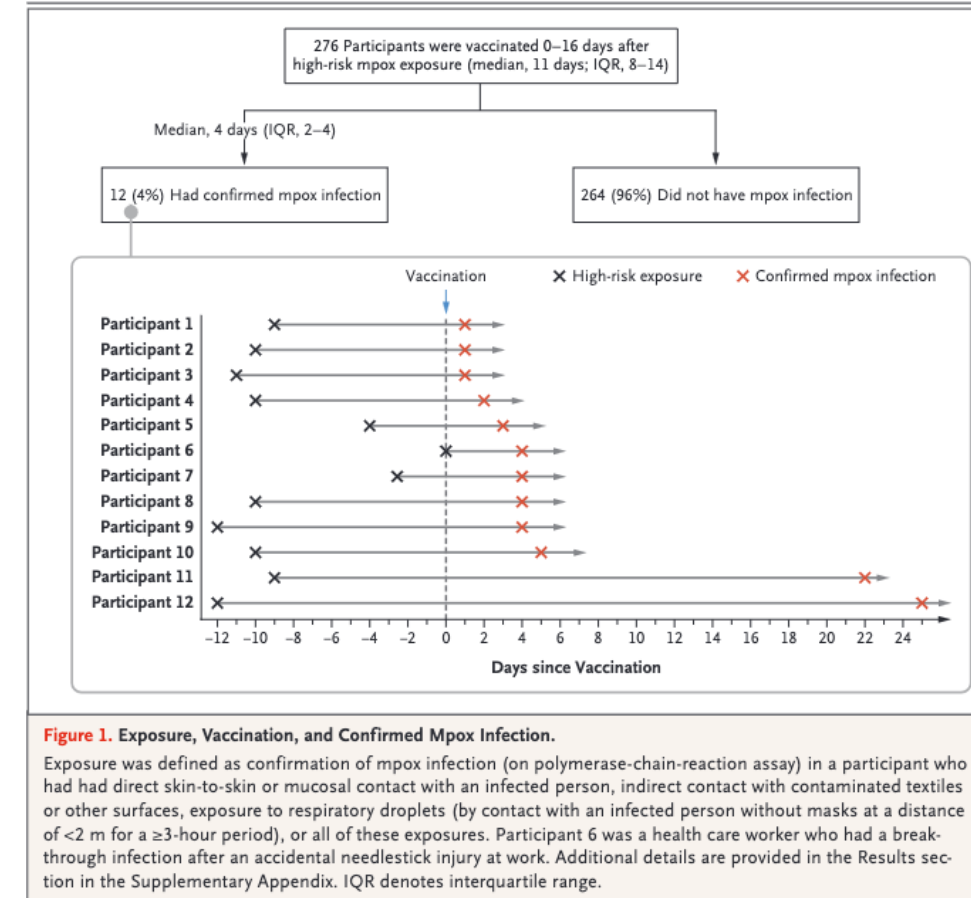
Suivi de vaccinés en post-exposition

Taux d'échec de 4%

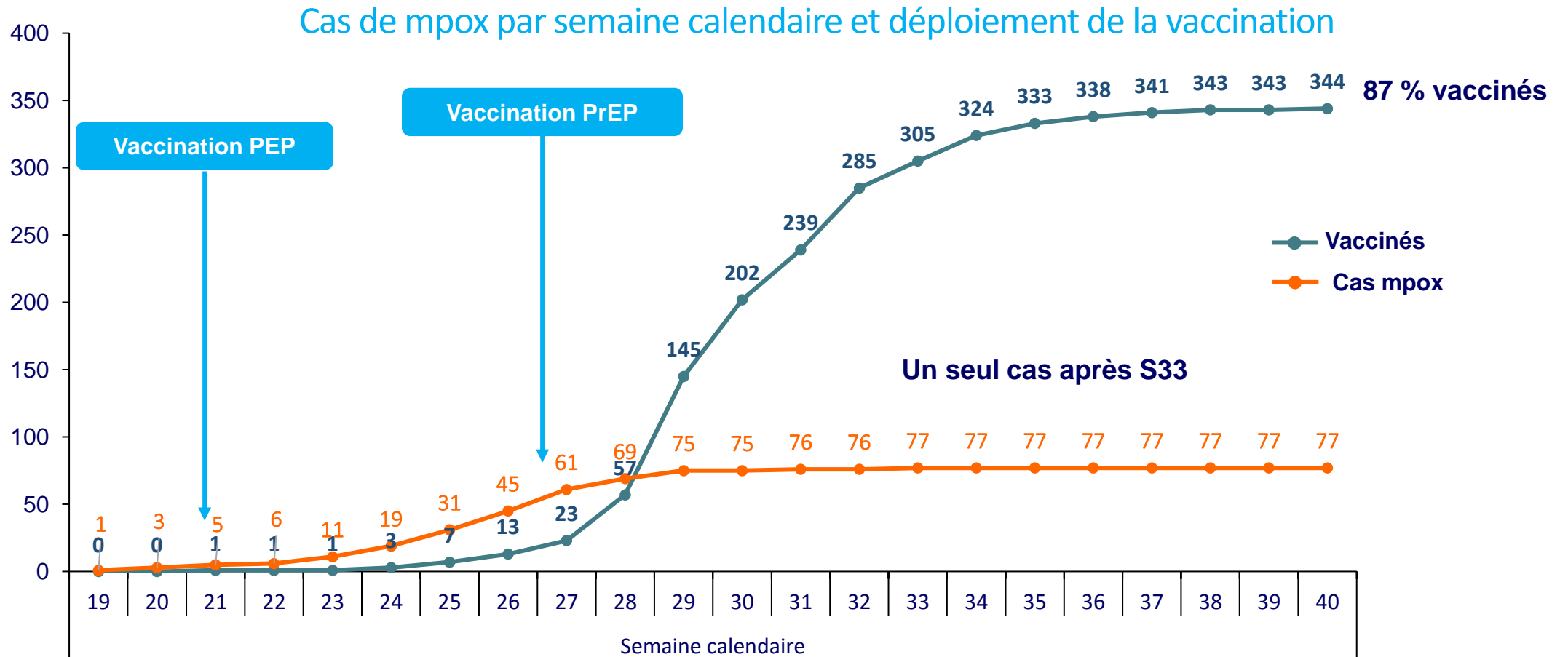
Probablement « optimiste »

- Pas de suivi exhaustif
- Personnes présentant des symptômes non prélevées
- Potentiellement des formes moins symptomatiques

Pas de groupe contrôle = pas d'efficacité vaccinale



Essai ANRS 174 Doxyvac



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 sources de données

ETUDES CLINIQUES

Données fines, « à la carte »

Permet des données d'immunogénicité

Effectifs faibles, coûteuses

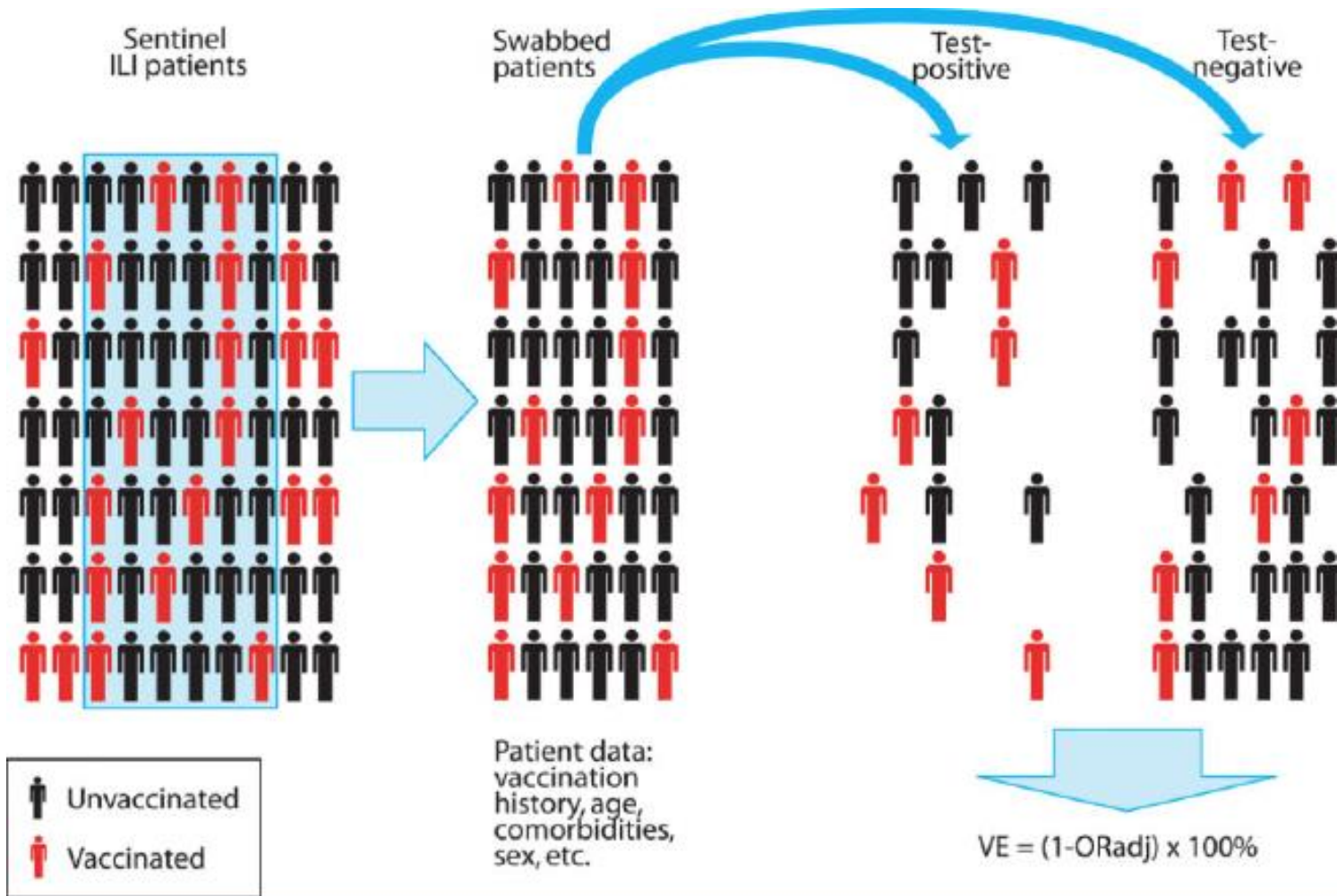
DONNÉES DE REGISTRES

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

En conclusion

En pratique

PREVENIR LES ECHECS

- Respecter le calendrier des doses
- Planifier (avant chimio, greffe)
- Vérifier la possibilité d'un renforcement
 - Augmentation de la dose (grippe, VHB)
 - Injections supplémentaires (grippe, pneumocoque, VHB, COVID-19)
- Sérologies de contrôle ?

EN CAS D'HESITATION - ECHEC

- Savoir expliquer au patient l'intérêt de la vaccination
- Situation spécifique par vaccin, par maladie, par patients
- Répondre aux questions, fausses informations, croyances

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 clivant desservent les objectifs de santé publique

Merci de votre attention

ET BIENVENUE CHEZ NOUS!

LIEM.LUONG@APHP.FR