

Grippe saisonnière et pandémique

Surveillance de l'efficacité vaccinale

Difficultés méthodologiques

A. Moren, M. Valenciano, B. Ciancio, C. Savulescu
B. et partenaires du projet ECDC :

“Monitoring vaccine effectiveness during seasonal
and pandemic influenza in EU”



Justification

- **Vaccination contre la grippe**
 - Meilleure intervention contre la grippe saisonnière
 - L'une des interventions en cas de pandémie

- **Mesure de l'efficacité vaccinale nécessaire pour**
 - Guider les recommandations d'utilisation du vaccin
 - Cibler des mesures complémentaires (ex. anti viraux)
 - Mesurer l'impact de la vaccination
 - Guider et cibler les investigations

- **En Europe**
 - Pas de mesure régulière de l'EV grippe

- **EV varie chaque année**

- ECDC
- EISS
- Health Protection Surveillance Centre, Dublin, Ireland
- Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
- Institut de Veille Sanitaire, Paris, France
- National Center for Epidemiology,

- ECDC
- 18 partenaires
- EpiConcept

Projet ECDC

Phase I (Jan-Juin 2008)

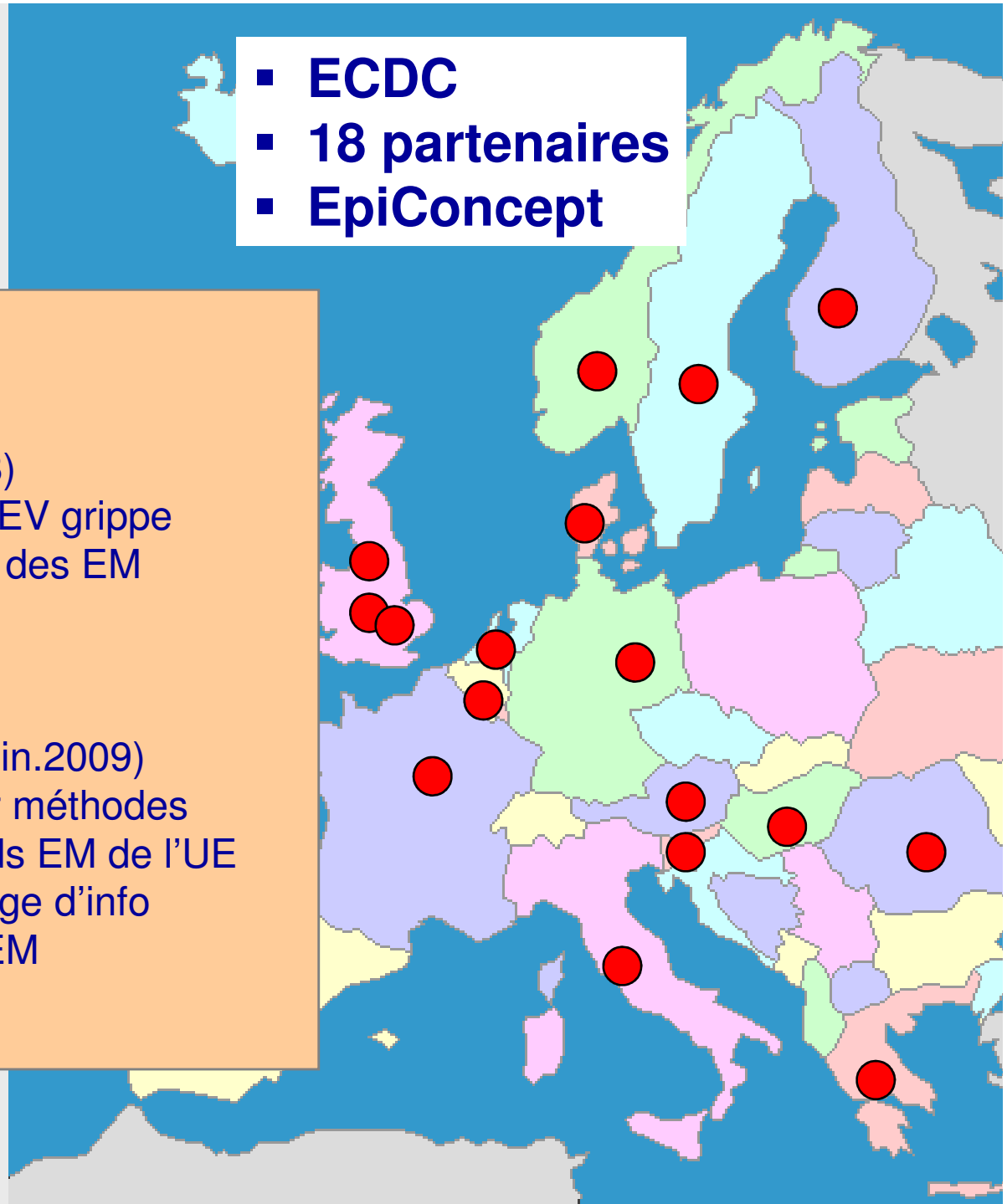
- Revue littérature EV grippe
- Enquêtes auprès des EM
- Groupe de travail

Phase II (Juil.2008 - Juin.2009)

- Identifier et tester méthodes
- 7 études pilotes ds EM de l'UE
- Système d'échange d'info EV grippe entre EM

Royal College of General practitioners
Birmingham Research Unit, UK

- Insituto Nacional de Saude Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.



Efficacité vaccinale

- « Vaccine efficacy » vs « vaccine effectiveness »

- Efficacité vaccinale

$$EV = \frac{\text{Inc. nv} - \text{Inc. v}}{\text{Inc. nv}} \times 100$$

- Essais cliniques « non éthiques »
- Etudes d'observation
 - ✓ Cohortes
 - ✓ Cas témoins
 - ✓ Méthodes administratives

Facteurs compliquant la mesure et l'interprétation de l'EV

■ Facteurs liés :

- à la population cible
- au virus
- au schéma d'étude

Facteurs liés aux définitions de cas et à la population cible

Spécificité varie selon :

- incidence de la grippe
- présence autres virus
- groupe d'âge

Spécificité faible = sous estimation de EV

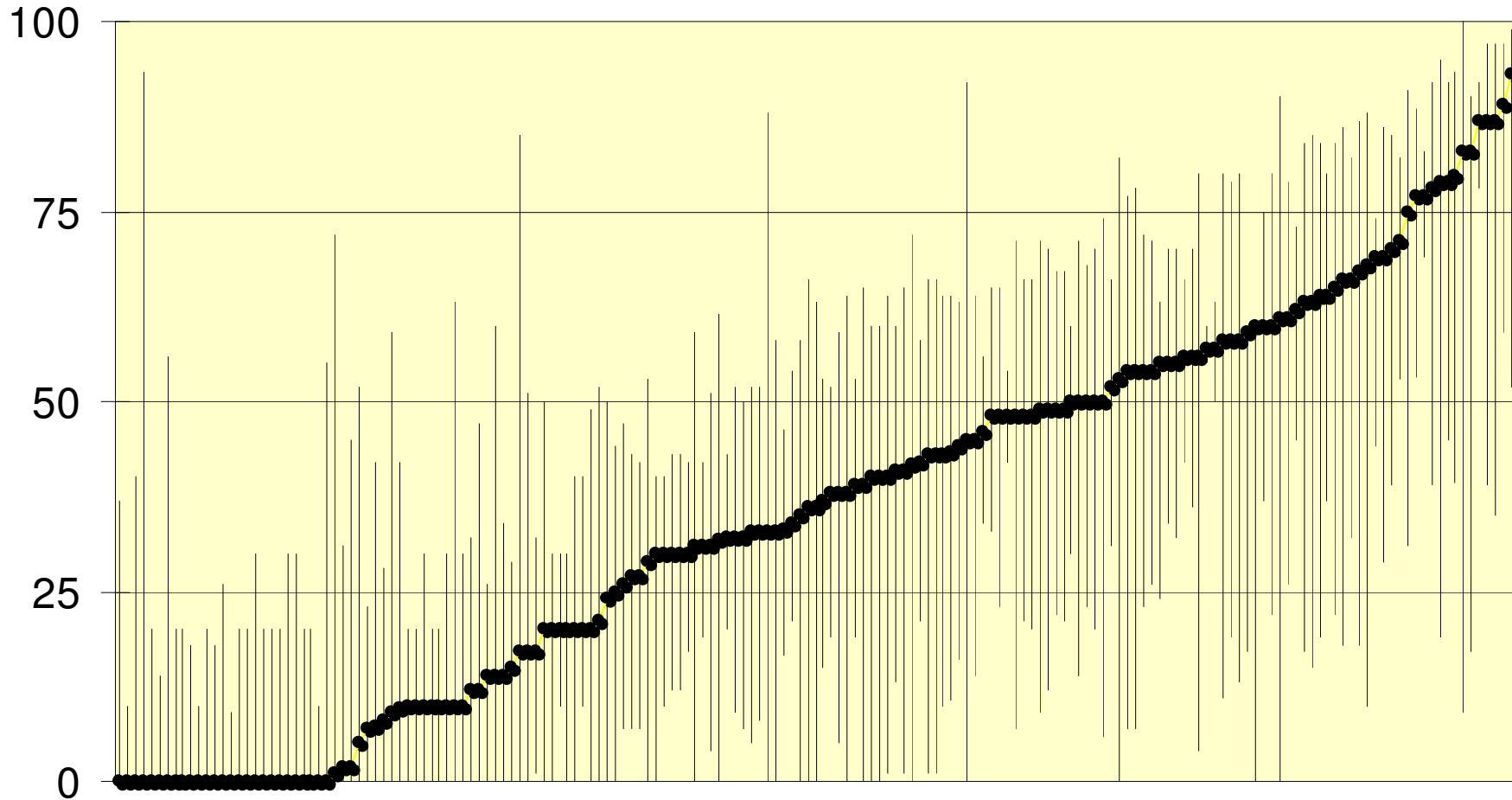
ue

■ **EV varie selon :**

- L'âge
- Les groupes à risque

Grippe: EV ajustées, revue de littérature, Tous âges, groupes à risque, définitions, schémas d'étude et saisons

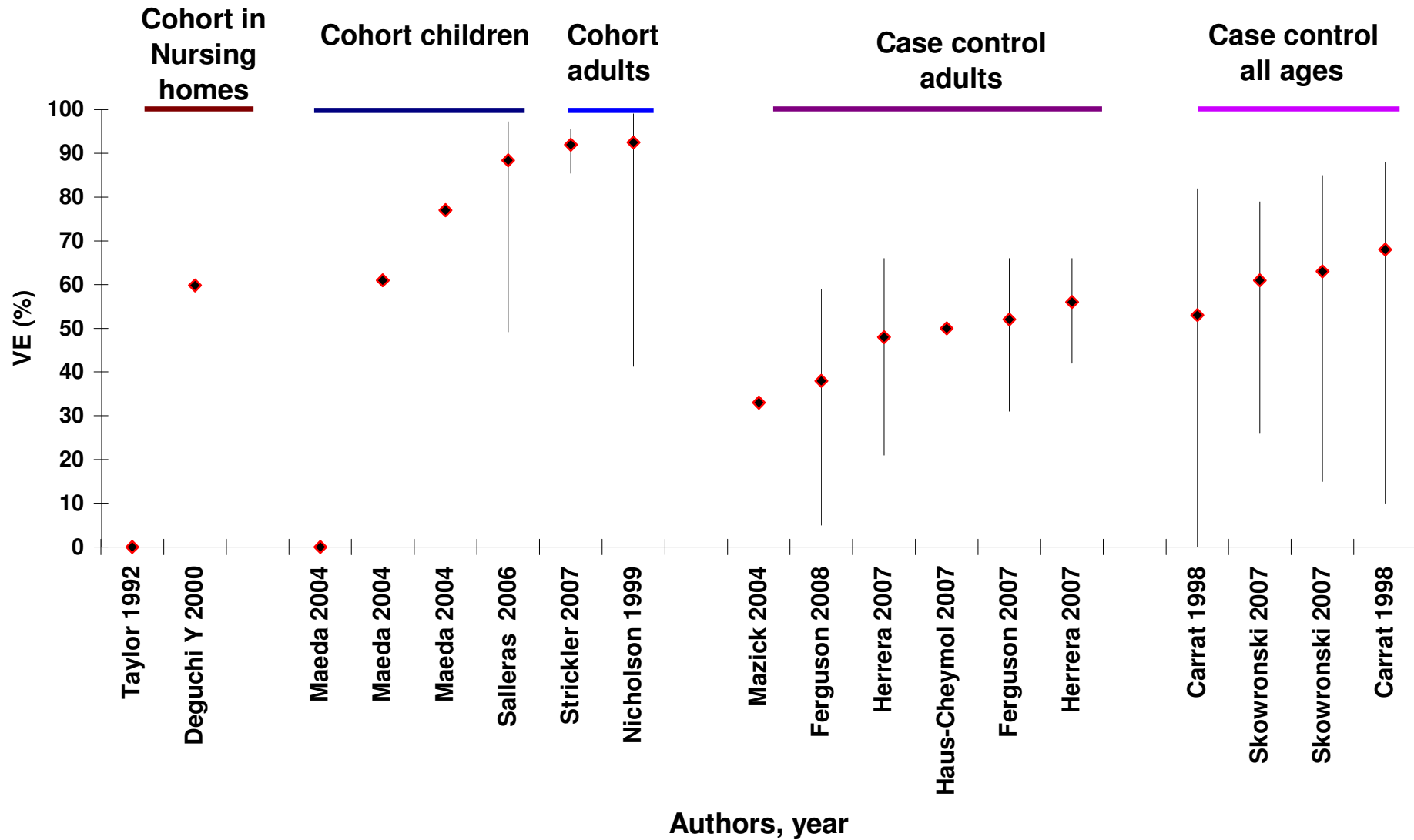
EV % & IC



Etudes

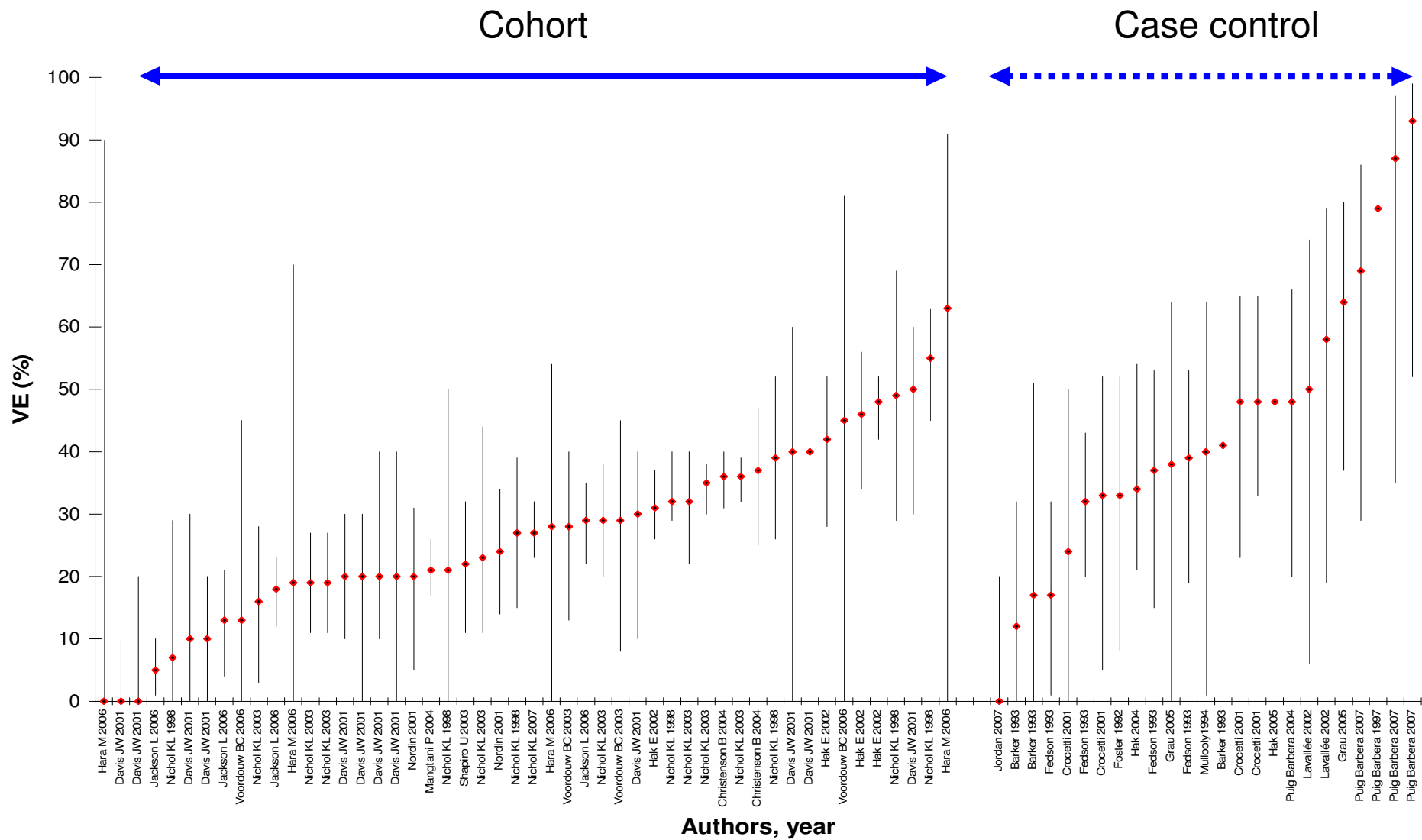
Grippe : EV, études de cohorte et cas-témoins

grippe confirmée par **laboratoire**



EV, études de cohorte et cas témoins, personnes > 59 ans

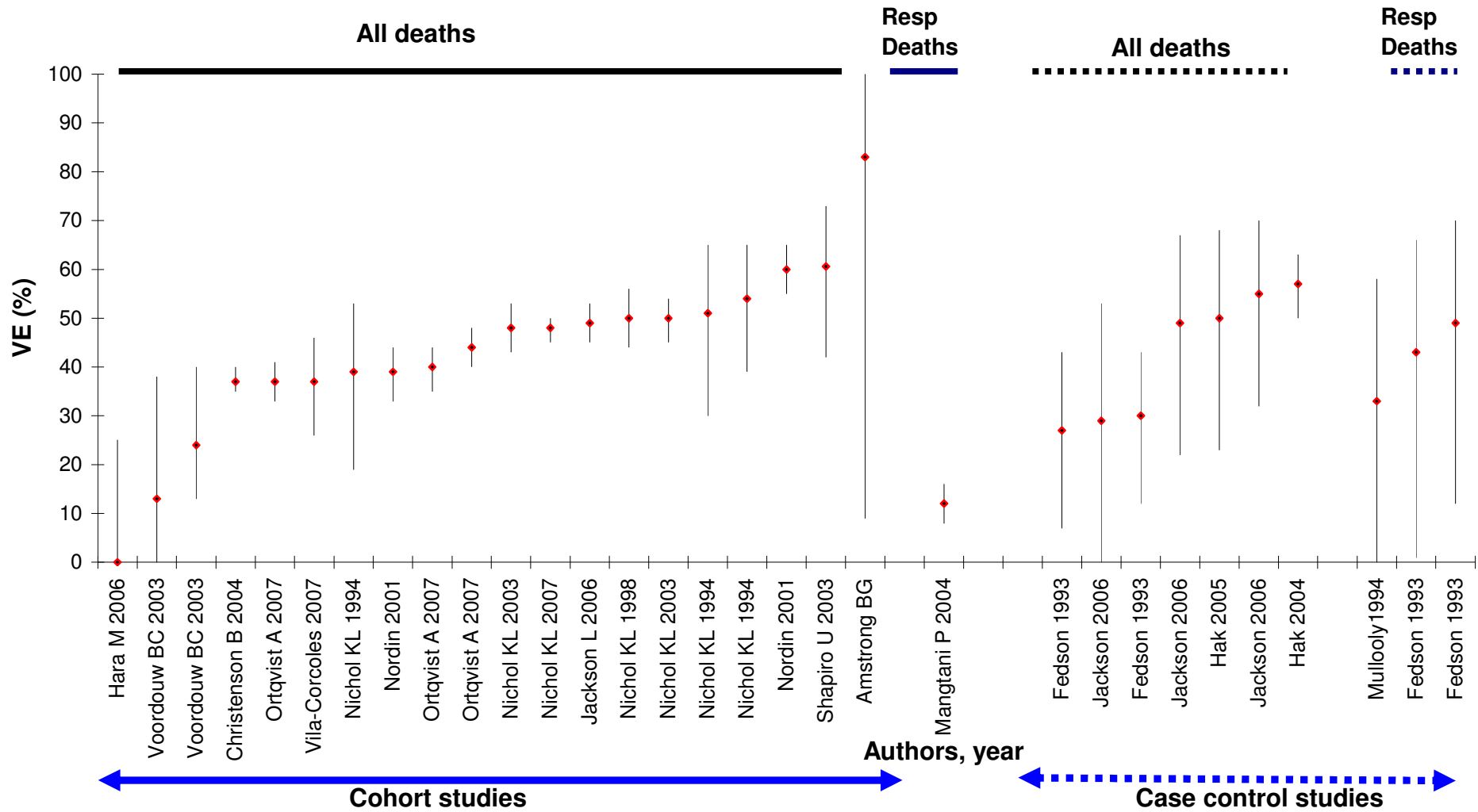
définitions de cas incluant l'hospitalisation



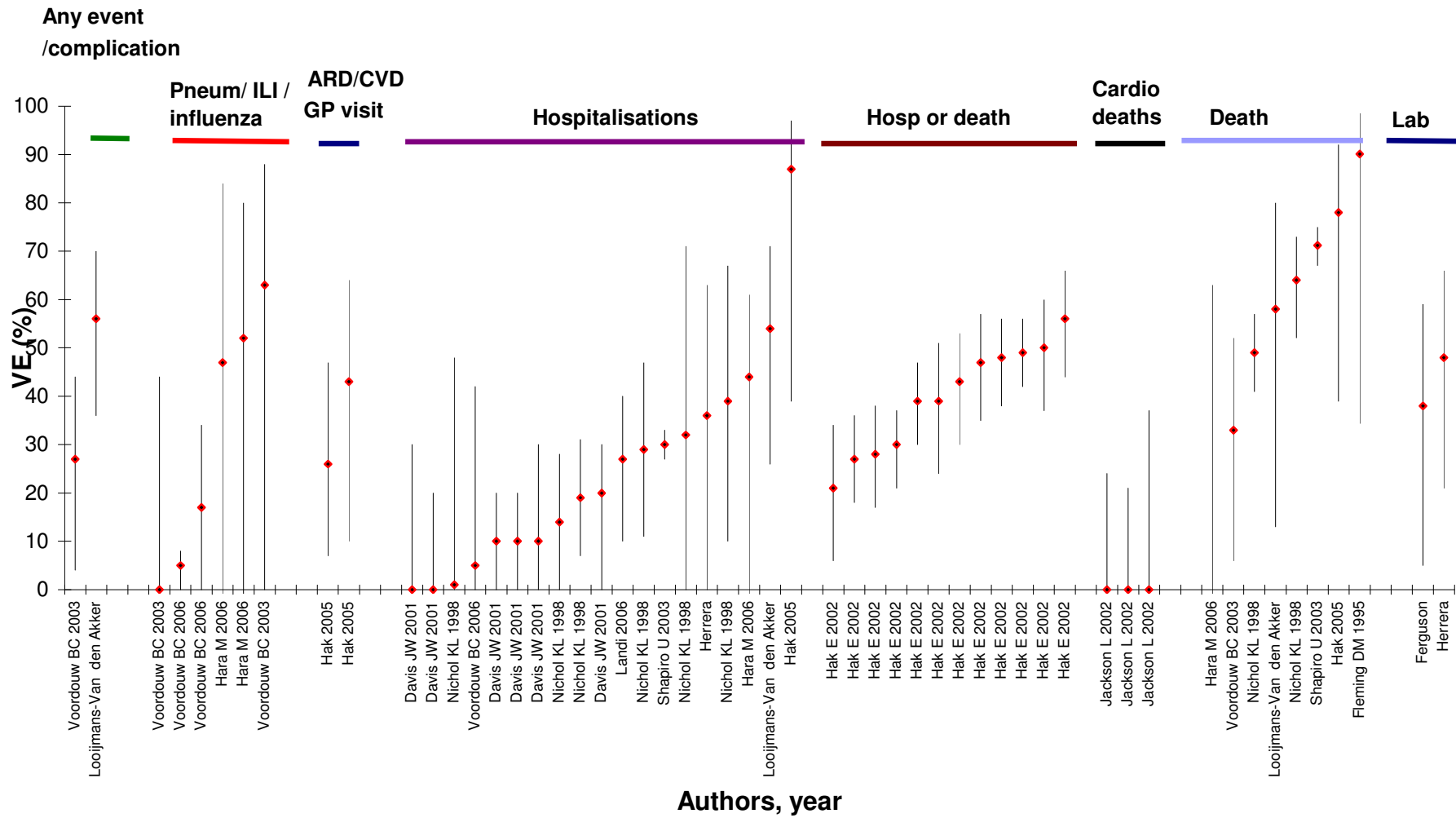
EV études de cohorte et cas témoins

Adultes > 59 ans

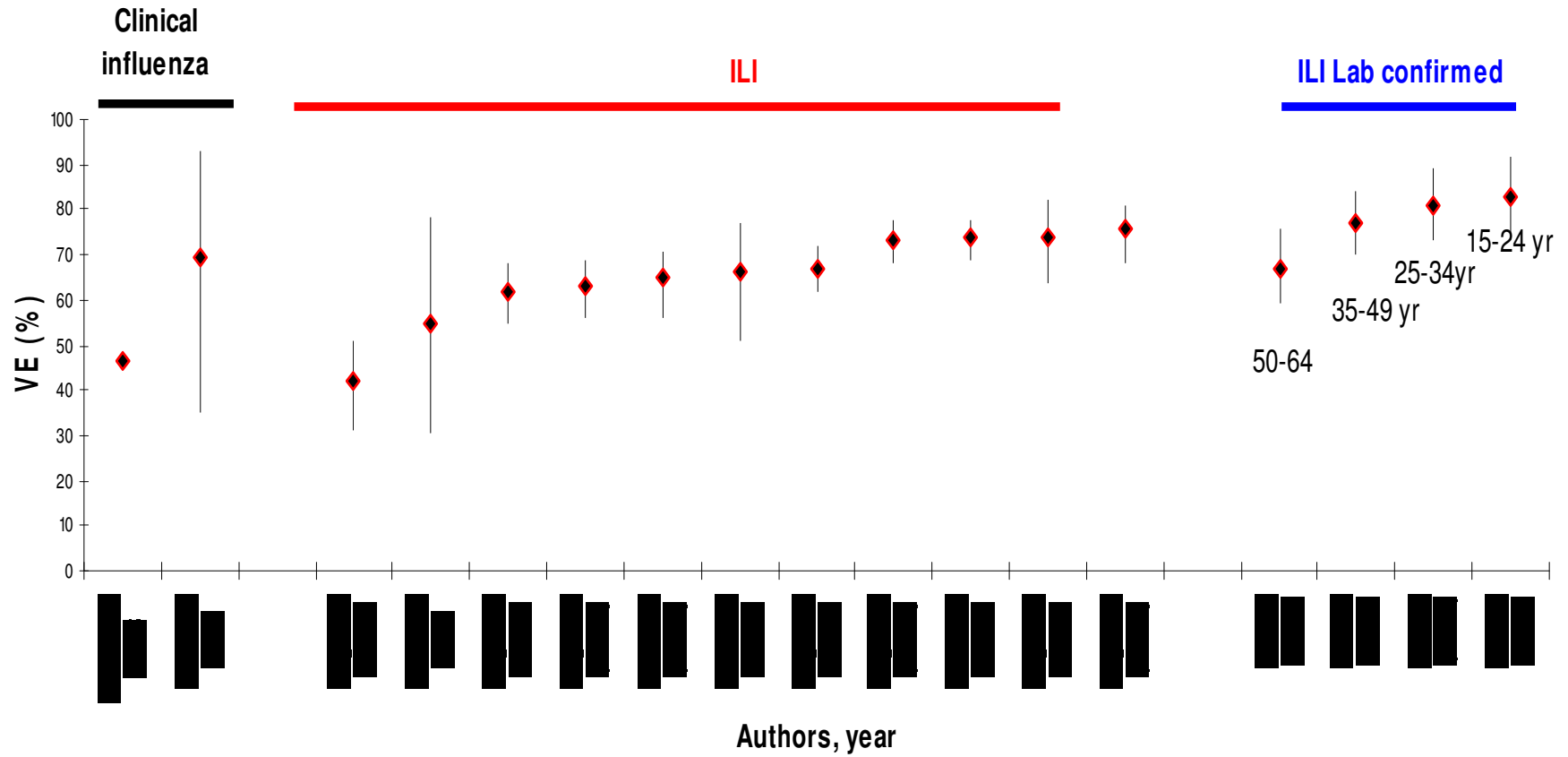
Définition incluant le décès



Grippe : EV étude de cohorte et cas témoins, chez les groupes à risque



EV, méthode administrative et cohortes, Groupe d'âge 15-64 ans

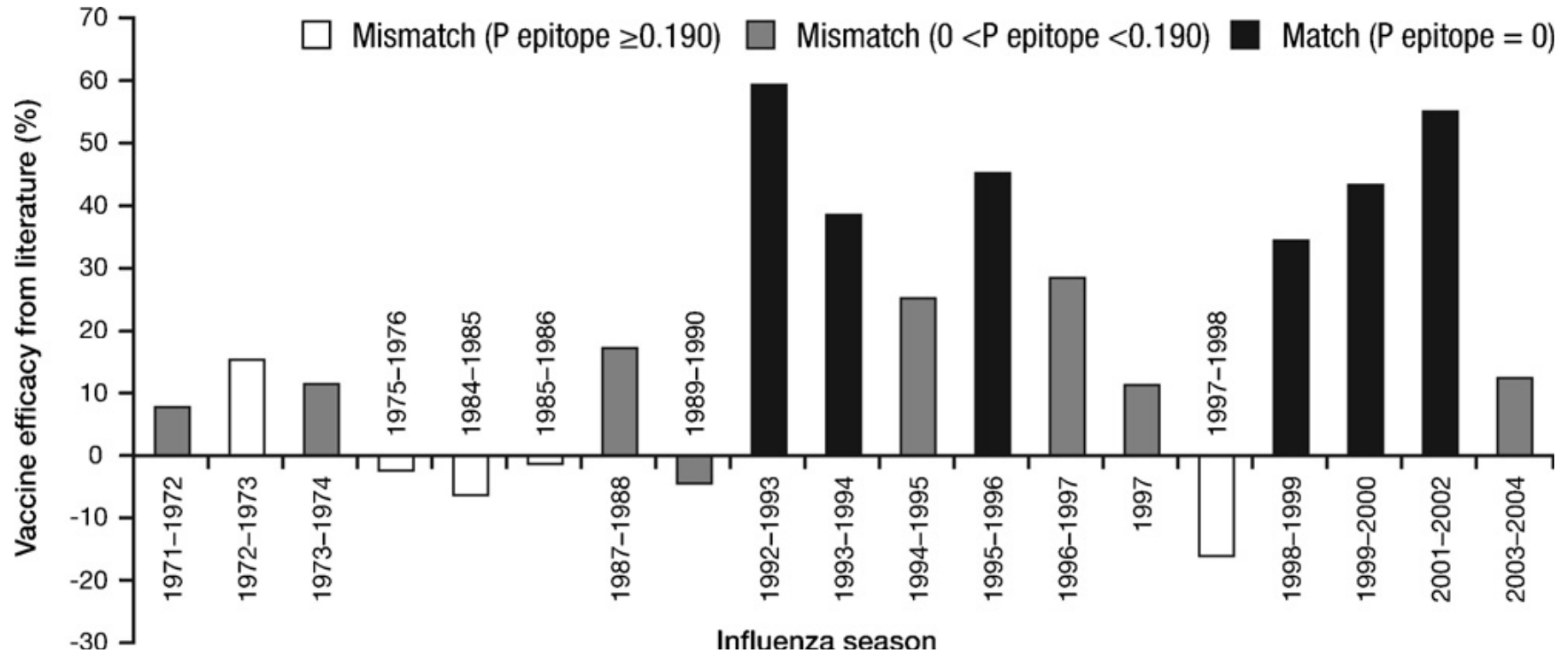


Facteurs liés au virus

- Prélèvements & confirmation au laboratoire
 - Prélèvements : méthode & délais (< 72 h ?)
 - Début des signes / consultation
 - Varie par pays, par âge
 - Lab tests (culture, RT-PCR, RDT)
si spécificité <> 100%, VE sous - estimée
quel que soit le schéma d'étude
 - **Sets de validation**
- Incidence
- Type de Virus
 - Virulence de la souche épidémique
 - **Concordance antigénique virus / vaccin**

Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance

Vaccine efficacy for years when A/H3N2 was the predominant influenza virus



Source Carrat. Vaccine 2006; 24(18):3881-8

Years are coloured to represent the degree of vaccine/circulating strain match as determined using P epitope. P epitope defines the degree of antigenic drift. Gupta V, Earl DJ, Deem MW.

Facteurs liés au schéma d'étude

■ Essais comparatifs

- RCT
- GRT

■ Observation

- Etude de cohorte
 - ✓ Risque (%)
 - ✓ Taux (personnes-temps)
- Etudes cas-témoins
 - ✓ Traditionnelles (Odds Ratio)
 - ✓ Density (Ratio des taux)
 - ✓ Cas-cohortes (Ratio des risques)
- Méthode administrative

■ Meta analyses

■ Modèles

Source des données

■ Cohortes

- Registre de population
- Assurances
- Réseaux de généralistes
- Institutions
- Ad hoc

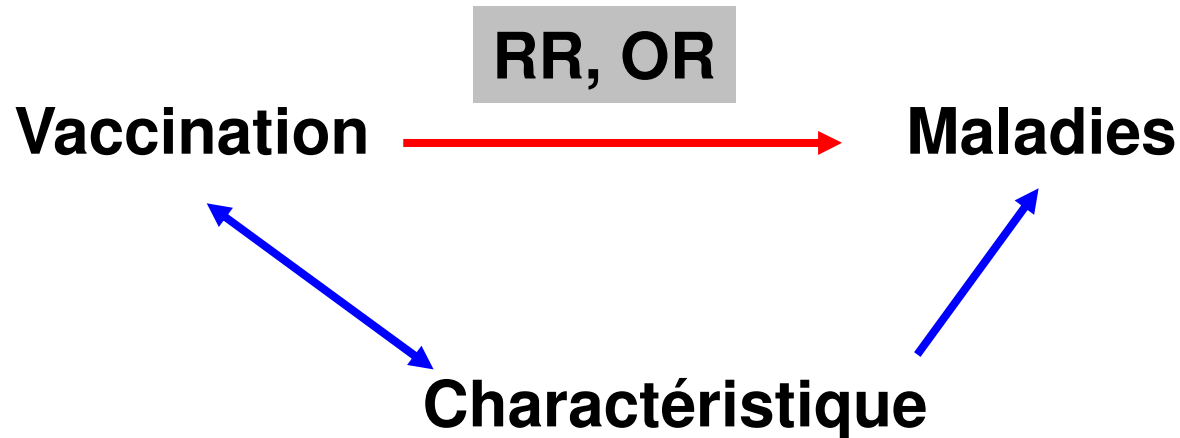
Données

- qualité, validation
- complétude
- représentativité
- réactivité

■ Etudes cas témoins

- Hôpitaux
- Bases de données
- Réseaux de généralistes

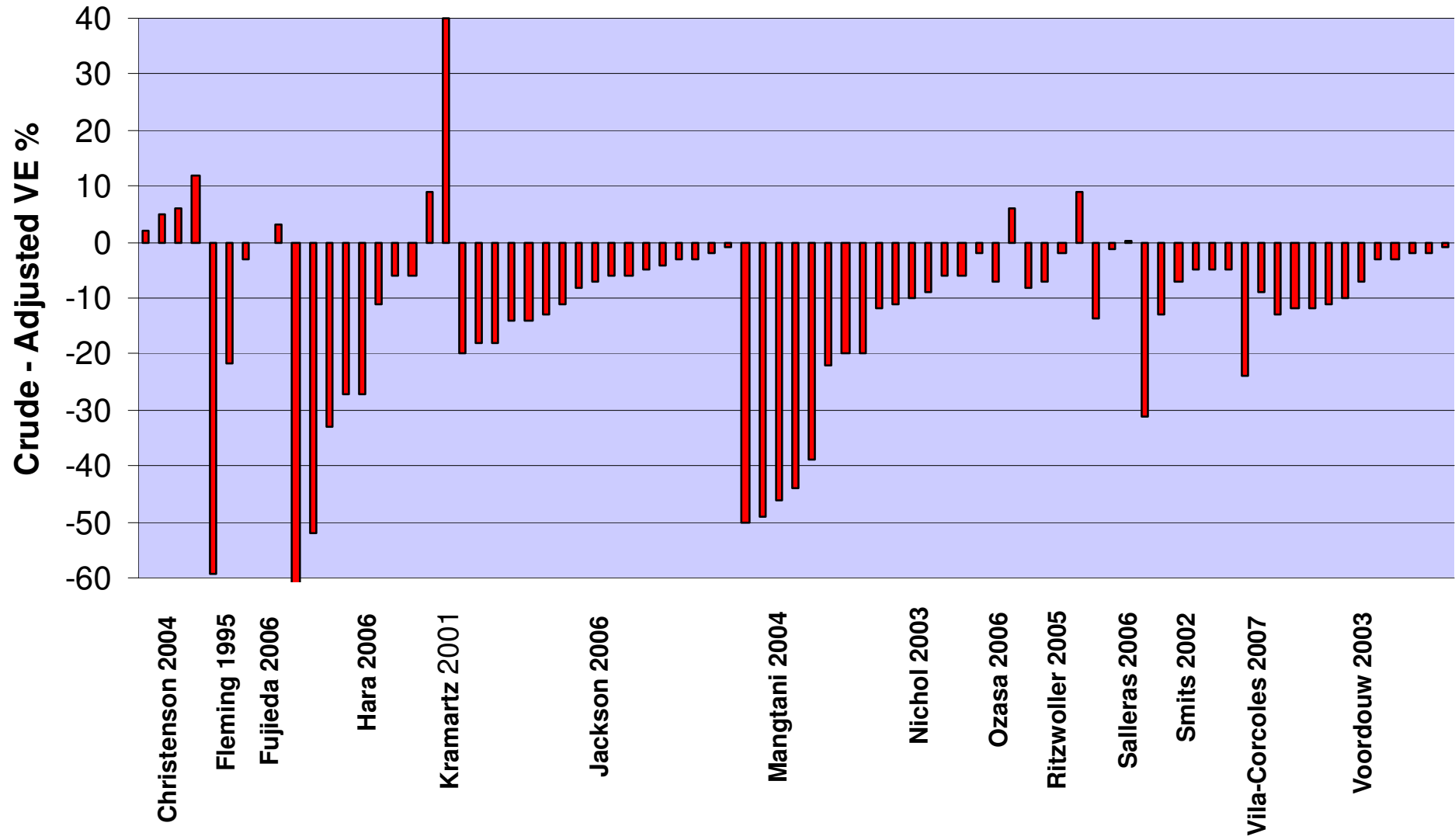
Facteurs de confusion



- **Confusion négative = sous estimation de l'EV**
 - Confusion par indication
 - Individus plus fragile plus fréquemment vaccinés

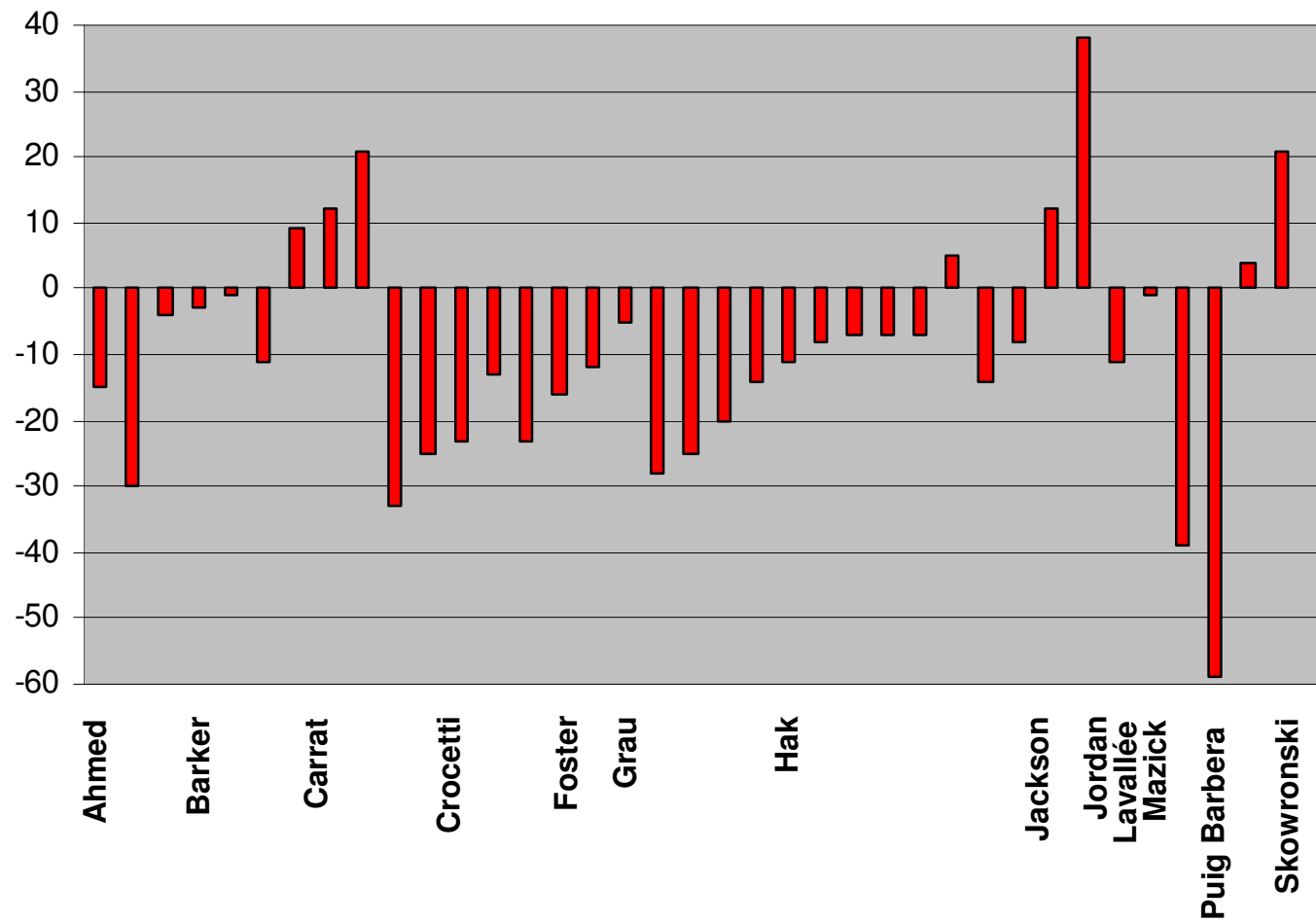
- **Confusion positive = surestimation de l'EV**
 - Individus en bonne santé acceptent plus facilement la vaccination

Différences entre EV brutes et ajustées, études de cohortes



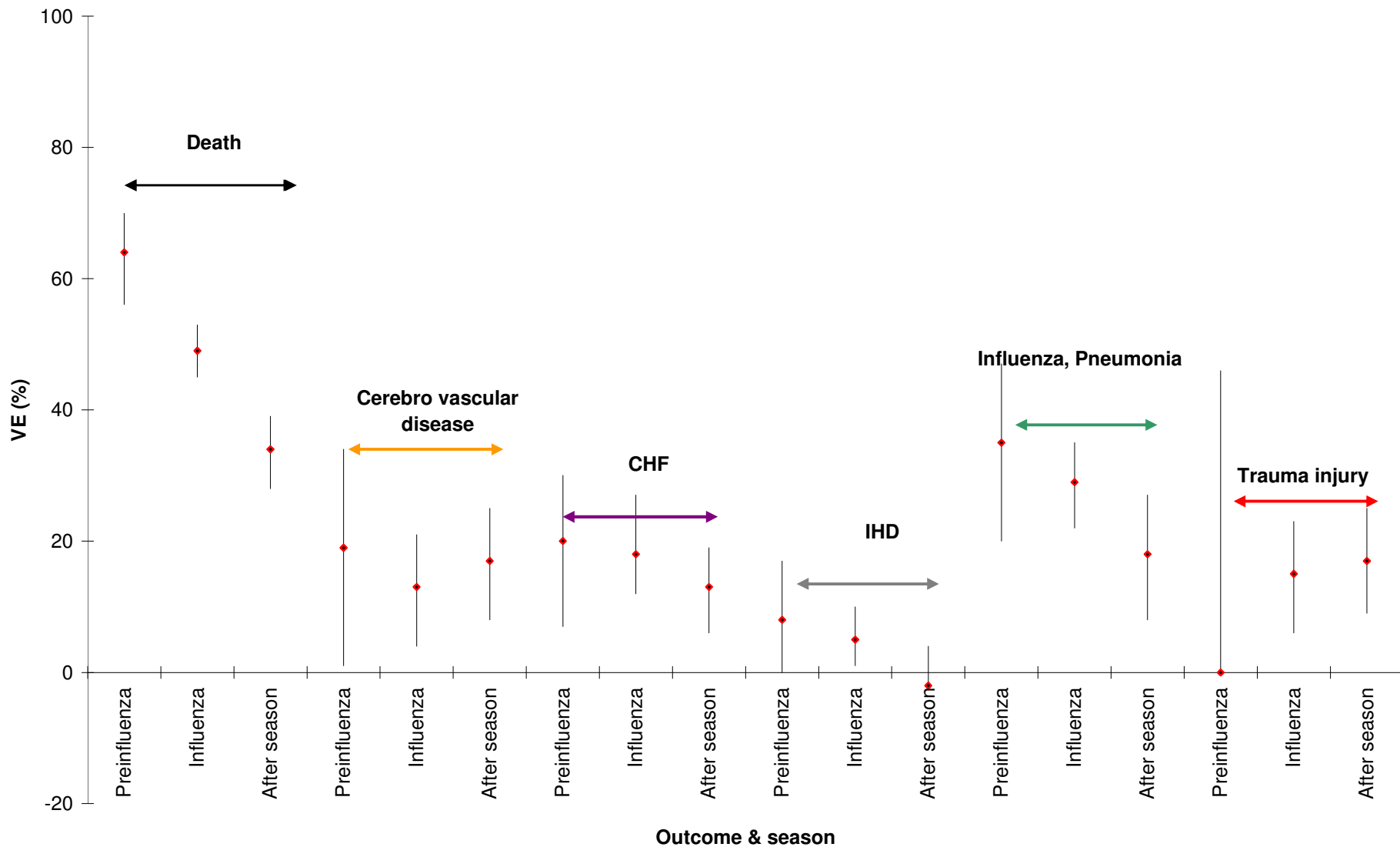
Différence entre EV brutes et ajustées Études cas témoins

VE crude
- VE adj. (%)



EV selon la définition, personnes > 64 ans, selon l'activité grippale

Etude de cohorte, Jackson 2006



Facteurs de confusion

Negatifs

Sous-estimation de l'EV

- **Maladies chroniques**
 - Asthme
 - Autres Mies respiratoires
 - Mies cardio vasculaires
 - Diabète & autres Mies endocrines
 - Pathologies rénales
 - Cancers
 - Pathologies neurologiques (démences, Parkinson & Mies cérébrovasculaires)
 - Connectivites
 - Immunosuppressions
- **En institution ou non**
- **Statut fonctionnel** (autonomie)
- **Gravité**

Positifs

Surestimation de l'EV

- **Non fumeurs**
- **Vaccination passées** contre grippe et pneumo.
- **Statut Socio. Eco.**
- **Niveau d'éducation**
- **Activité physique**

Contrôle des facteurs de confusion

- Restriction
- Analyse multivariable
 - Ts les F. confusionnels (ICDs?)
- Score de propension
- Analyse avant / pendant / après saison grippale

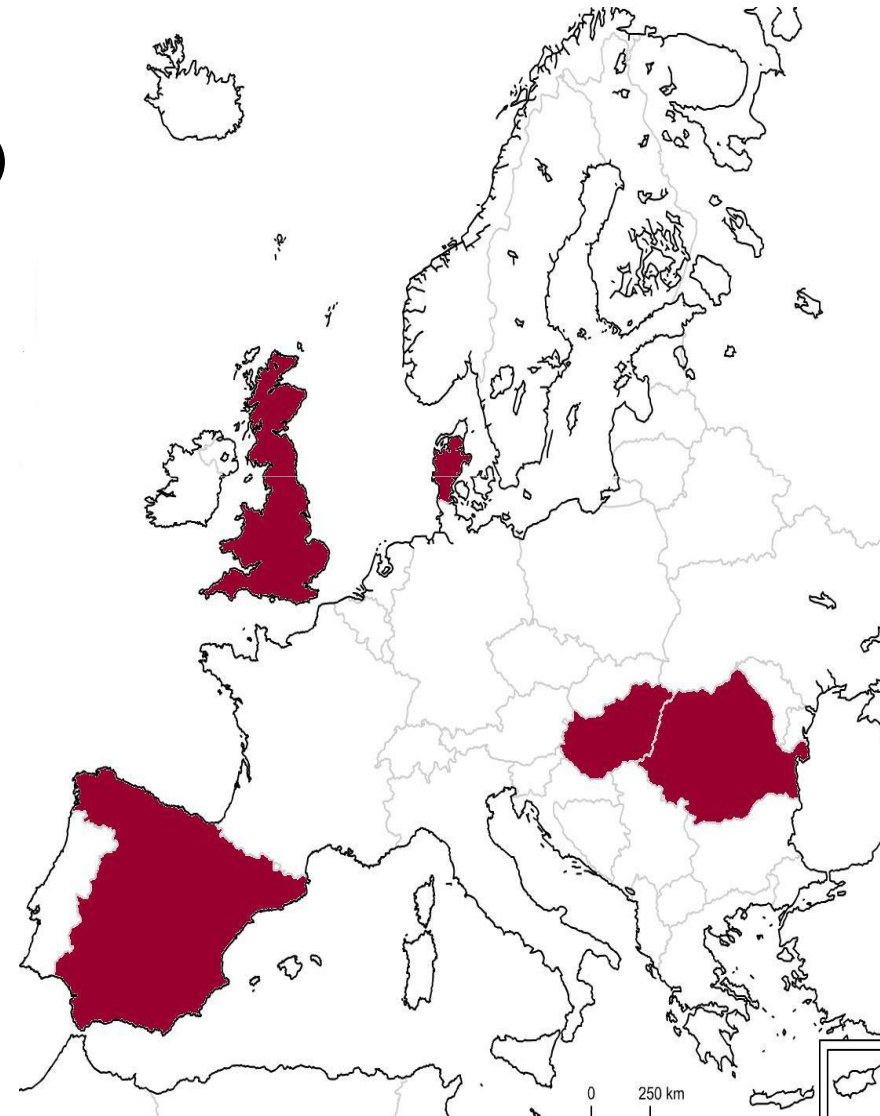
Conclusions

- Difficultés majeures pour mesurer / comparer / interpréter
 - Population cibles
 - Définitions
 - Facteurs de confusions + et –
 - Concordance vaccin/virus circulant

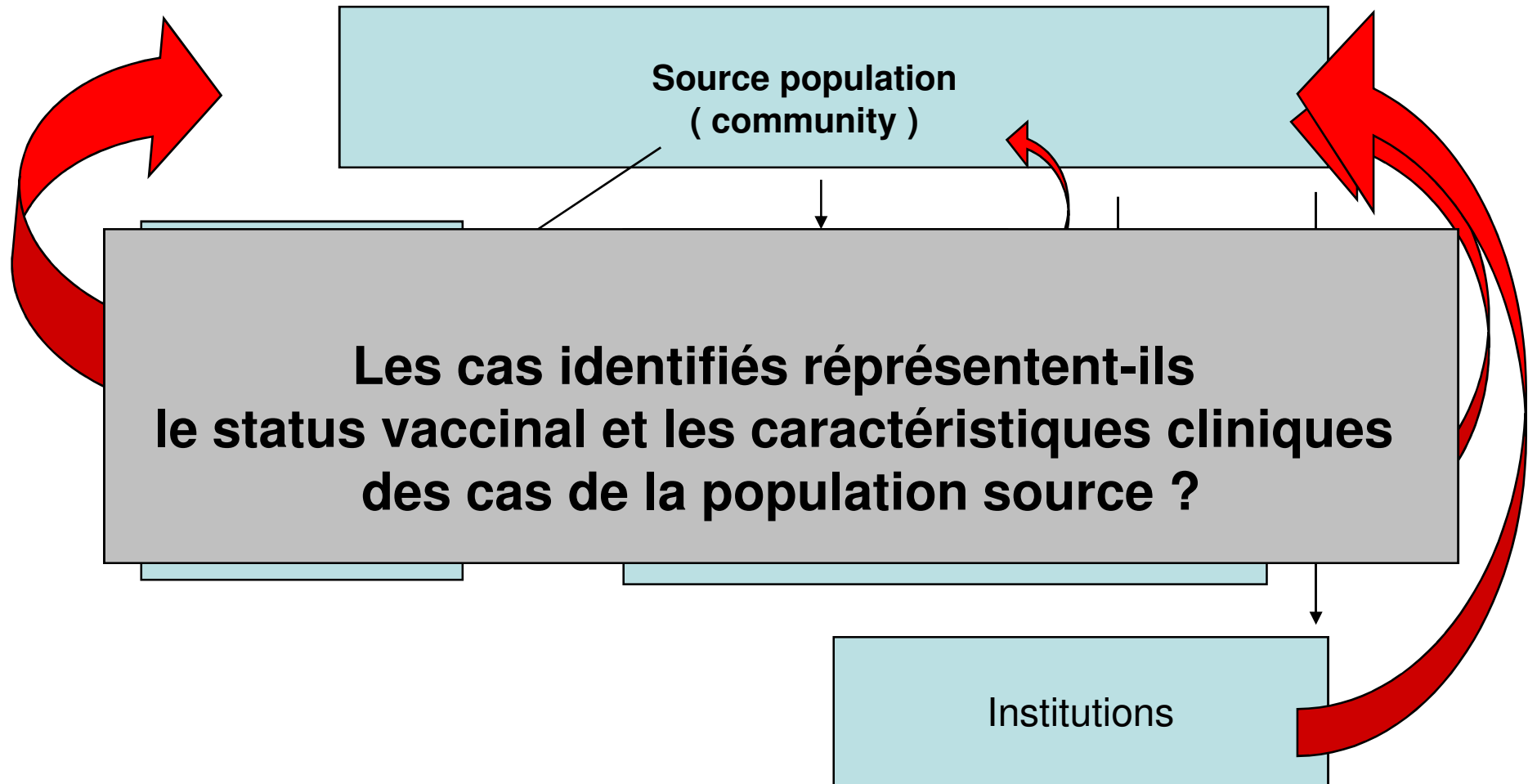
- Mesurer l'EV :
 - Dans la même population
 - Plusieurs fois dans la saison (temps réel ?)
 - Définition spécifique (confirmation labo.)
 - Par type de virus
 - Contrôle des facteurs de confusion

7 études pilotes en Europe

- 7 / 13 études pilotes
- 2 cohortes (bases de données)
- 5 études cas témoins
- Déf. confirmation laboratoire
- Echantillon systématique
- Type de virus
- Contrôle des facteurs de confusion (même liste)
- Plusieurs groupes témoins
- Mesure avant/pendant/après saison grippale
- Comparaison résultats
 - entre méthodes
 - entre pays

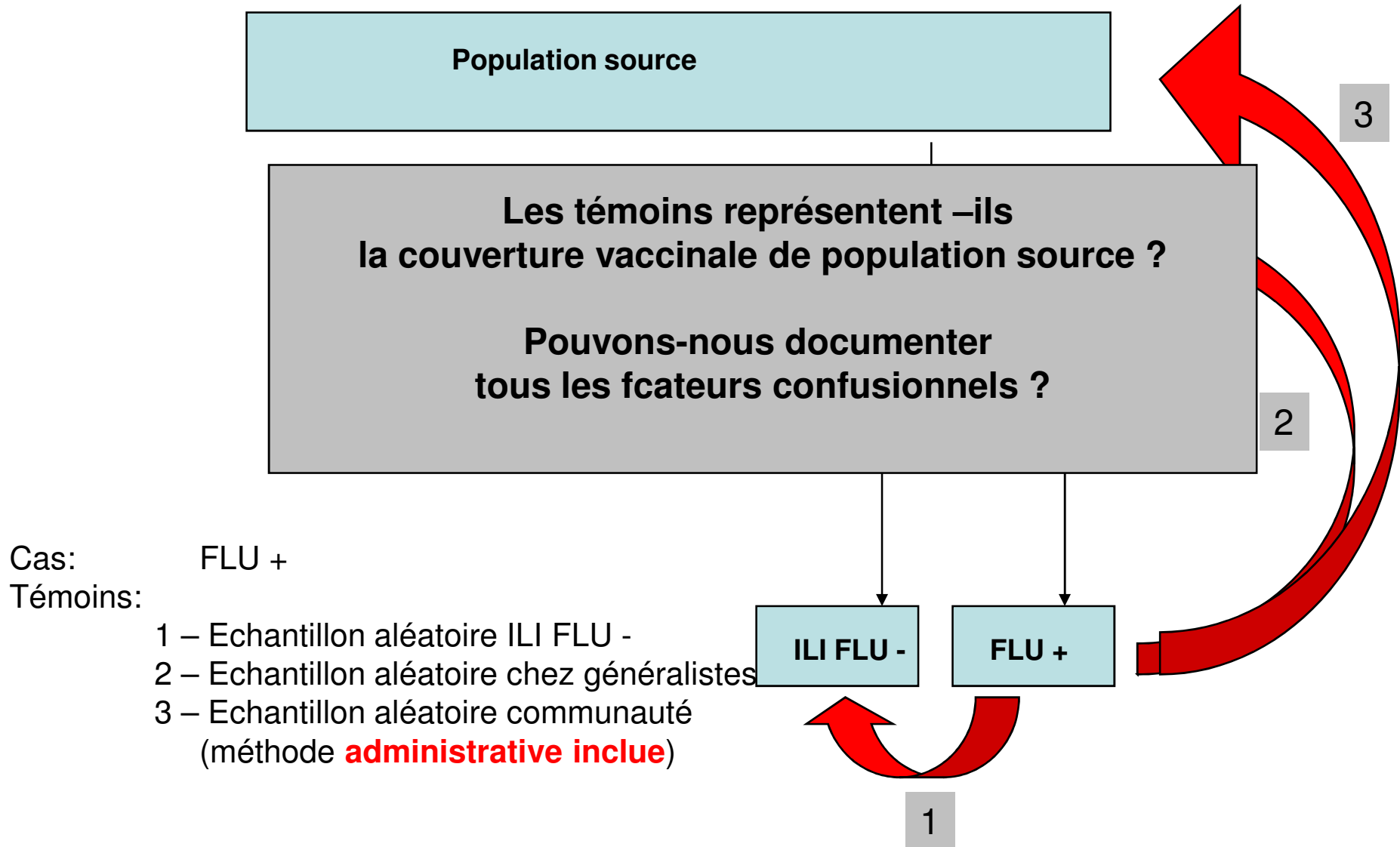


Sources de cas pour les études cas témoins

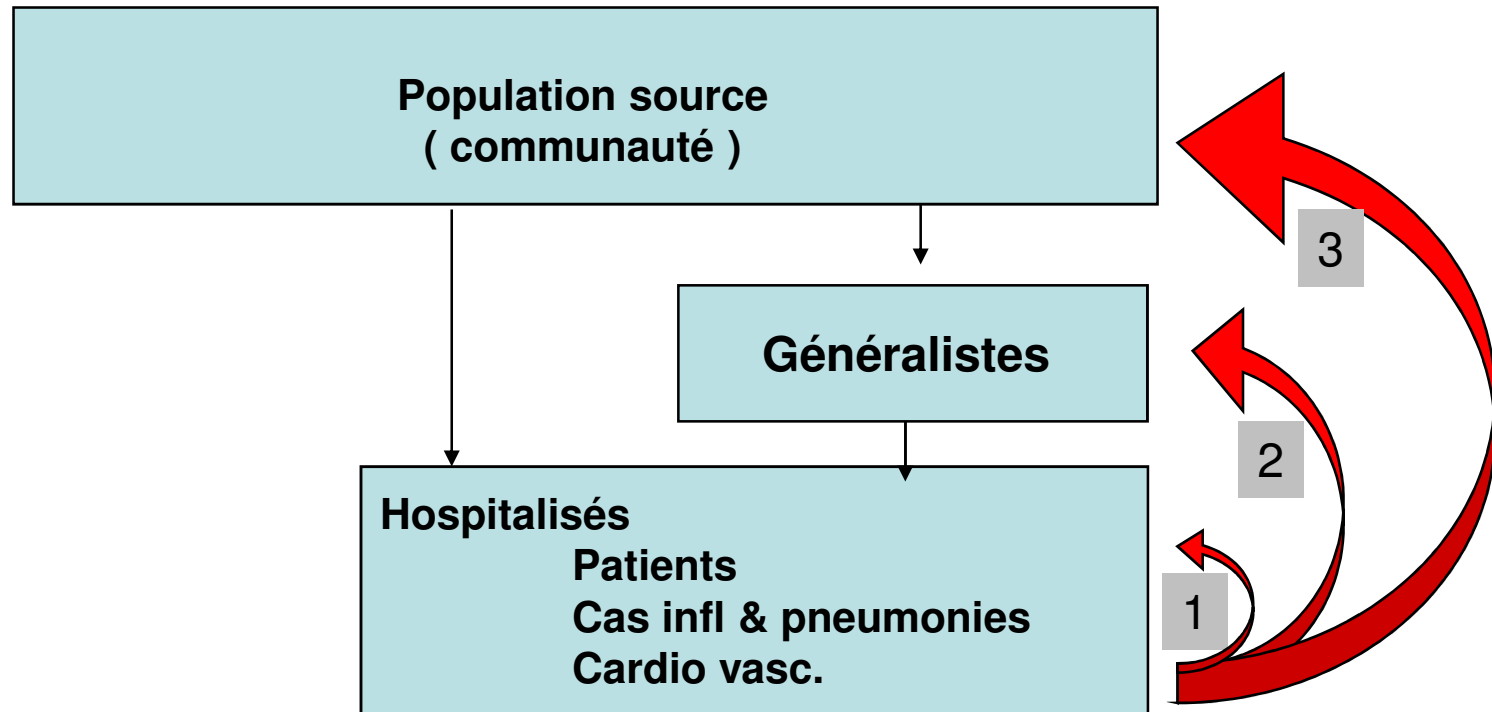


Sources de témoins pour les études cas – témoins

Cas de SG (ILI) identifiés chez le généraliste



Sources de témoins pour les études cas témoins Incluant les cas sévères hospitalisés



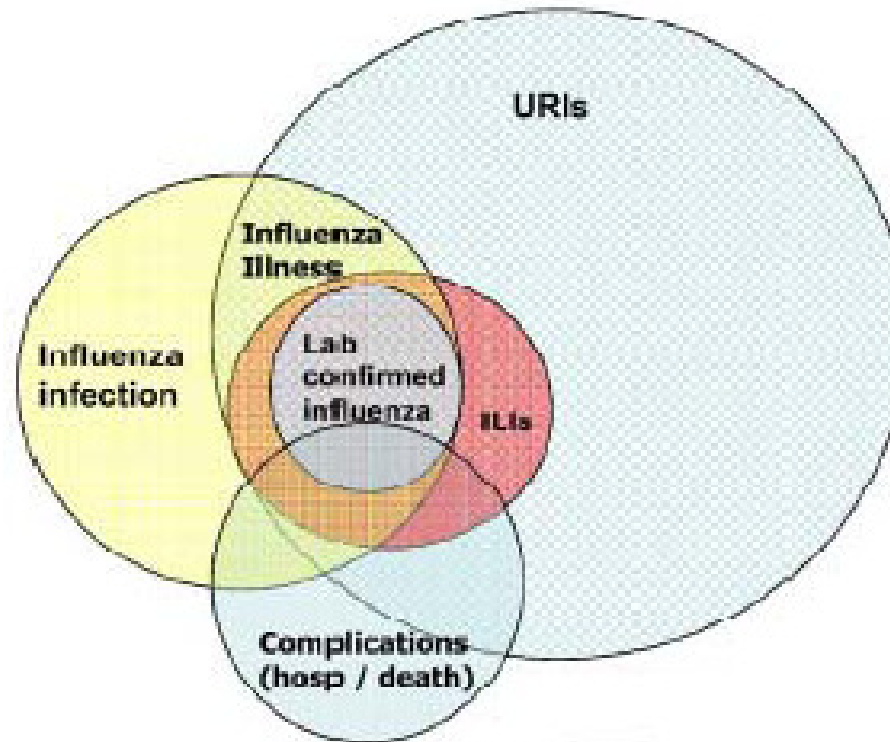
Cas : Hospitalisés

- Patients
- Infl & pneumonia
- Cardio vasc

Témoins :

- 1 – Echantillon aléatoire patients hospitalisés
- 2 – Echnatillon aléatoire clients généralistes
- 3 – Echantilon aléatoire de la population source

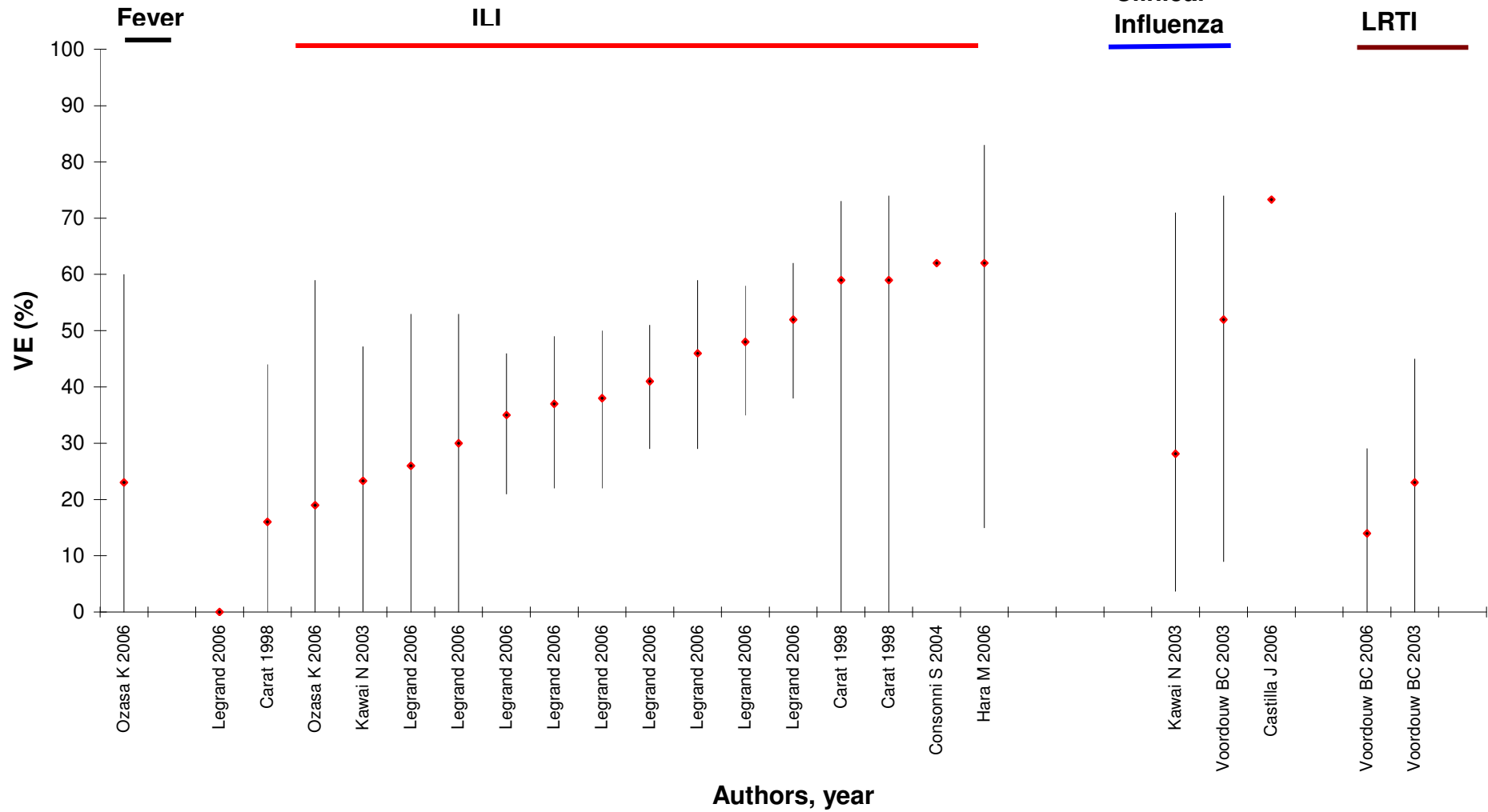
Grippe : définitions de cas



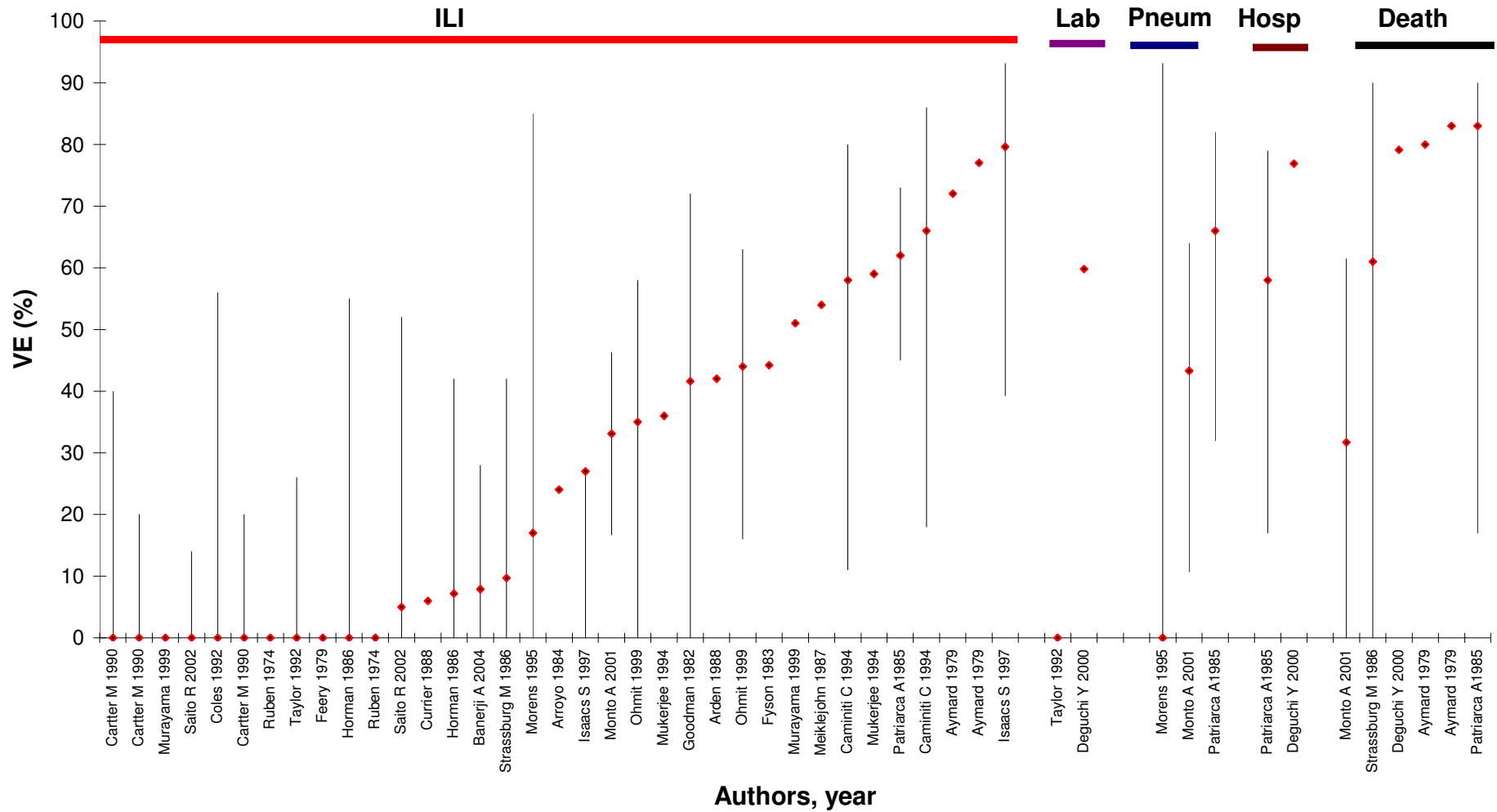
ILI: influenza-like illness
URI: upper respiratory tract illness
Hosp: hospitalization

Source: Hak 2006

VE estimates in screening and cohort studies in elderly (> 64 years) Outcome including clinical symptoms



Grippe : EV chez les personnes en institutions

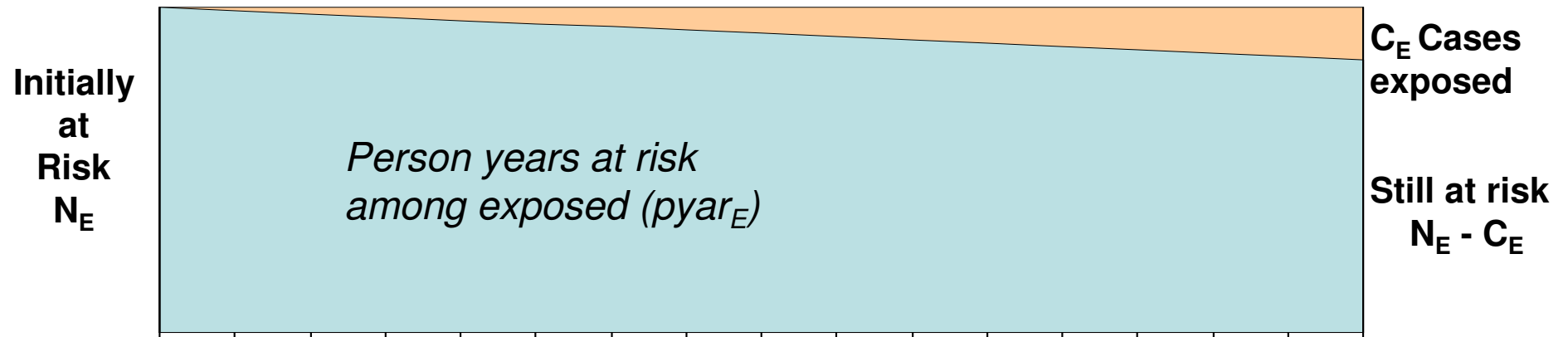


Facteurs liés à l'étude

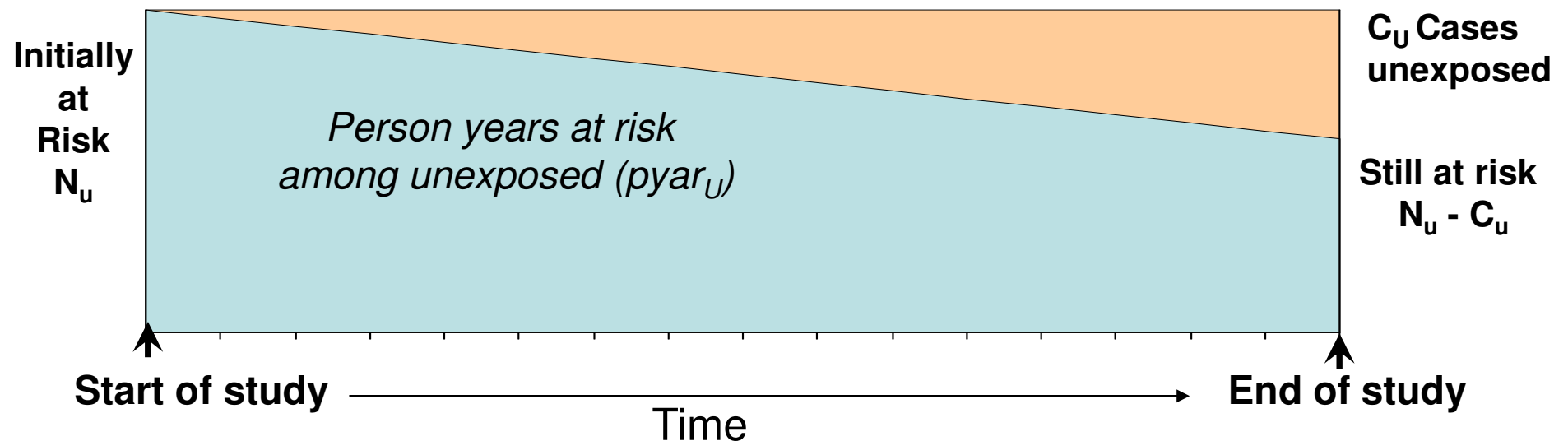
- Définition de cas (sp)
- Schéma
- Sources des cas et témoins
- Validation des données
- Vérification du statut vaccinal
- Facteurs de confusion (+ or -), à quantifier
- Modification de l'effet
- Analyse

Cohort study

Exposed population (E = vaccinated)



Unexposed population (U = unvaccinated)



**Test performances for several combinations
of clinical influenza symptoms and signs,
according to 3 ILI definitions (of 3 surveillance systems);
from Thursky et al. J Clin Virology 2003**

Symptoms and signs	Se	Sp	PPV	NPV	Definition for symptoms and signs*
Cough and fever	75	61.7	32.2	91.1	1
	56.5	55.9	14.9	90.4	2
	88.5	27.6	56.3	69.6	3
Cough, fever and fatigue	65.6	77.7	41.6	90.3	1
	43.5	80.4	23.3	91.2	2
	75.1	46.6	59.7	64.3	3
Cough, fever, fatigue and myalgia	56.3	84.9	47.4	88.9	1
	34.8	86.9	26.7	90.7	2
	72.1	46.6	58.7	61.4	3
ILI	N/A	N/A	19.5	78.7	1
	N/A	N/A	12.0	85.5	2
	N/A	N/A	51.3	49.7	3

**Review of studies of proportion of ILI cases in elderly
that are influenza during an influenza season,
adapted from HTA report (HTA 2003)**

Study	Number confirmed influenza/total tested	(%)
Zambon et al., 2001	709/2226	(32)
Carrat et al., 1997	29/94	(31)
Carrat et al., 1999	168/610	(28)
Van Elden et al., 2001	42/81	(52)
Lieberman et al., 1998	38/122	(31)
Heijnen et al., 1999	77/251	(31)
Monto et al., 1995	558/2331	(24)
Total	1621/5715	(28)

Real time VE

■ Databases

- ICD, real time data entry / analysis
- Lab. component (validation sets)
- Representativeness
- Long term commitment

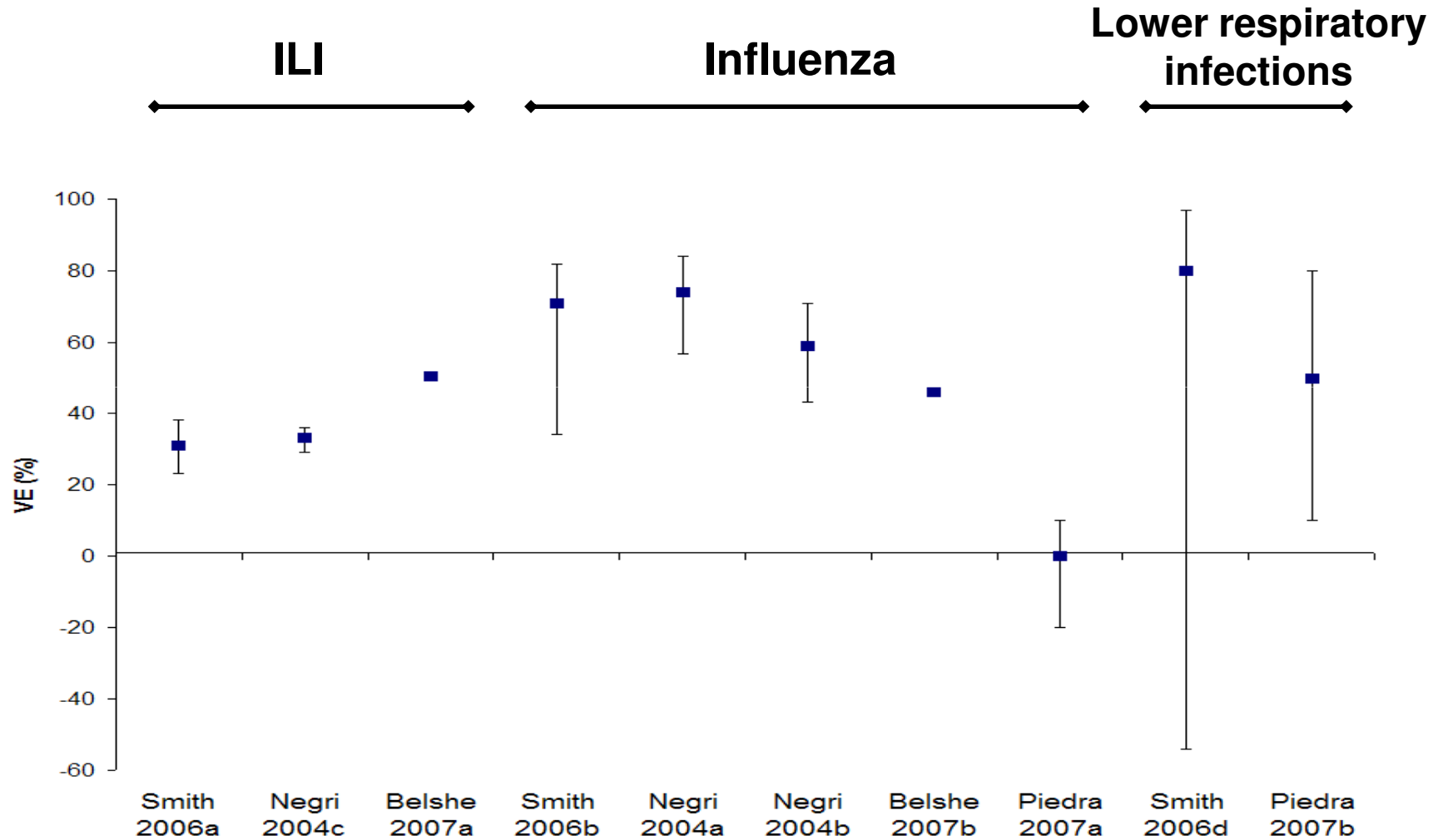
■ Screening method

- No confounding measured
- Real time VC

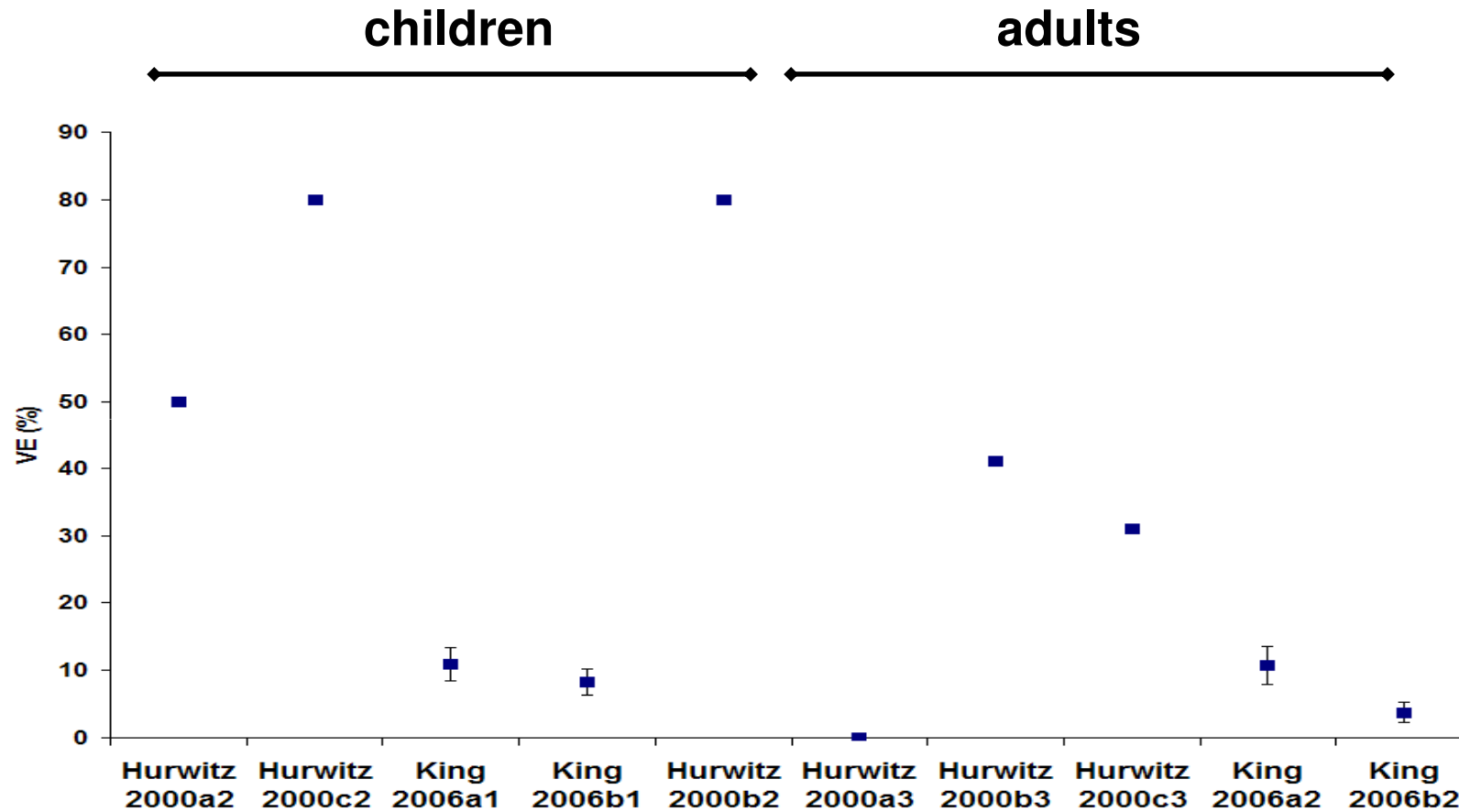
■ Case control studies

- Which control group?
- Logistics

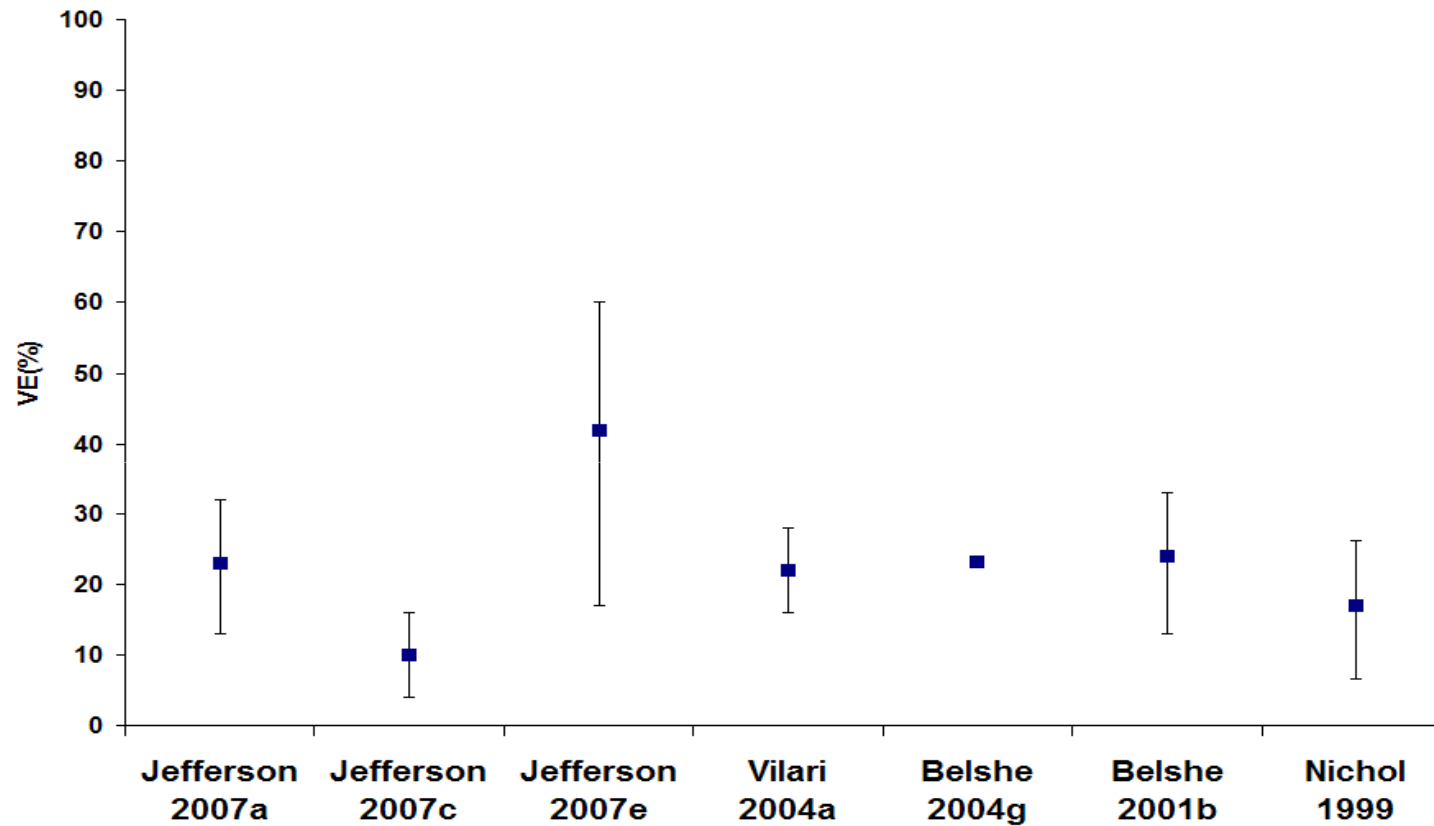
Influenza Vaccine Effectiveness Trials in Healthy Children by Outcome



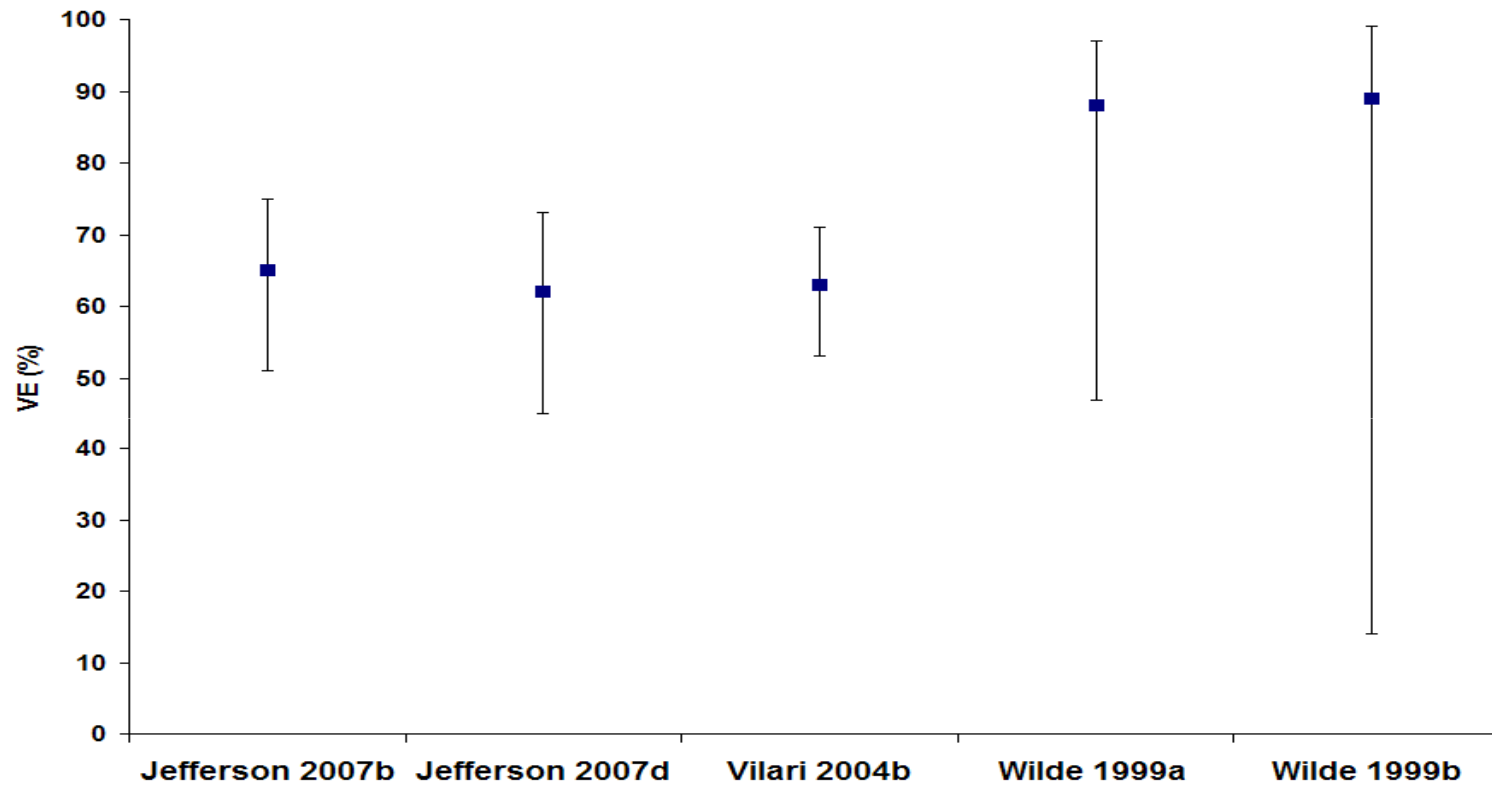
Influenza Vaccine Effectiveness Trials in Healthy Children - Secondary Cases in Household Contacts



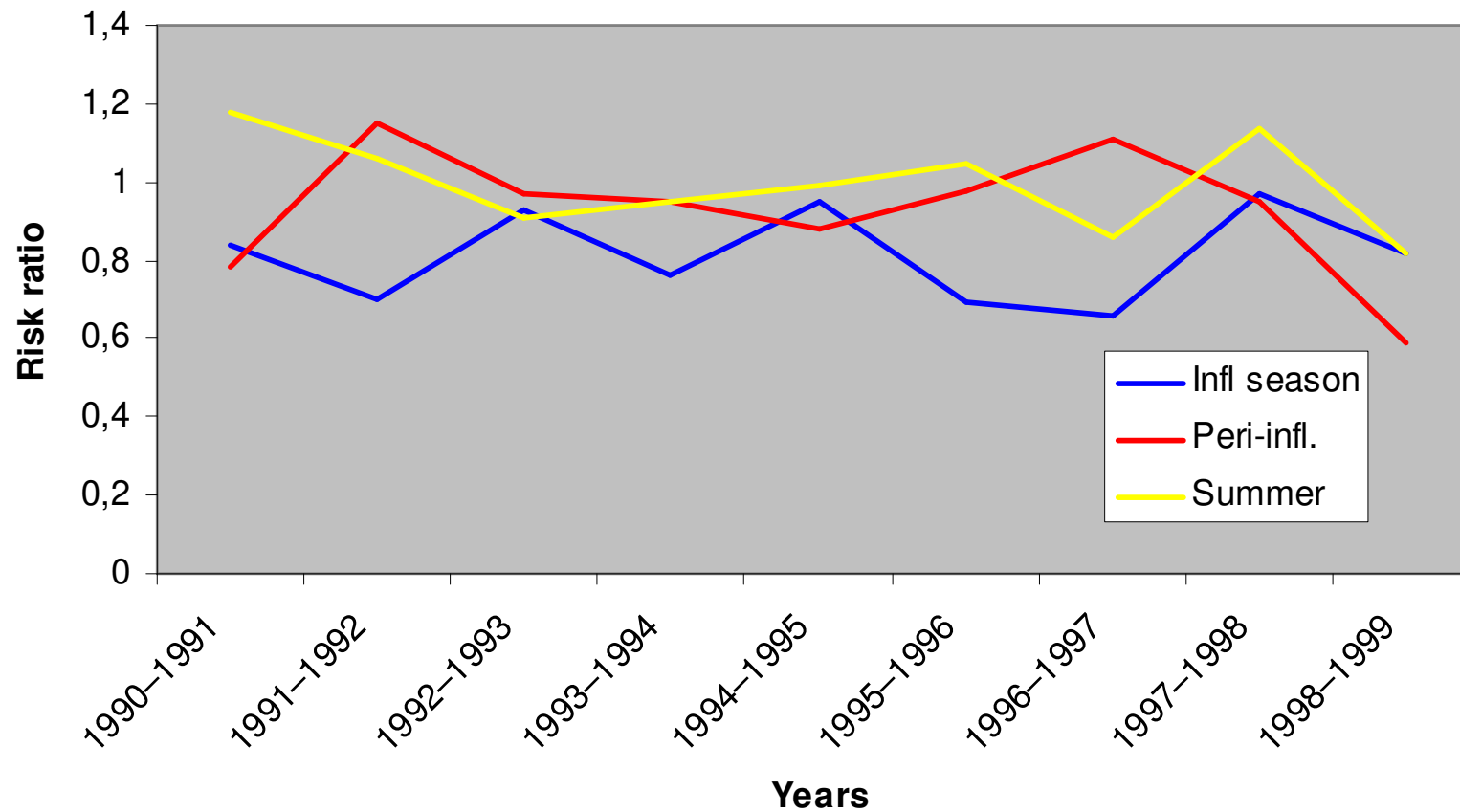
Influenza Vaccine Effectiveness Trials in Healthy Adults - Influenza Like Illness



Influenza Vaccine Effectiveness Trials in Healthy Adults - Influenza



Adjusted rate ratios (RRs) of the effect of influenza vaccination against admissions to the hospital for acute respiratory disease from 1990–1991 to 1998–1999, by season



Source: Mangtani 2004

Projet ECDC : objectifs

- **Phase I** (Jan-Juin 2008)
 - Revue Littérature
identifier les meilleures méthodes de mesure de l'EV

 - Enquêtes auprès des Etats membres
description des méthodes utilisées et données disponibles

 - Protocoles pour des études pilotes de l'EV grippe

- **Phase II** (Juil.2008-Dec.2009)
 - Etudes pilotes dans 7 états membres de UE

 - Développer un système d'échange d'information EV grippe entre les EM

Méthodes

■ Consultation des :

- Méta-analyses
- Cochrane, HTA, SPMSD
- Références
- Estimations EV, schémas d'étude, méthodes d'analyse, résultats

■ Organisés par :

- Estimations EV
- Schémas d'étude
- Définition de cas
- Population cible

■ Groupe de travail avec 18 EM partenaires

▪ Articles	284
▪ EV Sélectionnés	92
– Cohortes	34
– Epidémies	26
– Cas témoins	30
– Méthode administrative	2
▪ Méthodes	23

Grippe saisonnière et pandémique

Surveillance de l'efficacité vaccinale

Difficultés méthodologiques

A. Moren, M. Valenciano, B. Ciancio, C. Savulescu
B. et partenaires du projet ECDC :

“Monitoring vaccine effectiveness during seasonal
and pandemic influenza in EU”

