

Vaccination contre la grippe saisonnière


Professeur Daniel Floret

Université Claude Bernard Lyon1

Historique

- Epidémies et pandémies probablement grippales rapportées depuis le XVI^e siècle
- Grippe attribuée initialement à *Haemophilus influenzae*, notamment pandémie de 1918
- Découverte du virus influenza A en 1933 (*Smith W, Lancet 1933*)
- Premier vaccin 1937 (*Stokes J, J Clin Invest 1937*)

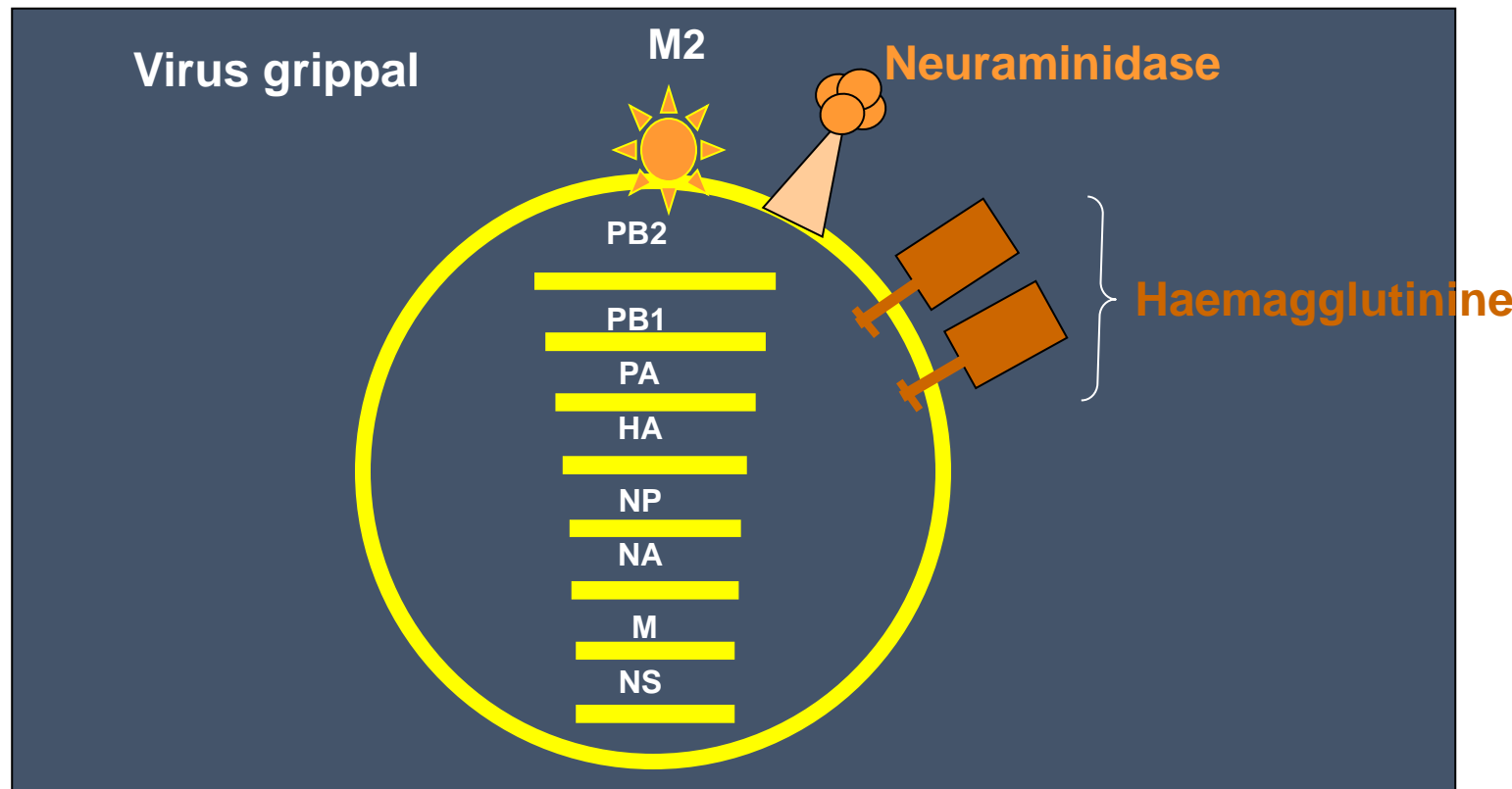
Originalités

- Chaque année (ou presque) circule un virus différent
- Les vaccins existants (contrairement à la maladie) confèrent une immunité de durée limitée
 - Nécessité pour l'industrie de préparer en quelques mois un nouveau vaccin chaque année 
 - Nécessité pour l'individu qui souhaite être protégé de se faire vacciner chaque année

Virus Grippal

Myxovirus Influenzae: famille des Orthomyxoviridae avec 3 types immunologiques: A, B et C

Génome **fragmenté** (8 segments) permettant les échanges de gènes: **réassortiments génétiques**



Déterminants Antigéniques du Virus Grippal

- 2 déterminants antigéniques majeurs, portés par les glycoprotéines insérées dans l'enveloppe
 - haemagglutinine (HA), ⇒ récepteur de la cellule hôte
 - attachement et internalisation
 - H₁, H₂, H₃ ... (16 sous-types)
 - cible des Ac neutralisants
 - neuraminidase (NA)
 - bourgeonnement et détachement du virus
 - N₁, N₂ ... (9 sous types)
- Caractérisés par leur variabilité (drift, shift)

Variabilité des virus grippaux

- Le « drift antigénique »(glissement): les virus grippaux ont la capacité de modifier les propriétés antigéniques des 2 antigènes de surface (HA et NA) par les mutations successives des gènes RNA => **nouveaux variants** (clades). Lorsque la prévalence des AC contre le variant dominant augmente, sa circulation diminue et **un nouveau variant émerge** => cycle des épidémies

Variabilité des virus grippaux

- Le « shift antigénique »(saut): apparition d'un virus comportant une HA ou une combinaison HA - NA qui n'a pas circulé depuis de nombreuses années: **pandémies**
- Réassortiments génétiques: échanges de matériel génétique entre différentes souches notamment animales et humaines: **nouveau virus et risque majeur de pandémie**

Adaptation annuelle des vaccins grippaux saisonniers

- L'OMS détermine 2 fois/an, en fonction des souches ayant circulé à la saison précédente, les souches de virus grippal qui doivent figurer dans les vaccins:
 - De l'hémisphère nord (en février)
 - De l'hémisphère sud (août)
 - Ces vaccins sont parfois identiques
- Jusqu'à présent les vaccins grippaux contenaient 3 souches:
 - 2 souches A (H1N1 et H3N2)
 - 1 souche B
- Depuis 2015, vaccins quadrivalents (2 souches B) et vaccins trivalents

Recommandations pour 2022- 2023 (hémisphère nord)

- **Vaccins quadrivalents cultivés sur œuf ou vivants atténués**
 - A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus; **inchangé**
 - A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus; **nouvelle souche**
 - B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus; **nouvelle souche**
 - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus. **Inchangée**
- **Vaccins quadrivalents cultivés sur milieu cellulaire ou recombinants**
 - A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus; **inchangé**
 - A/Darwin/6/2021 (H3N2)-like virus; **nouvelle souche**
 - B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus; **nouvelle souche**
 - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus; **inchangée**
- **Vaccins trivalents:** B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus

Vaccins grippaux saisonniers avec AMM selon disponibilité pour la saison 2022- 23 en France

- Vaccins inactivés Tétravalents: tous ont une AMM à partir de 6 mois
 - Virion fragmenté :Vaxigrip Tetra
 - Vaccin inactivé à antigène de surface: Influvac Tetra
 - Virion fragmenté: Fluarix Tetra
- Vaccin Efluelda
- Vaccin Flucelvax *non disponible en 2022*
 - Produit sur milieu cellulaire: on s'affranchit de l'oeuf
 - Potentiellement plus stable en culture (mutation). Pourrait être plus efficace
 - Pas de protéine de l'oeuf ni aminoside. Utilisable chez les personnes allergiques à l'oeuf
 - AMM actuelle à partir de 2 ans
- Vaccin Fluenz Tetra: Vaccin vivant atténué réservé aux enfants 2- 18 ans *non disponible en 2022*
- *Tous ces vaccins sont sans adjuvants*
- Vaccin FLUAD tetra avec adjuvant MF59 non disponible en 2022

Les vaccins grippaux tétravalents

- Comportent 2 souches B *Victoria et Yagamata*
- Recommandation OMS depuis 2013-14: WHO. Influenza (Seasonal). Fact sheet N°211, march 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- Justification scientifique:
 - Mismatches fréquents
 - La distance génétique et antigénique entre ces deux lignées augmente au cours du temps, ce qui rend de plus en plus incertaine la possibilité d'une immunité croisée (non observé en 2017- 2018: EV estimée à 54% contre B Yamagata non présent dans le vaccin)
- Le vaccin quadrivalent procure une protection additionnelle/ trivalent si:
 - Il existe un mismatch Victoria/ Yagamata entre le vaccin et les virus circulants
 - Il existe une circulation significative du virus B
 - Ce qui est plutôt rare
- Mais les vaccins trivalents vont disparaître...

Les difficultés d'évaluation des vaccins grippaux

- De quoi parle-t-on?
 - Efficacy: études randomisées rares
 - Effectiveness: études populationnelles
 - Vis-à-vis des syndromes grippaux: sous estiment l'efficacité des vaccins
 - Vis-à-vis des gripes confirmées au laboratoire avec des techniques qui ont évolué: sérologie (majore l'efficacité), culture, RT-PCR
- Variation des épidémies (intensité, cibles) en fonction des souches circulantes
- Glissements antigéniques et « mismatches »
- L'image globale est celle d'un vaccin d'efficacité modérée

Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review)

Inactivated parenteral influenza vaccine compared to placebo or 'do nothing' for preventing influenza in healthy adults

Patient or population: healthy adults

Setting: community-based studies in North America, South America, and Europe (1969 to 2009)

Intervention: inactivated parenteral influenza vaccine

Comparison: placebo or 'do nothing'

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	n of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or 'do nothing'	Risk with inactivated parenteral influenza vaccine				
Influenza assessed by laboratory confirmation Timing of assessment: most studies tested vaccines over a single influenza season	Study population ¹		RR 0.41 (0.36 to 0.47)	71,221 (25 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²³	EV 59% (53- 64%)
	23 per 1000	9 per 1000 (8 to 11)				
Influenza-like illness assessed by subjective report Timing of assessment: most studies tested vaccines over a single influenza season	Low ¹		RR 0.84 (0.75 to 0.95)	25,795 (16 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²⁴	EV 16% (5- 25%)
	40 per 1000	34 per 1000 (30 to 38)				
	Moderate					
	215 per 1000	181 per 1000 (161 to 205)				
High						
	910 per 1000	764 per 1000 (683 to 864)				

Pas de données ou effets non significatifs pour: prévention des hospitalisations, prévention de l'absence au travail, El fièvre, nausées, vomissements

Vaccination contre la grippe des personnes âgées

- Le phénomène d'immunosénescence: baisse de production des progéniteurs des lymphocytes B et T (atrophie thymique) la baisse des capacités réplcatives et fonctionnelles de ces cellules B et T => Diminution de production d'immunoglobulines spécifiques.
- La vaccination des personnes âgées a été mise en place aux USA en 1960, sans qu'il existe de justification scientifique
- Tentatives de justification a posteriori sur
 - Méta analyses
 - Études de cohorte

Efficacité vaccinale chez les personnes âgées:

- La vaccination des personnes âgées a été introduite sans études permettant d'évaluer son efficacité
- Des études de cohorte biaisées ont abouti à des résultats absurdes: réduction de l'ordre de 50% de la mortalité toutes causes confondues (alors que la grippe n'est responsable que de 5 à 10%% de la mortalité globale)
- Les méta analyses ont fourni des résultats divergents mais plutôt défavorables:
 - Cochrane 2010 (Jefferson T, & al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010): « *The available evidence is of poor quality and provides no guidance regarding the safety, efficacy or effectiveness of influenza vaccines for people aged 65 years or older.* »
 - Méta analyse Osterholm MT, & al. *Lancet Infect Dis* 2012: grippe confirmée par culture ou PCR. Aucune étude pour vaccins inactivés. Globalement efficacité démontrée pour 8/ 12 saisons (59%). *Absence de données suffisantes concernant la classe d'âge de 65 ans et plus, rendant impossible toute conclusion sur l'efficacité vaccinale*
 - Méta analyse réarrangée (Walter EP, & al. *Vaccine* 2013): *efficacité vaccinale entre 30 et 60%* selon les critères

Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review)

Influenza vaccine compared to placebo for preventing influenza in the elderly

Patient or population: people aged over 65 years

Setting: community and residential care institutions in the USA and Europe during influenza seasons between 1965 and 2000

Intervention: influenza vaccine

Comparison: placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with influenza vaccine				
Influenza assessed with: laboratory confirmation Follow-up was conducted over an influenza season.	Study population ¹		RR 0.42 (0.27 to 0.66)	2217 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	EV: 58% (34-73%)
	57 per 1000	24 per 1000 (15 to 38)				
Influenza-like illness assessed with: subjective report Follow-up was conducted over an influenza season.	Study population ¹		RR 0.59 (0.47 to 0.73)	6894 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	EV 41% (27- 53%)
	59 per 1000	35 per 1000 (28 to 43)				

Pas de conclusions pour prévention de l'hospitalisation, des pneumonies.

Non significatif pour prévention des décès toutes causes confondues.

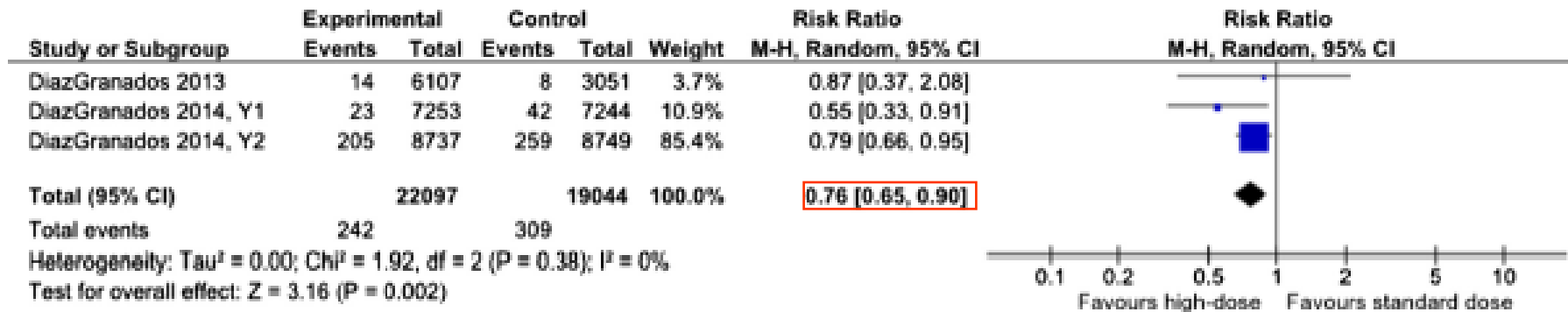
Pas de données significatives pour EI (fièvre et nausées)

Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis

Krista Wilkinson ^{a,b,*}, Yichun Wei ^b, Andrea Sz wajcer ^c, Rasheda Rabbani ^{a,d}, Ryan Zarychanski
Ahmed M. Abou-Setta ^{a,d}, Salaheddin M. Mahmud ^{a,d}

Vaccine 35 (2017) 2775–2780

Vaccin grippe contenant 60µg de chaque antigène
Comparé au vaccin classique dosé à 15µg
Personnes âgées ≥ 65 ans
Prévention de la grippe confirmée au laboratoire



Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012–2013 and 2013–2014

David K. Shay,¹ Yoganand Chillarige,² Jeffrey Kelman,³ Richard A. Forshee,⁴ Ivo M. Foppa,^{1,5} Michael Wernecke,² Yun Lu,⁴ Jill M. Ferdinands,¹ Arjun Iyengar,² Alicia M. Fry,¹ Chris Worrall,³ and Hector S. Izurieta^{4,6}

Vaccin grippal inactivé contenant 60µg d'antigène/ souche (versus 15µg)
Année 2012- 2013 (Virus dominant A(H3N2):

1 039 645 haute dose versus 1 683 264 dose normale
différentiel d'efficacité (haute dose): 36,4% (9; 56%)

Année 2013- 2014 (Virus dominant A(H1N1):

1 508 376 haute dose versus 1877 347 dose normale
différentiel d'efficacité (haute dose) 2,5% (-47; +35%)

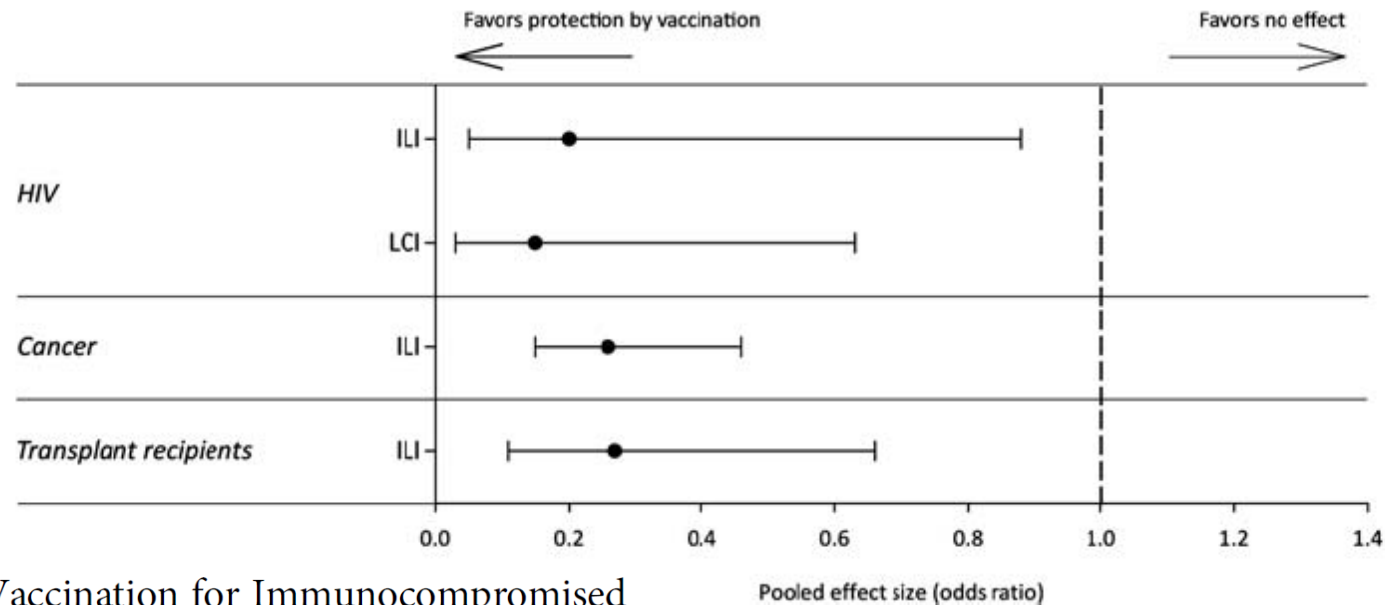
Sur les 2 années: différentiel d'efficacité (haute dose): 24% (0,6- 42%)

Le vaccin fortement dosé est plus efficace pour la prévention des décès chez les personnes > 65 ans lorsque le virus A(H3N2) est prédominant

AMM en Europe proche

Adultes porteurs de maladies chroniques

Globalement, efficacité considérée comme similaire aux adultes de même âge sans pathologie sous-jacente



Influenza Vaccination for Immunocompromised Patients: Systematic Review and Meta-analysis by Etiology

Durée de protection

- Après maladie naturelle, les anticorps anti HA persistent pendant **des décades** (lors de la réapparition en 1987-1988 du H₁N₁, les sujets nés avant 1950 n'ont pas été affectés)
- Après vaccination, pic d'anticorps entre 4 et 6 semaines, puis disparition progressive (50% en 6 mois)
- Le sujet âgé répond moins bien, plus tardivement avec un retour plus rapide aux taux de base

Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis



Jessica J. Bartoszko^a, Isabella F. McNamara^a, Oguz A.Z. Aras^b, Danielle A. Hylton^a, Yuan B. Zhang^a, Danya Malhotra^c, Sarah L. Hyett^a, Rita E. Morassut^a, Paulina Rudziak^d, Mark Loeb^{a,e,f,*}

Vaccine 36 (2018) 3434–3444

Cette méta analyse (5 essais cliniques randomisés et 28 études observationnelles ne montrent pas de différences d'efficacité entre les personnes vaccinées lors de 2 saisons consécutives et celles vaccinées uniquement lors de la dernière saison.

Mais le niveau de preuve est faible et ne permet pas d'exclure un effet.

Mais plusieurs études suggèrent que la répétition annuelle des doses de vaccin pourrait avoir un impact négatif sur la réponse immune (Leung TKY, & al Vaccine 2017; 35: 2558-68) ou l'efficacité (Castilla J, & al. Eurosurveillance 2017;22(7):pii=30465; Ohmit SE, & al. CID 2016; 58: 319)

Tolérance

- Effets secondaires fréquents
 - Réactions locales (douleurs, érythème, induration): jusqu'à 65% des cas.
Durée: 24-48h
 - Réactions générales (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées): < 15%. Plus fréquente chez le jeune enfant et à la 1^o dose soit à la 1^o exposition à un antigène. Chez le jeune enfant, les réactions générales sont favorisées par les fortes doses et les vaccins à virus entiers

Tolérance

- Effets secondaires rares: Syndrome de Guillain Barré:
 - Campagne de vaccination de 1976 aux USA (virus du porc): 1cas de GBS/100 000 vaccinés (*Schonberger LB, Am J Epidemiol 1979*)
 - excès de cas **1/ 1 million de vaccinés** (*Lasky T et al. N Engl J Med 1998*):
 - Incidence spontanée: 2,8 / 100 000
 - **SGB après grippe: 4 à 7/ 100 000** (*Sivadon-Tardy V & al. CID 2009*)

Modalités de la vaccination (vaccins disponibles)

- Vaccin Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra et Fluarix Tetra:
0,5ml IM
 - 6 mois à 8 ans:
 - primo vaccination 2 doses à 1 mois d'intervalle
 - Revaccination 1 dose
 - A partir de 9 ans: 1 dose
- Vaccin EFLUELDA: à partir de 60 ans: 1 dose

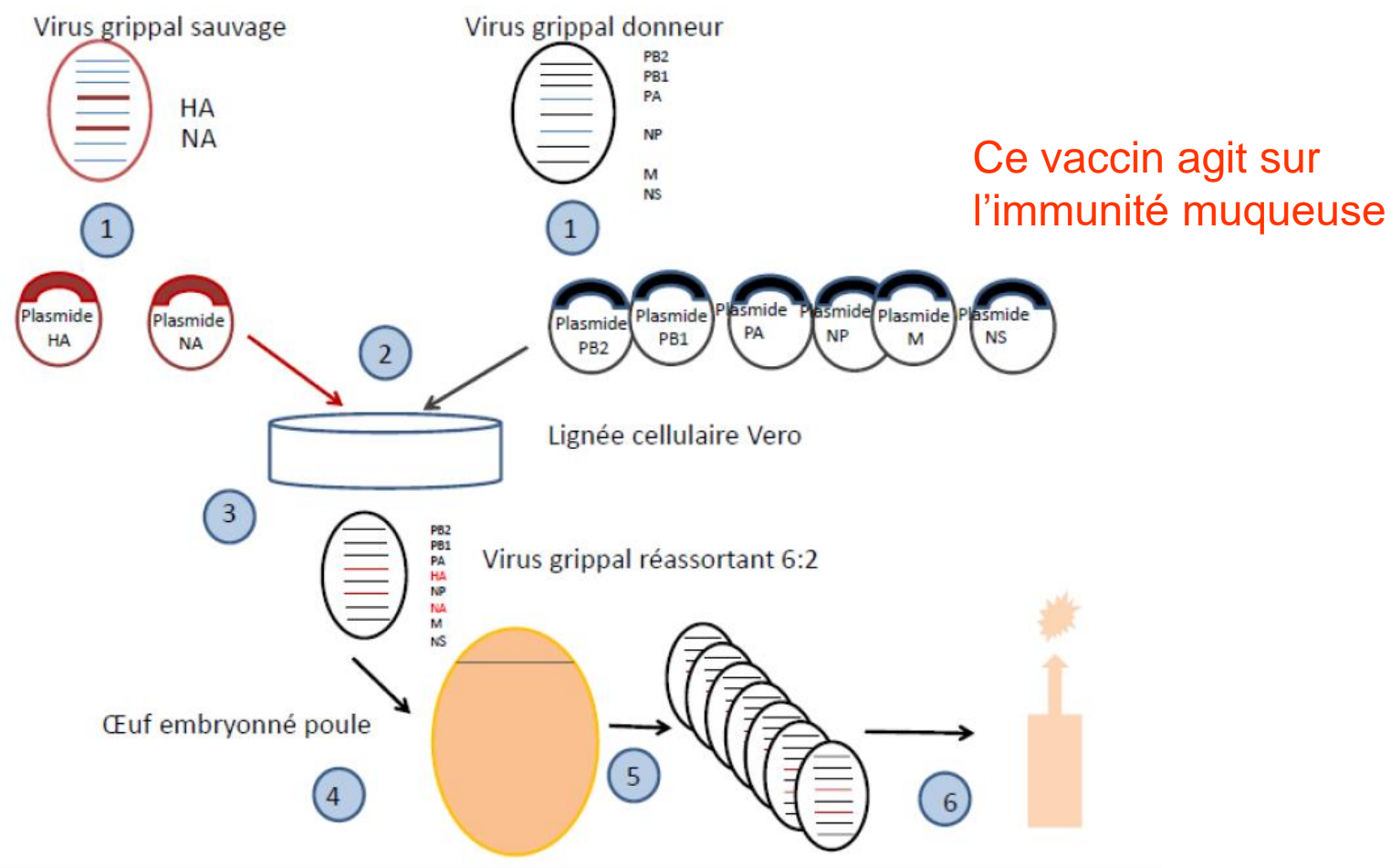
Tolérance du vaccin grippe inactivé chez l'enfant

- Tolérance: généralement considérée comme bonne: la fièvre modérée observée dans 4,6 à 11,5% des cas (Neuzil K, PIDJ 2001; 20: 733-40)
- Suivi de pharmacovigilance (USA): effets secondaires les plus fréquents chez les enfants < 2 ans:
 - Fièvre
 - Éruptions urticariennes
 - Convulsions
 - Réactions au point d'injection
 - *McMahon A, Pediatrics 2005; 115: 453-60*

Tolérance du vaccin grippe inactivé chez l'enfant

- Allergie à l'œuf: manifestations anaphylactiques exceptionnelles, pas de risque si quantité de protéine de l'œuf < 1,2µg/ml (*James J, J Pediatr 1998; 133: 624-8*)
- Tolérance de 2 doses nourrisson 6-23 mois: étude cas- témoin (3697 nourrissons): effets secondaires rares (*Goodman M, Pediatrics 2006; 117: e821-6*)
- Tolérance chez les asthmatiques: pas de risque d'exacerbation (*American Lung Association Clinical Research Centers, N Engl J Med 2001; 345: 1529-36*)
- La répétition des doses chez les enfants à risque ne semble pas induire d'effets adverses (*ECDC 2007*)

Le vaccin vivant nasal atténué



HCSP: Place du Vaccin vivant atténué Fluenz dans la stratégie vaccinale contre la Grippe saisonnière. Rapport du groupe de travail. 20 octobre 2011. www.hcsp.fr

Efficacité comparée des vaccins vivant et inactivé

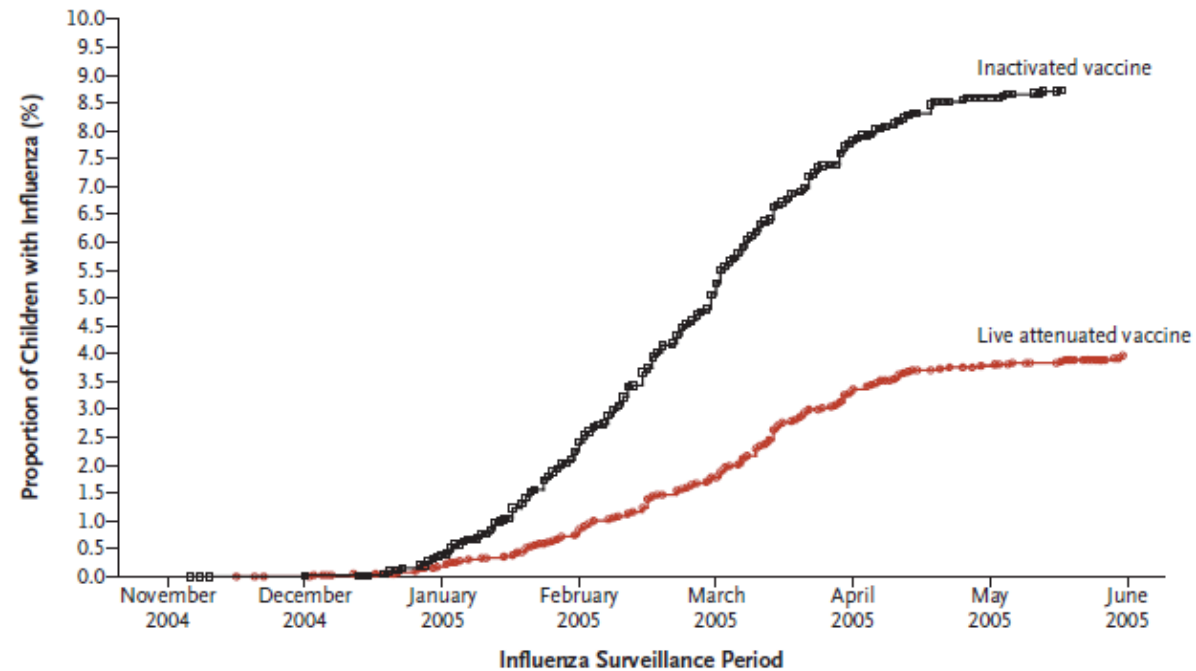


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Time to the First Culture-Confirmed Report of Influenza in the Two Vaccine Groups.

Culture-confirmed influenza was caused by any wild-type influenza strain (regardless of antigenic match or mismatch to vaccine) in children who received a study vaccine according to the study protocol ($P < 0.001$ by the log-rank test). Of 3936 children given inactivated vaccine, 338 had influenza, and of 3916 children given live attenuated vaccine, 153 had influenza. Each square denotes one infected child in the inactivated-vaccine group, and each circle one infected child in the live-attenuated-vaccine group.

Belshe RB & al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. N Engl J Med 2007; 356: 685-96

Sécurité d'emploi

- L'utilisation de Fluenz® n'est pas indiquée chez les enfants âgés de moins de 24 mois en raison d'une augmentation :
 - du nombre d'hospitalisation dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose de Fluenz® dans la tranche d'âge 6-11 mois ;
 - de la fréquence des épisodes de respiration sifflante dans les 42 jours suivant l'administration de la dernière dose de Fluenz® dans la tranche d'âge 6-23 mois.
- Les effets indésirables observés se limitent généralement à des symptômes grippaux tels que rhinorrhée/congestion nasale, céphalées, myalgies pouvant survenir dans les dix jours suivant l'injection et persister durant un ou deux jours.
- Les effets indésirables étaient moins nombreux lors de la deuxième dose que lors de la première dose en cas de primo-vaccination ou de vaccinations annuelles.
- Il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable grave dans cette tranche d'âge. Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté.

- Le Vaccin Fluenz n'a pratiquement pas été utilisé en France (agrément collectivités)
- Le vaccin quadrivalent Fluenz Tetra qui l'a remplacé en 2015 a obtenu un ASMR V auprès de la CT de la HAS (pas d'amélioration du service médical rendu) et **de ce fait a pas été commercialisé et disponible en quantité limitée** (6 000 doses en 2016- 2017)

Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)

Influenza vaccine compared to placebo or do nothing for preventing influenza in children

Patient or population: healthy, community-dwelling children younger than 16 years of age

Setting: influenza seasons in the USA, Western Europe, Russia, and Bangladesh

Intervention: live attenuated influenza vaccine

Comparison: placebo or do nothing

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or do nothing	Risk with influenza vaccine				
Influenza assessed by laboratory confirmation Follow-up over 1 or 2 influenza seasons	Low		RR 0.22 (0.11 to 0.41)	7718 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²³	EV 78% (59- 89%)
	130 per 1000 ¹	29 per 1000 (14 to 53)				
	Moderate					
	180 per 1000	40 per 1000 (20 to 74)				
Influenza-like illness assessed by subjective report Follow-up over a single influenza season	Low		RR 0.69 (0.60 to 0.80)	124,606 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ⁴⁵	EV 31% (20- 40%)
	121 per 1000 ¹	83 per 1000 (73 to 97)				
	Moderate					
	172 per 1000	119 per 1000 (103 to 138)				
	High					
	341 per 1000	235 per 1000 (205 to 273)				

Pas de données ou non données non significatives pour:

- prévention otite
- prévention absence scolaire
- prévention absence des parents au travail
- prévention hospitalisation
- El fièvre

Vaccines for preventing influenza in healthy children (Review)

Vaccins inactivés: enfants de 2 à 16 ans

Efficacité vaccinale prévention de la grippe: 64% (52- 72%)

Vacciner 5 enfants pour prévenir une grippe

Efficacité vaccinale pour prévention ILI: 28% (21- 35%)

Vacciner 12 enfants pour éviter un ILI

Pas de données ou résultats non significatifs pour:

- Prévention de l'otite
- Prévention de l'absentéisme scolaire
- Prévention de l'absentéisme des parents au travail
- EI: fièvre et nausées

Vaccins inactivés: enfants < 2 ans

Très peu d'études: pas de conclusions possibles

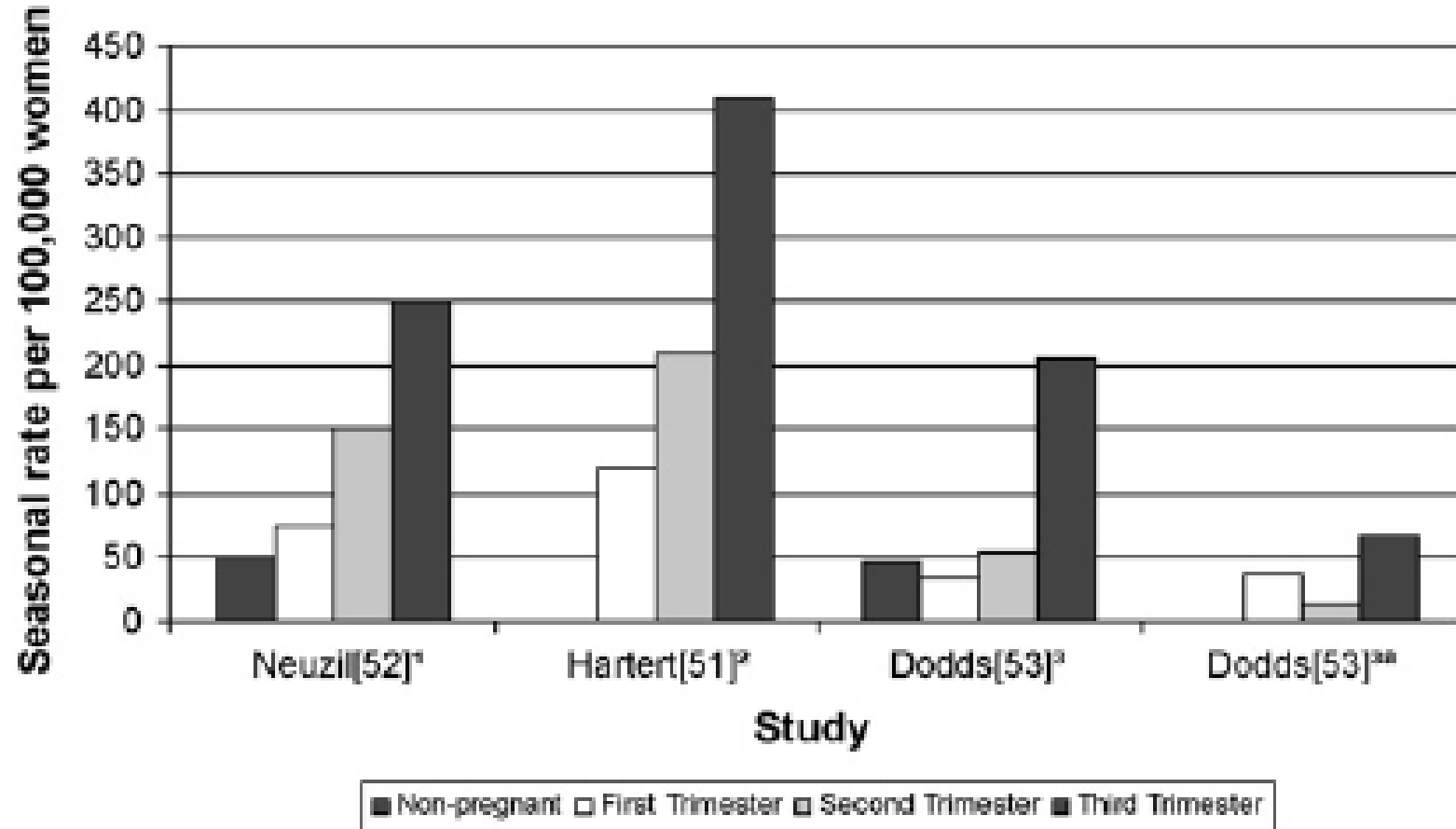
Recommandations vaccinales

- Variables selon les pays:
 - Pour la plupart stratégie consistant à éviter les formes graves et les décès en vaccinant les personnes à risque de formes graves
 - Quelques pays (USA) ont une stratégie de vaccination universelle
 - Quelques pays (Royaume Uni essentiellement) développent une stratégie de vaccination des enfants pour la protection indirecte des adultes âgés qui répondent mal aux vaccins
- En France (<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>)
 - Femmes enceintes
 - Personnes âgées de 65 ans et plus
 - Personnes âgées de 6 mois et plus porteuses de comorbidités
 - La vaccination des enfants à partir de l'âge de 2 ans devrait être introduite au calendrier vaccinal 2023

Recommandations vaccinales françaises

- Comorbidités:
 - Respiratoires: insuffisance respiratoire, BPCO, asthme grave, maladies neuromusculaires, mucoviscidose...
 - Cardiaques: cardiopathies congénitales, insuffisance cardiaque grave, maladies des coronaires, valvulopathies, troubles du rythme...
 - Neurologiques: atteintes des muscles respiratoires, AVC...
 - Rénales: néphropathies graves, syndrome néphrotique
 - Hépatiques: insuffisance hépatique avec ou sans cirrhose
 - Drépanocytose
 - Diabète 1 et 1
 - Déficit immunitaire congénital ou acquis
 - Personnes obèses (IMC ≥ 40 kg/m²)
- Cadre professionnel :
 - personnel de santé et personnel en contact avec sujets à risque
 - Personnel de l'industrie des voyages
 - **Personnes exposées aux virus porcins et aviaires**
- Personnes séjournant dans les établissements médico sociaux
- Entourage familial des nourrissons < 6 mois à risque (prématurés) et des personnes immunodéprimées

Taux d'hospitalisation chez les femmes enceintes liées à la grippe



D'après Skowronski DM & al. Vaccine 2009.03.79

Profil de sécurité chez la femme enceinte

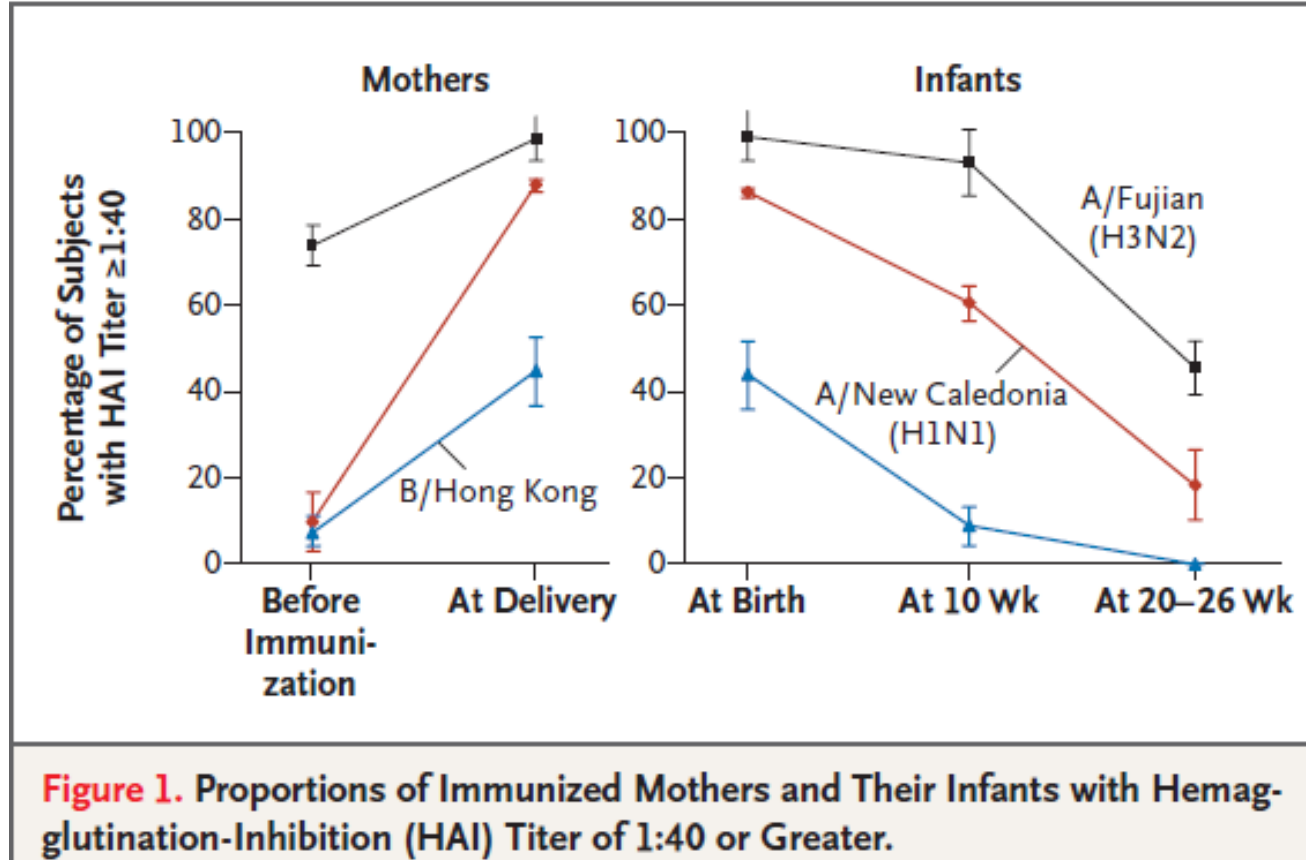
- Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse (AMM).
- Pas de signal lié à la vaccination grippale des femmes enceintes (mais pas d'essai randomisé en dehors de l'étude de Zaman)
- Données plus limitées concernant le 1^o trimestre

Tamma PD, & al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J of Obstetrics & Gynecol 2009: 547-52

Munoz FM, & al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 98-106

Vacciner les femmes enceintes?

Les anticorps vaccinaux de la mère sont bien transmis à l'enfant



Sérums provenant de 311 mères vaccinées au 3^e trimestre et de 292 nourrissons
Steinhoff MC & al. Influenza immunization in pregnancy- Antibody responses in mothers and infants.
N Engl J Med 2010; 362: 1644- 6

Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review)

Effacité de la vaccination des femmes enceintes

Prévention de le grippe A(H1N1)pdm chez la mère: 50% (14- 71%)

Vacciner 55 femmes pour éviter une grippe

Prévention de la grippe chez l'enfant 0- 24 semaines: 49% (12- 70%)

Vacciner 56 femmes pour éviter 1 grippe chez l'enfant

Pas de données (RCT) pour la prévention de la grippe saisonnière ???

Prévention des ILI chez la mère (études observationnelles): 24% (11- 36%)

Prévention de la grippe chez l'enfant (études observationnelles): 41% (6- 63%)

Pas d'effet significatif sur avortement ou mort foetale

Protection du nourrisson par la vaccination de la mère pendant la grossesse

Zaman K et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555-64

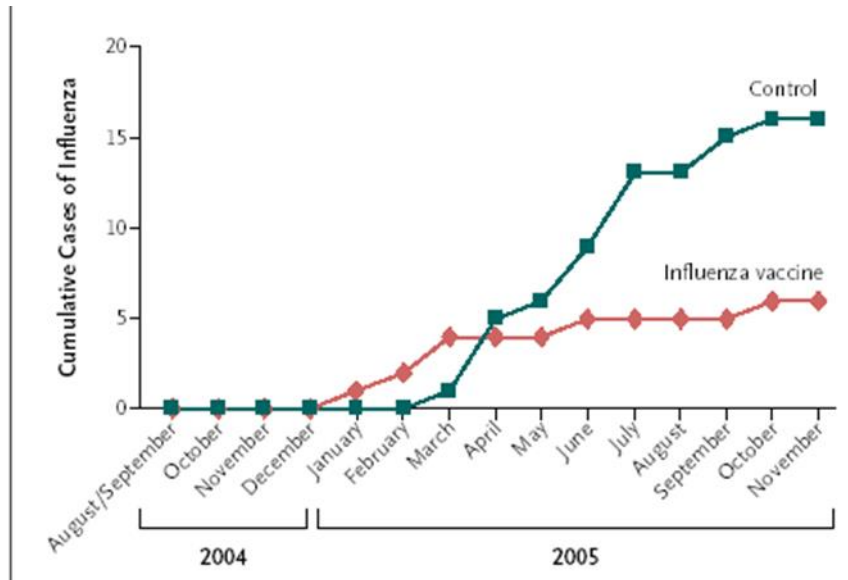


Figure 2. Cumulative Cases of Laboratory-Proven Influenza in Infants Whose Mothers Received Influenza Vaccine, as Compared with Control Subjects.

Testing for influenza antigen was performed from December 2004 to November 2005.

316 couples mère enfant, suivi 24 semaines

EV grippe confirmée: 62,8% (5-85,4)

EV infections respiratoires fébriles:

28,9% (6,9- 45,7)

EV consultations médicales:

42% (18,2- 58,8)

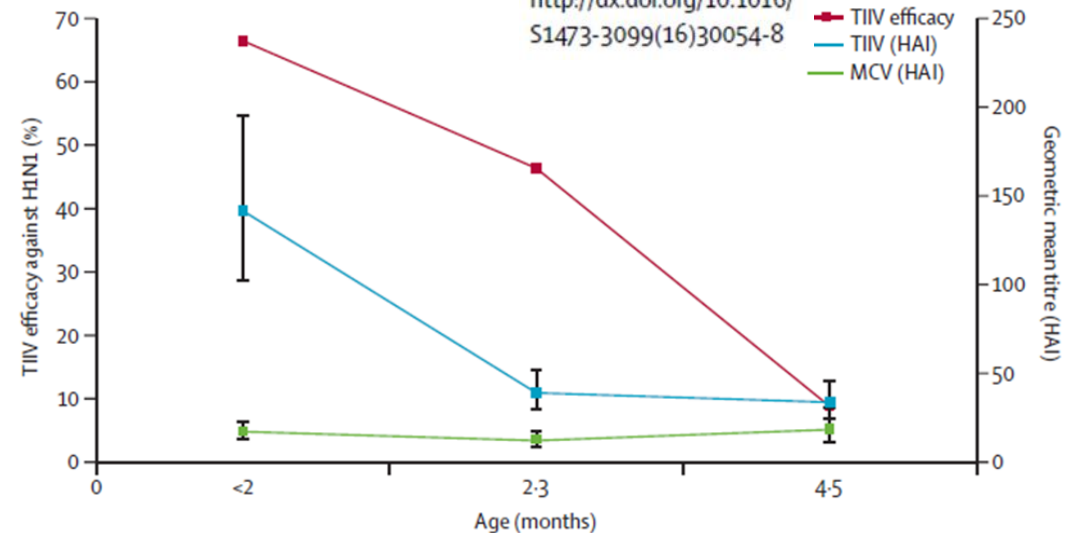
• *Tapia MD, & al.*

Lancet Infect Dis 2016

Published Online

May 31, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30054-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30054-8)



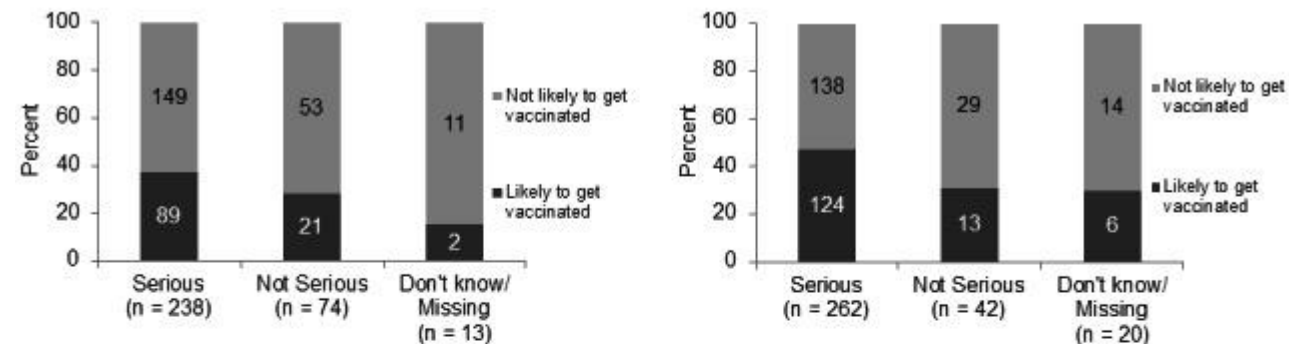
4193 femmes qui reçoivent soit un vaccin TIV, soit un vaccin MCV4 EV (grippe confirmée) sur 6 mois 33,1% (3,7- 53,9%) (ITT)

37,6% (7,6- 57,8) (per protocol)

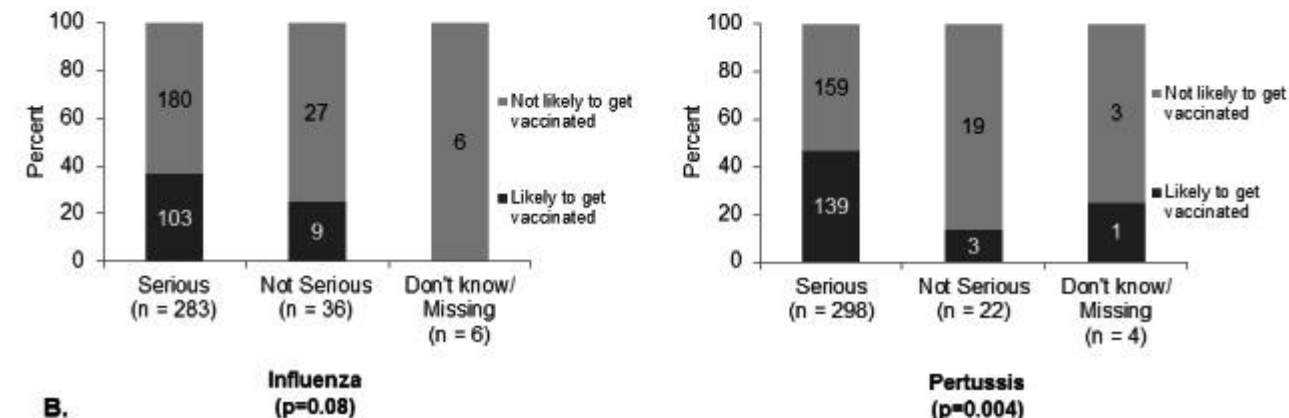
Sur 4 mois: EV 67,9% (35,7- 85,3) ITT

70,2% (35,7- 87,6) per protocol

Perception de la gravité de la grippe et de la coqueluche pendant la grossesse et intention de se faire vacciner



Perception de la gravité de la grippe et de la coqueluche dans les 6 premiers mois et intention de se faire vacciner



Un pourcentage significatif de femmes restent réticentes à se faire vacciner pendant la grossesse en dépit de la connaissance des risques liés à la maladie pour leur enfant et pour elles mêmes

Vaccination des professionnels de santé

- Risque de grippe chez les PS:
 - Taux d'attaque: 13- 23%
 - Risque plus lié au contact familial avec des enfants qu'aux contacts professionnels (*Williams CJ, & al. BMC Infect Dis. 2010*)
 - Revue littérature: 29 études (58 285 personnes): **sur-risque significatif d'infection documentée chez soignants** (*Kuster SP, & al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6:e26239*).

Risque de grippe nosocomiale liée aux soignants

- Proportion de grippes nosocomiales chez patients hospitalisés pour grippe A(H1N1):
 - Adultes: 4,3% (*Khandaker G, & al. J Hosp Infect 2012;82:94-100*)
 - Enfants: 9,3% (*Macesic N, & al. Med J Aust. 2013;198:370-2*)
- 28 études publiées (*Voirin N, & al. J Hosp Infect 2009;7:1-14*)
- Mortalité des grippes nosocomiales: médiane 16%, jusqu'à 60% ID et réa (*Salgado CD, & al. Lancet Infect Dis. 2002;2:145-55*)
- Soignants incriminés comme à l'origine de la contamination des patients ou des collègues
- Etude InVS 2001- 2010: 129 épisodes, près de 50% touchent les soignants souvent à l'origine (*Bonmarin I, & al. BEH 2011;35-36:379-81*)

Intérêt de vacciner les soignants pour protéger les patients (1)

- Cochrane 2013 (*Thomas RE, & al Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD005187*). Risque grippe personnes > 60 ans en institution selon que personnel vacciné ou non.
 - 3 études retenues (/2000). Nombreux biais.
 - Absence d'impact de la vaccination du personnel sur le nombre de grippe confirmée, d'IRA basse, d'hospitalisation et décès pour maladies respiratoires chez les résidents
 - Exclusion du critère mortalité toute cause confondue qui était l'objectif principal des études
 - Analyse sur critères secondaires manquant de puissance
 - Mortalité retardée non prise en compte

Intérêt de vacciner les soignants pour protéger les patients: autres études (2)

- Ahmed F, & al. *Effect of Influenza Vaccination of Health Care Personnel on Morbidity and Mortality among Patients: Systematic Review and Grading of Evidence. Clin Infect Dis 2013:*
 - 4 essais randomisés: association entre vaccination du personnel et **baisse de la mortalité toute cause et baisse des syndromes grippaux** chez les résidents
 - 4 études observationnelles: la vaccination du personnel était associée à une baisse des syndromes grippaux et des cas de grippe confirmée chez les résidents. **Mais biais**
- Dolan GP, & al. *Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. Emerg Infect Dis 2012 :* **pour tous les critères considérés, la direction de l'effet allait toujours dans le sens d'un probable effet de la vaccination du personnel sur les patients.**

RESEARCH ARTICLE

Influenza Vaccination of Healthcare Workers: Critical Analysis of the Evidence for Patient Benefit Underpinning Policies of Enforcement

Gaston De Serres^{1,2☯*}, Danuta M. Skowronski^{3,4☯}, Brian J. Ward⁵, Michael Gardam⁶, Camille Lemieux⁶, Annalee Yassi⁴, David M. Patrick^{3,4}, Mel Krajden^{3,4}, Mark Loeb⁷, Peter Collignon^{8,9}, Fabrice Carrat^{10,11,12}

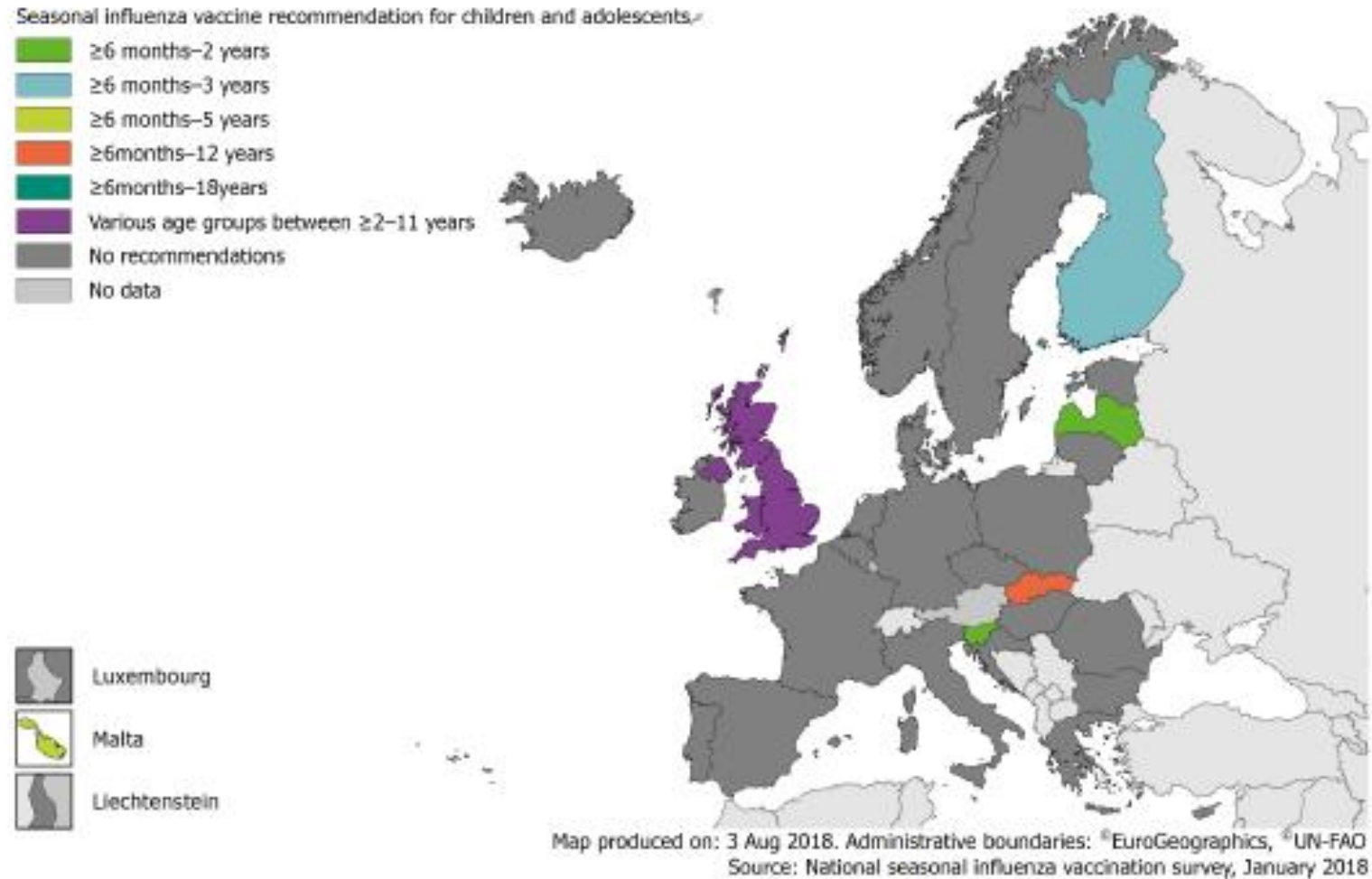
Les études majorent les risques liés à la transmission de la grippe de soignant à soigné et les bénéfices de la vaccination des soignants (le nombre de PS à vacciner pour éviter potentiellement un décès de patient serait de 6 000 à 32 000)

Les données scientifiques ne soutiennent pas sur le plan éthique la mise en place d'une vaccination obligatoire des PS contre la grippe, mais ne réfutent pas les approches de vaccination volontaire ou d'attitudes protectives telles que rester chez soi ou porter un masque à la phase aiguë de la maladie

Faut - il faire évoluer les recommandations?

- Poids de la grippe chez l'enfant significatif
- Rôle dans la propagation de la maladie
- Les nourrissons < 1 an sont les plus à risque, notamment ceux < 6mois avec mortalité significative

Map 3. Member States recommending seasonal influenza vaccine for children and adolescents, 2017–2018 influenza season



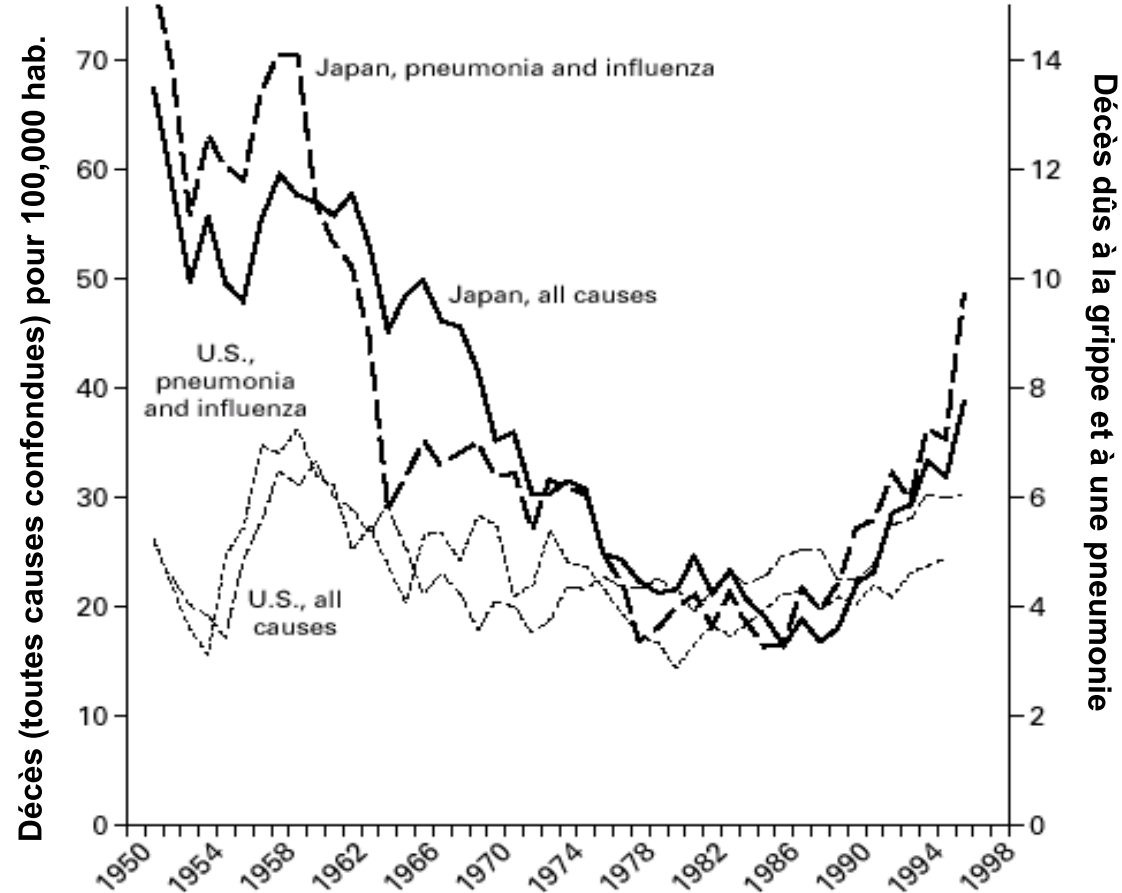
In Cyprus, no recommendation.

UK recommendations for vaccination age: England ≥2-7 years; Northern Ireland and Scotland 2-11 years; Wales 2-8 years.

Expérience Japonaise: vaccination des enfants et mortalité

Reichert et al, NEJM 2001

La vaccination des enfants japonais d'âge scolaire (1962-87) a **épargné 37 000 à 49 000 décès d'adultes/an** (1/420 enfants vaccinés)



Étude entachée de nombreux biais (*Jordan R & al Vaccine 2006; 24: 1047-62*)

Acceptabilité?

- Vacciner les enfants pour protéger les adultes: message acceptable?
 - Pour une vaccination nécessitant une injection annuelle
 - Alors que la grippe de l'enfant est le plus souvent une maladie bénigne
- **Le vaccin vivant nasal atténué peut-il améliorer l'acceptabilité?** Etude française récente parents d'enfants ayant reçu (selon les années) le vaccin inactivé ou le vaccin Fluenz: 81% ont préféré Fluenz [Marien A-G, et al. Parental acceptance of an intranasal vaccine: Example of influenza vaccine. Archives de Pédiatrie (2019)]. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.11.002>

Le programme anglais

- Mis en place en 2013- 2014
- Objectif final: vacciner tous les enfants sains de 2 à 16 ans avec 1 seule dose de vaccin grippal vivant nasal
- Objectif:
 - Protection individuelle
 - Immunité de groupe pour la protection des populations vulnérables
- Etapes
 - 2013- 14: Enfants de 2 et 3 ans. Vaccin trivalent
 - 2015- 16: tous les enfants de 2 à 6 ans et zones pilotes pour vaccination des 7-11 ans en milieu scolaire
- Actuellement: vaccination (vaccin vivant inactivé)
 - 2-3 ans au cabinet du médecin
 - Écoliers jusqu'à 11 ans inclus à l'école
 - 12- 17 ans avec comorbidités au cabinet du médecin

Impact de la vaccination des enfants UK

- Evaluation de l'impact sur les saisons grippales 2013- 2014 à 2018-2019 (Kassianos G, & al. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: a review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine* 2020;38(36):5747-58.):
- La CV a progressé de 30% à 80,5%
- L'impact a été positif dans toutes les tranches d'âge de la population
 - Protection directe des enfants de 5 à 10 ans (consultation soins primaires 94%, consultations urgence 74%, hospitalisation pour grippe 93%)
 - Protection directe de enfants < 5 ans: consultation chez MG pour syndrome grippal: 86%
 - Protection indirecte des personnes > 17 ans: consultation MG pour SG: 59%, positivité des prélèvements respiratoires: 48%
 - Protection indirecte des personnes de 50 à 70 ans: consultation chez MG pour SG de 3,4/ 100 000 dans les sites pilotes vs 17,4/ 100 000 dans les sites non pilotes

En conclusion (1)

- La vaccination contre la grippe est difficile du fait d'une perception:
 - D'une maladie bénigne (partiellement vrai)
 - D'une efficacité limitée (vrai)
 - D'un risque d'effets secondaires (faux)
- Les vaccins grippaux sont d'une efficacité limitée, notamment chez les personnes âgées: **il est nécessaire de mettre au point des vaccins plus efficaces**

En conclusion (2)

- Les vaccins grippaux ont été mal évalués: **des études d'efficacité devront être conduites pour les nouveaux vaccins**
- Des stratégies alternatives ou complémentaires sont envisageables (vaccination des enfants): **les résultats de l'expérience anglaise permettent d'aller dans ce sens**
- **La valeur ajoutée d'efficacité du vaccin vivant atténué n'est probablement pas aussi importante qu'espérée mais est probablement importante en matière d'acceptabilité**