

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. Chit¹

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

Design de l'étude DRIVEN

- Schéma de l'étude:** 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 (1^{ère} saison d'utilisation du HD)
- Période d'étude:** Saison 2021/2022 (saison 2022/23 à venir)
- Critères de jugement:** Hospitalisation spécifique grippale (codes ICD10 pour grippe) & Hospitalisation non-spécifique grippale (codes ICD10 pour pneumonie, grippe et/ou pneumonie, pour cause respiratoire, pour cause cardiovasculaire, pour cause cardiorespiratoire)

Analyses statistiques

Covariables: Données démographiques, histoire médicale/comorbidités et traitements/vaccinations antérieures collectés 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 (PS) avec une contrainte exacte sur certaines variables (groupe d'âge, sexe, région de résidence & semaine de vaccination +/ -)

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 en prenant en compte la position du code (DP vs DP/DR/DAS) et l'inclusion des codes COVID19; 2/ Analyse restreinte au pic de la saison grippale (28 Fév. au 1 Mai 2022: pic +/- 4 semaines)

Analyse de critères négatifs: afin d'évaluer les biais résiduels dus aux facteurs de confusion non mesurés, mesure de l'Evr sur des critères cliniques négatifs : hospitalisations pour infection urinaire (UTI), 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 cohortes¹

Avant appariement, comparés aux vaccinés SD, les vaccinés HD étaient significativement:

- Plus vieux (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: maladies cardiovasculaires: 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 santé¹

- Les différences standard montraient un bon équilibre pour les variables incluses 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)	77.7 (7.9)
Femme, n (%)	227,755 (56.2)	911,020 (56.2)
Raisons de fin de suivi, n (%)		
Admission en établissement medico-social (autre qu'EHPAD)	35 (0.0)	121 (0.0)
Admission en EHPAD	1,416 (0.3)	5,178 (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 comportements de recherche de soins		
Hospitalisation toute cause 12 derniers 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 grippale la saison précédente, n (%)	369,734 (91.2)	1,490,257 (91.9)
Vaccin COVID-19*, n (%)	391,967 (96.7)	1,571,018 (96.9)
Vaccin Pneumo dans les 5 années précédentes, n (%)	47,432 (11.7)	179,405 (11.1)
Présence des maladies chroniques dans les 5 années précédentes, 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	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)

Eluelda a été associée 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 grippe²

- En effet, on observe des taux d'hospitalisations non spécifiques grippale légèrement supérieurs chez les vaccinés HD (à l'exception des hospitalisations pneumonie et/ou grippe) – cf. croc SFGG 21/22 d'utilisateur d'Eluelda pour les 65+ les plus à risque en raison d'un nombre de doses limités)
- Pas de différence entre HD et SD observée pour les critères d'hospitalisations non spécifiques grippale, à l'exception d'une faible différence pour les hospitalisations cardiovasculaires

Critères de jugement (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
Hospitalisations pneumonie	701.02	681.99	1.03 (0.97;1.09)	0.328
Hospitalisations pneumonie et/ou grippe	770.49	772.52	1.00 (0.94;1.06)	0.972
Hospitalisations respiratoires	942.69	922.91	1.02 (0.97;1.08)	0.372
Hospitalisations cardiovasculaires	4,078.98	3,966.88	1.03 (1.00;1.06)	0.038
Hospitalisations cardiorespiratoires	4,858.74	4,750.02	1.02 (1.00;1.05)	0.056

Analyses de sensibilité

Hospitalisations spécifiques grippale : résultats robustes aux analyses de sensibilité avec HD associé à moins d'hospitalisations grippale

Hospitalisations non spécifiques grippale : résultats sensibles aux analyses de sensibilité suggérant la présence de facteurs de confusion

Critères négatifs : différences non significatives & tendance rVE avec plus d'hospitalisations chez les HD, indiquant que la possibilité de facteurs de confusion résiduels ne peut être exclue

Discussion

- Limites**
- **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
 - **Épidémiologie:** Épidémiologie grippale atypique en 21/22 et co-circulation du SARS-CoV-2
- Forces³**
- **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 PMSI⁴
 - 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 grippale
- 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 admissions à l'hôpital dues à la grippe comparé au vaccin SD
- Ces résultats, en ligne avec les données existantes couvrant 12 saisons grippales dans le cadre d'études randomisées et observationnelles, fournissent des preuves supplémentaires du bénéfice clinique additionnel du vaccin grippal quadrivalent adjuvant HD⁵

REFERENCES
1. Bricout H, et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;157:102-114.
2. Chit A, et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;157:102-114.
3. Chit A, et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;157:102-114.
4. Chit A, et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;157:102-114.
5. Chit A, et al. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;157:102-114.

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

ABBREVIATIONS
COVID-19: coronavirus disease 2019; HD: haute dose; SD: standard dose; PMSI: Programme de Médicalisation des Informations en Santé; rVE: ratio des taux d'incidence; CI: intervalle de confiance; STD: écart-type standard.