

Étude DRIVEN : Efficacité relative en vie réelle du vaccin grippal haute dose comparé aux vaccins à dose standard en communauté en France durant la saison 2022-2023

INTRODUCTION

Le vaccin grippal à haute dose (HD) est un vaccin inactivé contenant 60 µg d'hémagglutinine (HA) par souche, soit quatre fois plus d'HA qu'un vaccin à dose standard (SD). Dans un essai pivot randomisé, le vaccin HD a démontré une efficacité vaccinale relative supérieure (Evr) de 24,2 % (9,7-36,5 %) à celle du vaccin SD pour la prévention des cas de grippe¹.

Le vaccin HD a été introduit en France pour la première fois lors de la saison 2021-2022 comme alternative au vaccin SD pour les adultes âgés de ≥ 65 ans et a montré également une protection accrue contre les hospitalisations pour grippe par rapport au SD (Evr = 23,3 %)².

Nous présentons ici les résultats de la deuxième saison pour les individus résidant en ville.

MÉTHODE

Schéma et période d'étude

Étude de cohorte observationnelle rétrospective sur les données du SNDS.



Population d'étude

Adultes âgés de ≥ 65 ans résidant en ville au moment de la dispensation du vaccin HD ou SD.

Évènements d'intérêt

Identifiés à partir de 14 jours après la date index :

- Hospitalisations pour grippe (Code CIM-10 en diagnostic principal, excluant les séjours avec un code CIM-10 pour COVID-19).
- Hospitalisations non spécifique à la grippe (Code CIM-10 for pneumonie, grippe et/ou pneumonie, maladie respiratoire, maladie cardiovasculaire, and maladie cardio-respiratoire).

Covariables

Variables socio-démographiques, comorbidités, antécédents médicaux, et consommations de soins, collectées durant les 5 ans précédant la date index (hospitalisations, actes médicaux, et dispensation de médicaments).

Analyses statistiques

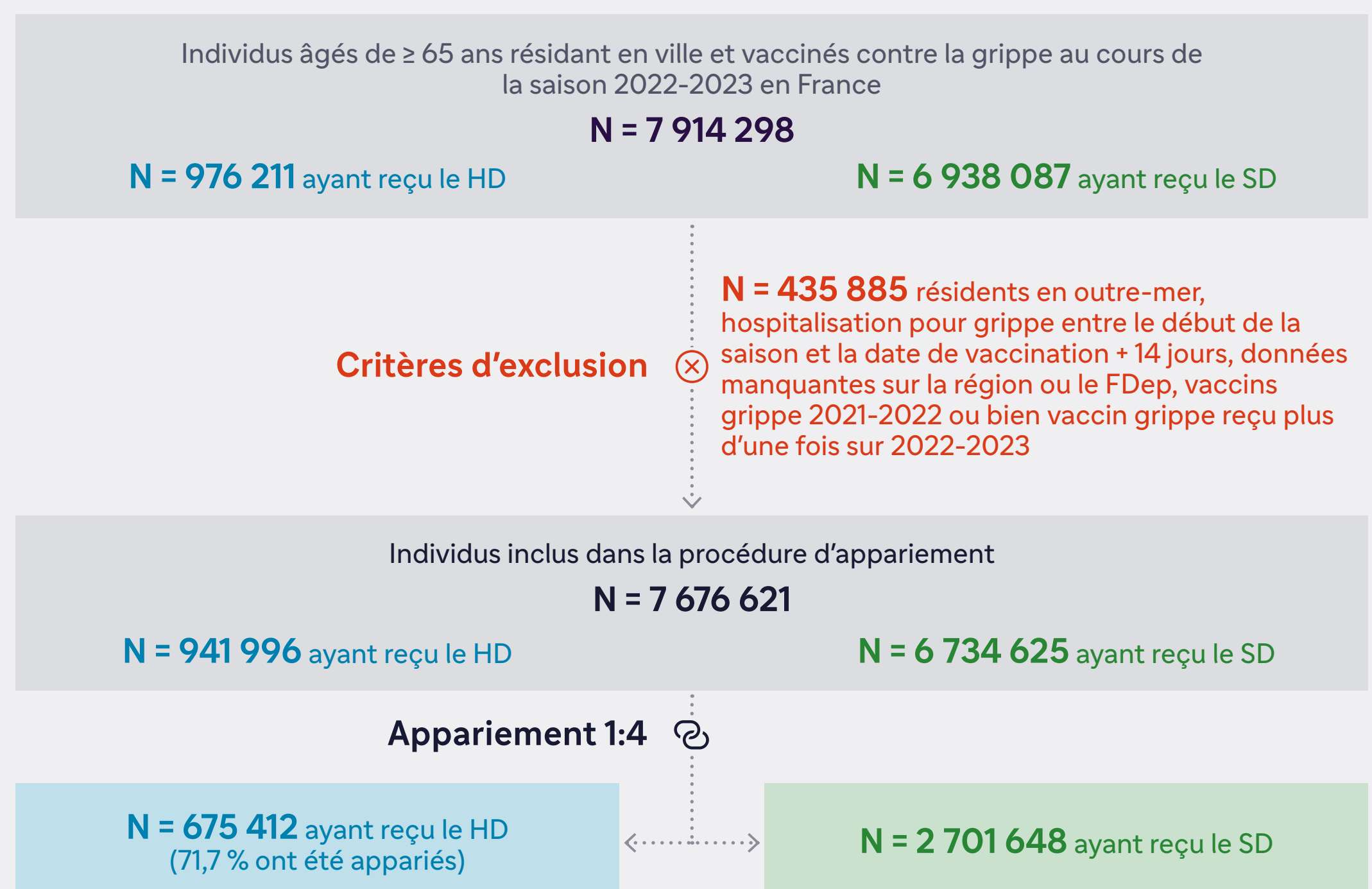
Analyse principale

L'analyse principale a été réalisée sur une population appariée à l'aide d'un score de propension (PS) avec un ratio de 1 HD : 4 SD en utilisant les covariables décrites ci-dessus et une contrainte exacte sur l'âge, le sexe, la semaine de dispensation du vaccin et la région de résidence. Les ratios d'incidence (IRR) ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression sélectionné (minimisation de l'AIC) parmi les modèles de Poisson, binomial négatif, classique ou zéro-inflated.

Analyses de sensibilité

1. Variations de la définition des évènements pour tenir compte de la position des codes CIM-10 principal/associé et de la non exclusion des hospitalisations avec diagnostic COVID-19 associé.
2. Restriction de la période d'analyse au pic de la saison grippale (du 19 novembre 2022 au 22 janvier 2023).
3. Analyse des contrôles négatifs : évaluer le biais résiduel dû à des facteurs de confusion non mesurés en utilisant les hospitalisations pour infection urinaire, érysipèle et cataracte comme contrôle négatifs.

FLOWCHART



RÉSULTATS

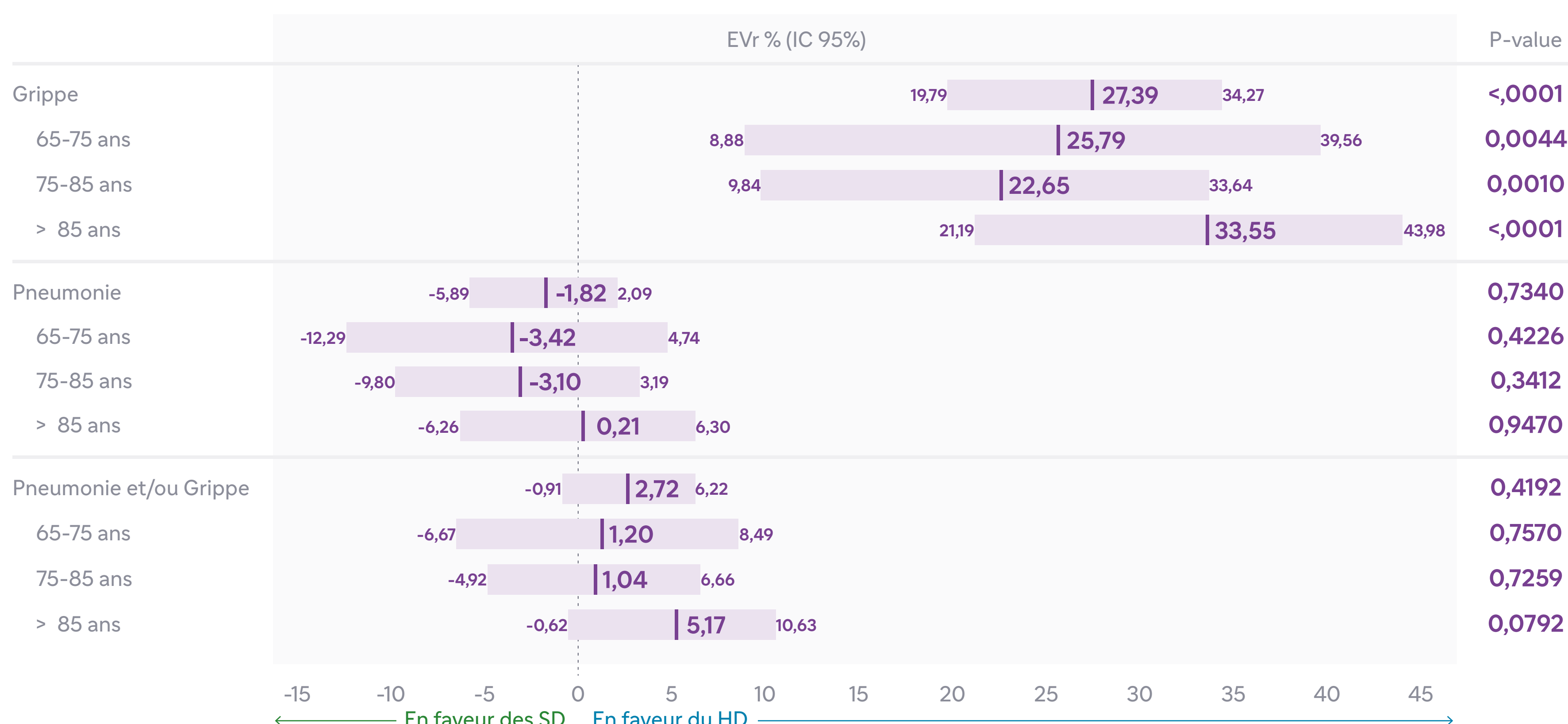
Caractéristiques des individus appariés

Après appariement, les individus présentaient des caractéristiques similaires. Les différences standardisées montraient un bon équilibre pour les variables incluses dans l'appariement (i.e. |différences standardisées| <0,1). Cependant, les individus ayant reçu HD présentaient une tendance non-significative à plus de décès et des comorbidités plus prévalentes.

	Vaccin HD	Vaccins SD	Diff. Std
<i>*sur les 12 derniers mois</i>	N = 675 412	N = 2 701 648	
Âge, moyenne (ET)	76,8 (±7,7)	76,8 (±7,7)	0,0066
Femmes	55,0 %	55,0 %	0
Décès	1,8 %	1,7 %	
Fin de la période de suivi	97,7 %	97,9 %	
Hospitalisation toute cause*, moyenne (ET)	0,1 (±1,0)	0,1 (±1,0)	0,0043
Consultations médecin généraliste*, moyenne (ET)	5,8 (±4,4)	5,7 (±4,4)	0,0153
Vaccination par un pharmacien d'officine	48,4 %	48,1 %	0,0051
Vaccination grippe (saison 2021-2022)	91,9 %	91,7 %	
Vaccination COVID-19	97,4 %	97,5 %	
Vaccination pneumocoque dans les 5 années précédentes	12,3 %	12,0 %	
Diabète	21,0 %	20,7 %	0,009
BPCO/Asthme	12,2 %	11,9 %	0,0093
Pathologies cardiovasculaires	27,9 %	27,1 %	0,0173
Immunodépression	19,0 %	18,5 %	0,0142
Maladie chroniques			0,0228
0	44,8 %	46,3 %	
1	32,2 %	31,4 %	
2	14,5 %	14,1 %	
3	5,7 %	5,5 %	
4	2,0 %	1,9 %	
5	0,6 %	0,6 %	
6 +	0,2 %	0,2 %	

Évènements d'intérêt

Le vaccin HD a été associée à une réduction de 27,39 % (IC 95 % : 19,79 ; 34,27) du taux d'hospitalisations pour grippe (diagnostic principal, COVID-19 exclu) par rapport au SD. Cette réduction est retrouvée au sein des sous-groupes d'âge, même chez les 85 ans et plus, avec une réduction de 33,55 %. Aucune différence significative entre l'HD et le SD n'a été observée sur les autres types d'hospitalisations.



Les résultats concernant les hospitalisations pour grippe étaient systématiquement en faveur du HD sur l'ensemble des analyses de sensibilité. Les résultats concernant les autres types d'hospitalisations étaient impactés par les définitions alternatives d'hospitalisations ainsi que par la période de collecte des hospitalisations (pic de la saison grippale) indiquant la présence de facteurs de confusions non mesurés.

L'analyse de EVr sur les contrôles négatifs a révélé la présence de facteurs de confusion non mesurés avec une EVr :

- Infections urinaires : -3,52 (IC 95 % : -7,00;-0,15)
- Erysipèle : -1,71 (IC 95 % : -3,22 ; -0,21)
- Cataracte : -0,26 (IC 95 % : -7,94 ; 6,87)

CONCLUSION

Le HD a montré un bénéfice clinique supérieur sur la réduction des hospitalisations liées à la grippe par rapport au SD en condition d'utilisation réelle. Ce bénéfice est retrouvé au sein des sous-groupes d'âge. Les résultats sont cohérents avec l'analyse 2021-2022.

Dans un contexte de triple épidémie (grippe, COVID-19 et VRS) et de longue épidémie au cours de l'hiver 2022-2023, l'utilisation d'un vaccin différencié adapté aux adultes ≥ 65 ans pourrait contribuer à réduire le fardeau lié aux infections respiratoires. Ces résultats apportent une preuve supplémentaire du bénéfice clinique important des vaccins à haute dose et s'ajoutent aux preuves existantes sur 12 saisons grippales et plus de 45 millions d'adultes âgés de ≥ 65 ans dans des études randomisées et observationnelles³.

Forces

- Cohorte de taille importante : ~8 millions de personnes ≥ 65 ans ont été vaccinées, toutes les doses HD remboursées ont été identifiées (976 211 doses).
- Le test PCR grippe a été largement utilisé, améliorant la spécificité du codage de la grippe sur les séjours hospitaliers 4
- L'Evr sur les hospitalisations pour grippe observée lors de cette étude observationnelle est conforme aux résultats des essais cliniques randomisés et des méta-analyses.

Limites

- Biais d'indication : HD préféré pour les personnes âgées/avec plusieurs comorbidités (recommandation SFGG, choix du pharmacien)
- Facteurs de confusion non mesurés résiduels : Résultats de l'analyse des résultats du contrôle négatif, base de données de l'étude observationnelle.

Références

1. Diaz Granados C.A. et al. N Engl J Med. 2014.
2. Bricout H. medRxiv. doi: 10.1101/2023.06.15.23291345.
3. Lee J.K.H. et al. Vaccine X. 2023.
4. HAS. Haute Autorité de Santé - Distinguer la grippe de la COVID-19 : dans quelles situations et avec quels tests ? (has-sante.fr) (Accessed February 2024).

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les équipes de la Direction de la stratégie, des études et des statistiques, du Département Accès, Traitement et Analyse de la Donnée et des Demandes Externes de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) pour l'extraction des données.

Financement

Cette étude a été financée par Sanofi. Poster déjà présenté à l'EuGMS de Valence, Espagne, 18-20 septembre 2024.