

Vaccination : Comment convaincre ?

Etat des lieux, bénéfices directs, indirects

Pr Emmanuel Faure

Journée régionale de vaccination

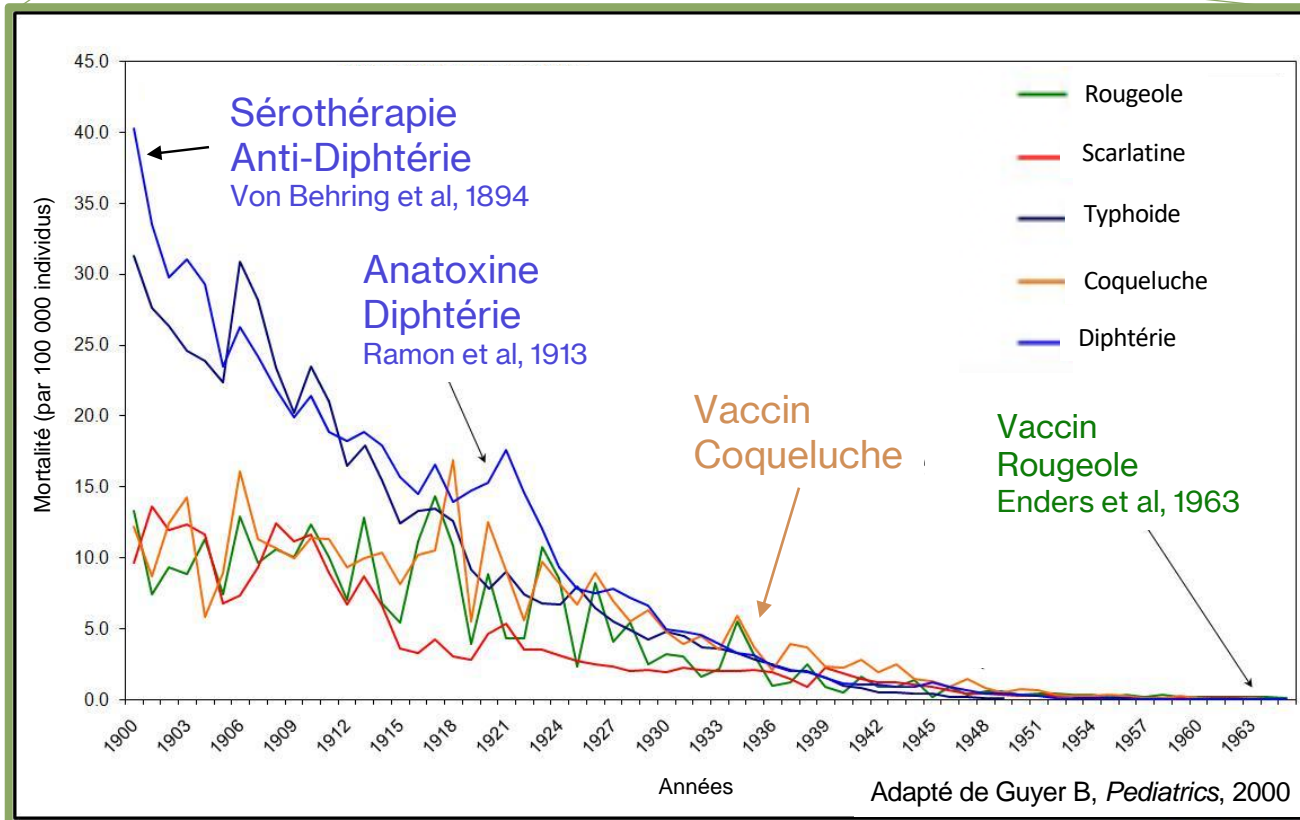
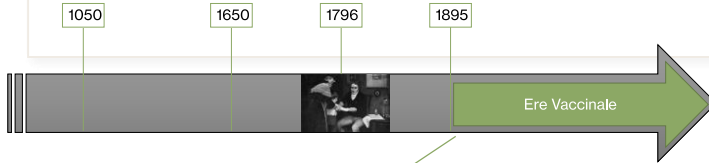
Plan

- I. Introduction : Vaccination dans l'histoire
- II. Non-Vaccination : estimer ses conséquences ?
- III. Bénéfices indirects des vaccins (Pneumocoque, grippe, zona, etc.)
- IV. Take Home Messages

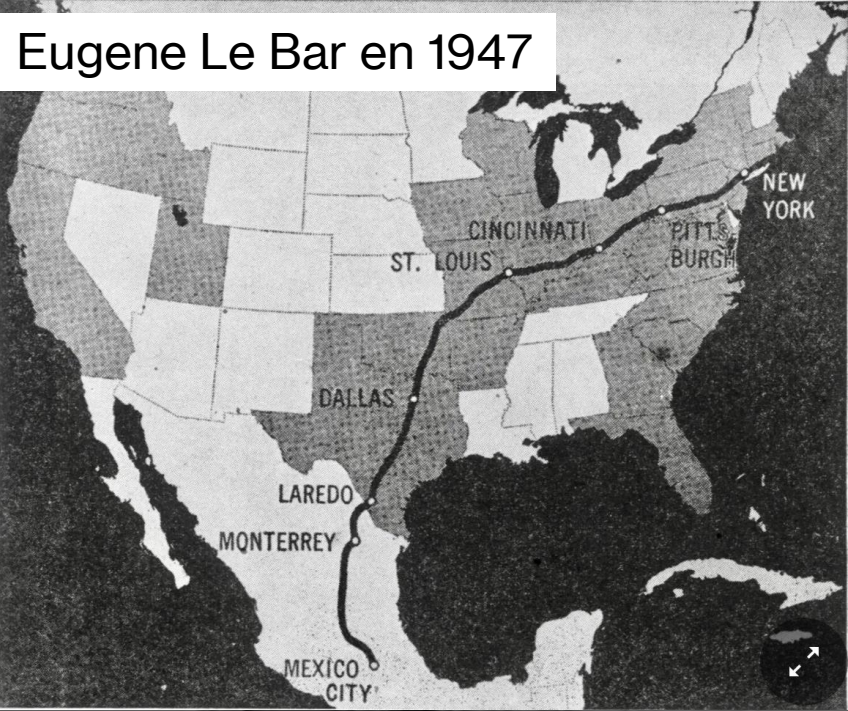
Plan

- I. Introduction : Vaccination dans l'histoire
- II. Non-Vaccination : comment la mesurer ?
- III. Bénéfices indirects des vaccins (Pneumocoque, grippe, etc.)
- IV. Take Home Messages

Introduction : Vaccination dans l'histoire



Eugene Le Bar en 1947

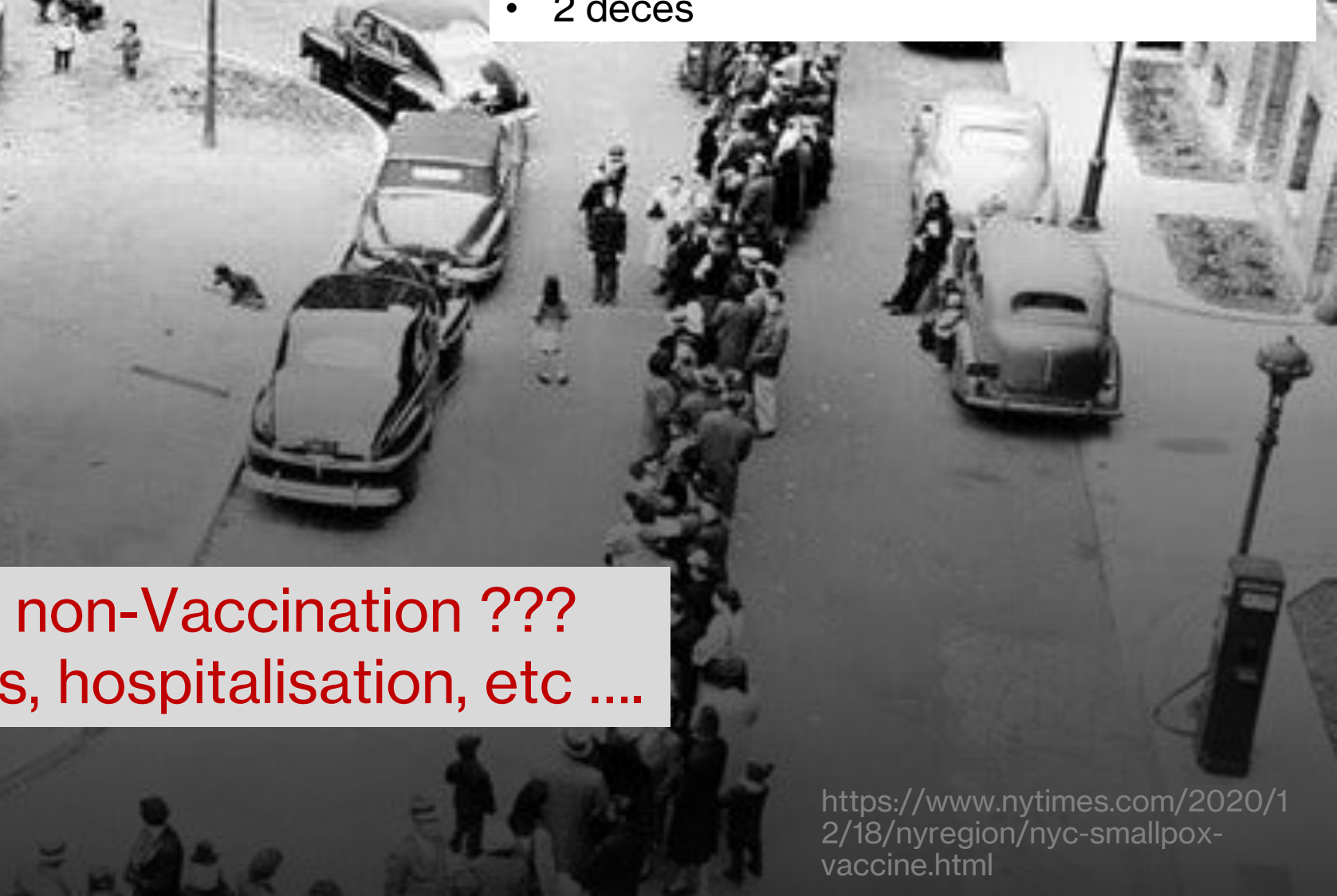
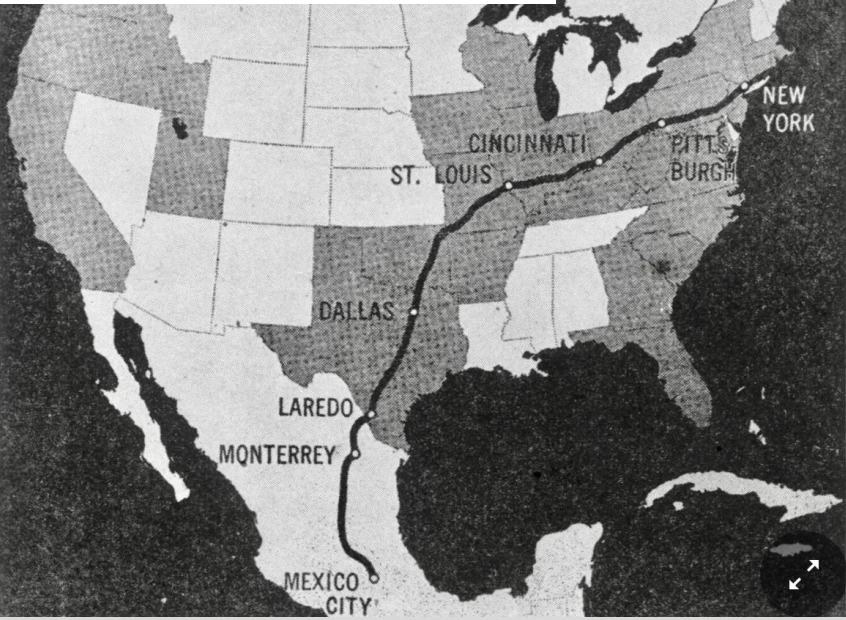


<https://www.nytimes.com/2020/12/18/nyregion/nyc-smallpox-vaccine.html>



- M. Le bar décède le 02/03/1947
- Individus exposés : Manhattan MidTown, Harlem, Brooklyn
- 12 cas secondaires
- 2 décès

Eugene Le Bar en 1947



**Les conséquences de la non-Vaccination ???
Cela se mesure en décès, hospitalisation, etc**

Les différents patients à risque infectieux et non infectieux ?

**Les vaccins
pour qui ?**

Immunodéprimés à Haut Risque

Immunodéprimés

300 à 400 000
patients

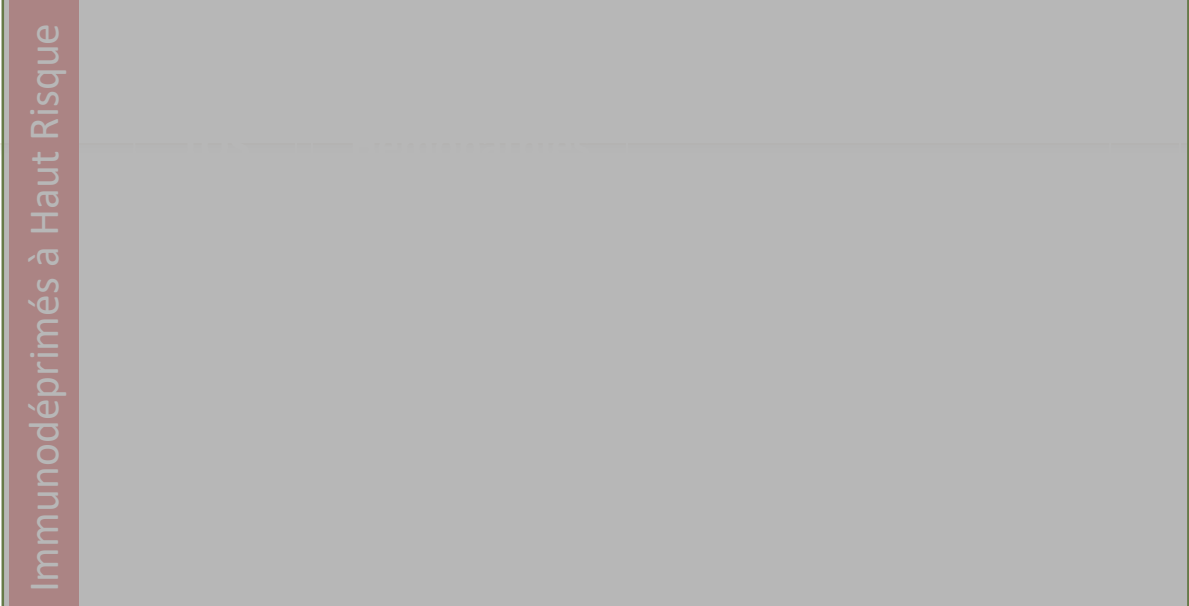
Consultation
Dédiée spécialisée

- Hématologue
- VIHologue
- Infectiologue
- Immunologiste

Consultation
Médecine Générale
+/- spécialiste organe

Plus de 65 ans ?

**Les oubliés
de la
vaccination..
Le plus grand
enjeu**



Immunodéprimés à Haut Risque

Immunodéprimés

Plus de 65 ans ?

- Consultation
Dédiée spécialisée
 - Hématologue
 - VIHologue
 - Infectiologue
 - Immunologiste
- Consultation
Médecine Générale
+/- spécialiste organe

14% population
11 millions patients

Faure E, données personnelles

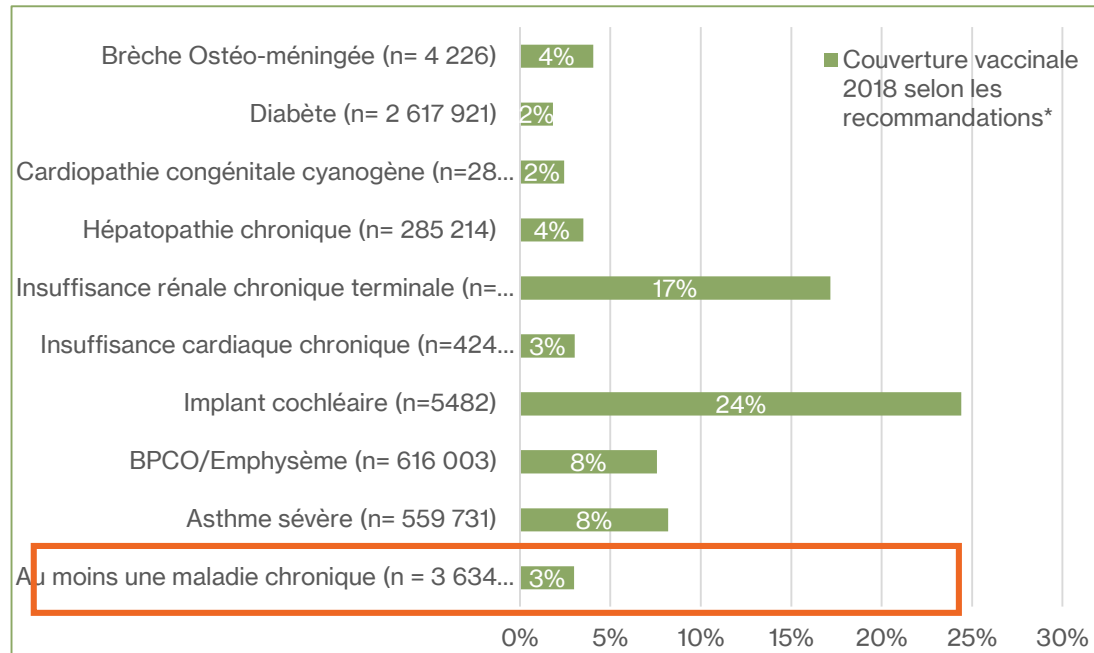
Plan

- I. Introduction : Vaccination dans l'histoire
- II. Non-Vaccination : estimer ses conséquences ?
- III. Bénéfices indirects des vaccins (Pneumocoque, grippe, etc.)
- IV. Take Home Messages

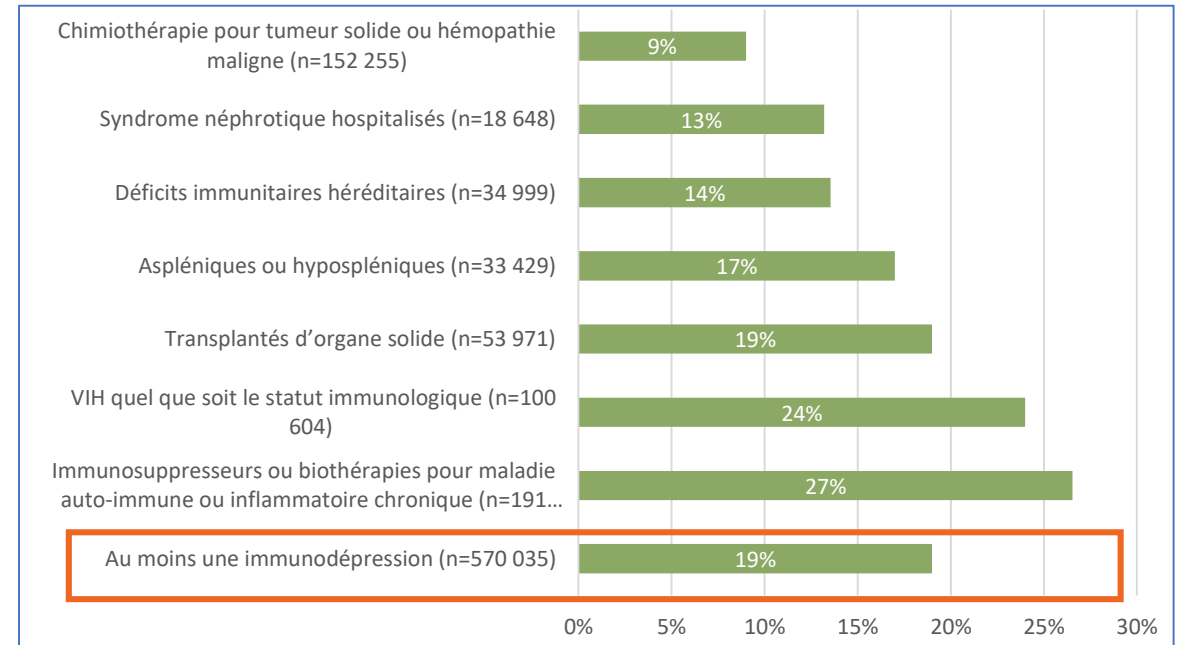
La Non-Vaccination contre le Pneumocoque en France

Touche les grands Immunodéprimés comme les patients « à risque »

Patients à risque



Patients immunodéprimés



*hors greffes de cellules souches hématopoïétiques (schéma particulier à plusieurs doses)

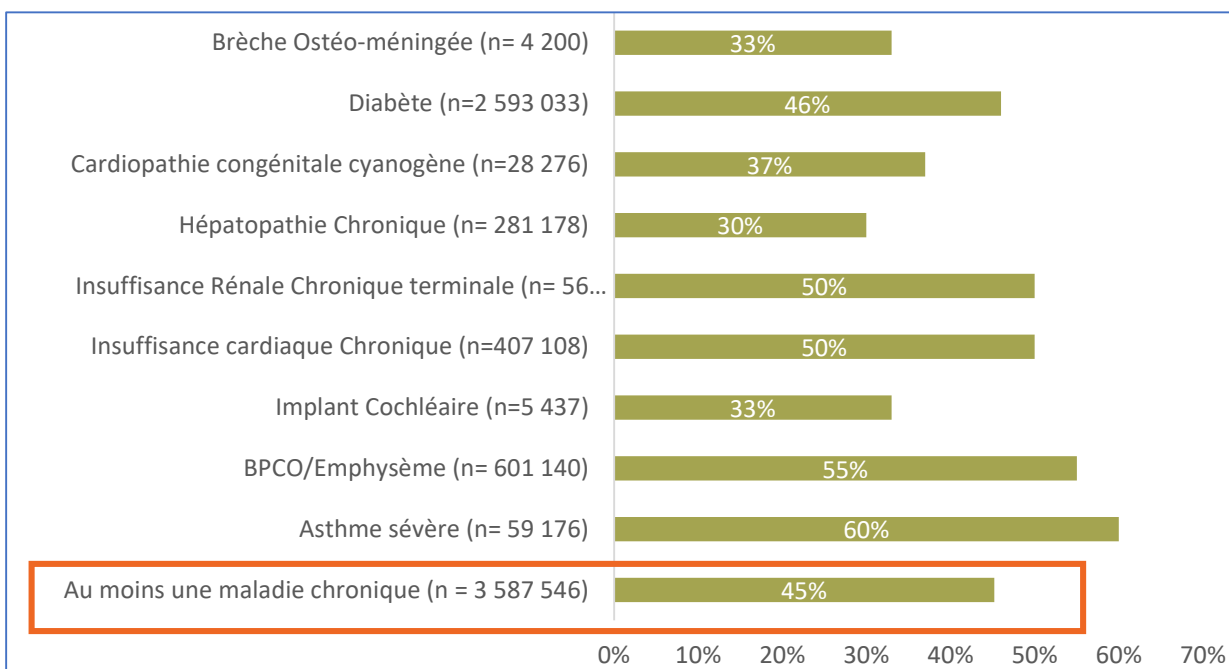
CV pneumocoque chez les patients à risque : **3 %** (2%-24%) et chez les patients immunodéprimés **19 %** (9%-27%)

Nombre de patients de plus de 65 ans vaccinés ?

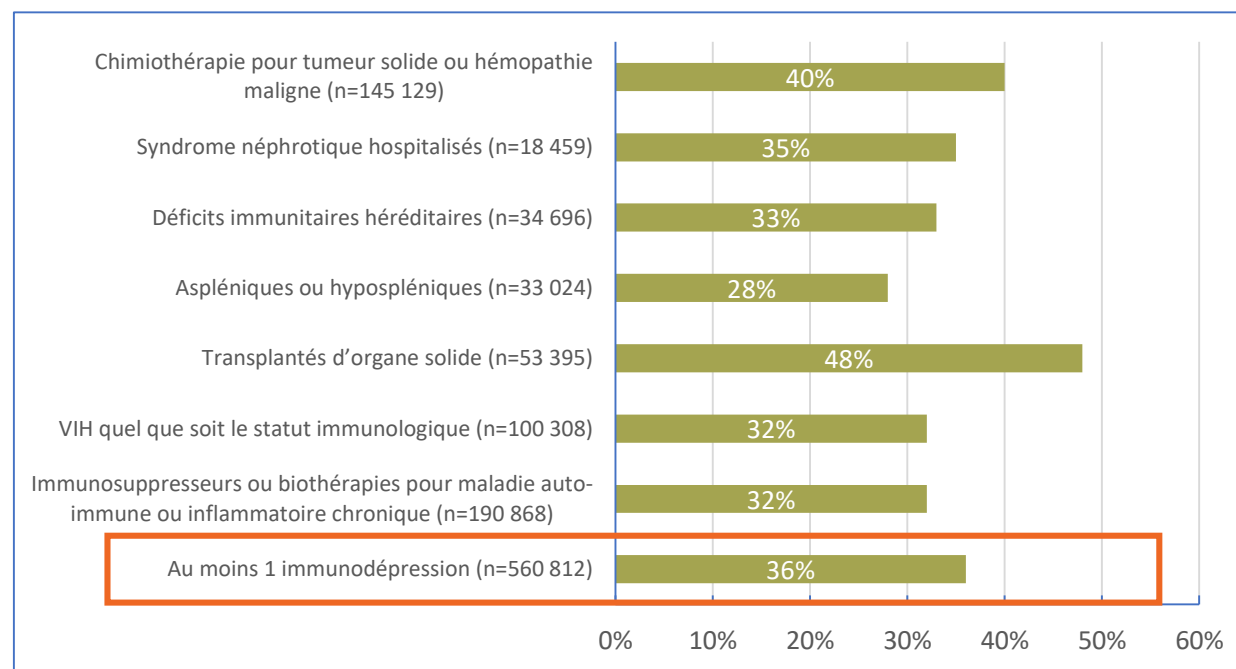
La Non-Vaccination/Couverture contre la grippe en France

Touche les grands Immunodéprimés comme les patients « à risque »

Patients à risque



Patients immunodéprimés



CV grippe chez les patients à risque : **45 %** (30%-60%) et chez les patients immunodéprimés : **36 %** (28%-48%)

Pour 120 000 cas

Eviter des cas hospitalisés : 3 variables

Grippe : infections évitables aux USA

Données USA 2010-2017	Médiane par an
Incidence	8-11%
Efficacité	47,6%
Couverture	55,0%
Timing avant cas	89,9%

En France = 56% des plus de 65 ans sont vaccinés

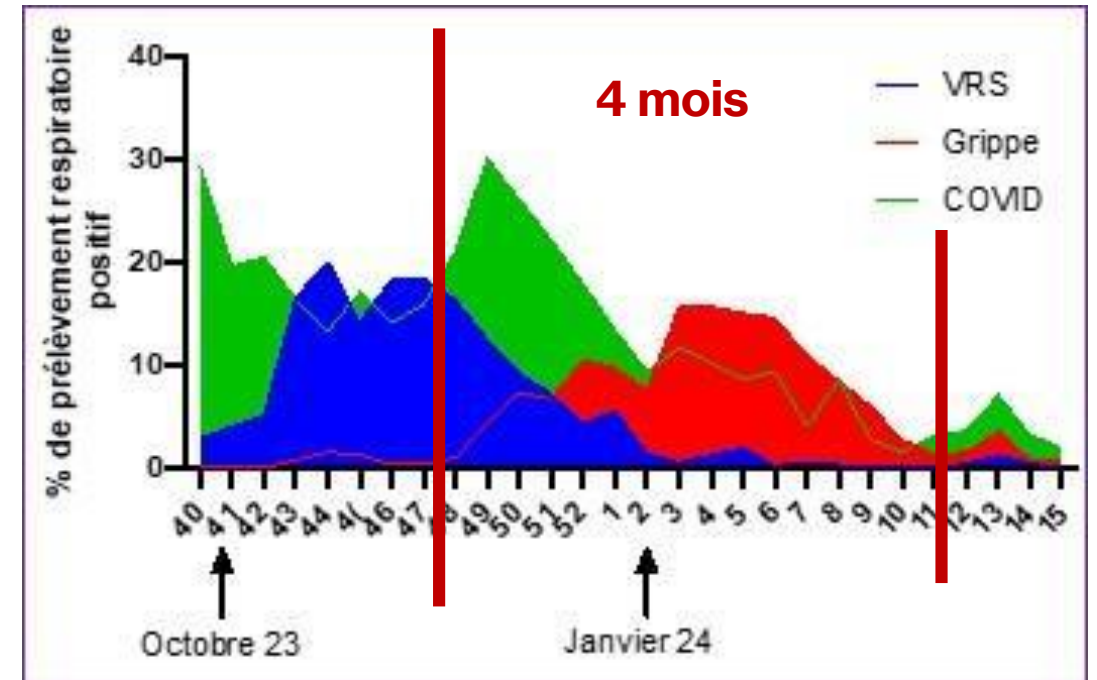
7-30 millions cas / an
 100 à 700 000 hospitalisations
 Indication vaccinale > 6 mois

Factor(s) varied [†]	Vaccination timing, % [‡]	Vaccine effectiveness, %	Vaccine coverage, %	Infection risk without vaccination, %	Infection risk with vaccination, %	Immune lag, days [§]	True averted cases per reference model	
							Cas évités	% Cas évités
Timing	5	48	55	12	11.8	14	1630	1.4
	25	48	55	12	11.2	14	8346	7.0
	50	48	55	12	10.3	14	16,616	13.8
	75	48	55	12	9.6	14	24,336	20.3
	90	48	55	12	9.1	14	28,768	24.0
Efficacité vaccin	98	48	55	12	8.9	14	31,159	26.0
	90	10	55	12	11.4	14	5993	5.0
	90	20	55	12	10.8	14	11,986	10.0
	90	30	55	12	10.2	14	17,980	15.0
	90	50	55	12	9.0	14	29,966	25.0
	90	60	55	12	8.4	14	35,959	30.0
	90	70	55	12	7.8	14	42,075	35.1
Couverture	90	48	10	12	11.5	14	5231	4.4
	90	48	20	12	11.0	14	10,461	8.7
	90	48	30	12	10.4	14	15,692	13.1
	90	48	50	12	9.4	14	26,152	21.8
	90	48	70	12	8.3	14	36,613	30.5
	89	48	80	12	7.8	14	41,843	34.9

Grippe : Timing de vaccination optimale: Début à mi Novembre : 10/14 jours avant début épidémie



Source Santé Publique France, Bulletin Hebdo Sem 51.



Données virologiques E. Faure / A. Regueme

Grippe : Timing de vaccination optimale: Pas trop tôt ?

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies

Barnaby Young,^{1,2} Sapna Sadarangani,^{1,2} Lili Jiang,³ Annelies Wilder-Smith,^{1,2,4} and Mark I-Cheng Chen^{1,2}

Reference, Serotype	1 à 3 mois		3 à 6 mois		Δ VE (95% CI) ^a , Median, Period 2– Period 1	Overall Season- Adjusted VE (95% CI)	VE Early Season (95% CI)	VE Late Season (95% CI)	Δ VE (95% CI) ^a , Median, Late–Early
	Postvaccination Day(s)	VE (95% CI)	Postvaccination Day(s)	VE (95% CI)					
Levy et al [18]									
Overall	15–90	58.5 (30.8; 75.9)	91–180	47.2 (11.3; 69.3)	–11 (–52; 25)	50.1 (35.0; 61.9)
Katz et al [19]									
Overall	15–90	63.1 (–4.7; 87.0) ^b	91–180	65.3 (31.5; 82.4) ^b	2 (–39; 71)	48.4 (31.5; 61.2)
Radin et al [20]									
A/H1	15–90	32 (–28; 36)	91–180	83 (49; 94)	50 (13; 81)
A/H3	15–90	82 (57; 92)	91–180	70 (44; 83)	–12 (–38; 15)
B	15–90	58 (15; 79)	91–180	38 (–6; 64)	–20 (–69; 29)
Overall	15–90	65 (6; 87)	91–180	60 (41; 73)	–5 (–35; 55)
Kissling et al ^c [8]									
A/H1	52	55.3 (36.1; 68.4)	135	50.4 (29.4; 65.1)	–5 (–30; 19)	52.2 (41.6; 60.9)	50.1 (32.2; 63.3)	52.9 (38.5; 64.0)	–3 (–17; 24)
A/H3	52	47.4 (29.9; 60.5)	135	–15.0 (–39.2; 5.0)	–62 (–90 to –36)	15.0 (2.6; 25.8)	32.1 (16.3; 44.9)	–2.8 (–23.5; 14.4)	–35 (–59 to –12)
B	52	70.0 (53.1; 80.8)	135	38.8 (22.8; 51.5)	–31 (–51 to –11)	50.7 (40.5; 59.2)	57.5 (43.8; 67.8)	43.4 (26.4; 56.4)	–14 (–34; 5)
Ferdinands et al ^c [9]									
A/H1	52	60.9 (17.1; 82.8)	135	37.1 (–36.9; 72.6)	–23 (–103; 34)
A/H3	52	32.1 (–1.7; 54.0)	135	12.5 (–29.2; 41.4)	–19 (–67; 24)
B	52	55.3 (10.7; 77.8)	135	41.1 (–14.3; 69.3)	–14 (–73; 38)

63%

Baisse importante VE sur A/H3 ++ Et B

**A/H1 Stable 52%
A/H3 non couvert
B/ -15%**

Grippe : Timing de vaccination optimale: Pas trop tôt ?

The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies

Barnaby Young,^{1,2} Sapna Sadarangani,^{1,2} Lili Jiang,³ Annelies Wilder-Smith,^{1,2,4} and Mark I-Cheng Chen^{1,2}

Outcome	Participants, No. (Studies)	Studies, No.	Evidence Certainty ^a	Δ VE (95% CI)	VE (95% CI), by Time After Vaccination	
					15–90 d	91–180 d
Influenza A(H3)	10 736 cases, 27 689 controls	11	Moderate	-33 (-57 to -12)	45 (34 to 54)	13 (-10 to 31)
Influenza B	6424 cases, 17 877 controls	6	Low	-19 (-33 to -6)	62 (52 to 70)	43 (33 to 52)
Influenza A(H1)	5148 cases, 17 044 controls	5	Low	-8 (-27 to 21)	62 (35 to 78)	54 (43 to 63)

1. Vaccin dose standard (Pas fortement dosée)
2. En fin d'épidémie (M3-M4): Risque perte importante pour Influenza A/H3

NE PAS RETARDER LA VACCINATION : Début-mi Novembre avant épidémie

Grippe : Efficacité à augmenter Vaccin Haute dose

Comment éviter le nombre de cas :

1. - Augmenter la couverture
2. - Vacciner AVANT l'épidémie
3. - Augmenter l'efficacité : Vaccin Haute Dose

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O., Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N., Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D., Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D., Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D., Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients

Yoichiro Natori,¹ Mika Shiotsuka,¹ Jaclyn Slomovic,¹ Katja Hoschler,² Victor Ferreira,¹ Peter Ashton,¹ Coleman Rotstein,¹ Les Lilly,¹ Jeffrey Schiff,¹ Lianne Singer,¹ Atul Humar,^{1,a} and Deepali Kumar^{1,a}

Grippe : Efficacité à augmenter Vaccin Haute dose chez les plus de 65 ans

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O., Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N., Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D., Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D., Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D., Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

	Haut Dose : Efluedla (N = 15,990)	Dose N Vaxigrip (N = 15,993)	Relative Efficacy (95% CI)
	no. (%)		%
Protocol-defined influenza-like illness	228 (1.4)	301 (1.9)	24.2 (9.7 to 36.5)‡
Influenza A	190 (1.2)	250 (1.6)	24.0 (7.8 to 37.4)
A/H1N1	8 (<0.1)	9 (0.1)	11.1 (-159.6 to 70.2)
A/H3N2	171 (1.1)	223 (1.4)	23.3 (6.0 to 37.5)
Influenza B	38 (0.2)	51 (0.3)	25.5 (-15.7 to 52.4)
Modified CDC-defined influenza-like illness	96 (0.6)	121 (0.8)	20.6 (-4.6 to 39.9)
Influenza A	86 (0.5)	104 (0.7)	17.3 (-11.1 to 38.6)
A/H1N1	3 (<0.1)	2 (<0.1)	-50.0 (-1696.0 to 82.8)
A/H3N2	77 (0.5)	95 (0.6)	18.9 (-10.7 to 40.8)
Influenza B	10 (0.1)	17 (0.1)	41.2 (-36.0 to 75.9)
Respiratory illness	316 (2.0)	387 (2.4)	18.3 (5.0 to 29.8)
Influenza A	262 (1.6)	313 (2.0)	16.3 (1.0 to 29.2)
A/H1N1	14 (0.1)	10 (0.1)	-40.0 (-252.4 to 42.2)
A/H3N2	231 (1.4)	281 (1.8)	17.8 (1.8 to 31.2)
Influenza B	54 (0.3)	74 (0.5)	27.0 (-5.1 to 49.6)

Modifié de DiazGranados et al, 2014, NEJM

- Randomisé double aveugle
- 2012-2013
- 32 000 patients
- Comorbidités de la vie réelle

- Efficacité relative HD vs ND = 24,2% IC95 (10-36)
- Effets indésirables sévères similaires

Vaccin Grippal haute-dose chez plus de 65 ans :

Plus de lits disponibles, limiter l'impact des épidémies hivernales sur le système de soins

Vaccin anti-grippal standard vs Haute Dose en Espagne

	Cas	Cs MG	SAU	Hospitalisation
Standard	479,769	67,647	13,868	299,794
Haute Dose	443,294	62,504	12,813	271,013
Difference	-36,476	-5,143	-1,054	-28,780

- Efficacité relative
- Modèle cout efficacité
- Population 65 ans
- 78 000 000 euros

Redondo et al, Vaccine, 2021

Pneumocoque : Objectif Couverture 60% des patients à risque (HCSP, Juin 2015 et 2017)

Avec cette stratégie et une couverture vaccinale de 60% on éviterait chaque année: 14% de la population française

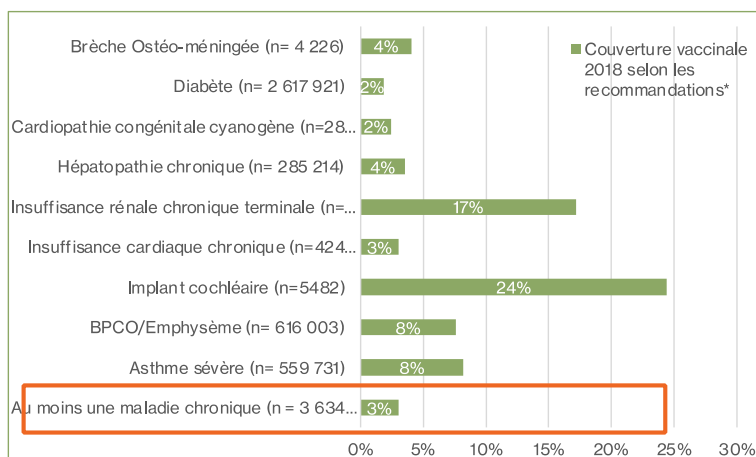
5 546 pneumonies hospitalisées

22 372 pneumonies en ambulatoire

806 décès par pneumonie

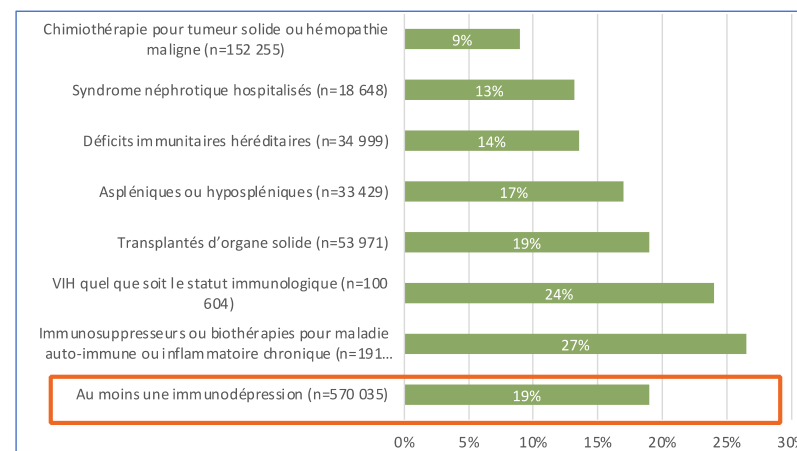
33 décès par méningite

Patients à risque



3%

Patients immunodéprimés



37%

*hors greffes de cellules souches hématopoïétiques (schéma particulier à plusieurs doses)

Utilisation du PCV20 : en une seule dose à partir de 65 ans

Conclusion : La non- vaccination

Ca se mesure .. Haut de France = Pire région avec les Antilles

Il y a des conséquences énormes:

Infections

Hospitalisation et saturation
des systèmes de soins

Sur les aggravations de
pathologies chroniques ??

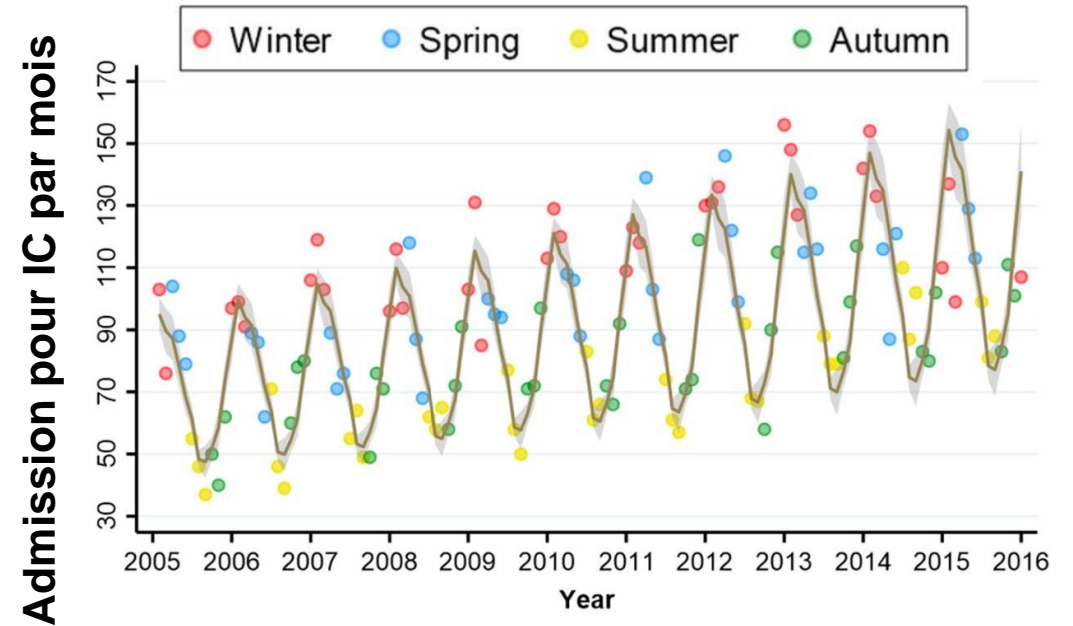
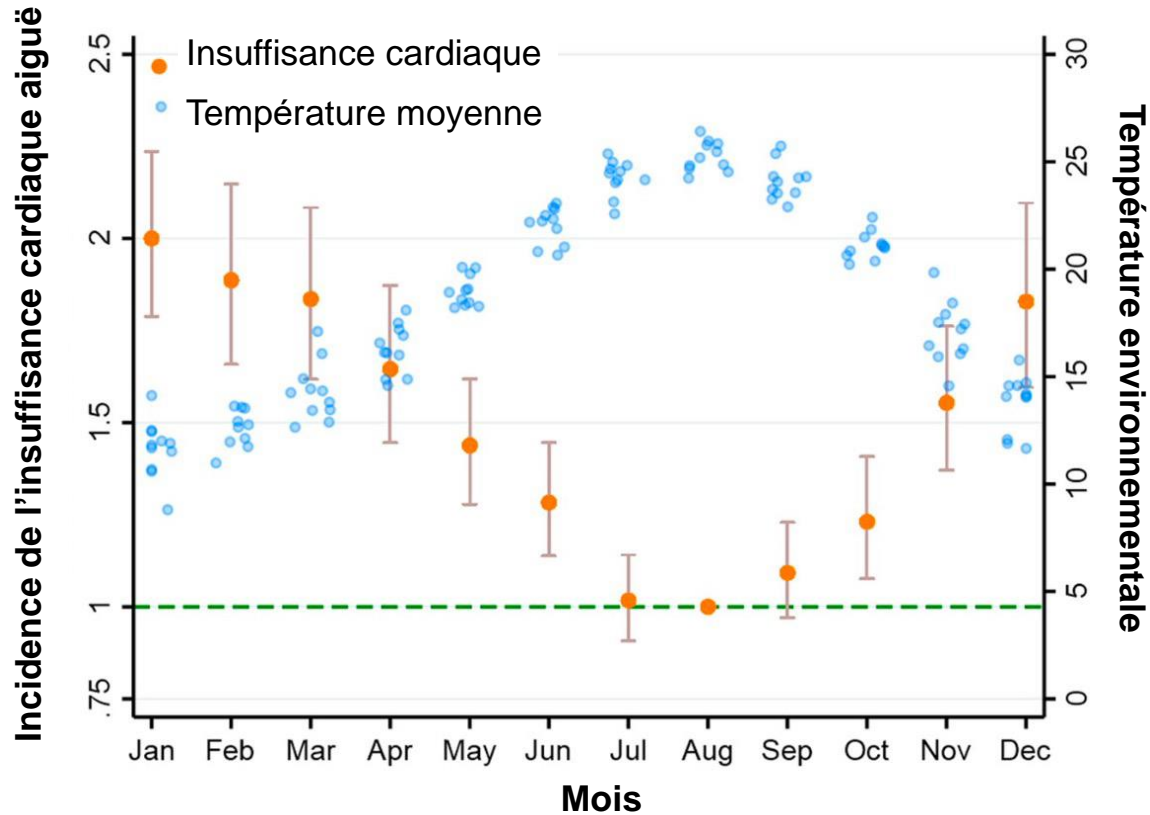
Une affaire de médecine de ville ET Hospitalière

Une méconnaissance de l'enjeu vaccinal, des spécialités vaccinales des effets directs **et indirects**

Plan

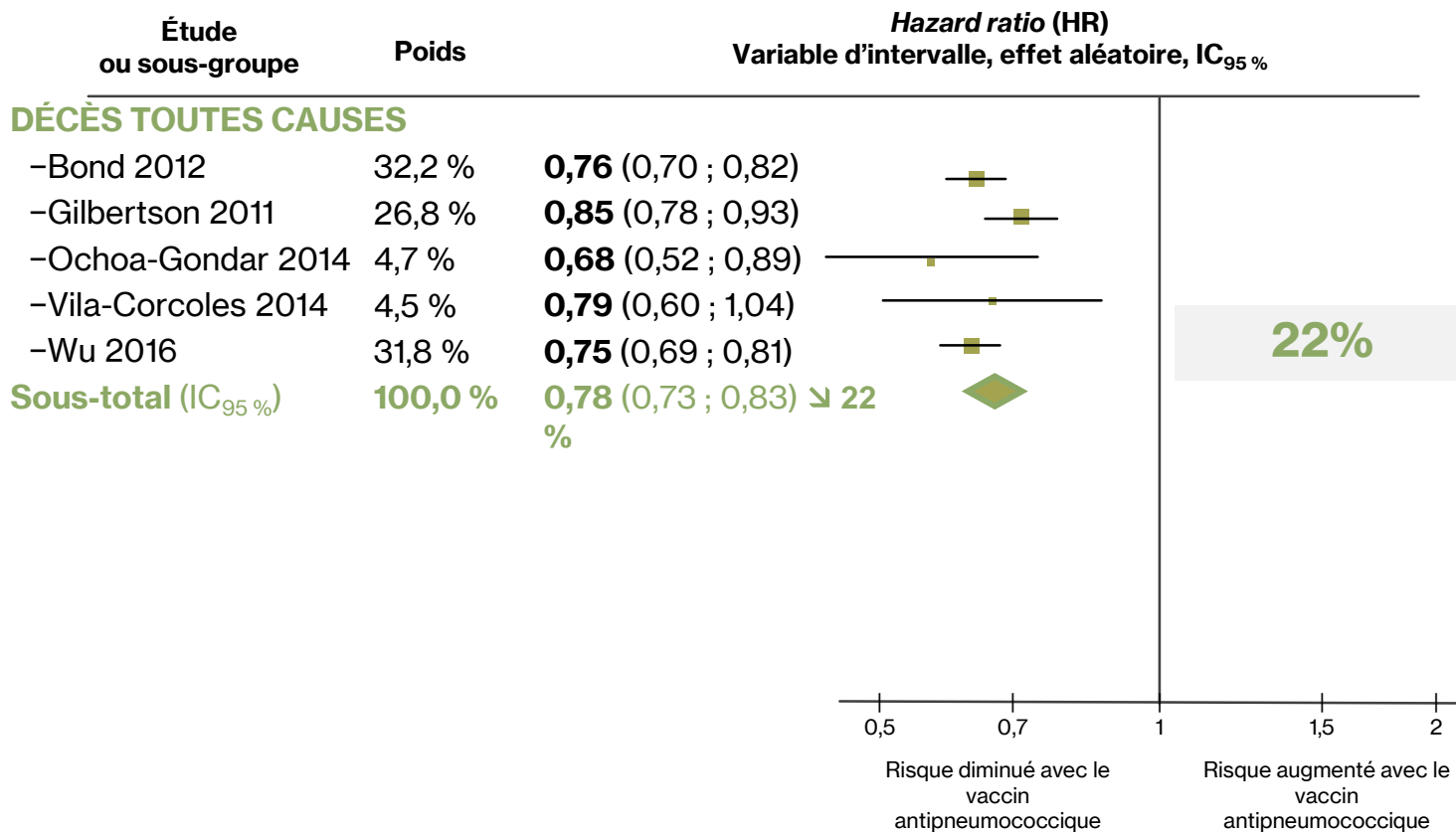
- I. Introduction : Vaccination dans l'histoire
- II. Non-Vaccination : comment la mesurer ?
- III. Bénéfices directs et indirects des vaccins (Pneumocoque, grippe, etc.)**
- IV. Take Home Messages

Infections respiratoires hivernales et insuffisance cardiaque : Plus de lits disponibles, limiter l'impact des épidémies hivernales



Vaccin Pneumocoque & mortalité Cardiovasculaire chez patient à Haut risque

Méta-analyse comprenant 7 études observationnelles et 192 011 sujets



Marques Antunes M *et al.* Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021

Méthodologie : patients atteints de maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, maladie cérébro-vasculaire) ou à très haut risque de maladies cardiovasculaires.

Objectif : Evaluation de l'impact de la vaccination antipneumococcique, par rapport à la non-vaccination, en termes de prévention de la mortalité toutes causes chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou à très haut risque de maladies cardiovasculaires (critère d'évaluation principal).

la vaccination antipneumococcique est associée à une **réduction de 22 % du risque de décès toutes causes chez les patients à haut risque cardiovasculaire**, en prévention secondaire.

Vaccination antipneumococcique et antigrippale sur la réduction de la mortalité à 1 an après un épisode de décompensation cardiaque

Étude rétrospective en vie réelle menée auprès de 107 045 vétérans américains

	Mortalité à 30 jours, %	Risque de mortalité ajusté à 30 jours, OR (IC ₉₅ %)	Mortalité à 1 an, %	Risque de mortalité ajusté à 1 an, OR (IC ₉₅ %)
Éducation thérapeutique avant l'admission	☑ 13,2 ☒ 10,4	1,03 (0,92 ; 1,17)	☑ 42,3 ☒ 36,1	1,10 (1,02 ; 1,19)
Éducation thérapeutique en sortie d'hospitalisation	☑ 4,4 ☒ 5,1	1,03 (0,91 ; 1,13)	☑ 30,3 ☒ 31,7	1,03 (0,98 ; 1,09)
Instauration d'un traitement par IEC ou ARA-II en cas d'IC à FEVG < 40 %	☑ 5,1 ☒ 11,3	↘ 40 % 0,60 (0,50 ; 0,71)	☑ 30,6 ☒ 47,9	↘ 30 % 0,70 (0,62 ; 0,78)
Vaccination antipneumococcique	☑ 4,7 ☒ 4,1	↘ 34 % 0,66 (0,42 ; 1,05)	☑ 31,1 ☒ 25,3	↘ 24 % 0,76 (0,61 ; 0,95)
Vaccination antigrippale	☑ 4,0 ☒ 5,1	↘ 51 % 0,49 (0,29 ; 0,83)	☑ 29,9 ☒ 29,8	↘ 26 % 0,74 (0,58 ; 0,96)
FEVG évaluée avant ou en sortie d'hospitalisation	☑ 6,3 ☒ 4,3	1,19 (0,85 ; 1,67)	☑ 33,3 ☒ 31,3	0,93 (0,79 ; 1,08)

Wu WC et al. Am Heart J. 2014

Méthodologie : Étude rétrospective en vie réelle (âge moyen : 70 ans ± 11 ans) pris en charge dans 128 hôpitaux entre 2001 et 2007 et suivis jusqu'en 2008

Objectif : Évaluer l'effet de différentes interventions de soins de santé sur la mortalité à 30 jours (patients hospitalisés) et 1 an (patients hospitalisés et patients traités en ambulatoire).

Vaccination antipneumococcique et antigrippale = IEC

en terme de prévention de la **mortalité toute cause**

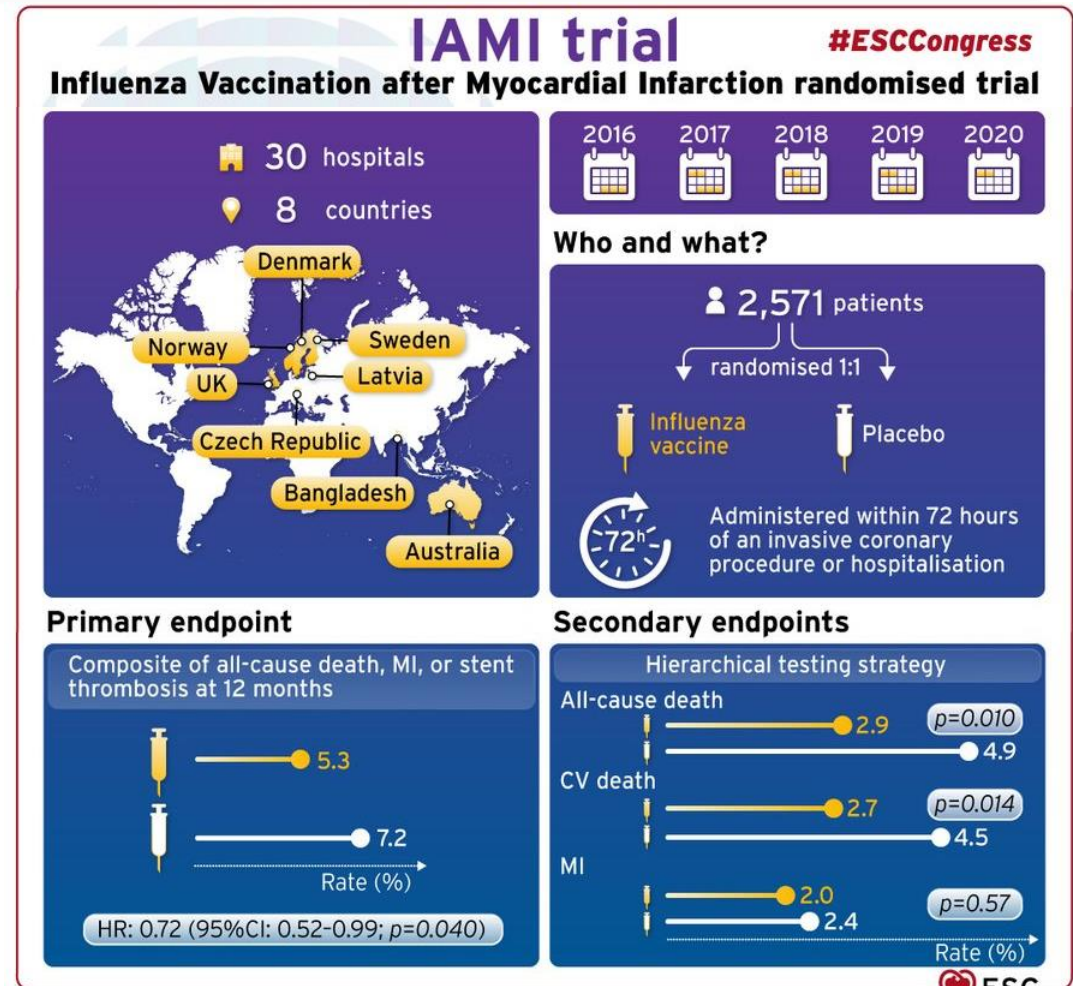
Vaccin anti-grippal & Syndrome coronaire aigu

Aspirine + BB- + IEC + Statine + SGLTi + **Vaccin anti-grippal**

IAMI Trial, 2021

- Essai randomisé, double aveugle, contre placebo
- Le vaccin antigrippal diminue fortement le risque de complication cardiovasculaire ultérieure
- une **réduction de près de 30 % du risque de nouvel accident coronarien**, de décès ou de thrombose sur stent
- n = 1276 (vaccin) et 1260 (placebo)
- Vaccin dans les 72 heures du SCA

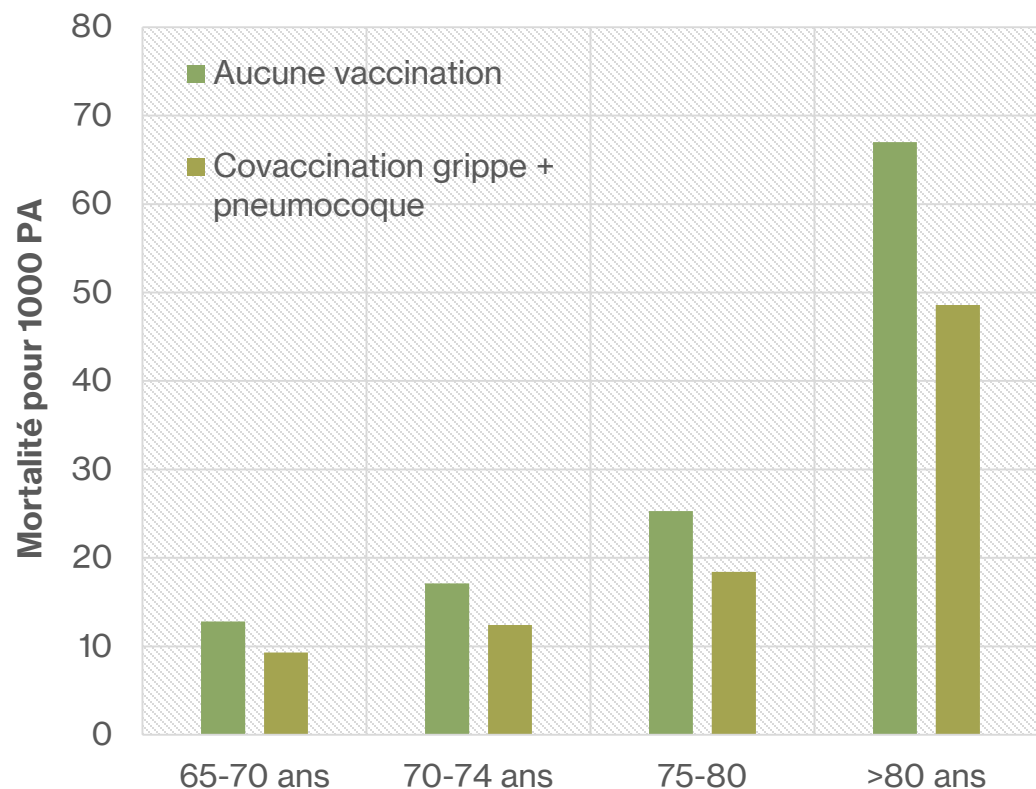
• **Prospectif, interventionnel, rang A**



1. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018;36(2):202-6.
 2. Frøbert, Ole, et al. "Influenza vaccination after myocardial infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial." *Circulation* (2021).

Impact de la vaccination contre grippe et pneumocoque par tranche d'âge

Mortalité selon la tranche d'âge en 2005 n = 68 897



	HR [IC à 95%] ; p	Diminution de la mortalité [IC à 95%]
Vaccination pneumococcique	0,91 [0,77-1,08] ; 0,30	9,0 [-8,0-23,0]
Vaccination grippale	0,84 [0,76-0,94] ; 0,001	16,0 [6,0-24,0]
Covaccination grippe + pneumocoque	0,73 [0,66-0,80] ; <0,001	27,0 [20,0-34,0]

La vaccination conjointe réduit le taux de mortalité chez tous les patients âgés dès 65 ans

Simplifier et améliorer : 65 ans

RECOMMANDATION

Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes

Place du vaccin PREVENAR-20 chez les adultes séniors, tous niveaux de risque inclus

Vaccin Zona & AVC

Un effet protecteur sur le risque CV / AVC

Etude rétrospective, exposé-non exposé, USA, plus de 50 ans

2 165 505 patients du Veteran Affairs Facility
2010-2020

Zona
Age médian 71 ans
71 911

Pas de Zona
Age médian 69 ans
2 093 594

AVC
102 (0,14%)

AVC
1687 (0,08%)

J30 OR 1,93 [95% CI, 1,57–2,4]
J365 OR 1,62 3 [95% CI, 1,49–1,75]

Table 2. Multivariable Analysis for Odds of Stroke 30 Days Postevent

Variable	OR	(95% CI)	P Value
Age	1.008	(1.004–1.01)	.0001
Male sex	1.34	(1.05–1.7)	.0165
Recombinant zoster vaccine	0.57	(.46–.72)	<.0001
Live zoster vaccine	0.77	(.65–.91)	.0020
PVD	0.79	(.66–.94)	.0092
CVA	35.3	(32.0–38.9)	<.0001
Dementia	1.29	(1.05–1.59)	.0148
Solid tumor	0.81	(.68–.98)	.0313
Zoster	1.93	(1.57–2.4)	<.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease.

Niveau de Preuve = 4 – Grade C → Vers un essai randomisé ?

Plan

- I. Introduction : Vaccination dans l'histoire
- II. Non-Vaccination : comment la mesurer ?
- III. Bénéfices directs et indirects des vaccins (Pneumocoque, grippe, etc.)
- IV. Take Home messages**

Take Home Messages

1. **Vaccination** = Bénéfice démontré sur **survie** peu importe l'âge
2. **Vaccination virus hivernaux**
 1. **Bénéfice patient** : Ne pas être hospitalisé, Ne pas décompenser une maladie, Ne pas payer le tribut de la dépendance suite à une hospitalisation
 2. **Bénéfice médecin** : Eviter le cauchemar de la saturation des systèmes de soins
3. **Vaccin = traitement de fond** à aborder avec tous les autres traitements
4. **FDRCV ou 65 ans** = Pneumocoque, Grippe, (+VRS)
5. **Vaccin Haute Dose anti-grippal** – début Novembre et 15 jours avant épidémie



Vaccins : Merci de
votre attention