

IMPACT DE LA VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE SUR LA MORTALITÉ DES PERSONNES ÂGÉES EN FRANCE, DE NOVEMBRE 2000 À AVRIL 2009*

// IMPACT OF FLU VACCINATION ON MORTALITY IN THE FRENCH ELDERLY POPULATION, FROM NOVEMBER 2000 TO APRIL 2009*

Isabelle Bonmarin (i.bonmarin@invs.sante.fr), Emmanuel Belchior, Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

*Adapté de/ Adapted from : Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine*. 2015;33(9):1099-101.

Soumis le 21.07.2015 // Date of submission: 07.21.2015

Résumé // Abstract

La couverture vaccinale contre la grippe a baissé chez les personnes âgées au cours des dernières années en France. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité hivernale des personnes de 65 ans et plus.

Trois types de données ont été utilisés pour évaluer le nombre annuel de décès évités par la vaccination chez les personnes âgées de 65 ans ou plus : une estimation de l'efficacité du vaccin contre la grippe vis-à-vis de la mortalité toutes causes confondues, les données de mortalité en France et les données de couverture vaccinale.

Nous avons estimé à environ 2 500 le nombre de décès évités chaque année grâce à la vaccination lors des épidémies de grippe saisonnière sur la période novembre 2000-avril 2009, et à 35% l'efficacité vaccinale pour réduire la mortalité grippale. Alors que l'efficacité vaccinale est plus faible chez les 80 ans et plus (27% versus 49%), le nombre de vaccinations nécessaires pour éviter un décès est moindre que chez les 65-79 ans (environ 1 400 versus 4 500) en raison d'un taux de mortalité 6 fois plus élevé. Sous l'hypothèse d'épidémies identiques, 500 décès auraient été évités si la couverture vaccinale 2014-2015 s'était maintenue aux valeurs moyennes observées entre 2000 et 2008.

De tels résultats pourraient contribuer à restaurer la confiance des populations à risque dans la vaccination contre la grippe.

With declining flu vaccine coverage in the elderly in recent years in France, this study aimed at assessing the impact of seasonal flu vaccination on winter mortality of people aged 65 years and over.

To estimate the annual number of deaths avoided by vaccination in people aged 65 years and over, three types of data were used: an estimate of vaccine effectiveness against all-cause mortality, French mortality data and vaccine coverage data.

We estimated an annual average of 2,500 deaths currently avoided through vaccination and a vaccine effectiveness of 35% against flu-attributable deaths during the period November 2000 to April 2009. Even with a lower vaccine effectiveness among people aged 80 years and plus (27% versus 49%), the number of vaccinations needed to prevent one death was lower compared to the one among 65-74 years-olds (around 1,400 versus 4,500), due to a six times higher mortality rate among the oldest. Assuming similar outbreaks, 500 more deaths would have been prevented if the 2014-2015 vaccine coverage had remained at the observed mean values level observed between 2000 and 2008.

Communicating these results should help restoring at-risk populations' confidence in flu vaccination.

Mots-clés : Grippe, Mortalité, Vaccination, Efficacité vaccinale, Sujets âgés, France

// **Keywords:** Influenza, Mortality, Vaccination, Vaccine effectiveness, Elderly, France

Contexte

En France, la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pour les personnes âgées de 65 ans et plus depuis l'année 2000. Jusqu'en 2009, la couverture vaccinale estimée dans cette population se situait entre 60% et 65%. La perception négative de la campagne de vaccination contre le virus

de la grippe A(H1N1)pdm09 lors de la pandémie de 2009^{1,2} a pu contribuer à la baisse de la couverture vaccinale, qui se situe désormais à un peu moins de 50%³. Une des raisons de cette baisse est le scepticisme croissant de nombreux professionnels de santé et du public vis-à-vis de l'efficacité du vaccin (EV) contre la grippe, en particulier chez les personnes âgées. En conséquence, nous avons

évalué l'efficacité du vaccin pour prévenir les décès liés à la grippe saisonnière et l'impact de la vaccination en termes de nombre moyen de décès évités lors des épidémies sur la période novembre 2000 à avril 2009.

Il existe très peu de données sur l'efficacité du vaccin contre la grippe (EV) estimée sur la base d'essais cliniques, surtout chez les seniors. En outre, les résultats des études d'observation sont controversés et hétérogènes⁴. Il est difficile de distinguer ce qui relève de réelles différences d'EV selon les lieux et les saisons de ce qui est dû aux difficultés méthodologiques inhérentes à de telles études. En effet, l'une des principales limites des études d'observation mesurant l'efficacité du vaccin contre la grippe est le biais de sélection au sein des seniors : les patients à haut risque, qui représentent la majeure partie des décès dus à la grippe, sont moins souvent vaccinés que les personnes du même âge en bonne santé. Cette tendance a été décrite dans une étude récente menée par Fireman et coll.⁵, qui montre de quelle manière ce biais conduit à une surestimation de l'EV. Les auteurs ont proposé une nouvelle approche, appelée « différence des différences », pour contourner cette difficulté lors de la mesure de l'EV afin d'éviter la mortalité toutes causes. En bref, cette méthode consiste à calculer l'EV comme la différence des estimations de l'EV entre les périodes d'épidémie grippale et les périodes non-épidémiques, cette dernière estimation étant en réalité une mesure du biais de sélection.

Nous avons utilisé la valeur estimée de l'EV avec cette nouvelle approche, ainsi que les données de mortalité toutes causes et les données de couverture vaccinale (CV) vis-à-vis de la grippe en France, pour estimer le nombre annuel moyen de décès évités grâce à la vaccination lors les épidémies de grippe saisonnière sur la période novembre 2000-avril 2009, l'EV pour éviter des décès dus à la grippe et le nombre moyen de vaccinations nécessaires pour éviter un décès chez les personnes âgées en France.

Méthodes

Étape 1 - Nombre de décès évités par la vaccination (D_{EV})

Dans une population vaccinée, la réduction en pourcentage de la mortalité est mesurée par le produit de l'efficacité du vaccin sur la mortalité toutes causes (EV_{TC}) par la couverture vaccinale (CV). Ce produit, appliqué à la mortalité toutes causes au cours de la période épidémique en l'absence de vaccination (D_{NV}), permet d'obtenir la mortalité évitée par la vaccination (D_{EV}) selon la formule suivante :

$$D_{EV} = D_{NV} \times (EV_{TC} \times CV) \quad (1)$$

Par ailleurs, la mortalité attendue sans vaccination (D_{NV}) correspond également à la somme du nombre observé de décès toutes causes (D_{Obs}) et du nombre

de décès évités par la vaccination (D_{EV}) pendant une période donnée.

$$D_{NV} = D_{EV} + D_{Obs} \quad (2)$$

En remplaçant D_{NV} dans l'équation (1) par sa valeur dans l'équation (2), on obtient :

$$\Rightarrow D_{EV} = (D_{EV} + D_{Obs}) \times (EV_{TC} \times CV)$$

Lorsque la valeur d'au moins l'un des deux paramètres EV_{TC} et CV est différente de 100%, on obtient :

$$D_{EV} \times [1 - (EV_{TC} \times CV)] = D_{Obs} \times EV_{TC} \times CV \quad (3)$$

$$\Rightarrow D_{EV} = \frac{D_{Obs} \times EV_{TC} \times CV}{1 - (EV_{TC} \times CV)}$$

Avec cette formule, nous avons calculé le nombre de décès évités par la vaccination chaque saison et obtenu ensuite le nombre moyen annuel de décès évités lors les épidémies de grippe saisonnière sur la période novembre 2000-avril 2009. Puis nous avons calculé le nombre moyen de décès évités selon différentes valeurs hypothétiques de couverture vaccinale (CV) sur la base de l'équation (1).

Le nombre de décès toutes causes sans vaccination a été déduit de l'équation (2), en additionnant le nombre moyen de décès évités au nombre moyen de décès toutes causes observés pendant ces 9 saisons.

Étape 2 - Décès attribuables à la grippe (D_{Flu})

Au cours des 9 années et pour chaque semaine civile d'étude (de la semaine 1 à la semaine 52), nous avons comparé le nombre moyen de décès toutes causes se produisant les années où la semaine d'étude était incluse dans l'épidémie de grippe et ce même nombre les années où la semaine d'étude ne l'était pas (tableau 1). Il a été supposé que la différence entre ces deux nombres était due à la grippe. Nous avons additionné les différences hebdomadaires pour obtenir le nombre moyen annuel de décès attribuables à la grippe (D_{Flu}).

Étape 3 - Efficacité vaccinale pour éviter des décès attribuables à la grippe (EV_{Flu})

L'efficacité vaccinale pour éviter des décès attribuables à la grippe (EV_{Flu}) a été estimée à partir de l'équation (1) et des moyennes annuelles du nombre de décès évités et de la couverture vaccinale pendant les 9 saisons, appliquée à la mortalité attribuable à la grippe en dehors de toute vaccination (D_{FluNV}) plutôt qu'à la mortalité toutes causes.

$$EV_{Flu} = D_{EV} / (D_{FluNV} \times CV)$$

D_{FluNV} , mortalité attribuable à la grippe en l'absence de vaccination, est estimée comme la somme des nombres moyens annuels de décès attribuables à la grippe observés (D_{Flu}) et évités (D_{EV}) au cours des 9 saisons.

Tableau 1

Mode de calcul des décès attribuables à la grippe selon le nombre de décès toutes causes par semaine calendaire et selon leur appartenance à une période d'épidémie de grippe au cours des saisons 2000-2001 à 2008-2009

Semaine calendaire	Période non épidémique		Période épidémique		Différence du nombre moyen de décès entre les 2 périodes (B/b)-(A/a)
	Nombre de décès (A)	Nombre de saisons (a)	Nombre de décès (B)	Nombre de saisons (b)	
1	46 742	5	39 842	4	612,1
2	45 788	5	40 461	4	957,7
3 ...	27 647	3	57 266	6	328,7
50	58 278	7	17 073	2	211,1
51	51 957	6	26 706	3	242,5
52	55 216	6	27 716	3	36,0
Nombre de décès attribuables à la grippe					9 025

Étape 4 - Nombre de vaccinations nécessaires pour éviter un décès (NVN)

Le nombre de vaccinations nécessaires pour éviter un décès (NVN) a été estimé par l'inverse de la réduction du risque absolu, soit :

$$\text{NVN} = 1/(\text{EV}_{\text{Flu}} \times \text{Taux de mortalité sans vaccination}) \\ = \text{Population} / (\text{EV}_{\text{Flu}} \times \text{D}_{\text{FluNVN}})$$

Sources de données

L'ensemble des calculs a été fait pour les classes d'âge 65-79 ans et 80 ans et plus.

Les valeurs de l'efficacité vaccinale pour éviter des décès toutes causes confondues (EVTC) provenaient de la publication américaine citée ci-dessus⁵ :

- EV_{65-79 ans} : 5,3% [IC95%: -0,3;10,6]
- EV_{80 ans et +} : 3,9% [IC95%: -1,6;9,0]
- EV_{65 ans et +} : 4,6% [IC95%: 0,7;8,3]

Les données de couverture vaccinale (CV) étaient issues de la base de données de l'Assurance maladie. Pour mesurer la CV chaque saison entre 2007 et 2009, nous avons utilisé le taux de retour vers l'Assurance maladie des coupons du vaccin antigrippal remis à toutes les personnes âgées d'au moins 65 ans. Ces données ont été complétées avec celles provenant de différentes enquêtes couvrant la période 2001-2006. Nous avons conclu à une augmentation de la CV saisonnière de 60% pour la saison 2000-2001 à 63% pour la saison 2008-2009, et à une couverture moyenne de 62% au cours des 9 saisons pour les seniors âgés d'au moins 65 ans : 55% pour les 65-79 ans et 74% pour les 80 ans et plus. La couverture pour les deux classes d'âge d'intérêt a été calculée à partir des données de la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) pour la saison 2013-2014 (46% et 62% selon la classe d'âge). Cette couverture par classe d'âge n'étant pas disponible pour les saisons précédentes, nous

l'avons estimée en appliquant le ratio des valeurs par classe d'âge de 2013-2014 aux CV des 65 ans et plus des autres saisons.

Le registre national exhaustif des décès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc-Inserm : <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>) a fourni le nombre hebdomadaire de décès toutes causes observés pendant l'épidémie de grippe saisonnière (D_{Obs}) chez les personnes de 65 à 79 ans et de 80 ans et +, de la semaine 45/2000 à la semaine 15/2009.

Nous avons identifié les semaines correspondant à une épidémie de grippe saisonnière, telle que définie par le réseau Sentinelles, réseau de médecins généralistes impliqués dans la surveillance de la grippe (<http://www.sentiweb.org>). Leur seuil épidémique est basé sur un modèle de régression périodique⁶. Nous avons calculé le nombre de décès toutes causes observés survenus pendant les semaines épidémiques au cours de chaque saison et la moyenne saisonnière au cours des 9 saisons.

L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) a fourni les chiffres démographiques des personnes âgées de 65-79 ans et 80 ans et plus et les effectifs moyens ont été calculés pour la période d'étude.

Résultats

Au cours de la période novembre 2000-avril 2009, le nombre saisonnier moyen de décès toutes causes observés durant la période épidémique s'élevait à 85 411. Le nombre annuel moyen de décès attribuables à la grippe a été estimé à 9 025, soit 11% du nombre des décès toutes causes pendant la période épidémique (tableau 2). Le nombre moyen de décès chez les personnes âgées d'au moins de 80 ans était environ 3 fois plus élevé et le taux de mortalité 6 fois plus élevé comparativement aux valeurs observées chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (tableau 2).

Tableau 2

Nombres annuels moyens de décès observés, de décès attribuables à la grippe et de décès évités par la vaccination selon la classe d'âge et la couverture vaccinale, chez les personnes âgées de 65 ans et plus pendant la période épidémique, France, saisons grippales 2000-2001 à 2008-2009

		65-79 ans	80 ans et +	Total
Période 2000-2001 à 2008-2009				
	Décès observés	29 735	55 676	85 411
(1)	Décès attribuables à la grippe	2 430	6 595	9 025
	Taux de mortalité attribuable à la grippe pour 100 000	33,5	213,1	87,1
(2)	Décès évités par la vaccination	890 [-49;1 834]	1 658 [-653;3 982]	2 497 [371;4 614]
Selon la couverture vaccinale				
	0%			
(1+2)	Décès attribuables à la grippe sans vaccination	3 320 [2 382;4 264]	8 253 [5 942;10 576]	11 522 [9 396;13 639]
	47% (CV 2014-2015)			
(3)	Décès évités par la vaccination	691 [-38;1 424]	1 286 [-506;3 087]	1 937 [288;3 579]
(1+2)-3	Décès attribuables à la grippe	2 629	6 967	9 585
	75% (objectif OMS)			
(4)	Décès évités par la vaccination	1 217 [-67;2 510]	1 677 [-660;4 027]	3 033 [450;5 604]
(1+2)-4	Décès attribuables à la grippe	2 103	6 576	8 489

La vaccination aurait évité en moyenne, pour les saisons 2000-2001 à 2008-2009, environ 2 500 [IC95%: 371;3 982] décès : 900 chez les 65-79 ans et 1 600 chez les 80 ans et plus.

Selon la CV, le nombre saisonnier de décès attribuables à la grippe variait de 8 500, si la vaccination atteignait l'objectif de 75% fixé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à 11 500 s'il n'y avait eu aucune vaccination (tableau 2). La part des décès survenant chez les personnes de 80 ans et plus passait de 77% dans le premier cas à 72% dans le second.

L'efficacité vaccinale pour éviter les décès attribuables à la grippe (EV_{Flu}) a été estimée à 35% [IC95%: 6;55] chez les seniors de 65 ans et plus. Elle était plus faible pour les personnes âgées de 80 ans et plus (27% [IC95%: -11;51]) par rapport à celle estimée pour les 65-79 ans (49% [IC95%: -4;78]).

Pour éviter un décès, une moyenne de 2 561 vaccinations [IC95%: 1 641;15 835] était nécessaire. Ce nombre était de 4 475 pour les personnes de 65-79 ans et de 1 384 pour les plus âgées.

Discussion

Nous avons estimé qu'entre 2000 et 2009, près de 9 000 décès attribuables à la grippe sont survenus chaque année chez les personnes âgées, ce qui représente 11% des décès toutes causes au cours de ces saisons grippales. Plus des deux tiers des décès sont survenus chez les personnes de 80 ans et plus. Bien que l'efficacité vaccinale pour réduire la mortalité

grippale ait été estimée à seulement 35%, près de 2 500 décès ont été évités chaque saison entre 2000 et 2009 grâce à une CV moyenne de 62% chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Sous l'hypothèse d'une épidémie en 2014-2015 similaire à la moyenne des épidémies des années 2000, environ 500 décès supplémentaires seraient survenus cette saison en raison de la baisse de la CV à 47%.

L'EV pour éviter les décès attribuables à la grippe est moindre chez les personnes de 80 ans et plus mais, du fait du plus fort taux de mortalité dans cette classe d'âge, le nombre de vaccins pour éviter un décès est plus faible que le nombre requis pour la classe d'âge des 65-79 ans.

L'étude comporte plusieurs limites :

- nous avons utilisé une méthode simple pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe. Si d'autres épidémies suivent la même périodicité que la grippe saisonnière, notre estimation des décès attribuables à la grippe aura probablement été surestimée, entraînant une sous-estimation de l'EV réelle pour éviter des décès dus à la grippe. Cela peut être le cas pour les maladies qui partagent les mêmes déterminants météorologiques que la grippe (infections à VRS, infarctus du myocarde...)⁷ ;
- la présente étude a utilisé la valeur de l'EV pour éviter la mortalité toutes causes estimée dans une étude menée aux États-Unis et couvrant la période 1996-2005. Cependant, les virus grippaux en circulation étaient peut-être différents aux États-Unis et en France pendant cette période,

conduisant à des valeurs potentiellement différentes de la véritable EV pour éviter la mortalité toutes causes dans chaque pays. En outre, malgré les efforts visant à contrôler le biais de sélection dans l'étude américaine, grâce à l'utilisation de la méthode de « la différence des différences », des biais résiduels ont pu jouer un rôle dans la mesure de l'EV ;

- l'imprécision quant au nombre estimé de décès évités grâce à la vaccination contre la grippe est importante [IC95%: 336;4 614], en raison du large intervalle de confiance de l'EV pour réduire la mortalité toutes causes [IC95%: 0,7;8,3%]. Cela confirme la nécessité d'avoir une estimation plus précise de l'efficacité du vaccin ;
- la méthode utilisée suppose que la vaccination antigrippale ciblant des sujets à haut risque n'a des effets que chez les personnes vaccinées. Or, un effet indirect induit par la vaccination d'une proportion importante des personnes âgées est susceptible de se produire (phénomène d'immunité collective). Si tel est le cas, nos calculs ont sous-estimé le nombre de décès évités et surestimé le nombre de personnes qui doivent être vaccinées afin de prévenir un décès.

Malgré ces limites, nos résultats (9 000 décès annuels dus à la grippe) sont cohérents avec d'autres estimations de décès attribuables à la grippe. Deux études en France ont utilisé un modèle de régression. La première a donné des estimations de 7 670 décès annuels dans le groupe d'âge des personnes de 75 ans et plus, de 1980 à 1990⁸. La seconde a estimé un nombre de décès s'élevant à 11 000 au cours des saisons où la grippe A(H3N2) était dominante et à 1 370 décès les saisons où la grippe A(H3N2) ne l'était pas dans le groupe d'âge des 65 ans et plus, de 1997 à 2009⁹. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus aux États-Unis¹⁰ avec un taux de mortalité de 98,3 pour 100 000 chez les personnes de 65 ans et plus, ce qui correspond à près de 10 500 décès en France.

La méthode utilisée permet de produire, d'une manière simple, une estimation brute de l'impact de la vaccination contre la grippe sur les décès. Elle devrait contribuer à rassurer les décideurs, les professionnels de santé et le grand public sur les bénéfices de la vaccination saisonnière des personnes à risque élevé. ■

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Böhmer M, Walter D, Falkenhorst G, Müters S, Krause G, Wichmann O. Barriers to pandemic influenza vaccination and uptake of seasonal influenza vaccine in the post-pandemic season in Germany. *BMC Public Health*. 2012;12: 938.
- [2] Schwarzinge M, Flicoteaux R, Cortarenoda S, Obadia Y, Moatti JP. Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in French adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PLoS One*. 2010;5(4): e10199. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010199>
- [3] [http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe\(4/08/2015\)](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe(4/08/2015))
- [4] Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine*. 2013;31(50):6030-3.
- [5] Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):650-6.
- [6] Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Garnerin P, Menares J, Valleron AJ. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health*. 1991;81(1):97-9.
- [7] Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, Chen PC, *et al.* Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One*. 2014;9(11). <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113500>
- [8] Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(4):419-25.
- [9] Lemaitre M, Carrat F, Rey G, Miller M, Simonsen L, Viboud C. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS One*. 2012;7(9):e45051. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045051>
- [10] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.

Citer cet article

Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France, de novembre 2000 à avril 2009. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(32-33):612-6. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_4.html