

ANNEE 2020

N°

**IMPACT DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE SUR LA MORTALITE
CHEZ LES PERSONNES AGEES DE 80 ANS ET PLUS :
ETUDE D'UNE COHORTE DE 9149 SUJETS AMBULATOIRES
AVEC ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 juin 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Pauline WALZER
Née le 09/03/1988
à SCHILTIGHEIM

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

**IMPACT DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE SUR LA MORTALITE
CHEZ LES PERSONNES AGEES DE 80 ANS ET PLUS :
ETUDE D'UNE COHORTE DE 9149 SUJETS AMBULATOIRES
AVEC ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 juin 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Pauline WALZER
Née le 09/03/1988
à SCHILTIGHEIM

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	-----------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Patrick MANCKOUNDIA

Membres : Docteur Alain PUTOT
 Docteur Mathieu BLOT
 Docteur Didier MENU

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

A l'ensemble des membres de mon jury, j'exprime mes sincères remerciements. Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Patrick MANCKOUNDIA,

Je vous remercie pour votre enseignement lors de mon stage en gériatrie. Vous m'avez appris à analyser des situations médicales complexes et à prendre en charge des patients de manière optimale. J'ai particulièrement apprécié l'ambiance de travail au sein de l'équipe du court séjour gériatrique de l'hôpital de Champmaillot. Merci de présider le jury de cette thèse.

Monsieur le Docteur Alain PUTOT,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir guidée dans ce travail. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton enthousiasme. Ce fut un réel plaisir de travailler sur ce sujet. Merci aussi pour ton enseignement lors de mon stage en gériatrie. Tu m'as appris l'importance d'avoir un esprit synthétique.

Monsieur le Docteur Mathieu BLOT,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci pour cet honneur.

Monsieur le Docteur Didier MENU,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis d'accéder aux données de la Mutualité Santé Agricole de Franche-Comté, qui ont permis la réalisation de ce travail. Merci d'avoir accepté de juger ma thèse.

J'exprime ma reconnaissance à Madame le Docteur Clémentine ESTEVE ainsi qu'à Madame Christine CUENOT pour leur participation.

Merci Bilal, pour notre complicité et le bonheur que m'apporte notre vie ensemble.

Je tiens à remercier mes parents, Brigitte et Alphonse, pour leur amour et leur soutien à toute épreuve. Je remercie ma famille et ma belle-famille pour leurs encouragements.

Je remercie chaleureusement mes amis, Suzanne, Ian, Naji, Florian, Elsa, Simon, Mathilde, Joane, Morgane, Geoffrey, Vincent et ceux rencontrés pendant mon internat en Bourgogne, Marie, Aurélie, Emilie, Hayat, Nicolas, Clémentine et Maxime, pour leur soutien ainsi que les très bons moments passés ensemble et ceux à venir.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	12
2	ARTICLE	17
3	CONCLUSIONS	29
4	BIBLIOGRAPHIE	31
5	ANNEXES	35

TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLE 1.	Comparison of vaccinated and unvaccinated subjects against influenza before and after matching _____	21
FIGURE 1.	Influenza vaccine coverage according to comorbidities during the 2016-2017 season _____	23
FIGURE 2.	Adjusted odds ratio (95% Confidence Interval) of risk of mortality in vaccinated versus non-vaccinated groups according to age ____	23
FIGURE 3.	Adjusted odds ratio (95% Confidence Interval) of risk of mortality in vaccinated versus non-vaccinated groups according to Charlson Comorbidity Index (CCI) _____	24

ABREVIATIONS

AIDS :	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALD :	Affection Longue Durée
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN :	Acide RiboNucléique
CPAM :	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CCI :	Charlson Comorbidity Index
HIV :	Human Immunodeficiency Virus
ICD :	International Classification of Disease
IMC :	Indice de Masse Corporelle
MSA :	Mutualité Sociale Agricole
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
RT-PCR :	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

1 INTRODUCTION

La grippe est une infection aigue des voies respiratoires hautement transmissible provoquant chaque année des épidémies hivernales de novembre à février. Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont divisés en trois types : A, B, et C. Ils sont caractérisés par leurs glycoprotéines de surface : les hémagglutinines (HA de 1 à 18) et les neuraminidases (NA de 1 à 11) qui ont respectivement un rôle dans la pénétration du virus au niveau des cellules de l'appareil respiratoire, la libération et la diffusion des virions. Chez l'homme, les épidémies de grippe saisonnière sont actuellement dues aux virus A(H1N1), A(H3N2) ou aux virus de type B. Le génome viral se compose de 8 brins d'acide ribonucléique (ARN) simples codants pour 10 à 11 protéines. La transmission est essentiellement interhumaine directe par voie aérienne via des gouttelettes de 5 µm. Cependant, la contamination indirecte par des objets souillés est possible. L'incubation de la maladie dure en moyenne trois jours et la contagiosité sept jours. Le nombre de personnes contaminées à partir d'un patient malade est de moins de 2. La grippe est le plus souvent responsable de symptômes bénins chez les personnes en bonne santé. Néanmoins, elle peut entraîner des complications respiratoires (grippe maligne, pneumonie bactérienne secondaire), extra-respiratoires (myocardite, encéphalite, rhabdomyolyse, syndrome de Reye), et peut causer le décès directement ou indirectement via une complication ou une décompensation d'organe. Les individus les plus à risque de grippe compliquées sont les personnes âgées, ainsi que les nourrissons, les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les patients ayant des maladies chroniques.

Chaque année, la grippe est responsable d'un nombre important d'hospitalisations et de décès dans le monde. Les estimations de décès liés à la grippe sont calculées à partir des courbes d'excès de mortalité toutes causes, des décès par pneumonies, ainsi que des décès par maladies cardiorespiratoires en période hivernale. La mortalité causée par la grippe augmente avec l'âge. Par ailleurs, plus l'âge augmente plus le risque d'être hospitalisé dans les suites de la grippe est important (1,2).

Chaque année, 3 à 5 millions de personnes sont touchées par la grippe dans le monde et 290 000 à 650 000 personnes en décèdent (3,4). 90% de ces décès surviennent chez les personnes âgées (1,5). En France, la grippe contamine en moyenne 2,5 millions de personnes chaque hiver (6). Au cours de la saison 2016-2017, 14 400 décès ont été attribués à la grippe et comme à l'échelle mondiale, 90% de ces décès concernaient des personnes de 75 ans et plus (7). Durant cette même saison, la majorité des patients hospitalisés pour grippe (69%) et des cas graves admis en réanimation (67%) avaient 65 ans et plus. Au cours de la saison 2018-2019, 8117 décès ont été attribués à la grippe dont 84% étaient survenus chez des personnes âgées de 75 ans et plus (8). Ainsi, la morbidité et la mortalité de la grippe concernent principalement les personnes âgées, qui forment une population cible de la prévention contre la maladie.

En milieu communautaire, la prévention de la grippe s'effectue par le lavage régulier des mains à l'eau et au savon (ou avec une solution hydro-alcoolique) et idéalement par le port d'un masque notamment au contact d'un sujet infecté ou à risque de grippe sévère. Le traitement antiviral par inhibiteur de la neuraminidase est indiqué à visée préventive chez les personnes asymptomatiques à très haut risque de complications qui ont été en contact étroit avec un patient contagieux (9). Actuellement, la vaccination antigrippale est le moyen de prévention le plus efficace pour lutter contre la circulation du virus ainsi que de l'apparition de la maladie et ses complications. Les vaccins antigrippaux sont élaborés chaque année à partir des souches virales circulantes dominantes de l'année précédente. Ils se composent d'un mélange de souches virales préparées à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés : deux souches de type A (A(H1N1) et A(H3N2)) et une ou deux souches de type B (Yamagata et/ou Victoria). Les souches virales sont inactivées puis mélangées formant des vaccins trivalents ou quadrivalents. En France, trois vaccins antigrippaux disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : un vaccin trivalent (Influvac®) et deux vaccins tétravalents (Influvac Tetra® et Vaxigrip Tetra®) (10). Ils sont remboursés à 100% par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) pour les personnes âgées de 65 ans ou plus ainsi que les sujets considérés à risque de grippe compliquée. Le vaccin

s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée au début de l'automne par un professionnel compétent.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la vaccination antigrippale annuelle pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, les femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse, les personnes âgées de 65 ans et plus, les patients atteints de maladies chroniques, les personnes en situation d'obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m² et les professionnels de santé (3). En Europe, la plupart des pays recommande également la vaccination antigrippale chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Au cours de la saison 2016-2017, les taux de couverture vaccinale ont été les plus hauts au Royaume Uni (72,8%) et aux Pays-Bas (64,1%). Ils ont été les plus bas en Estonie (2%) et en Pologne (3,3%). La couverture vaccinale européenne durant cette même saison a été estimée à 47,1% (11). Malgré le remboursement systématique du vaccin, la France se situe un peu au-dessus de cette moyenne avec une couverture vaccinale évaluée à 50% pour cette même saison (12). Néanmoins, aucun des pays européens n'a atteint l'objectif des 75% de couverture vaccinale antigrippale préconisé.

Les rapports sur l'efficacité du vaccin antigrippal chez les sujets âgés retrouvent des résultats très différents en fonction de la méthodologie utilisée et des caractéristiques de la population étudiée. Chez l'adulte âgé de moins de 65 ans, l'efficacité vaccinale moyenne admise est de 60% (contre la grippe confirmée par technique de polymérisation en chaîne RT-PCR) mais varie suivant les saisons étudiées (13). Chez les personnes âgées, un seul essai randomisé en double aveugle contre placebo a été réalisé aux Pays-Bas (14). Dans cet essai, la vaccination réduisait de 50% la survenue d'une grippe (sérologique) chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Cependant, après stratification par l'âge, l'efficacité n'était plus que de 23% chez les personnes âgées de 70 ans et plus, ce qui soulève la question de l'efficacité vaccinale chez les personnes très âgées. Un résultat similaire est retrouvé dans une méta-analyse parue en 2002, puisque la vaccination y diminue de 50% les décès toutes causes confondues durant l'hiver chez des sujets âgés non institutionnalisés (15). En revanche,

une autre méta-analyse récente de la revue Cochrane révèle que le vaccin antigrippal n'a pas d'impact sur la diminution de la mortalité liée à la grippe ou la mortalité toutes causes confondues chez les sujets âgés vaccinés (16). Cependant, le vaccin serait efficace pour prévenir les complications et les hospitalisations liées à la grippe, ainsi que des événements cardiovasculaires (infarctus de myocarde, décompensation cardiaque, accident vasculaire cérébral) chez les personnes institutionnalisées et non institutionnalisées (17–19). Chez les personnes qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaires, la vaccination diminuerait de 55% la mortalité par causes cardiovasculaires ou la survenue d'un événement cardiovasculaire (20). De plus, le vaccin ne semble pas augmenter le risque d'événements cardio-vasculaires contrairement à un épisode infectieux (21). Enfin, l'hypothèse selon laquelle la répétition annuelle du vaccin aurait un impact sur la diminution d'efficacité avec l'âge n'a pas été confirmée (22).

En France, l'efficacité du vaccin antigrippal contre les décès toutes causes confondues chez les personnes âgées de 65 ans et plus a été estimée à 36% entre juillet 2000 et mai 2009, pour une couverture vaccinale de 63% en moyenne, ce qui correspond à plus de 2 000 décès évités liés à la grippe au cours de cette période (23).

Malgré les taux de couverture vaccinale observés et une efficacité vaccinale rapportée de 50%, le nombre de décès lié à la grippe représente 5 à 10% de la mortalité hivernale et ce chiffre est stable dans le temps (5,24). Après ajustement en fonction du type de virus prédominant durant les saisons, les excès de mortalité les plus élevés sont associés à la circulation du virus A(H3N2) (5,24). Par ailleurs, l'efficacité du vaccin contre ce type de virus semble modeste (19,25,26).

D'autres études ont remarqué que l'efficacité vaccinale avait tendance à diminuer avec l'âge et avec la fragilité (25,27) et que la réponse immunitaire des personnes âgées était considérablement plus basse que celles des jeunes adultes (28). Par ailleurs, les comorbidités associées aux sujets âgés sont d'importants facteurs de confusion du lien entre vaccin antigrippal et mortalité. Ces paramètres sont importants à prendre en compte dans la conception des études observationnelles sur l'efficacité du vaccin

antigrippal (29). Notamment, l'âge, les troubles neurocognitifs et les maladies cardio-respiratoires sont des facteurs de risque majeurs de mortalité associés à la grippe (30,31).

Parallèlement au fléau de la grippe chez les personnes âgées, la population âgée devrait considérablement augmenter dans un avenir proche selon les projections démographiques mondiales : d'ici 2020 à 2040, la population des personnes de 65 ans et plus va doubler, passant de 700 millions à 1,4 milliards et celle des 80 ans et plus également, passant de 150 millions à 300 millions (32). En 2050, 16% de la population mondiale sera âgée de plus de 65 ans (32). En France, entre 25 et 30% de la population sera âgée de 65 ans et plus en 2050 (32). La grippe est donc un sujet majeur de santé publique.

La grippe est responsable d'un nombre important d'hospitalisations, de complications et de décès chez les personnes âgées partout dans le monde. Les vaccins sont d'efficacité incertaine dans cette population à cause d'une réponse immunitaire insuffisante, d'une couverture vaccinale non optimale, d'une composition vaccinale inadaptée au profil immunologique des sujets âgés. Les comorbidités associées aux personnes âgées sont des facteurs confondants les liens entre vaccination antigrippale et mortalité et doivent permettre l'identification des populations les plus à risque. L'augmentation de la population âgée mondiale ainsi que le coût économique de la grippe sont en faveur de l'optimisation des formulations vaccinales et des politiques de santé publique.

Notre étude avait pour but d'évaluer les caractéristiques associées à la vaccination antigrippale dans une large population ambulatoire très âgée, ainsi que l'impact de cette vaccination sur la mortalité toutes causes, après ajustement sur les comorbidités.

L'article suivant, issu de ce travail de thèse, a été soumis à la revue *Vaccines*.

Impact of influenza vaccination on mortality in the oldest old: a propensity score-matched cohort study

Pauline Walzer ¹, Clémentine Estève ², Jeremy Barben ¹, Didier Menu ³, Christine Cuenot ³, Patrick Manckoundia ¹ and Alain Putot ^{1,*}

¹ Geriatrics Internal Medicine Department, University Hospital of Dijon Bourgogne, 21079 Dijon CEDEX, France

² Infectious Diseases Department, University Hospital, Dijon, France, 21079 Dijon CEDEX, France

³ *Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne Franche Comté*, Dijon, France

* Correspondence: alain.putot@chu-dijon.fr; Tel : +33 380 29 33 11, Fax : +33 380 29 33 33 (A.P.)

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: Influenza remains a major cause of illness and death in geriatric populations. While the influenza vaccine has successfully reduced morbidity and mortality, its effectiveness is suspected to decrease with age. The aim of this study was to assess the impact of influenza vaccination on all-cause mortality in very old ambulatory subjects. We conducted a prospective cohort study from July 1, 2016 to June 31, 2017 in a large unselected ambulatory population aged over 80 years. We compared all-cause mortality in vaccinated versus unvaccinated subjects after propensity-score matching, to control for age, sex and comorbidities. Among the 9149 patients included, mean age 86 years, 4380 (47.9%) were vaccinated against influenza. 5253 (57.4%) had at least one chronic disease. The most vaccinated patients were those with chronic respiratory failure (76.3%) and the least vaccinated were those suffering from Parkinson's disease (28.5%). Overall, 2084 patients (22.8%) died during the study. After propensity score matching, the mortality was evaluated at 20.9% in the vaccinated group and 23.9% in the unvaccinated group (OR = 0.84 [0.75-0.93], $p = 0.001$). This decrease in mortality in the vaccinated group persisted whatever the age and Charlson Comorbidity index. In conclusion, nearly a half of this ambulatory elderly population received Influenza vaccine. After adjustment on comorbidities, influenza vaccination was associated with a significant decrease in all-cause mortality, even in the oldest multimorbid population. Improving immunization coverage in this frail older population is urgently needed.

Keywords: Flu; Influenza; mortality; influenza vaccination; elderly; multimorbidity; comorbidities

1. Introduction

Influenza is a leading cause of hospitalization and death in older patients [1,2]. Every year, 290 000 to 650 000 people die from influenza worldwide [3,4] and 90% of these deaths occur among older adults [1,5]. In addition to the prevention of infection-related morbidity and mortality, it is now well established that influenza vaccine has a protective effect on decompensation due to underlying diseases, especially cardiovascular diseases [6,7]. Several studies have assessed the effectiveness of the influenza vaccine in preventing influenza illness and hospital admissions [8–11]. Additional recent studies have confirmed a reduction in all-cause mortality as well as influenza-related hospitalizations in elderly vaccinated individuals [12,13].

However, influenza vaccine effectiveness may decrease with advanced age [8] and the effect of vaccination on deaths from any cause is not confirmed [14]. Despite an increase in immunization coverage over time, the percentage of influenza-related deaths in winter is stable at around 5-10% [5,15]. Furthermore, vaccine efficacy is thought to be reduced in older age due to immunosenescence [16], inadequate immunization coverage, and inappropriate vaccine formulation for the specific immune profile of older subjects [17]. In observational studies, comorbidities appear as confounding factors between influenza vaccination and mortality and should be more investigated to reduce biases and identify the most at-risk populations [18–20]. To assess the impact of vaccination on all-cause

mortality, we conducted a prospective cohort study in a community-living population aged over 80 years.

2. Materials and Methods

2.1. Study design

This prospective cohort study was conducted from July 1st, 2016, to June 31st, 2017, from the *Mutualité Sociale Agricole de Franche-Comté* (MSA) database. MSA is a French regional health insurance plan for active or retired agricultural workers that covers health costs, daily allowances and carries out preventive actions. This database prospectively records all prescriptions and chronic diseases reported by the referring physician, as these conditions (*Affection Longue Durée*) are fully covered by the French health insurance, leading to a systematic reimbursement of related health expenses.

The present study complied with the Declaration of Helsinki. Data were anonymously managed. No consent was required.

2.2. Patients

All patients registered in MSA and aged over 80 years were included and then divided into two groups: a group of patients for whom a prescription of influenza vaccine was delivered during the period of the study (vaccinated group) and a group with no influenza vaccine prescription (unvaccinated group).

2.3. Data Collection

Age, gender, and chronic diseases (according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th edition (ICD-10)), Charlson Comorbidity Index (CCI) [21] and vital status at the end of the study period were recorded for all patients. Multimorbidity was defined as a CCI ≥ 5 .

Pneumococcal vaccination and antibiotic prescription during the period of study were also collected.

2.4. Outcome

The primary outcome was all-cause mortality during the study period.

2.5. Statistical Analyses

Vaccinated and unvaccinated groups were compared using univariate and multivariable analysis. Continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges. A Kolmogorov-Smirnov test was performed to analyze the normality of continuous variables. The Student t-test or the Mann-Whitney test was used to compare continuous variables, and the Chi2 or Fisher test was used to compare dichotomous data, as appropriate.

Given the non-randomized design of the study, we used a propensity score (PS) to identify and control for confounding factors that could influence the likelihood of vaccination. A multivariable logistic regression model was built to estimate vaccination risk and calculate the PS for vaccination. The variables included in the multivariable model with a threshold at 5% were: age, gender, stroke, peripheral arterial disease, heart failure, diabetes, hypertension, coronary artery disease, respiratory failure, Parkinson's disease, chronic kidney disease, neoplasia, other chronic diseases, number of chronic diseases and CCI.

The patients with and without vaccination were then paired 1:1 on this PS using a caliper width of 5% of the standard deviation of the PS logit.

We used the SPSS 13.0 software package for all analyses.

3. Results

3.1. Patients characteristics

Among the 9149 patients included, the median age was 86.5 years [83.5 - 90.2]; women represented 60.9% of the population.

For vaccination status, 47.9% were vaccinated against influenza and 2.5% against pneumococcal infections. The characteristics of the subjects vaccinated against influenza and unvaccinated, before and after matching, are presented in Table 1. Concerning comorbidities, 57.4% patients had at least one or more chronic diseases. The most common chronic diseases were: chronic heart failure (19.8%), diabetes (11.0%), cancer (10.7%), coronary artery disease (8.1%), cognitive disorders (6.5%), peripheral arterial disease (5.7%), stroke (4.3%). Multimorbidity (CCI $\geq$ 5) was identified in 58.7% of patients.

Table 1. Comparison of vaccinated and unvaccinated subjects against influenza before and after matching.

Characteristics	Before matching			After matching		
	Vaccinated	Unvaccinated	<i>p</i>	Vaccinated	Unvaccinated	<i>p</i>
	<i>n</i> = 4380	<i>n</i> = 4769		<i>n</i> = 3935	<i>n</i> = 3935	
Age	86.5 [83.5-90.3]	86.5 [83.5-90.1]	0.8	86.6 [83.5-90.1]	86.5 [83.5-90.2]	0.7
80-90 years	3248 (74.2)	3488 (73.1)	0.3	2919 (74.2)	2891 (73.5)	0.5
> 90 years	1132 (25.8)	1281 (26.9)	0.3	1016 (25.8)	1044 (26.5)	0.5
Sex						
Female	2538 (57.9)	3038 (63.7)	<0.001	2356 (59.9)	2348 (59.7)	0.9
Male	1842 (42.1)	1731 (36.3)	<0.001	1579 (40.1)	1587 (40.3)	0.9
Pneumococcal vaccination	154 (3.5)	74 (1.6)	<0.001	83 (2.1)	73 (1.9)	0.4
Chronic disease						
Stroke	218 (5.0)	178 (3.7)	0.003	165 (4.2)	159 (4.0)	0.7
Peripheral arterial disease	287 (6.6)	234 (4.9)	0.001	227 (5.8)	227 (5.8)	1.0
Heart failure	962 (22.0)	849 (17.8)	<0.001	817 (20.8)	769 (19.5)	0.2
Chronic liver disease	4 (0.1)	6 (0.1)	0.6	4 (0.1)	5 (0.1)	0.7
Diabetes	528 (12.1)	481 (10.1)	0.003	453 (11.5)	437 (11.1)	0.6
Hypertension	223 (5.1)	161 (3.4)	<0.001	171 (4.3)	161 (4.1)	0.6
Coronary artery disease	387 (8.8)	354 (7.4)	0.01	343 (8.7)	337 (8.6)	0.8

Respiratory failure	151 (3.4)	47 (1.0)	<0.001	57 (1.4)	46 (1.2)	0.3
Cognitive disorders	282 (6.4)	309 (6.5)	0.9	261 (6.6)	280 (7.1)	0.4
Parkinson's disease	45 (1.0)	113 (2.4)	<0.001	44 (1.1)	28 (0.7)	0.06
Chronic kidney disease	71 (1.6)	46 (1.0)	0.005	52 (1.3)	46 (1.2)	0.5
Psychiatric disorders	62 (1.4)	70 (1.5)	0.8	56 (1.4)	56 (1.4)	1.0
Neoplasia	516 (11.8)	464 (9.7)	0.002	443 (11.3)	431 (11.0)	0.7
Other chronic diseases	197 (4.5)	151 (3.2)	0.001	150 (3.8)	149 (3.8)	1.0
Other neurological diseases	31 (0.7)	32 (0.7)	0.8	28 (0.7)	29 (0.7)	0.9
Immunosuppression	87 (2.0)	88 (1.8)	0.6	74 (1.9)	76 (1.9)	0.9
Number of chronic diseases						
0	1677 (38.3)	2219 (46.5)	<0.001	1633 (41.5)	1690 (42.9)	0.5
1	1651 (37.7)	1709 (35.8)	<0.001	1459 (37.1)	1451 (36.9)	0.5
2	782 (17.9)	629 (13.2)	<0.001	643 (16.3)	602 (15.3)	0.5
3	290 (6.2)	212 (4.4)	<0.001	200 (5.1)	192 (4.9)	0.5
Charlson Comorbidity Index						
< 5	1696 (38.7)	2087 (43.8)	<0.001	1625 (41.3)	1612 (41.0)	0.8
≥ 5	2684 (61.3)	2682 (56.2)	<0.001	2310 (58.7)	2323 (59.0)	0.8
Deaths	935 (21.3)	1149 (24.1)	0.002	827 (21.0)	943 (24.0)	0.002

3.2. Vaccination coverage

The total influenza vaccination coverage of the study population was 47.9%. The most vaccinated subjects were those with chronic respiratory failure (76.3%) and those with chronic renal failure (60.7%). The least vaccinated were those with Parkinson's disease (28.5%). The results of influenza vaccine coverage by group of chronic conditions and by number of comorbidities are presented in Figure 1.

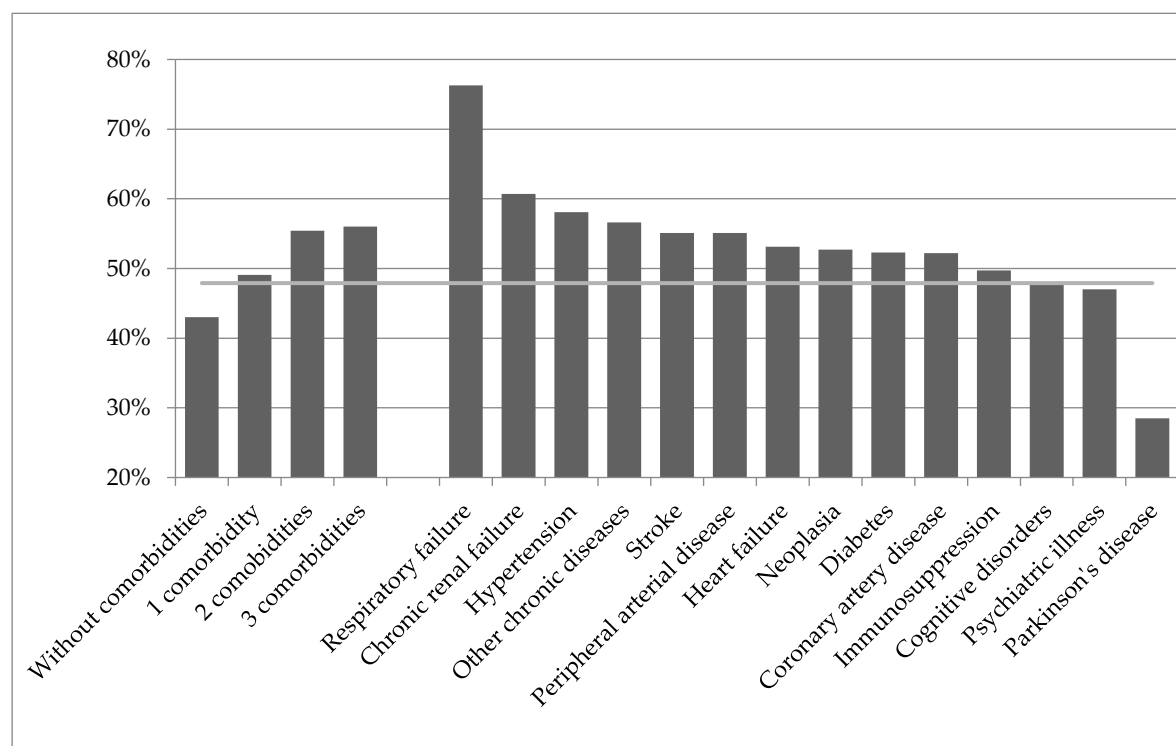


Figure 1. Influenza vaccine coverage according to comorbidities during the 2016 – 2017 season.

3.3. Mortality

In total, 2084 subjects (22.8%), mean age 89.6 years, died during the study period. After matching on the propensity score, mortality was 20.9% in the vaccinated group and 23.9% in the unvaccinated group (OR = 0.84 [0.75–0.93], $p = 0.001$). Adjusted odds ratios of risk of mortality in vaccinated versus non-vaccinated groups according to age and CCI classes are presented in Figure 2 and Figure 3, respectively. As highlighted, mortality remained lower whatever the age and comorbidities in the vaccinated group compared to the non-vaccinated group.

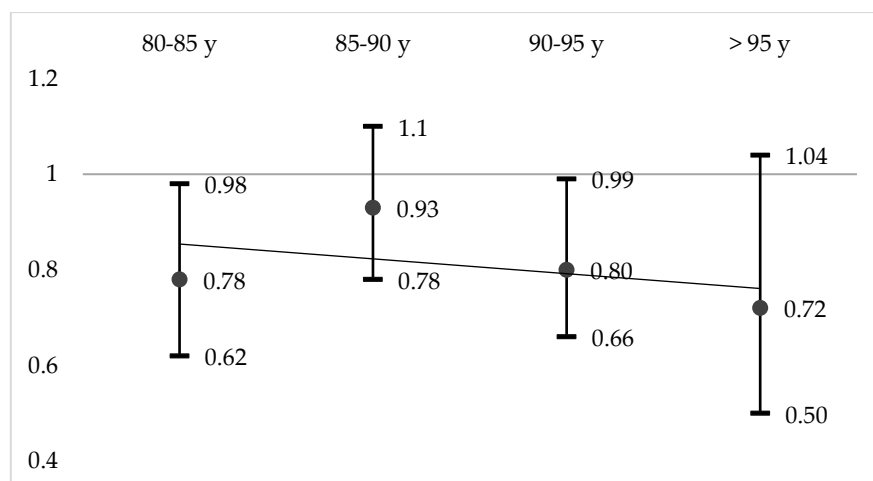


Figure 2. Adjusted odds ratio (95% Confidence interval) of risk of mortality in vaccinated versus non-vaccinated groups according to age.

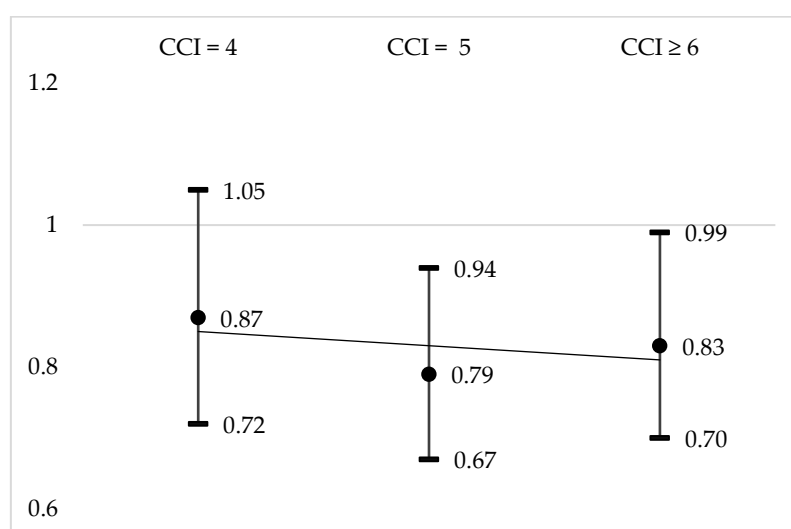


Figure 3. Adjusted odds ratio (95% Confidence interval) of risk of mortality in vaccinated versus non-vaccinated groups according to Charlson Comorbidity Index (CCI)

4. Discussion

Older adults and those with underlying comorbidities, including chronic cardiovascular and lung diseases, immunosuppression, and diabetes have a higher risk of hospitalization and severe disease, and are consequently priority groups for influenza vaccination [22]. However, in our oldest multimorbid population at the highest risk of influenza complications, less than a half was vaccinated. The WHO goal of vaccinating 75% of high-risk patients was achieved only for the subgroup of patients with chronic respiratory failure.

Yet our study suggests that influenza vaccination is associated with lower all-cause mortality in very elderly and comorbid subjects. Our results are consistent with those of other studies. In particular, Voordouw et al. have shown that annual influenza vaccination and revaccination were associated with a reduction in all-cause mortality risk, similarly in healthy and comorbid subjects of 80 years and older (hazard ratio 0.81; 95% interval confidence: 0.66–1.00, and 0.69; 0.61–0.78, respectively) [23]. In accordance with our results, a recent study in an elderly Italian population highlighted that influenza vaccine was equally effective for death prevention in all age groups (≤ 74 , 75–84, ≥ 85 years old) [24]. Other authors, in a large cohort study of subjects over 65 years of age, noted a decrease in

mortality of 14, 19 and 1% associated with vaccination during three consecutive winter seasons between 1998 and 2001 [25]. Nevertheless, some other studies, after adjustment by age and type of circulating virus, failed to highlight any decrease in influenza-related excess mortality per year, despite an increase in vaccination coverage over time [5,15]. This implies an overestimation of vaccination benefit in the very elderly and the existence of bias in observational studies evaluating vaccine efficacy.

Currently, for ethical reasons, only observational studies can assess the effectiveness of influenza vaccine within a population. Nevertheless, one randomized placebo-controlled trial was carried out during the 1991-1992 season in patients over the age of 60 in Holland [8]. In this study, vaccine efficacy was 50% (95% CI 39–65%) against influenza confirmed by serology, but only 23% (95% CI 51–61%) in subjects 70 years and over, suggesting a decrease in efficiency with increasing age. More recently, meta-analyses have evaluated an influenza vaccine efficacy of 50% (95% CI 45–56%) and 47% (95% CI 39–54) to prevent all-cause deaths in subjects 65 and over [10,11]. By contrast, the Cochrane Database of Systematic Reviews published a meta-analysis in 2018 showing no reduction in mortality from influenza or all causes in elderly subjects vaccinated against influenza (RR 1.02, 95% CI 0.11–9.72) [14]. Additionally, authors have highlighted the existence of biases since they observed a greater reduction in the risk of death from all causes before the influenza season when there should be no vaccine effect [26,27], assuming preferential reception of the vaccine by healthy subjects.

The influenza vaccination coverage of our population was comparable to those observed in the elderly in France (50%) [28,29] and Europe (47.1%) [30] in the same year. This rate remains far below the target of 75% vaccination coverage recommended by the World Health Organization [22].

Our results indicate that certain comorbidities associated with higher or lower rates of vaccine coverage. Subjects with respiratory failure were more vaccinated against influenza than the rest of the study population. Other reports also highlight higher vaccination coverage in pulmonary diseases compared with other groups at risk [28]. Patients with respiratory failure or heart disease appear to have the highest risk of mortality attributable to influenza [20]. Conversely, subjects with Parkinson's disease were significantly less vaccinated than the rest of the study population. Interestingly, lower vaccination rates have already been reported in patients with neurodegenerative disorders compared with other patients [31,32]. We can assume that practitioners are more likely to abandon preventive for palliative care, limited to symptom reduction, in patients with neurocognitive disorders, as observed in cardiovascular care [33].

Even though vaccine effectiveness seems to decrease in frail subjects [34,35], similar to other authors [23] we observed a persistent lower risk of mortality in vaccinated patients with multimorbidity (CCI > 5) compared with non-vaccinated patients.

Some limitations should be mentioned. First, like for all observational studies, it cannot be excluded that the decrease in mortality observed in the vaccinated group was linked to confounding factors. To minimize these biases, we performed a propensity score analysis. Nevertheless, certain characteristics such as performance status, socio-economic status, body mass index, smoking, and alcohol consumption were not collected even though they are known to be factors associated with higher mortality. Second, only chronic diseases were recorded in the present study, though acute diseases also have a major impact on mortality. Third, only vaccine prescriptions and not effective administrations were recorded. Finally, our population is mostly composed of retired French farmers and it remains uncertain that these results can be extrapolated to the general population.

5. Conclusions

Notwithstanding its observational design, this study suggests that influenza vaccination does have a benefit for very elderly people. More specifically, it appears to reduce all-cause mortality, whatever the age and comorbidities. Patient comorbidities were associated with highly variable vaccination rates: subjects with chronic respiratory disease were the most vaccinated and those suffering from neurodegenerative disorders were the least vaccinated from this cohort of older patients. Vaccination coverage needs to be urgently improved in this very high risk population.

Author Contributions: Conceptualization, A.P., J.B. and P.M.; methodology, A.P.; software, X.X.; validation, A.P., D.M. and P.M.; formal analysis, A.P., C.E.; investigation, P.W., C.E.; resources, C.C., D.M.; data curation, D.M.; writing—original draft preparation, P.W.; writing—review and editing, All authors; visualization, A.P.; supervision, A.P.; project administration, A.P., P.M. and D.M.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: The authors thank Suzanne Rankin, a native English speaker, for reviewing the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Thompson, W.W.; Shay, D.K.; Weintraub, E.; Brammer, L.; Cox, N.; Anderson, L.J.; Fukuda, K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* **2003**, *289*, 179–186, doi:10.1001/jama.289.2.179.
2. Thompson, W.W.; Shay, D.K.; Weintraub, E.; Brammer, L.; Bridges, C.B.; Cox, N.J.; Fukuda, K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* **2004**, *292*, 1333–1340, doi:10.1001/jama.292.11.1333.
3. OMS. Grippe. Available online: <http://www.who.int/topics/influenza/fr/> (accessed on Sep 28, 2019).
4. Iuliano, A.D.; Roguski, K.M.; Chang, H.H.; Muscatello, D.J.; Palekar, R.; Tempia, S.; Cohen, C.; Gran, J.M.; Schanzer, D.; Cowling, B.J.; et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* **2018**, *391*, 1285–1300, doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
5. Simonsen, L.; Reichert, T.A.; Viboud, C.; Blackwelder, W.C.; Taylor, R.J.; Miller, M.A. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch. Intern. Med.* **2005**, *165*, 265–272, doi:10.1001/archinte.165.3.265.
6. Nichol, K.L.; Nordin, J.; Mullooly, J.; Lask, R.; Fillbrandt, K.; Iwane, M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 1322–1332, doi:10.1056/NEJMoa025028.
7. Clar, C.; Oseni, Z.; Flowers, N.; Keshtkar-Jahromi, M.; Rees, K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, CD005050, doi:10.1002/14651858.CD005050.pub3.
8. Govaert, T.M.; Thijs, C.T.; Masurel, N.; Sprenger, M.J.; Dinant, G.J.; Knottnerus, J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* **1994**, *272*, 1661–1665.
9. Gross, P.A.; Hermogenes, A.W.; Sacks, H.S.; Lau, J.; Levandowski, R.A. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* **1995**, *123*, 518–527, doi:10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008.
10. Vu, T.; Farish, S.; Jenkins, M.; Kelly, H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* **2002**, *20*, 1831–1836, doi:10.1016/s0264-410x(02)00041-5.
11. Jefferson, T.; Rivetti, D.; Rivetti, A.; Rudin, M.; Di Pietrantonj, C.; Demicheli, V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*, **2005**, *366*, 1165–74, doi: 10.1016/S0140-6736(05) 67339-4.
12. Chang, Y.C.; Tung, H.J.; Huang, Y.T.; Lu, C.T.; Ernawaty, E.; Wu, S.Y. Effect of Influenza Vaccination on Mortality and Risk of Hospitalization in Elderly Individuals with and without Disabilities: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Vaccines* **2020**, *8*, doi:10.3390/vaccines8010112.
13. Chang, Y.C.; Yu-Tung, H.; Chen, L.S.; Tung, H.J.; Huang, K.H.; Ernawaty, E. et al. Protective Effect of Seasonal Influenza Vaccination in Elderly Individuals with Disability in Taiwan: A Propensity Score-Matched, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Vaccines*. **2020**, *8*, doi:10.3390/vaccines8010140.
14. Demicheli, V.; Jefferson, T.; Pietrantonj, C.D.; Ferroni, E.; Thorning, S.; Thomas, R.E.; Rivetti, A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2018**, doi:10.1002/14651858.CD004876.pub4.
15. Rizzo, C.; Viboud, C.; Montomoli, E.; Simonsen, L.; Miller, M.A. Influenza-related mortality in the Italian elderly: No decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine* **2006**, *24*, 6468–6475, doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.052.
16. McElhaney, J.E.; Verschoor, C.P.; Andrew, M.K.; Haynes, L.; Kuchel, G.A.; Pawelec, G. The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence. *Immun Ageing A.* **2020**, *17*, 10, doi:10.1186/s12979-020-00181-1.

17. Goodwin, K.; Viboud, C.; Simonsen, L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* **2006**, *24*, 1159–1169, doi:10.1016/j.vaccine.2005.08.105.
18. Jackson, L.A.; Nelson, J.C.; Benson, P.; Neuzil, K.M.; Reid, R.J.; Psaty, B.M.; Heckbert, S.R.; Larson, E.B.; Weiss, N.S. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* **2006**, *35*, 345–352, doi:10.1093/ije/dyi275.
19. Gutiérrez-González, E.; Cantero-Escribano, J.M.; Redondo-Bravo, L.; San Juan-Sanz, I.; Robustillo-Rodella, A.; Cendejas-Bueno, E.; Influenza Working Group, null Effect of vaccination, comorbidities and age on mortality and severe disease associated with influenza during the season 2016–2017 in a Spanish tertiary hospital. *J Infect Public Health* **2019**, *12*, 486–491, doi:10.1016/j.jiph.2018.11.011.
20. Schanzer, D.L.; Langley, J.M.; Tam, T.W.S. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994–2000, Canada. *Vaccine* **2008**, *26*, 4697–4703, doi:10.1016/j.vaccine.2008.06.087.
21. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **1987**, *40*, 373–383.
22. World Health Organization Vaccines against influenza. WHO position paper - November 2012. *Weekly Epidemiol Rec* **2012**, *47*, 461–476. Available online: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747/en/>.
23. Voordouw, A.C.G.; Sturkenboom, M.C.J.M.; Dieleman, J.P.; Stijnen, T.; Smith, D.J.; Van der Lei, J. et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* **2004**, *292*, 2089–95, doi:10.1001/jama.292.17.2089.
24. Bellino, S.; Piovesan, C.; Bella, A.; Rizzo, C.; Pezzotti, P.; Ramigni, M. Determinants of vaccination uptake, and influenza vaccine effectiveness in preventing deaths and hospital admissions in the elderly population; Treviso, Italy, 2014/2015–2016/2017 seasons. *Hum Vaccines Immunother* **2020**, *16*, 301–12, doi:10.1080/21645515.2019.1661754.
25. Ortvist, A.; Granath, F.; Askling, J.; Hedlund, J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* **2007**, *30*, 414–22, doi:10.1183/09031936.00135306.
26. Campitelli, M.A.; Rosella, L.C.; Stukel, T.A.; Kwong, J.C. Influenza vaccination and all-cause mortality in community-dwelling elderly in Ontario, Canada, a cohort study. *Vaccine* **2010**, *29*, 240–6, doi:10.1016/j.vaccine.2010.10.049.
27. Jackson, L.A.; Jackson, M.L.; Nelson, J.C.; Neuzil, K.M.; Weiss, N.S. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* **2006**, *35*, 337–44, doi:10.1093/ije/dyi274.
28. Robert, J.; Detournay, B.; Levant, M.C.; Uhart, M.; Gourmelen, J.; Cohen, J.M. Flu vaccine coverage for recommended populations in France. *Med Mal Infect* **2019**, doi:10.1016/j.medmal.2019.12.004.
29. Santé Publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age> (accessed on Oct 30, 2019).
30. Bossuyt, N.; Damme, P.V.; Grammens, T.; Nadezhda, V.; Filipova, R.; Kaić, B. et al. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. ECDC, **2018**, doi:10.2900/721517.
31. Shah, S.M.; Carey, I.M.; Harris, T.; DeWilde, S.; Cook, D.G. The impact of dementia on influenza vaccination uptake in community and care home residents. *Age Ageing* **2012**, *41*, 64–9, doi:10.1093/ageing/afr135.
32. Landi, F.; Onder, G.; Carpenter, I.; Garms-Homolova, V.; Bernabei, R. Prevalence and predictors of influenza vaccination among frail, community-living elderly patients: an international observational study. *Vaccine* **2005**, *23*, 3896–901, doi:10.1016/j.vaccine.2005.03.008.
33. Liu E.; Dyer, S.M.; O'Donnell, L.K.; Milte, R.; Bradley, C.; Harrison, S.L.; et al. Association of cardiovascular system medications with cognitive function and dementia in older adults living in nursing homes in Australia. *J Geriatr Cardiol* **2017**, *14*, 407–15, doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.06.009.
34. Mangtani, P.; Cumberland, P.; Hodgson, C.R.; Roberts, J.A.; Cutts, F.T.; Hall, A.J. A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United Kingdom general practice research database. *J Infect Dis* **2004**, *190*, 1–10, doi:10.1086/421274.
35. Andrew, M.K.; Shinde, V.; Ye, L.; Hatchette, T.; Haguet, F.; Dos Santos, G. et al. The Importance of Frailty in the Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Hospitalization in Elderly People. *J Infect Dis* **2017**, *216*, 405–14, doi:10.1093/infdis/jix282.



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

3 CONCLUSIONS

Chaque année, la grippe est responsable d'une mortalité importante dans le monde et la population gériatrique est la plus touchée par ce fléau. La vaccination antigrippale a permis de diminuer significativement la morbi-mortalité liée à la grippe. Cependant, l'efficacité de la vaccination antigrippale en population très âgée polypathologique est plus débattue. Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective évaluant l'impact de la vaccination antigrippale sur la mortalité toutes causes d'une cohorte de patients ambulatoires âgés de 80 ans et plus, après ajustement sur les comorbidités.

Notre cohorte a été constituée à partir des données fournies par la *Mutualité Santé Agricole Franche-Comté*, le régime de protection sociale des professions agricoles. Du 1^{er} juillet 2016 au 31 juin 2017, tous les patients âgés d'au moins 80 ans et qui ont reçu une ordonnance remboursée ont été inclus. Les maladies chroniques représentées par les *Affection Longue Durée*, le score de Charlson, ainsi que le statut vital à la fin de l'étude ont été collectés. Deux groupes ont été constitués, celui de personnes qui avaient bénéficié d'une délivrance d'ordonnance pour un vaccin antigrippal (le groupe vacciné) et un autre constitué de sujets qui n'avaient pas reçu cette ordonnance (le groupe non vacciné).

Parmi les 9149 sujets inclus, l'âge médian était de 86,5 ans [83,5–90,2] et les femmes représentaient 61% de la population. La couverture vaccinale antigrippale était de 48%. 57,4% des sujets avaient au moins une ou plusieurs maladies chroniques. 58,7% des sujets étaient considérés polypathologiques (score de Charlson ≥ 5). Les sujets insuffisants respiratoires ou insuffisants rénaux étaient les mieux vaccinés (respectivement 76,3% et 60,7%). Les patients les moins vaccinés étaient ceux qui avaient une maladie de Parkinson (28,5%). Au total, 2084 (22,8%) des sujets, âgés en moyenne de 89,6 ans, sont décédés au cours de l'étude. Après appariement sur le score de propension, la mortalité était de 21% dans le groupe vacciné et de 24% dans le groupe non vacciné (OR = 0.84 [0.75-0.93], $p = 0.001$). Il n'était pas observé de perte d'efficacité vaccinale après stratification sur l'âge et les comorbidités.

Sous réserve de sa nature observationnelle, notre étude soutient le bénéfice de la vaccination antigrippale chez les personnes très âgées, quel que soit leur âge et leurs comorbidités, pour réduire la mortalité toutes causes. Nous n'objectivons pas dans ce travail de perte d'efficacité vaccinale avec l'âge et la polypathologie. L'augmentation de la couverture vaccinale est primordiale pour améliorer le pronostic de la grippe de cette population à haut risque.

Le Président du jury,



Pr. P. MANCKOUNDIA

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 11 Juin 2020
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

4 BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333–40.
3. OMS. Grippe [Internet]. WHO. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/influenza/fr/>
4. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10127):1285–300.
5. Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):265-72.
6. Santé Publique France. Grippe [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>
7. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(22):466-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/22/2017_22_1.html
8. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(28): 552-63. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/28/2019_28_1.html
9. Haut Conseil de la Santé Publique. Grippe saisonnière. Recommandation d'utilisation des antiviraux [Internet]. Paris: HCSP; 2015 mars [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=482>
10. Agence National de Sécurité du Médicament. Vaccins contre la grippe [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/Vaccins-contre-la-grippe-saisonniere/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/Vaccins-contre-la-grippe-saisonniere/(offset)/4)

11. Bossuyt N, Damme PV, Grammens T, Nadezhda V, Filipova R, Kaić B, et al. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States –Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. :54.
12. Santé Publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>
13. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.
14. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA.* 1994;272(21):1661-5.
15. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine.* 2002;20(13-14):1831-6.
16. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004876.
17. Jefferson, T.; Rivetti, D.; Rivetti, A.; Rudin, M.; Di Pietrantonj, C.; Demicheli, V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet.* 2005;366,1165–74.
18. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1322-32.
19. Valenciano M, Kissling E, Reuss A, Rizzo C, Gherasim A, Horváth JK, et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care patients in a season of co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09, B and drifted A(H3N2), I-MOVE Multicentre Case-Control Study, Europe 2014/15. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(7):pii=30139.

20. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD005050.
21. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-8.
22. Örtqvist Å, Brytting M, Leval A, Hergens M-P. Impact of repeated influenza vaccinations in persons over 65 years of age: A large population-based cohort study of severe influenza over six consecutive seasons, 2011/12-2016/17. *Vaccine*. 2018;36(37):5556-64.
23. 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.
24. Rizzo C, Viboud C, Montomoli E, Simonsen L, Miller MA. Influenza-related mortality in the Italian elderly: No decline associated with increasing vaccination coverage. *Vaccine*. 2006;24(42):6468-75.
25. Pebody RG, Warburton F, Andrews N, Sinnathamby M, Yonova I, Reynolds A, et al. Uptake and effectiveness of influenza vaccine in those aged 65 years and older in the United Kingdom, influenza seasons 2010/11 to 2016/17. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2018;23(39).
26. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):942-51.
27. Andrew MK, Shinde V, Ye L, Hatchette T, Haguet F, Dos Santos G, et al. The Importance of Frailty in the Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Hospitalization in Elderly People. *J Infect Dis*. 2017;216(4):405-14.
28. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69.
29. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil KM, Reid RJ, Psaty BM, et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):345-52.
30. Gutiérrez-González E, Cantero-Escribano JM, Redondo-Bravo L, San Juan-Sanz I, Robustillo-Rodela A, Cendejas-Bueno E, et al. Effect of vaccination, comorbidities

and age on mortality and severe disease associated with influenza during the season 2016-2017 in a Spanish tertiary hospital. J Infect Public Health. 2019;12(4):486-91.

31. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994-2000, Canada. Vaccine. 2008;26(36):4697-703.
32. World Population Prospects - Population Division - United Nations [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://population.un.org/wpp/Graphs/Probabilistic/POP/65plus/900>

5 ANNEXES

ANNEXE 1 - Liste des Affections Longue Durée actualisée (Décret n°2011-77 du 19 janvier 2011)

- ALD 1. Accident vasculaire cérébral invalidant ;
- ALD 2. Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques ;
- ALD 3. Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques ;
- ALD 4. Bilharziose compliquée ;
- ALD 5. Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves ;
- ALD 6. Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses ;
- ALD 7. Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- ALD 8. Diabète de type 1 et diabète de type 2 ;
- ALD 9. Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
- ALD 10. Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères ;
- ALD 11. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves ;
- ALD 12. Hypertension artérielle, retirée de la liste en 2011 (décret n°2011-726 du 24 juin 2011).
- ALD 13. Maladie coronaire ;
- ALD 14. Insuffisance respiratoire chronique grave ;
- ALD 15. Maladie d'Alzheimer et autres démences ;
- ALD 16. Maladie de Parkinson ;
- ALD 17. Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ;
- ALD 18. Mucoviscidose ;
- ALD 19. Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ;

- ALD 20. Paraplégie ;
- ALD 21. Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique ;
- ALD 22. Polyarthrite rhumatoïde évolutive ;
- ALD 23. Affections psychiatriques de longue durée ;
- ALD 24. Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives ;
- ALD 25. Sclérose en plaques ;
- ALD 26. Scoliose idiopathique structurale évolutive ;
- ALD 27. Spondylarthrite grave ;
- ALD 28. Suites de transplantation d'organe ;
- ALD 29. Tuberculose active, lèpre ;
- ALD 30. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.
- ALD 31. Affections répondant aux critères suivants : le malade est atteint soit d'une forme grave d'une maladie soit d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave et nécessitant un traitement d'une durée prévisible supérieure à six mois et particulièrement coûteux.
- ALD 32. Plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant nécessitant un traitement d'une durée prévisible supérieure à six mois et particulièrement coûteux.

TITRE DE LA THESE : IMPACT DE LA VACCINATION ANTIGRIPPALE SUR LA MORTALITE CHEZ LES PERSONNES DE 80 ANS ET PLUS : ETUDE D'UNE COHORTE DE 9149 SUJETS AMBULATOIRES AVEC ANALYSE PAR SCORE DE PROPENSION

AUTEUR : PAULINE WALZER

RESUME :

Introduction : La grippe demeure une cause majeure de décès chez les sujets âgés. La vaccination antigrippale a réduit la morbidité et la mortalité. Cependant, l'efficacité vaccinale semble diminuer avec l'avancée en âge. Cette étude a évalué l'impact de la vaccination antigrippale sur la mortalité toutes causes confondues chez des sujets ambulatoires très âgés.

Méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte prospective du 01/07/2016 au 31/06/2017, à partir des données de la *Mutualité de Santé Agricole de Franche-Comté*. Tous les sujets d'au moins 80 ans ont été inclus. Les sujets vaccinés contre la grippe ont été comparés à ceux non vaccinés concernant les maladies chroniques, le score de Charlson et le décès.

Résultats : Parmi les 9149 patients inclus (âge moyen 86 ans), 4380 (48%) étaient vaccinés. 5253 (57%) avaient au moins une maladie chronique et 5366 (59%) étaient polyopathologiques (Score de Charlson ≥ 5). Les patients les plus vaccinés étaient ceux souffrant d'insuffisance respiratoire chronique (76%) et les moins vaccinés étaient ceux atteints de la maladie de Parkinson (28,5%). 2084 patients (23%) sont décédés au cours de l'étude. Après appariement sur le score de propension, la mortalité a été évaluée à 21% dans le groupe vacciné et à 24% dans le groupe non vacciné (OR=0,84 [0,75-0,93], $p=0,001$).

Conclusion : La moitié de la population étudiée a été vaccinée contre la grippe. Après ajustement sur les comorbidités, la vaccination antigrippale a été associée à une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues, quels que soient l'âge et le nombre de comorbidités. Il est urgent d'améliorer la couverture vaccinale de cette population âgée fragile.

MOTS-CLES : comorbidités, grippe, mortalité, multi-morbidité, sujet âgé, vaccins antigrippaux