Abstract ID: P-000450

Etude DRIVEN : Utilisation et efficacité en vie réelle du vaccin grippal quadrivalent haute dose en France durant la saison 2021/2022 : une étude de cohorte rétrospective basée sur le Système National des Données de Santé (SNDS)

H. Bricout,[1] M.C. Levant,[1] O. Launay,[2] A. Mosnier,[3] L. Watier,[4] B. Grenier,[5] N. Assi,[5] J. Gaillat,[6] P. Crépey,[7] G. Gavazzi,[8,9] A. Chit[1]

[1]Sanofi Vaccines, France; [2]Inserm CIC 1417, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Université Cité Paris, Paris, France; [3]Open Rome, Paris, France; [4]Institut Pasteur, Paris; [5]HEVA, Pôle Epidémiologie, Lyon; [6]Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Annecy Genevois, Annecy, France; [7]Ecole des hautes études en santé publique, CNRS, Université de Rennes, ARENES – UMR 6051, Recherche sur les services et le management en santé – Inserm U 1309, Rennes, France; [8]CHU Grenoble Alpes, Service Universitaire de Gériatrie Clinique, CS 10217, Grenoble, France; [9]Laboratoire T-Raig TIMC-IMAG CNRS 5525 Université Grenoble-Alpes, France

Design de l'étude DRIVEN

- **Schéma :** Etude de cohorte rétrospective (base de données du SNDS)
- **Population:** Adultes âgés de 65 ans et plus (non institutionnalisés)
- **Intervention:** Vaccination grippale avec HD ou SD
- **Allocation :** Selon la pratique de routine (1ère saison d'utilisation du HD)
- **Période d'étude:** Saison 2021/2022 (saison 2022/23 à venir)
- **Critères de jugement:** Hospitalisation spécifique grippe (codes ICD10 pour grippe) & Hospitalisation non-spécifique grippe (codes ICD10 pour pneumonie, grippe et/ou pneumonie, pour cause respiratoire, pour cause cardiovasculaire, pour cause cardiorespiratoire)

Analyses statistiques

Co-variables: Données démographiques, histoire médicale/comorbidités et traitements/vaccinations antérieures collectées sur une période de 5 ans pré date index (1 sept. 2016 – 30 juin 2022)
Méthode d'ajustement: Appariement 1:4 HD/SD sur le score de propension avec une contrainte exacte sur le groupe d'âge, sexe, région de résidence & semaine de vaccination +/- 1
Comparaison taux d'hospitalisations entre HD et SD: Modèle de régression pour variables discrètes
Analyses de sensibilité : 1/ Variations de la définition des critères de jugement (DP vs DP/DR/DAS) & inclusion des codes COVID19; 2/ Analyse au pic de la saison (28 fév au 1 Mai 2022: pic +/- 4 semaines)
Analyse de critères négatifs: pour évaluer les biais résiduels dus aux facteurs de confusion non mesurés, mesure de l'EVr sur des critères négatifs : hospitalisations pour infection urinaire, érysipèle, cataracte

Sélection de la cohorte de l'étude

7,832,853 individus âgés ≥65 ans ayant reçu un vaccin grippal en ville pendant la saison 2021/22 en France
- **431,643** ont reçu HD
- **7,401,210** ont reçu SD

7,396,968 ont été appariés : après exclusion (i.e. départements d'outre-mer, critère de jugement entre le début de la saison et la vaccination + 14 j, données manquantes pour région ou index de déprivation, reçu un vaccin 20/21 ou vacciné deux fois)
- **405,735** vaccinés avec HD
- **6,991,233** vaccinés avec SD

Après appariement 1:4, la **population d'analyse** était de:
- **405,385** vaccinés avec HD (99.9% ont été appariés avec succès)
- **1,621,540** vaccinés avec SD

Description des cohortes[1]

Avant appariement, comparés aux vaccinés SD, les vaccinés HD étaient significativement:
- Plus âgés (77,4 vs 75,9 ans en moyenne; p<0,0001)
- Plus fréquemment des femmes (55,9% vs 55,4%; p<0,0001)
- Avaient un taux de décès en fin de suivi supérieur (2,0% vs 1,5%; p<0,0001)
- Plus fréquemment vaccinés en pharmacie (50,5% vs 42,6%; p<0,0001)
- Avaient une prévalence de comorbidités supérieure (ex: MCV: 27,7% vs 26,0%; p<0,0001)
- Présentaient plus de comorbidités (>1 comorbidités: 54,8% vs 52,4%; p<0,0001)

Après appariement, les individus présentaient des caractéristiques similaires, même si les vaccinés HD étaient en moins bonne santé[1]
- Les différences standard montraient un bon équilibre pour les variables inclues dans l'appariement (i.e. différence absolue <0.1)
- Chez les vaccinés HD comparés aux SD, on a observé une tendance à une prévalence plus élevée des maladies chroniques, des poly comorbidités & des taux de décès en fin de suivi plus élevé

Caractéristiques à l'inclusion	HD	SD
Nombre d'individus	405 385	1 621 540
Age, moyenne (± STD)	77,4 (7,4)	77,3 (7,9)
Femme, n (%)	227 755 (56,2)	911 020 (56,2)
Raisons de fin de suivi, n (%)		
Admission en établissement médico-social (autre qu'EHPAD)	35 (0,0)	121 (0,0)
Admission en EHPAD	1 416 (0,3)	5178 (0,3)
Décès	7 605 (1,9)	26 608 (1,6)
Fin de suivi	396 329 (97,8)	1 589 633 (98,0)
Proxy pour consommation de soins		
Hospitalisations toutes causes 12 mois, moyenne (STD)	0,1 (0,9)	0,1 (0,8)
Visites MG 12 derniers mois, Moyenne (STD)	6,2 (4,8)	6,1 (4,6)
Vaccination grippale en pharmacie, n (%)	205 005 (50,6)	834 196 (51,4)
Vaccination grippe la saison précédente, n (%)	369 734 (91,2)	1 490 257 (91,9)
Vacciné COVID-19*, n (%)	391 967 (96,7)	1 571 018 (96,9)
Vaccination Pneumo dans les 5 années précédentes, n (%)	47 432 (11,7)	179 405 (11,1)
Présence des maladies chronique dans les 5 années précèdent la date index, n (%)		
Diabète	80 454 (19,9)	309 552 (19,1)
Obésité et/ou histoire de chirurgie pour l'obésité	34 503 (8,5)	129 287 (8,0)
Dénutrition et/ou histoire de dénutrition	27 848 (6,9)	100 485 (6,2)
BPCO/Asthme	48 102 (11,9)	177 592 (11,0)
Démence	13 607 (3,4)	46 906 (2,9)
Maladies cardio-vasculaires (MCV)	113 066 (27,9)	432 428 (26,7)
Individus immunodéprimés	75 142 (18,5)	285 269 (17,6)
Maladies chroniques du foie	6 525 (1,6)	24 125 (1,5)
Insuffisance terminale chronique du rein	1 692 (0,4)	6 303 (0,4)
Nombre de maladies chroniques, n (%)		
Aucune	182 213 (45,0)	781 010 (48,2)
1	130 086 (32,1)	494 610 (30,5)
2	59 146 (14,6)	218 801 (13,5)
3	22 584 (5,6)	84 959 (5,2)
4	7 981 (2,0)	29 673 (1,8)
5	2 536 (0,6)	9 206 (0,6)
6	839 (0,2)	3 281 (0,2)

Evaluation de l'efficacité en vie réelle relative (EVr)

Efluelda a été associé à un taux significativement plus faible d'hospitalisation pour grippe par rapport aux vaccins SD avec une EVr de **23,29% (8,38; 35,77%)**

Critère de jugement	Taux d'événements HD par 100,000 personnes-années	Taux d'événements SD par 100,000 personnes-années	Ratio des taux d'incidence HD vs SD (IC 95%)	EVr (95%CI)	P-value
Hospitalisations pour grippe (motif principal, COVID-19 exclus)	69,47	90,53	0,77 (0,64;0,92)	**23,29% (8,38;35,77)**	0,003

Après appariement, des facteurs de confusion résiduels dus au biais d'indication persistent pour les hospitalisations non spécifiques à la grippe[2]
- En effet, on observe des taux d'hospitalisations non spécifiques grippe légèrement supérieurs chez les vaccinés HD (à l'exception des hospitalisations P&I) – cf. reco SFGG 21/22 d'utiliser d'Efluelda pour les 65+ les plus à risque en raison d'un nombre de doses limité)
- Pas de différence entre HD et SD observée pour les critères d'hospitalisations non spécifiques grippe, à l'exception d'une faible différence pour les hospitalisations cardiovasculaires

Critères – hospitalisations (motif principal, COVID-19 exclus)	Taux d'événements HD par 100 000 personnes-années	Taux d'événements SD par 100 000 personnes-années	Ratio des taux d'incidence HD vs SD (IC 95%)	P value
Pneumonie	701,02	681,99	1,03 (0,97;1,09)	0,328
Pneumonie et/ou grippe (P&I)	770,49	772,52	1,00 (0,94;1,06)	0,972
Respiratoires	942,69	922,91	1,02 (0,97;1,08)	0,372
Cardiovasculaires	4 078,98	3 966,88	**1,03 (1,00;1,06)**	0,038
Cardiorespiratoires	4 858,74	4 750,02	1,02 (1,00;1,05)	0,056

Analyses de sensibilité

Hospitalisations spécifiques grippe : résultats robustes aux analyses de sensibilité avec HD associé à moins d'hospitalisations grippe
Hospitalisations non spécifiques grippe : résultats sensibles aux analyses de sensibilité suggérant la présence de facteurs de confusion
Critères négatifs : différences non significatives & tendance EVr avec plus d'hospitalisations chez les HD, indiquant que la possibilité de facteurs de confusion résiduels ne peut être exclus

Hospitalisation grippe	rVE (95%CI)	P-value
Analyse principale	**23,29% (8,38;35,77)**	**0,003**
DP/DAS/DR	21,43% (9,28;31,96)	0,001
Inclusion code COVID19	23,61% (8,88;35,96)	0,003
Pic de la saison	27,38% (11,05;40,70)	0,002

Discussion

Limites[3]
- **Facteur de confusion lié à l'indication:** HD priorisé pour les plus âgés avec multiples comorbidités
- **Facteurs de confusion non mesurés possibles :** résultats des analyses des critères négatifs, études observationnelles basées sur une base de données
- **Epidémiologie:** Épidémiologie grippe atypique en 21/22 et co-circulation du SARS-CoV-2

Forces[3]
- **Étude de grande envergure:** 8 millions de 65+ vaccinés, toutes les doses HD remboursées en ville capturées (405 735 doses)
- Les tests PCR contre la grippe ont été largement utilisés, améliorant la **spécificité** du codage de la grippe dans les résumés de sortie hospitalières du PMSI[4]
- L'efficacité vaccinale relative de HD estimée dans ce contexte observationnel **est en adéquation avec les résultats des essais cliniques randomisés et des méta-analyses**

Conclusion

- Le contexte épidémiologique a impacté la capacité de l'étude à mesurer l'EVr du vaccin HD vs SD sur les hospitalisations non spécifiques grippe
- Aucune différence ou des taux plus élevés de certaines hospitalisations non spécifiques à la grippe observés avec HD & une tendance non significative vers des taux plus élevés des critères négatifs avec HD suggèrent des facteurs de confusion résiduels ➔ analyses supplémentaires à venir
- **Le vaccin grippal HD a été associé à une réduction de 23,3 % (IC à 95 %: 8,4-35,8) des hospitalisations pour grippe comparé au vaccin SD**
- Ces résultats**, en ligne avec les données publiées couvrant 12 saisons grippales** dans le cadre d'études randomisées et observationnelles, fournissent des preuves supplémentaires du bénéfice clinique additionnel du vaccin grippal quadrivalent HD[5]

REFERENCES
1. Bricout H. medRxiv. 2023:06.15.23291345; doi: https://doi.org/10.1101/2023.06.15.23291345
2. Stürmer T, et al. *Ann J Epidemiol*. 2010;172(7):843-854
3. Bricout H. medRxiv 2023:06.15.23291345; doi: https://doi.org/10.1101/2023.06.15.23291345
4. HAS. Haute Autorité de Santé - Dépêcher la grippe de la COVID-19 : dans quelles situations et avec quels tests ? (https://has-sante.fr) (Publié September 2023)
5. Lee J, et al. Vaccine: *X*. 2023 doi:10.1016/j.jvacx.2023.100327

CONFLIT D'INTERET : cette étude est sponsorisé par Sanofi, HD, MCL & AC sont employés Sanofi, DA & BG & sont employés HEVA qui reçoit un financementSanofi pour conduire l'étude.

ABBRIVATIONS
COPD; chronic obstructive pulmony disease; Eve, efficacité/vaccinale relative; GP, general practitioner; HD, Haute Dose; IC, intervalle de confiance; PCR, Polymerase Chain Reaction, Réaction en chaîne par polymérase; SD, standard dose; STD, standard deviation