



Étude pilote cas-témoins évaluant l'efficacité de la vaccination antigrippale saisonnière 2011-2012 chez l'adulte hospitalisé: Etude Inserm FLUVAC-01

X. Duval, K. Seddik, P. Loulergue, M. Rondy, D. Postil, C. Merle, P. Tattevin, H. Laurichesse, F. Lucht, S. Pillet, A. Krivine, F. Galtier, C Dualé, N. Lenzi, **O. Launay** ;

pour le groupe d'étude Inserm FLUvac et le Réseau National
d'investigation clinique en vaccinologie (REIVAC)

Contexte

- Grippe: souches circulantes prédominantes et niveau de gravité des épidémies varient selon les années et entre les pays: nécessité d'une **surveillance annuelle**.
- Les **cas graves de grippe** induisant une hospitalisation:
 - justifient les recommandations actuelles de vaccination,
 - ont le plus d'impact sur l'évaluation coût-bénéfice de la vaccination
- L'effet du vaccin antigrippal sur la prévention des manifestations sévères est mal connu
- Nécessité d'études permettant la surveillance et la mesure de l'efficacité vaccinale des cas hospitalisés et complémentaire de la surveillance réalisée par les médecins généralistes

Objectifs de l'étude

▪ Objectif principal

Mesurer l'efficacité du vaccin grippal saisonnier chez l'adulte dans la prévention des gripes virologiquement documentées hospitalisées durant la saison grippale 2011-2012.

▪ Objectifs secondaires

- Estimer l'efficacité vaccinale (EV) par groupes d'âge [18-64 ans ; 65 ans et plus];
- Estimer l'EV sur la souche en circulation et par sous type;
- Décrire la population hospitalisée avec SG dont les signes cliniques sont apparus dans les 7 derniers jours.

Méthodologie

Etude **épidémiologique prospective cas-témoins**, multicentrique :

- conduite en France dans **7 hôpitaux** : Paris-Cochin, Paris-Bichat, C-Ferrand, Montpellier, St-Etienne, Limoges, Rennes;
- coordination: CICs des CHU;
- **Services participants** : pneumologie, maladies infectieuses et tropicales, urgence, médecine interne, réanimation, gériatrie...

Critères d'inclusion et de non inclusion

- **Critères d'inclusion**
 - Patients > 18 ans, hospitalisé pour une durée \geq 24 heures
 - **Syndrome grippal** dans les 8 jours avant l'hospitalisation défini par la présence d'au moins un signe systémique: fièvre, malaise, céphalées, myalgies et/ou au moins un des trois symptômes respiratoires suivants : toux, maux de gorge ou essoufflement
 - pas d'hospitalisation préalable pour infection respiratoire au cours de la saison grippale
- **Critères de non inclusion**
 - Contre-indication à la vaccination antigrippale
 - Patients institutionnalisés (maison de retraite, internats, etc ...)
 - **Grippe virologiquement déjà documentée** dans le courant de la saison grippale (RT-PCR, multiple RT-PCR et/ou culture)
- **Recueil de données** sociodémographiques, cliniques, vaccination antigrippale (déclaratif)
- **Prélèvement nasopharyngé (réalisé dans le cadre du soin)**

Mesure de l'efficacité vaccinale

- Cas: patients pour lesquels le prélèvement nasopharyngé est positif pour la grippe (PCR)
- Témoins: prélèvement négatif.
- Vaccinés: vaccin antigrippal reçu au moins 14 jours avant le début des signes
- Efficacité vaccinale calculée: $EV = 1 - OR$ ajusté

Population incluse dans l'étude: n = 239

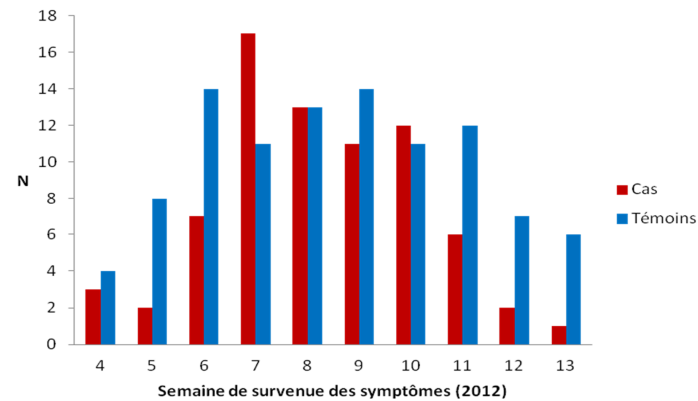
Hôpital	Cochin - Paris	Bichat - Paris	Clermont-Ferrand	Montpellier	St Etienne	Limoges	Rennes	
Services participant*	Pneumo, MI	Pneumo, MI, Minf, Géro	Réa, Minf	MI, Minf	Urgences, Pneumo, Minf	Urgences	Minf, Pneumo	
Filtre	Non	Non	Non	Syndrome respiratoire	Non	Syndrome respiratoire	Non	
Repérage	Médecins	Médecins	Médecins	TEC	Médecins	TEC	Médecins	
Nombre de lits	1125	900	1717	2691	1880	1988	1888	
Nombre d'admissions hebdomadaires dans les services participants	33	105	23	35	ND	64	48	
	Patients inclus	40	53	23	34	19	39	32
Patients vus	Patients non inclus	34	23	60	162	19	79	30
	Total	74	76	83	196	38	118	62
Patients inclus dans l'analyse		35	43	18	19	12	26	21
Proportion d'inclusion parmi les patients vus		47,3%	56,6%	21,7%	9,7%	31,6%	22,0%	33,9%

*Pneumo=Pneumologie; MI=Médecine interned; Minf=Maladies infectieuses, Géro=Gérontologie; Réa=Réanimation

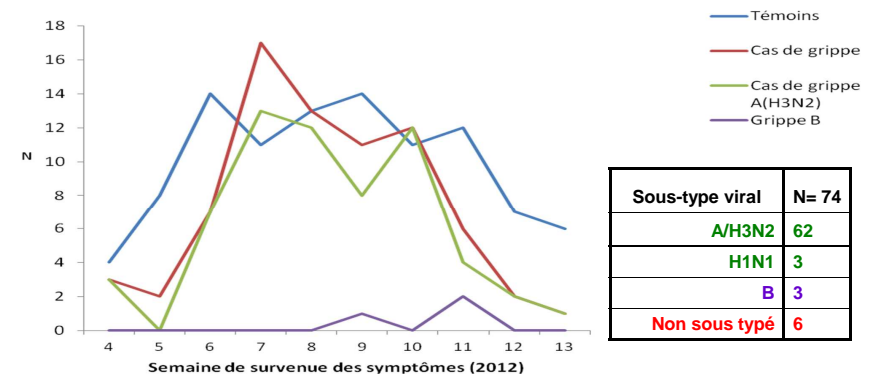
Raisons de non inclusion dans l'analyse

Nombre d'enregistrement	239
Age < 18 ans	0
Non adhésion à la définition de cas ILI	0
Contre-indication à la vaccination	0
Patients institutionnalisés	0
Grippe confirmée plus tôt dans la saison	0
Prescription d'antiviraux entre le début des symptômes et le PNP	1
Résultats virologiques manquants	7
Statut vaccinal manquant	5
Délai > 7 jours entre le début des symptômes et le PNP	0
Date de début d'épidémie (semaine du premier cas)	52
Nombre d'inclus dans l'analyse groupée	174

Répartition du nombre de cas et de témoins par semaine, n=174 (74 cas, 100 témoins)



Résultats virologiques



Autres virus respiratoires isolés chez les patients négatifs pour la grippe (n=97)

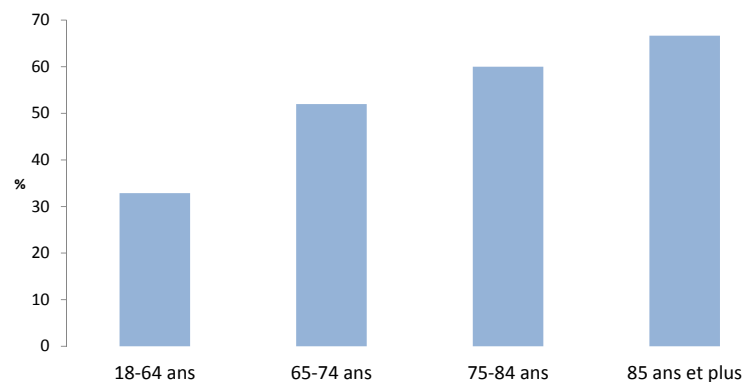
Virus respiratoire	Positif	Négatif
Adenovirus	3	94
Bocavirus*	0	73
Coronavirus 229E	4	93
Metapneumovirus	8	89
Parainfluenza 1	0	97
Parainfluenza 2	0	97
Parainfluenza 3	0	97
Parainfluenza 4	0	97
Picornavirus (Rhino/Entéro)	2	95
Virus respiratoire syncytial A	0	95
Virus respiratoire syncytial B	2	95
Autre virus respiratoire	2	NA
Au moins un virus	21	76

*Non effectué sur les prélèvements provenant de Bichat

Couverture vaccinale globale: 49%

	Cas	Témoins	
Vaccinés*	34	51	85
Non vaccinés	40	49	89
	74	100	
	46%	51%	

Couverture Vaccinale par âge N=174



Mesure de l'efficacité vaccinale contre les cas de grippe A(H3N2) n = 162

Population	Modèle utilisé	N	VE (%)	95% CI
Population totale	Brute*	162	24,2	-149,9 38,3
	Complet‡		12,6	-94,4 60,7
Population ciblée par la vaccination	Brute*	126	21,2	-74,1 64,3
	Complet‡		28,8	-68,5 69,9
Patients avec au moins une maladie chronique	Brute*	127	9,4	-100,7 59,1
	Complet‡		29,1	-72,7 70,9
Patients âgés de plus de 75 ans	Brute*	70	46,3	-69,8 83,0
	Complet‡		40,3	-93,9 81,6

*Ajusté sur quinzaine de survenue des symptômes et hôpital
‡Ajusté sur quinzaine de survenue des symptômes, hôpital, groupe d'âge, sexe et appartenance à la population ciblée par la vaccination
‡Ajusté sur quinzaine de survenue des symptômes, hôpital, groupe d'âge et sexe

Caractérisation des H3N2 CNR de Lyon - Pr. Bruno Lina

13 souches caractérisées : 8 non vaccinés, 5 vaccins

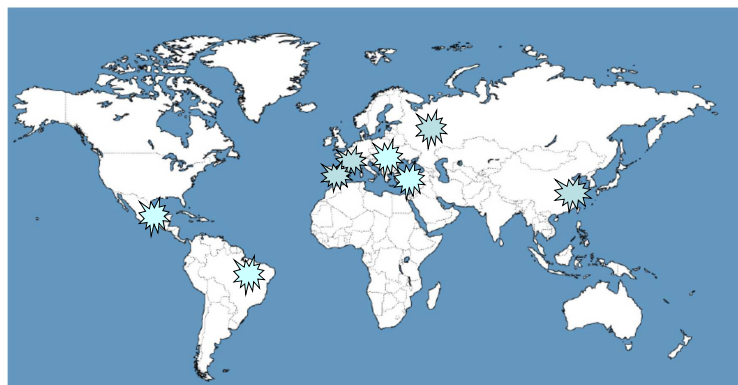
toutes antigéniquement variants par rapport à la souche prototype vaccinale de l'hiver 2011-12 (A/Perth/16/2009):
antigéniquement très proches, reflet des virus isolés au cours de la surveillance.



3 souches présentent une réactivité antigénique plus faible sur lesquelles l'investigation est poursuivie.

Discussion-Perspectives

- **Faible efficacité de la vaccination antigrippale saisonnière 2011-2012** contre la souche circulante majoritaire (résultats comparables à ceux de l'analyse «poolée » européenne EV poolée de 20,7% IC95%: -0,6;37,6)
 - Epidémie tardive
 - Variant antigéniquement différent de la souche vaccinale.
- Etude prévue pour 2012-201 dans le cadre d'un réseau international

Pays Participants



-  Première vague de pays
-  Faisabilité en cours d'évaluation



Remerciements

Les cliniciens, virologiques et équipes des CICs du REIVAC participants à FLUVAC 01

Cochin, Paris: O Launay, P. Loulergue*, H. Bodilis, M. Servera-Miyalou, I. Sadler, R. Kanaan, N. Coolent, K. Tan Boun, P. Blanche, J. Charpentier, F. Daviaud, N. Mongardon, A. Bretagnol, YE. Claessens, F. Rozenberg, A. Krivine.

Bichat Claude-Bernard, Paris: E. Hamrouni, P. Yeni, M. Caseris, H. Ferrand, A. Raynaud-Simon, N. Faucher, A. Neouze, T. Papo, M. Chauchard, D. Gobert, M. Aubier, M. Neuville, N. Houhou.

Clermont-Ferrand: H. Laurichesse*, C. Dualé*, N. Andant*, D. Roux*, C. Henquell, M. Chambon.

Montpellier: C. Merle*, F. Galtier*, V. Foulongne, C. Duflos, M. Khalil, N. Bourgeois, A. Caboco.

Saint-Etienne: F. Lucht*, P. Lafond, E. Diconne, Y. Page, B. Tardy, S. Bayle-Bleuez, C. Cazorla, A. Fresard, F. Suy, C. Guglielminotti*, M. Detoc*, S. Pillet, B. Pozzetto.

Limoges: D. Postil*, E. Couve-Deacon, D. Fruit, C. Fenerol*, C. Vallejo, S. Alain, S. Rogez.

Rennes : P. Tattevin*, S. Jouneau, F. Lainé*, E. Thébault, R. Colimon, G. Lagathu.

L'équipe de coordination du REIVAC

K Seddik, N Lenzi.

L'InVS

I Bonmarin et D Lévy-Bruhl

Le pôle de recherche clinique de l'Inserm

Le CNR grippe sud

B Lina et M Valette

Epiconcept

M Rondy, A Moren

Sanofi Pasteur

Cédric Mahé

	Cas		Témoins		p-value
	N	%	N	%	
Vaccination au cours de la saison grippale 2011-12	32	51,6	51	51,0	1,000
Vaccination au cours de la saison grippale 2010-11	39	62,9	55	55,0	0,332
Age médian	78,5		65,0		0,003
Age group					
35-64 ans	17	27,4	50	50,0	0,006
65-74 ans	7	11,3	17	17,0	
75-84 ans	20	32,3	17	17,0	
85 ans et plus	18	29,0	16	16,0	
Sexe-homme	25	40,3	56	56,0	0,075
Fièvre	57	91,9	89	89,0	0,600
Malaise	9	14,5	11	11,0	0,624
Céphalées	13	21,0	25	25,0	0,703
Myalgie	8	13,1	22	22,0	0,211
Toux	56	90,3	87	87,0	0,620
Maux de gorge	7	11,3	8	8,0	0,579
Essoufflement	47	75,8	71	71,0	0,587
Apparition soudaine des symptômes	13	26,0	20	22,5	0,681
Nombre de jours entre la survenue des symptômes et le prélèvement					
1	9	14,5	14	14,0	
2	13	21,0	12	12,0	
3	13	21,0	16	16,0	
4	11	17,7	16	16,0	
5	4	6,2	15	15,0	
6	9	14,5	13	13,0	
7	3	4,8	14	14,0	
Diabètes	15	24,2	26	26,0	0,854
Maladie cardiaque	28	45,2	49	49,5	0,629
Maladie pulmonaire	26	41,9	44	44,0	0,871
Immunocompromission	2	3,2	5	5,0	0,709
Au moins une maladie chronique	50	80,6	77	77,8	0,697
Plus d'une maladie chronique	28	45,2	50	50,0	0,628
Obésité	11	17,7	23	23,2	0,435
Plus d'une visite chez le médecin généraliste au cours des 3 derniers mois	38	61,3	54	54,0	0,416
Hospitalisation au cours des 12 derniers mois	24	40,0	47	47,0	0,415
Score de Barthel < 60*	7	11,3	11	11,0	0,442
Population ciblée par la campagne de vaccination	54	87,1	72	72,0	0,032

Nombre de Cas et de témoins par âge

N=174

