



Efficacité de la vaccination sur l'infection et la transmission-études en vie réelle

Journée annuelle du GERES
Laura ZANETTI



26 11 2021

Sommaire

1. Efficacité dans les essais cliniques
2. Etudes en vie réelle
3. Méta-analyses
4. Efficacité en vie réelle en France
5. Focus sur la transmission

De quelle efficacité de la vaccination parle-t-on?

Les vaccins protègent-ils (et à quel niveau) :

- contre l'infection?
- contre les symptômes de la maladie (infection symptomatique)?
- contre les formes graves de la maladie?
- en cas d'infection, le vaccin protège contre la transmission à autrui du virus?

Leur efficacité varie-t-elle:

- selon les populations étudiées (tranche d'âge, facteurs de risque)?
- selon le schéma de vaccination (1 dose, 2 doses, intervalle entre les doses)?
- selon le variant circulant ?
- selon le stade de l'émergence épidémique (immunité naturelle, intensité de circulation) ?
- dans le temps?

Efficacité dans les essais pivots

moderna



AstraZeneca



Johnson+Johnson

Infections symptomatiques confirmées (J14 post D2):
à 2,2M: **94,1 %** [IC95% : 89,3-96,8]
à 5 M: **93.2%** [91.0-94.8]

Maladie sévère/grave: 100 %
[NE ;100 %]
à 5M: **98,2%** [IC 95%: 92,8 – 99,6]

Décès:
à 5M: 100,0 % [NE–100.0]

Infections asymptomatiques :
à 5M: **63,0%** [IC95% : 56,6 – 68,5]

Réf Baden ,Shaly

Infections symptomatiques confirmées (J7 post D2):
à 1,5M: **95,0%** [IC 95%: 90,3-97,6]
à 6M: **91,2%** [88,9 – 93,0]

Maladie sévère/grave:
à 6M : **95,7 %** [IC 95%: 73,9 – 99,9]

Hospitalisation/décès: -

Infections asymptomatiques :
-

Ref Polack, Thomas

Infections symptomatiques confirmées (J14 post D2):
à 2,2M: **64,1%** [IC95% : 50,5–73,9] (dose standard)

Maladie sévère/grave:
100 % [IC95%:42,58 –ND]

Hospitalisation/décès:-

Infections asymptomatiques
46,3% [IC 95%: 31,8 – 57,8]

Ref Voysey

Infections **modérées à sévères/critiques** (J28 post D):
(28J): **66,1%** [IC95%: 55,0 - 74,8] ; 72%(US) 64%(South Africa)

Maladie sévère/grave:
85,4% [IC 95%:54,2 – 96,9]

Hospitalisation:
100% [74,3- 100]

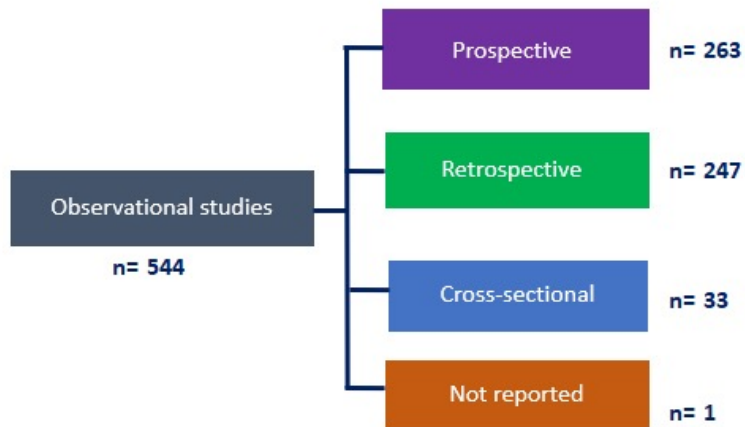
Infections asymptomatiques :
65,5% [IC 95%: 39.9 - 81.1]

Ref Sadoff

Etudes en vie réelle



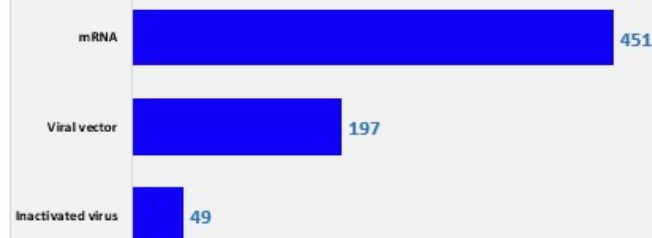
Landscape of observational studies on vaccine effectiveness against COVID-19



Number of Observational studies on variants

Types of variants	# studies
Variants of concern	265
Alpha	177
Beta	66
Gamma	64
Delta	143

Number of observational studies and different vaccine types*



* These numbers are an estimate, as some studies have not reported the vaccine type, and many studies that have assessed multiple vaccines.

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-observational-study-designs-on-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination>

100

1018

Etudes d'effectiveness

Diversité des types d'études (cohorte exposées/non exposées, cas-témoins incluant les case negative design)

Différentes périodes dans différents pays où d'autres mesures pour contenir l'épidémie sont mises en place (port du masque, pass sanitaire, restrictions, couvre-feu,..)

Vaccinés et non-vaccinés se distinguent par plusieurs facteurs, difficiles à contrôler dans l'analyse:

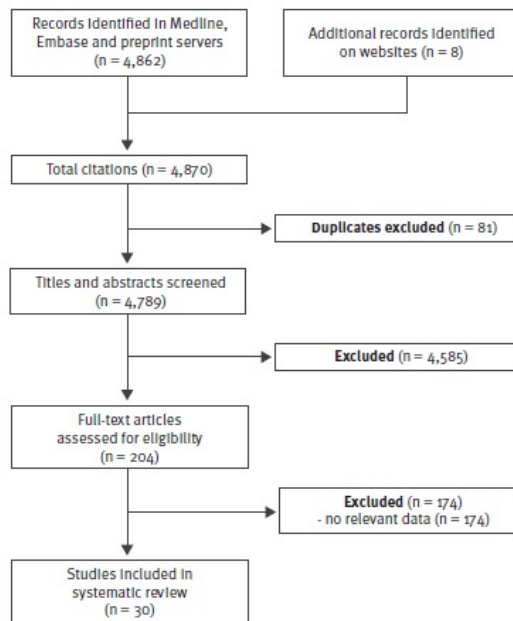
- Comportement face à l'exposition et vis-à-vis du respect des mesures barrières
- Adhésion au dépistage (en cas de symptômes, contact) influencée par le statut vaccinal

Au fur et à mesure de la progression des campagnes de vaccination, les non-vaccinés peuvent avoir des caractéristiques particulières (antécédents d'infection, refus de vaccination, ...).

Revue systématique (1)

Harder et al .

Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021 Published on 15 July 2021



COVID-19: coronavirus disease; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis.

(Avant delta)

Prévention de l'infection

Dans 17 des 26 études, les estimations de l'EV (après la deuxième dose) se situaient entre 61,7 % et 98,6 %.

La majorité des estimations se situaient entre 80 % et 90 %.

Les estimations de la VE n'étaient pas affectées par l'âge des participants, le type de vaccin et/ou la conception de l'étude.

Prévention de l'infection asymptomatique

Cinq études de cohorte portant sur l'EV contre les infections **asymptomatiques** par le SARS-CoV-2 (après une deuxième dose) ont rapporté des estimations entre 80 % et 94 %.

Méta-analyse (1)

Krause PR et al .

Considerations in boosting
COVID-19 vaccine immune
responses. Lancet

Published: September 13,
2021

N= 54 études jusqu'en aout
2021

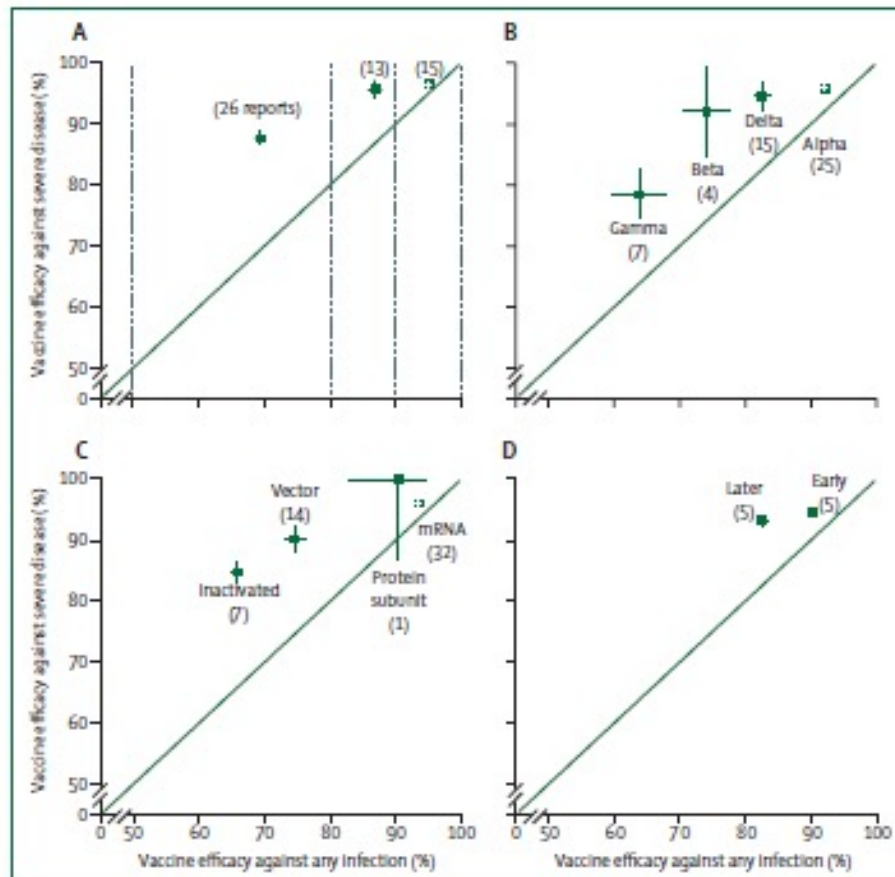


Figure: Vaccine efficacy against severe disease versus vaccine efficacy against any infection
Review of published or informal reports of vaccine efficacy (with a 95% CI) in observational or in randomised studies (appendix pp 3–4) that gave results both for severe disease and for any infection. Plotted are inverse-variance-weighted means (and 95% CIs) of the reported vaccine efficacy (giving the number of studies contributing to that mean), subdivided by (A) Vaccine efficacy against any infection (50% to <80%, 80% to <90%, ≥90%). (B) Viral variant. (C) Type of vaccine (viral vector, inactivated SARS-CoV-2, adjuvanted protein subunit, or mRNA). (D) Studies reporting vaccine efficacy early (more recently relative to vaccination) or later (less recently relative to vaccination) during the follow-up of the same observational study.

Méta-analyse (2)

Zeng et al .

Effectiveness of
COVID-19 vaccines
against SARS-CoV-2
variants of concern: a
systematic
review and meta-
analysis **MedRxiv**
published 26
september (pre-print)
N=33 études jusqu'au
31 aout

Covariates	Groupe d'étude	I 2	p(ES=1)	EV poolée (IC 95%) contre les infections
Alpha (vaccination complète)	22	98%	<0.001	88.3 % (82.4–92.2)
Beta (vaccination complète)	9	85%	< 0.001	73.2 % (61.0–81.5)
Delta (vaccination complète)	17	94%	< 0.001	71.6 % (64.1–77.4)

Limites: forte hétérogénéité entre les études et statistique est également observée dans la plupart des analyses.

Revue systématique

Higdon MM. et al . A systematic review of COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 infection and disease

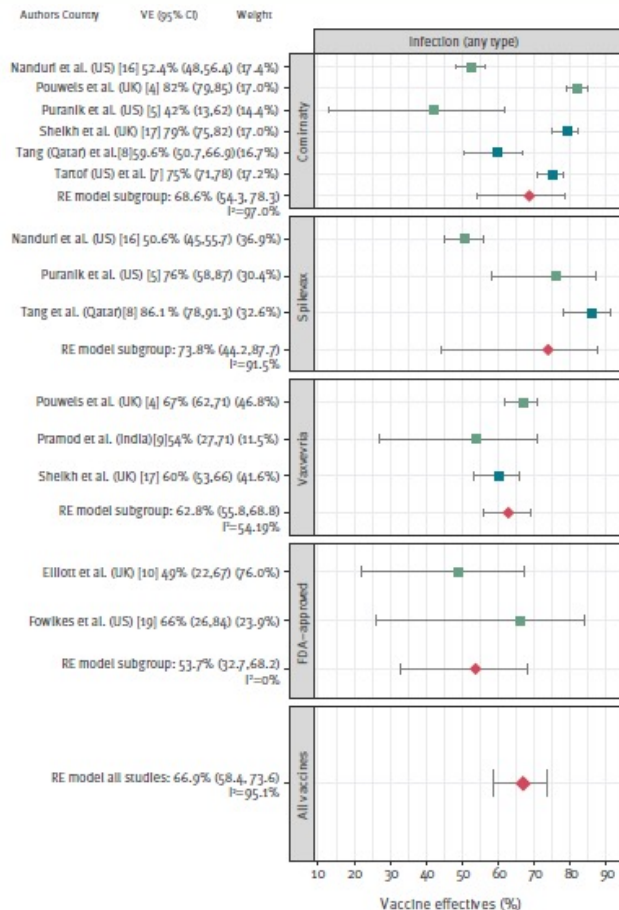
MedRxiv Published: September 25, 2021 (pre-print)
N= 58 études
Jusqu'au 15 août 2021

Delta: Réduction ~ 10% sur les infections symptomatiques mais maintenue sur les formes sévères

			
Infection symptomatique : 87-100%	Infection symptomatique : 80-95%	Infection symptomatique : 65-80%	Infection symptomatique : 66%
Toute infection : 85-98%	Toute infection : 65-95%	Toute infection : 60-85%	Toute infection : 12-77%
Infection asymptomatique : 92%	Infection asymptomatique : 65-90%	Infection asymptomatique : 15%	Infection asymptomatique : 65%
Infection sévère : 90-96%	Infection sévère : 85-98 %	Infection sévère : 75-100%	Infection sévère : 85%
Décès : -	Décès : 90-100 %	Décès : -	Décès : 100%

Méta-analyse sur le variant delta (1)

Harder et al .
Effectiveness of
COVID-19 vaccines
against SARSCoV-
2 infection with the
Delta (B.1.617.2)
variant:
second interim
results of a living
systematic review
and
meta-analysis, 1
January to 25
August 2021
Published on 14 Oct
2021



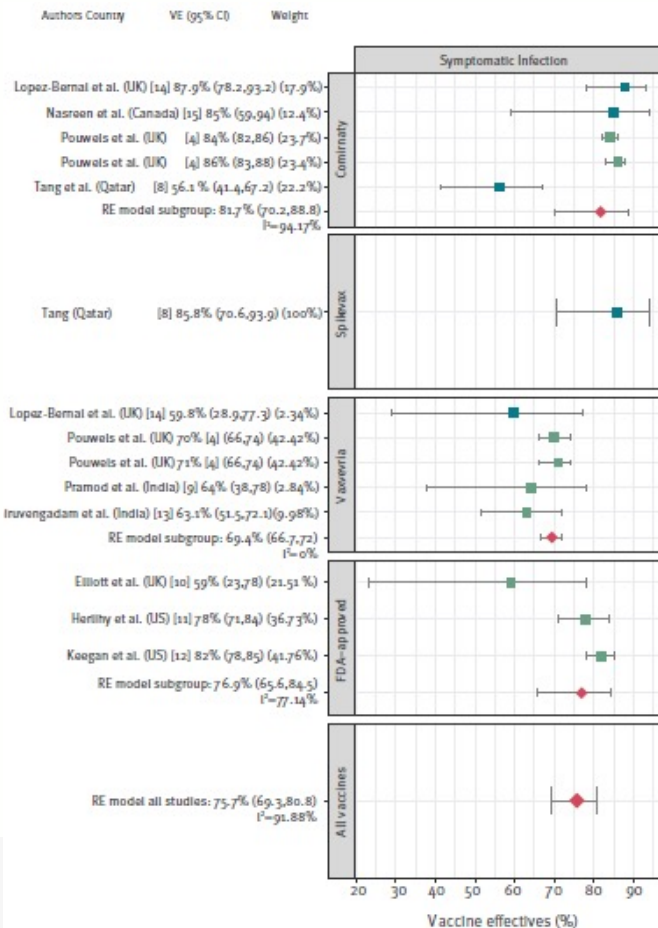
Efficacité
poolée contre
les infections:
66.9% (58.4,
73.6),
I²=95.1%

Efficacité
poolée contre
les infections
asymptomatiq
ues: **63.1 %**
(40.9, 76.9)
I²=92.97%



Méta-analyse sur le variant delta (2)

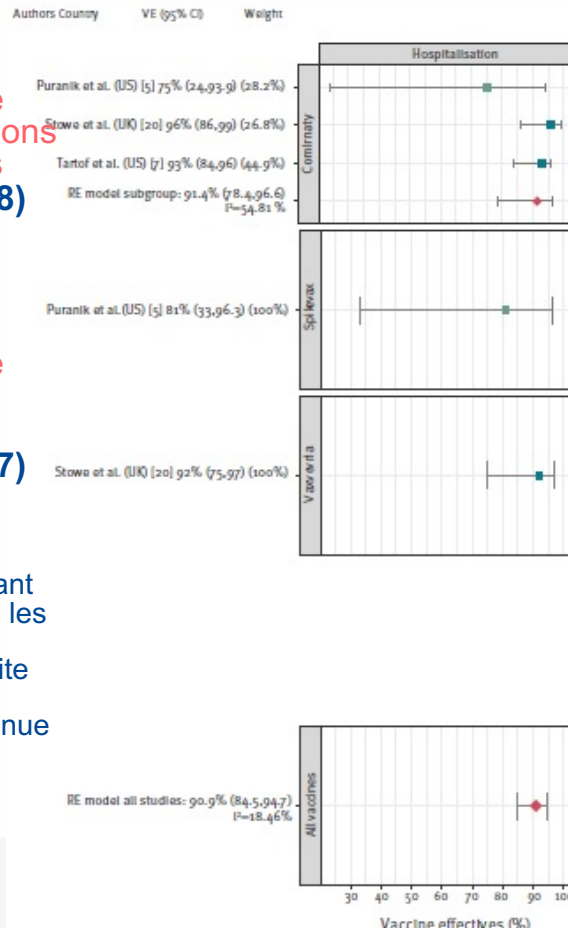
Harder et al.
Effectiveness of
COVID-19
vaccines against
SARSCoV-
2 infection with the
Delta (B.1.617.2)
variant:
second interim
results of a living
systematic review
and
meta-analysis, 1
January to 25
August 2021
Published on 14
Oct 2021



Efficacité poolée
contre les infections
symptomatiques
75.7% (69.3, 80.8)
I²=91.88%

Efficacité poolée
contre les
hospitalisations
90.9% (84.5, 94.7)
I²=18.46%

Par rapport au variant
Alpha, la VE contre les
formes légères de
Covid-19 était réduite
de 10 à 20 %, mais
entièrement maintenue
contre les formes
sévères.



Efficacité sur les hospitalisations en France

Hospitalisation pour COVID-19 à partir du 14ème jour après l'injection de la seconde dose				
Hospitalisation	> 75 ans	96% [IC 95%: 94-97] À M5: NE Delta: NE	92% [IC95% : 91 - 93] À M5: 94% [84 - 98] Delta: 84% [74 - 90]	96% [IC95%: 65- 99] À M5: NE Delta: NE
	50-74 ans	92% [IC 95%: 86-95] à M4-5 : NE Delta: NE	93% [IC 95%: 91- 94] à M4-5 : 97% [94 – 99] Delta: 93% [89 - 96%]	94% [IC95%: 88- 97] à M4-5 : NE Delta: 88% [74 – 94]
Décès suite à l'hospitalisation	> 75 ans	96% [IC95%: 90–98]	93% [IC95% : 92- 94]	NE
	50-74 ans	NE	85% [IC95% : 76 -91]	NE

NB: Données de Santé publique France sur les infections symptomatiques attendues prochainement

Conclusion : revues systématiques et méta-analyses

- Ces résultats apportent des preuves solides de **l'efficacité vaccinale élevée de Covid-19**, tant dans les essais cliniques que dans les études en vie réelles.
- Pour toutes les plateformes vaccinales, la **protection contre les infections graves ou le décès dans la population générale était d'au moins 80 % et souvent proche de 90-95 %**.
- L'efficacité contre la **maladie symptomatique** est hétérogène entre les vaccins et les études mais était presque toujours supérieure à 65% et **souvent supérieure à 90%**.
- La grande majorité des études ont montré que le vaccin offrait une **protection contre l'infection elle-même** - et pas seulement contre la maladie - ce qui démontre la possibilité d'un effet protecteur indirect (en faveur d'une immunité collective).
- La plupart des vaccins ont conservé des **niveaux élevés de protection contre la plupart des variants préoccupants du SARS-CoV-2**, notamment contre les formes graves. Quelques études ont mis en évidence de légères réductions (10-20% de la VE) pour l'infection ou la maladie légère avec le variant delta (B.1.617.2).
- La plupart des études examinées ont été menées dans un court laps de temps après la vaccination (<6 mois) et **n'ont pas examiné le déclin de la protection au-delà**.

Efficacité sur la transmission – Professionnels de santé

L'efficacité vaccinale contre l'infection (en particulier asymptomatique) peut être considérée comme un indicateur de la capacité d'un vaccin à prévenir la transmission.

Sélection des études **chez les professionnels de santé et leur entourage (avant delta)** :

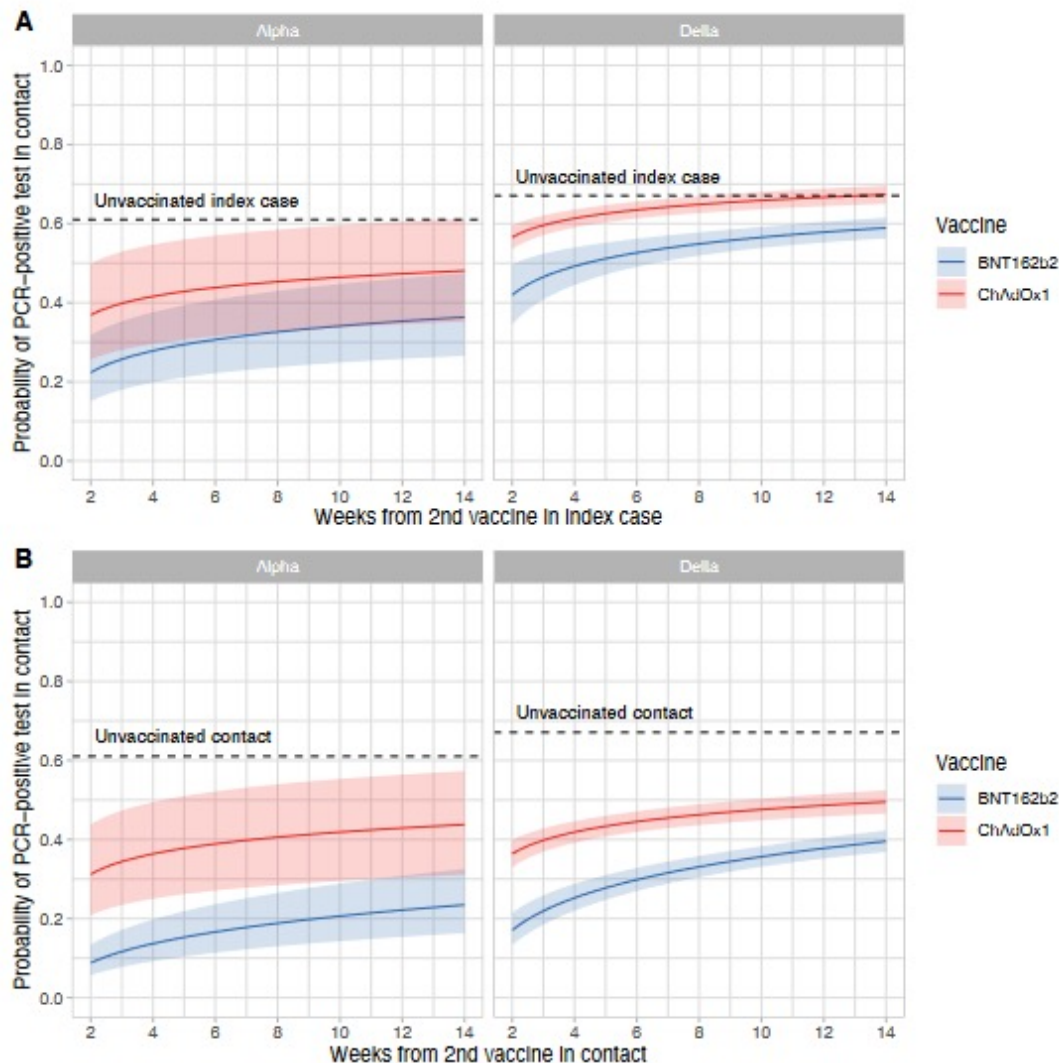
- Réduction des infections **asymptomatiques** de 86% - 90% constatées chez les professionnels de santé testés régulièrement et vaccinés après 2 doses par rapport aux non vaccinés (Angel et al; Tang et al)
- Dans une étude écossaise de Shah et al portant sur 194 362 membres de l'entourage familial et 144 525 personnels de santé, âgés de 18 à 65 ans, non infectés antérieurement:
 - Réduction des **contaminations de 30% [IC95 % : 22 ; 37] après une dose et 54% [IC95 % : 30 ; 70] après 2 doses** des membres de l'entourage des professionnels de santé vaccinés par rapport aux membres de l'entourage non vaccinés
 - Limites: **source de contamination – conduite vis-à-vis du dépistage** : hypothèses i) entourage des soignants vaccinés et non vaccinés a le même risque de s'infecter en dehors du foyer et ii) comportement vis-à-vis du dépistage/diagnostic du soignant se sachant vacciné n'a pas modifié la probabilité d'être identifié comme infecté
- Modélisation à partir de données israéliennes de cas confirmés de SARS-CoV-2 identifiés entre décembre 2020 et avril 2021, parmi les professionnels de la santé du centre médical de Sheba et les membres de leur famille. **Le risque de transmission à un membre du foyer à partir d'un cas index était significativement réduit de ~ 80% chez les cas vaccinés** (RR=0,22, IC 95 % [0,06 – 0,70] par rapport aux non vaccinés. (Layan et al)

Efficacité sur la transmission

Dans une étude rétrospective anglaise (Eyre et al, pré-print) réalisée entre janvier et août 2021 à partir de 139 164 personnes identifiées comme « contact » et testées (dont 37,2% positifs)

- Les vaccins réduisent le risque de transmission ultérieure du SARS-CoV-2 par les personnes infectées auprès des contacts (cf graph probabilité d'être infecté chez les contacts).
- Réduction persiste avec le variant delta mais à un degré moindre

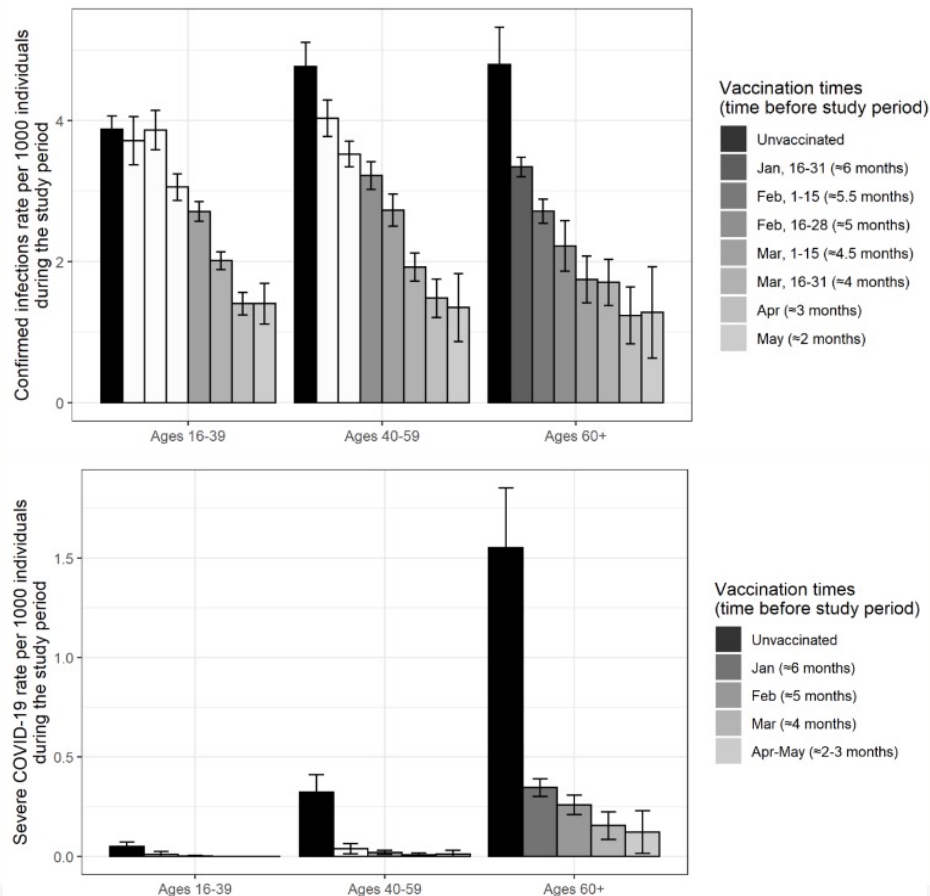
En outre, des études suggèrent que les personnes qui deviennent séropositives pour le SARS-CoV-2 malgré la vaccination ont une durée d'excrétion du virus et une charge virale plus faible.



Durée de protection

Goldberg, et al Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. NEJMed
Published: October 27, 2021

Analyse sur la période du 11 juillet 2021 au 31 juillet 2021, stratifié par période de la deuxième dose du vaccin COVID-19 et le groupe d'âge, et incluant la cohorte non vaccinée sans antécédents d'infection antérieure confirmée par PCR au début de l'étude



Durée de protection

Contre l'infection :

Plusieurs études récentes montrent une diminution avec le temps de l'efficacité de la primo-vaccination contre les infections (symptomatiques ou non) par le variant Delta, passant en moyenne de **80-90% deux mois après la deuxième dose à 50% à six mois**. Cette baisse se poursuit au-delà de six mois. Cette baisse d'efficacité est plus prononcée chez les sujets plus âgés, mais est retrouvée dans toutes les tranches d'âge.

Contre les formes sévères :

Une étude récente israélienne montre une tendance au déclin de la protection de la primo-vaccination contre les formes sévères de la maladie dans toutes les classes d'âge (Goldberg et al). Cependant, plusieurs études récentes montrent la persistance d'une protection élevée contre les hospitalisations entre **80 et 95% selon les études**. Les réductions d'efficacité vaccinale sont observées surtout chez les sujets de plus de 65 ans.

Merci de votre attention !
Des questions?

Retrouvez
tous nos travaux sur

www.has-sante.fr



Efficacité dans les essais pivots – Définition



Confirmé par une RT-PCR SARS-CoV-2 positive **ET**
o ≥ 2 des symptômes systémiques suivants : Fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, Frissons, Myalgie, Mal de tête, Mal de gorge, Nouveau trouble olfactif ou gustatif,
OU
o ≥ 1 des signes/symptômes respiratoires suivants : Toux, Manque de respiration ou difficulté à respirer, Preuve clinique ou radiographique d'une pneumonie



Confirmé par test NAAT Positif SARS-CoV-2 **ET**
o ≥ 1 symptôme parmi les suivants : Fièvre, Toux ou accentuation d'une toux, Dyspnée ou accentuation d'une dyspnée, Frissons, Douleurs musculaires ou accentuation de douleurs musculaires, Agueusie ou anosmie, Pharyngite, Diarrhée, Vomissement, Fatigue, Céphalées, Congestion nasale ou écoulement nasal, Nausée, Signes de gravité, Etat de choc, Transfert en unité de soins intensifs, Décès



Confirmé par test NAAT Positif SARS-CoV-2 **ET**
o ≥ 1 symptôme de Covid-19: parmi fièvre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ou plus, toux, dyspnée, anosmie ou agueusie



Confirmé par une RT-PCR positive **ET**
o ≥ 1 symptôme suivant : Fréquence respiratoire ≥ 20 cycles/min ; Saturation en oxygène anormale mais toujours $>93\%$; Preuve clinique ou radiologique de pneumonie ; Preuve radiologique de thrombose veineuse profonde ; Essoufflement ou difficultés respiratoires.
– Ou ≥ 1 symptôme suivant : Fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) ; Fréquence cardiaque ≥ 90 battements/min ; Tremblements, frissons, raideur ; Perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie) ; Maux de gorge ; Malaise perte d'appétit

Efficacité dans les essais – critère de jugement principal



Apparition de cas Covid-19 confirmé par RT-PCR à **partir de 14 jours** après la 2^{ème} dose de vaccin, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique



Incidence de cas Covid-19 confirmé pour 1000 personnes-années, à compter du **7^{ème} jour** suivant l'administration de la 2^{ème} dose de vaccin, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique



Survenue, à partir de J15 après la seconde dose, d'au moins un symptôme de Covid-19, parmi fièvre à 37,8° C ou plus, toux, dyspnée, anosmie ou agueusie, et une infection à SARS-CoV-2 prouvée par la mise en évidence de l'ARN viral dans un écouvillonnage.



Survenue de formes **modérées à sévères/critiques** de la Covid-19 avec apparition de symptômes à partir de 14 jours (critère 1) et de 28 jours (critère 2) après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2.