

## Estimation de l'efficacité des vaccins contre la grippe et la Covid-19

Ce document décrit la méthode de référence utilisée par le réseau Sentinelles pour estimer l'efficacité des vaccins contre la grippe et la Covid-19 en France, méthode appelée « Test-Negative Design » (TND) (1).

Il présente également une seconde méthode (méthode « de screening » ou « administrative »), utilisée antérieurement quand les données disponibles ne permettaient pas d'utiliser la méthode du Test-Negative Design.

### Méthode du Test-Negative Design

Cette méthode utilise les données issues des prélèvements nasopharyngés ou salivaires effectués par les médecins Sentinelles chez les patients consultant pour une IRA durant la période de surveillance virologique (de la semaine 40 de l'année N à la semaine 15 de l'année N+1). Ces prélèvements sont analysés à la recherche des virus grippaux et SARS-CoV-2 (Covid-19) par le Centre National de Référence des virus des infections respiratoires (Institut Pasteur Paris et Hospices Civils de Lyon) et le laboratoire de virologie (Inserm EA7310) de l'Université de Corse à Corte.

Chaque prélèvement est accompagné d'un formulaire comprenant des données épidémiologiques individuelles, dont l'âge, le sexe, la date de début de la maladie, le statut vaccinal contre la grippe et la Covid-19 pour la saison en cours et pour la saison précédente, la présence des facteurs de risque d'infections sévères, ainsi que des données de prise en charge.

Les patients remplissant au moins un des critères suivants sont exclus de l'étude :

- prélèvement effectué en dehors de la période de circulation du virus étudié ;
- résultat de la recherche virologique ou statut vaccinal inconnu pour le virus étudié ;
- ayant pris un traitement antiviral pour le virus étudié avant la réalisation du prélèvement.

Seuls les patients pour lesquels le délai entre la date de vaccination pour le vaccin considéré et la date de début de la maladie est supérieur à 14 jours sont considérés comme vaccinés (période minimale nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire).

Le TND repose sur l'hypothèse que le vaccin contre la grippe n'a pas d'effet sur les infections respiratoires qui ne sont pas dues aux virus grippaux. Et qu'il en est de même pour le vaccin contre la

Covid-19 qui n'a pas d'effet sur les infections respiratoires qui ne sont pas dues au SARS-CoV-2. Cette méthode est comparable à une étude cas-témoin. Les « cas » sont les patients consultant un médecin Sentinelles pour une IRA, prélevés et dont les prélèvements ont été testés positifs pour au moins un virus grippal (en cas de mesure de l'efficacité du vaccin contre la grippe) ou ceux testés positifs pour le SARS-CoV-2 (en cas de mesure de l'efficacité du vaccin contre la Covid-19), et les « témoins » sont les patients dont le prélèvement a été testé négatif pour la grippe (ou la Covid-19 en fonction du vaccin évalué). Le principe de la méthode est d'estimer l'odds ratio de la vaccination en utilisant une régression logistique ajustée sur certains facteurs de confusion :

*Grippe (ou Covid – 19) ~ Vaccination + Age + FacteurRisque + SemainePrélèvement + ...*

Ensuite, l' $VE_{TND}$  est estimée de la façon suivante :

$$VE_{TND} = 1 - OR_{vaccination}$$

Ainsi, des estimations de l' $VE_{TND}$  contre la grippe ou la Covid-19 peuvent être produites :

- pour la population générale et pour la population à risque ;
- par groupe d'âge ;
- par type et sous-type de virus (pour la grippe seulement).

### Projet européen VEBIS

Les données collectées dans le cadre de la surveillance virologique des IRA par les médecins Sentinelles sont également utilisées dans le cadre du projet européen VEBIS (Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies of Covid-19 and Influenza). Ce projet produit, selon la méthode décrite ci-dessus, des estimations plus précises de l'efficacité des vaccins contre la grippe et la Covid-19 à l'aide de données de plusieurs pays européens (2, 3).

### Méthode de Screening (administrative)

Avant 2014, année de démarrage de la surveillance virologique des IRA par les médecins Sentinelles, la méthode utilisée pour estimer l'efficacité du vaccin antigrippal était celle dite du « screening » ou « administrative » (4).

Cette méthode s'appuyait sur deux types de données :

- 1 les cas de syndromes grippaux décrits par les médecins Sentinelles durant la période de l'épidémie hivernale de grippe (= cas de syndromes grippaux symptomatiques avec recours aux soins en médecine générale) ;

- 2 la couverture vaccinale contre la grippe dans la population française estimée annuellement à partir des données de l'Assurance Maladie.

Le principe de cette méthode était de comparer le taux de vaccination des cas de syndrome grippaux symptomatiques avec recours aux soins en médecine générale (PCV) au taux de vaccination de la population générale (PV), en utilisant l'équation :

$$\widehat{EV}_{Screening} = \frac{PV - PCV}{PV(1 - PCV)}$$

Pour des raisons de disponibilité des données de l'Assurance Maladie, l' $\widehat{EV}_{Screening}$  ne pouvait être estimée que pour la population à risque de développer des complications dues à la grippe (c'est-à-dire la population ciblée par les recommandations vaccinales) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les personnes âgées de moins de 65 ans avec au moins une des affections chroniques suivantes : diabète, maladie cardiovasculaire, maladie respiratoire ou immunodépression.

## Références

1. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013; 31(30): 3104-9.
2. Laniece Delaunay C, Melo A, Maurel M, et al; European primary care VE group (2024). Effectiveness of COVID-19 vaccines administered in the 2023 autumnal campaigns in Europe: Results from the VEBIS primary care test-negative design study, September 2023-January 2024. *Vaccine*, 42(19), 3931–3937.
3. Maurel M, Pozo F, Pérez-Gimeno G, et al; VEBIS study team. Influenza vaccine effectiveness in Europe: Results from the 2022-2023 VEBIS (Vaccine Effectiveness, Burden and Impact Studies) primary care multicentre study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024 Jan 10;18(1):e13243.
4. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. *Epidemiol Rev* 1988; 10(1): 212-41.